

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE VETERINÀRIA

**ESTUDI ONTOGÈNIC DE LA CINÈTICA
DE LA TEOFIL·LINA
A GOSSOS BEAGLE**



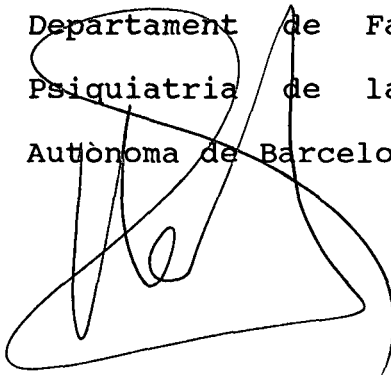
Facultat de Veterinària

Data	7.1.93
Entreda núm.	56
Sortida núm.	

**JORDI ALBEROLA I DOMINGO
BARCELONA, A GENER DE 1993**

Memòria presentada per Jordi
Alberola i Domingo per a optar al
grau de Doctor en Veterinària.

Aquest treball ha estat dirigit per
la Doctora Na Margarida Arboix i
Arzo, de la Unitat de Farmacologia
i Toxicologia Veterinària del
Departament de Farmacologia i
Psiquiatria de la Universitat
Autònoma de Barcelona.



A la Carme.

INDEX

AGRAÏMENTS	8
SÍMBOLS I ABREVIACIONS	10
1. INTRODUCCIÓ	12
1.1. AL·LOMETRIA, DESENVOLUPAMENT I FARMACOLOGIA .	14
1.1.1. COMPARACIONS, DIFERÈNCIES I AL·LOMETRIA	14
1.1.2. CREIXEMENT I DESENVOLUPAMENT	17
1.1.2.1. Canvis anatòmics	17
1.1.2.2. Canvis fisiològics	37
1.1.2.3. Canvis metabòlics	44
1.1.3. AL·LOMETRIA I FARMACOCINÈTICA	48
1.2. LA TEOFIL·LINA	53
1.2.1. GENERALITATS	53
1.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA	54
1.2.3. EFECTES FARMACOLÒGICS	55
1.2.4. MECANISME D'ACCIÓ	57
1.2.5. FARMACOCINÈTICA	58
1.2.5.1. Generalitats	58
1.2.5.2. Diferències interespecífiques .	60
1.2.5.3. Diferències degudes a l'edat . .	61
1.2.5.4. Diferències interindividuals . .	65
1.2.6. UTILITZACIÓ TERAPÈUTICA	66
1.2.7. TOXICOLOGIA	66
2. MATERIAL I MÈTODES	69

2.1. MATERIAL	71
2.1.1. ANIMALS	71
2.1.1.1. Característiques generals de la raça	
<i>Beagle</i>	71
2.1.1.2. Manteniment	72
2.1.1.3. Característiques dels animals	
emprats	74
2.1.2. EQUIPAMENT	75
2.1.3. PRODUCTES	76
2.2. MÈTODES	78
2.2.1. PROTOCOL EXPERIMENTAL	78
2.2.2. TÈCNiques ANALÍTIQUES	79
2.2.2.1. Extracció de teofil·lina a partir del	
plasma	79
2.2.2.2. Determinació de la concentració de	
teofil·lina	80
2.3. ANÀLISI DELS RESULTATS	81
2.3.1. MODEL FARMACOCINÈTIC	81
2.3.2. ANÀLISI DE LES DADES	82
2.3.2.1. Càlcul dels paràmetres	
farmacocinètics	83
2.3.2.2 Anàlisi estadística	84
2.3.4. EQUACIONS AL·LOMÈTRIQUES	85
3. RESULTATS	87
3.1. NIVELLS PLASMÀTICS DE TEOFIL·LINA A LES DIFERENTS	
EDATS	89

3.2. PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS A LES DIFERENTS EDATS	110
3.3. EVOLUCIÓ DELS PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS AL LLARG DEL DESENVOLUPAMENT	133
3.4. EQUACIONS AL·LOMÈTRIQUES	155
4. DISCUSSIÓ	163
5. CONCLUSIONS	176
6. BIBLIOGRAFIA	181

AGRAÏMENTS

Tot i que determinats autors consideren de mal gust agrair al director de la tesi el seu ajut, doncs no fan res més que complir amb la seva obligació (Eco, 1977), em trobo en l'agradable situació d'haver d'agrair a la Dra. Margarida Arboix no només la seva direcció, si no també la seva confiança i amistat, sense les quals la realització d'aquest treball no hauria estat possible.

A la Dra. Anna Puigdemont pels seus consells continuats en temes d'al·lometria.

A Iolanda Pérez per la seva inestimable i absoluta dedicació a aquest estudi, sovint en detriment del seu propi treball.

A Francisco Pérez pel seu desinteressat ajut, doncs malgrat no formar part aleshores de la mateixa Unitat la seva disponibilitat i dedicació han estat peces clau i insubstituïbles.

A Elisabet Cusidó per la seva col·laboració en la recollida mostres.

També als companys de la Unitat de Farmacologia i Toxicologia Veterinària, doncs tots ells en una fase o altre han estat una valuosa ajuda.

Finalment als Laboratorios J. Uriach y Cia., S. A. per la cessió de gossos, i a les persones de l'estabulari de la Universitat Autònoma de Barcelona per prendre cura dels mateixos durant una temporada.

SÍMOLS I ABREVIACIONS

Als resultats s'han utilitzat les unitats i els seus símbols corresponents definits pel Sistema Internacional d'Unitats (BIPM, 1991).

Pel que fa als termes farmacocinètics, s'ha seguit la nomenclatura proposada per Rowland and Tucker (1980).

1. INTRODUCCIÓ

Igualment que tots els joves em vaig
proposar d'ésser un geni, afortunadament
però el riure intervingué.

Clea, LAWRENCE DURRELL

1.1. AL·LOMETRIA, DESENVOLUPAMENT I FARMACOLOGIA

1.1.1. COMPARACIONS, DIFERÈNCIES I AL·LOMETRIA

La comparació sota diferents perspectives de les similituds de les formes naturals ha estat molt profitosa per a les nomenades ciències naturals, establint de fet els fonaments de les modernes biologia i geologia, i contribuint de manera destacada als avenços de la ciència en general.

Històricament cal destacar en aquest sentit Carl Linné (1707-1778), que amb el seu *Systema Naturae* va classificar les formes vives d'acord a les seves semblances. Georges-Louis Leclerc, Comte de Buffon (1707-1788), que va descriure i intentar explicar el món en la seva *Histoire Naturelle, Générale et Particulaire*, i que ja s'en va adonar que les similituds entre les formes vives significaven quelcom més que simples coincidències. James Hutton (1728-1799), que va formular el principi de l'uniformitarisme donant així un marc temporal adequat a les comparacions entre els diferents éssers vius. Jean-Baptiste-Pierre-Antoine de Monet, Cavaller de Lamarck (1744-1829), que va ser el primer en enunciar una teoria de l'evolució raonada a partir de les comparacions entre diferents organismes. Georges-Léopold-Chrétien-Frédéric-Dagobert, Baró de Cuvier (1769-1832), que va ser el

fundador de l'anatomia comparada i de la paleontologia. I Charles Darwin (1809-1882) amb *On the Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* i Alfred Russel Wallace amb *On the Law that has Regulated the Introduction of New Species* que en veure les similituds que hi havia entre espècies properes van formular la teoria acceptada sobre l'origen de les espècies (Edey and Johanson, 1989).

La comparació de diferències també pot proporcionar claus per a entendre la natura. Malgrat que a nivell científic no se li ha dedicat gaire atenció fins a aquest segle, a nivell popular les conseqüències que es deriven de les diferències en la grandària semblen particularment atractives, i així aquest és un tema en certa manera recurrent de novel·les i guions cinematogràfics. Una de les formulacions més conegudes d'aquest tipus de problema dins d'una mateixa espècie és, possiblement, el càlcul que va haver de fer l'emperador dels lil·liputencs a propòsit de la ració diària que calia donar a En Gulliver durant l'estada a Lil·liput. L'emperador va arribar a la conclusió de que calien 1728 racions de lil·liputenc per tal de complir els requeriments nutritius de l'home "muntanya" (Swift, 1726). El mateix problema, però en la seva versió interespecífica, el podem trobar ben presentat a la pel·lícula de l'any 1956 *The incredible shrinking man*, de Jack Arnold, on el seu protagonista havia de patir la incomoditat que representa enfrontar-se, en una escala diferent a la que hom està acostumat, a un gat, a una

aranya, o la caiguda d'una partícula de pols.

Al món real, les diferències de mida o de funcionalitat també són prou importants. A les disciplines nomenades tècniques el càlcul de les estructures està directament relacionat amb la grandària, el disseny, o els materials que hom pot emprar, i en funció d'això es prenen les decisions. En el camp biològic el problema es presenta a la inversa, doncs ens trobem amb les estructures ja construïdes, en forma d'insecte, de mamífer o de conífera, i es inevitable que sorgeixi la pregunta del com i perquè poden existir construccions tant diferents i igualment funcionals dins del seu entorn.

L'al·lometria és la ciència que estudia el creixement diferencial dels òrgans o parts d'un cos, i permet demostrar com un petit canvi en el creixement relatiu d'un òrgan pot resultar en una reestructuració de la resta de l'organisme (Alberch, 1981). Altrament, també es pot definir com la falta relació lineal entre diverses mesures preses en un mateix organisme durant el curs del seu creixement, i per extensió, en individus de diferent mida de la mateixa espècie (Margalef, 1977). Un cas típic d'al·lometria i de les seves conseqüències és el cervell humà, on canvis al·lomètrics durant el desenvolupament embrionari porten a una estructuració social i evolució cultural diferent a la dels altres primats (Gould, 1975).

El primer estudi al·lomètric publicat es deu a Galileo Galilei (1637). En aquest estudi s'argumenta sobre la mida

i la resistència que haurien de tenir els ossos dels mamífers més grans. Si es considerava que la mida i la resistència dels ossos de l'esquelet haurien de ser proporcionals a la massa corporal de l'animal, aleshores l'esquelet hauria de ser el 10% del pes corporal. Això no es compleix, i en el cas de l'elefant els ossos representen el 25% del pes total. Tot i així, malgrat l'increment en el pes dels ossos, sembla just en dimensions si es consideren les forces màximes que cal suportar en les acceleracions i desacceleracions, i no és suficient per suportar salts des d'alçades mitjanes que provocarien el col·lapsament de l'esquelet per trencament ossi.

1.1.2. CREIXEMENT I DESENVOLUPAMENT

1.1.2.1. Canvis anatòmics

No hi han gaires estudis sobre el desenvolupament del gos, especialment dels períodes prenatal i perinatal, si comparem amb el coneixement que s'en te d'altres espècies. Els estudis més representatius són els de Andersen and Wooten (1959), Jackson and Cappiello (1964), Andersen and Goldman (1970), i Mosier (1981).

La corba de creixement per a mascles de la raça *Beagle* (Figura 1) és típica de la major part de carnívors, amb una part ràpida al començament que acaba en el moment en que s'assoleix la pubertat (Andersen, 1970).

En termes generals el pes dels òrgans del gos incrementa a mesura que augmenta l'edat i consegüentment el pes corporal total, amb la possible excepció del timus. Malgrat que les femelles de *Beagle* són normalment més petites que els mascles, no s'han observat diferències en el patró de creixement dels òrgans. Són d'especial interès els canvis que es produeixen durant el primer any de vida (Andersen and Goldman, 1970).

El pes del fetge del gos augmenta des del moment del naixement fins a assolir un pic entre els 2 i els 3 mesos d'edat, moment en el qual representa aproximadament un 7% del pes corporal. En l'adult aquest òrgan representa cap a un 4% del pes corporal, i en termes absoluts oscil·la entre 250 g i 450 g (Figura 2). En una representació doble logarítmica dels pesos del fetge i del total corporal, s'observa una regressió que indica un pes relatiu lleugerament inferior del fetge en els animals més grans (Figura 3).

A l'home, les autòpsies demostren que el pes del fetge augmenta fins a arribar als voltants dels 20 anys, a partir d'aleshores es va tornant progressivament més petit fins que als 80 anys pot haver disminuït entre un 18% i un 25% (Boyd, 1933; Calloway et al., 1965). Estudis amb ultrasons també indiquen que el volum del fetge humà disminueix entre un 17% i un 32% entre la tercera i la desena dècada (Wynne et al., 1989). Els nombrosos estudis realitzats per

relacionar el volum hepàtic amb la *clearance*, especialment a gent gran, suggereixen que un volum reduït hi pot influir, encara que l'activitat metabòlica és potser un factor tant o més important (Durnas et al., 1990).

El pes relatiu dels ronyons al naixement es d'aproximadament l'1,5% del pes corporal. Cap als 5 mesos, però, representen un 0,5% del pes corporal (Figura 4). El pes absolut es correlaciona bé amb el pes corporal, amb un rang comprès entre 40 g i 60 g a l'adult (Figura 5).

Existeix una estreta relació entre el pes del cor i el del gos (Figura 6). S'observa un molt bon ajust lineal que indica que el cor pesa 7,3 g/kg de pes corporal (Figura 7). En l'adult s'obté una mitjana de 81 ± 15 g.

Al naixement el cervell representa aproximadament un 3,5% del pes corporal del cadell (Figura 8). Als 3 mesos aquest òrgan ja és relativament constant, representant entre el 0,5% i l'1,0% del pes corporal, i que en termes absoluts va de 60 g a 80 g (72 ± 6 g). Les dades semblen suggerir que el volum de la volta craniana es situa entre 70 cm^3 i 100 cm^3 si hom assumeix una densitat del cervell d'aproximadament 0,8 (Figura 9).

Els pulmons varien molt d'un gos a un altre durant el creixement. En l'adult representen aproximadament l'1% del pes corporal, en termes absoluts 82 ± 17 g (Figura 10). Una

representació doble logarítmica del pes dels pulmons i del pes corporal total indica que mantenen una estreta relació entre ells, malgrat les variacions en el pes absolut (Figura 11).

El teixit muscular representa la massa més important del cos del gos. Canvia lleugerament durant el desenvolupament, passant d'un 35% del pes corporal al cadell a un 54% del pes corporal a l'adult (Figura 12). En una representació doble logarítmica s'observa una correlació positiva entre el pes de la massa muscular i el pes corporal (Figura 13).

La pell en el nounat representa aproximadament un terç més que en el cadell deslletat, passant d'un 25% a un 16% del pes corporal al moment del deslletament (Figura 14). Hi ha una correlació positiva amb el pes corporal (Figura 15).

El teixit adipós augmenta amb l'edat des d'un 2% o 3% fins a un 18% en la majoria de mamífers adults.

Per als altres òrgans que tenen una implicació menys directe amb el metabolisme dels fàrmacs i amb les comparacions al·lomètriques interespecífiques, hom ha publicat per al gos els resultats que es comenten a continuació. La melsa varia molt durant el creixement oscil·lant als voltants del 0,9% del pes corporal fins als 6 mesos d'edat; en l'adult representa del 0,2% al 0,4% del pes corporal, i en termes absoluts 27 ± 5 g. Les glàndules

adrenals segueixen bastant be l'augment del pes corporal. La tiroides i la paratiroides també segueixen l'augment del pes corporal. El pàncreas, a diferència d'altres òrgans no es correlaciona be ni amb el pes ni amb l'edat del gos. El timus augmenta de pes entre el naixement i els 3 mesos d'edat, per a disminuir a partir d'aquest moment (Andersen and Goldman, 1970).

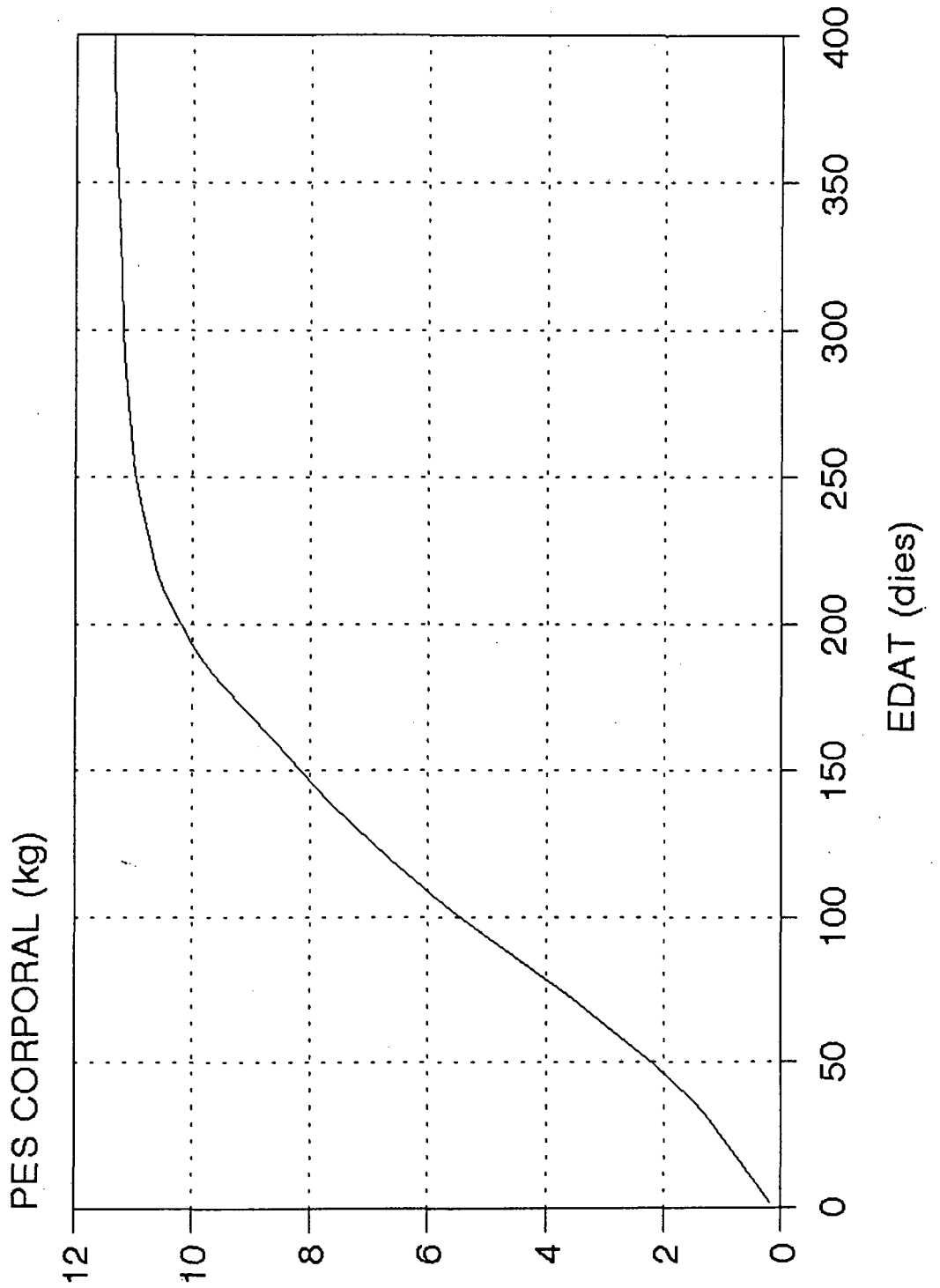


Figura 1 Corba de creixement del *Beagle* mascle

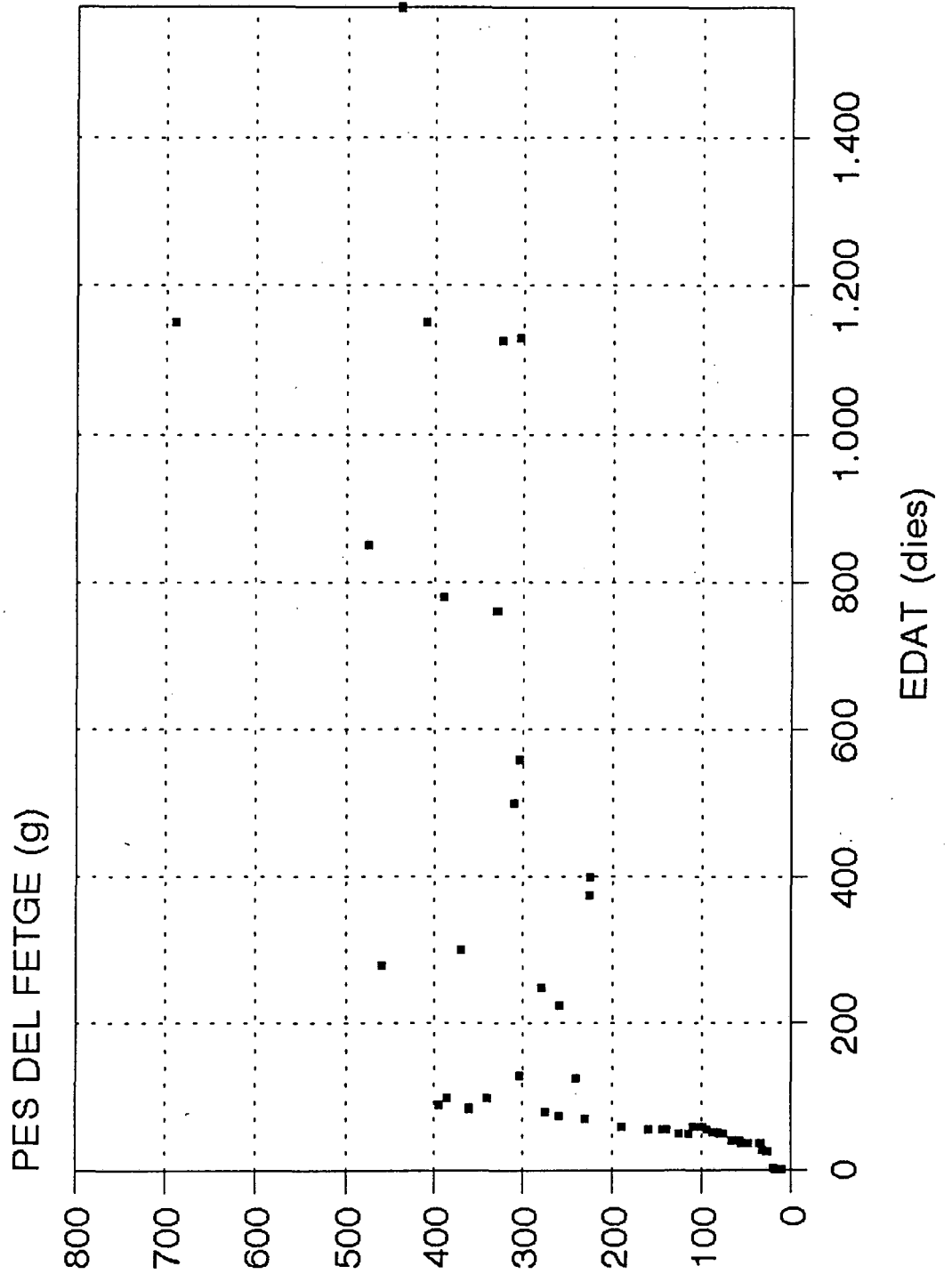


Figura 2 Canvi en el pes del fetge en relació a l'edat a gossos de raça Beagle (Andersen and Goldman, 1970)

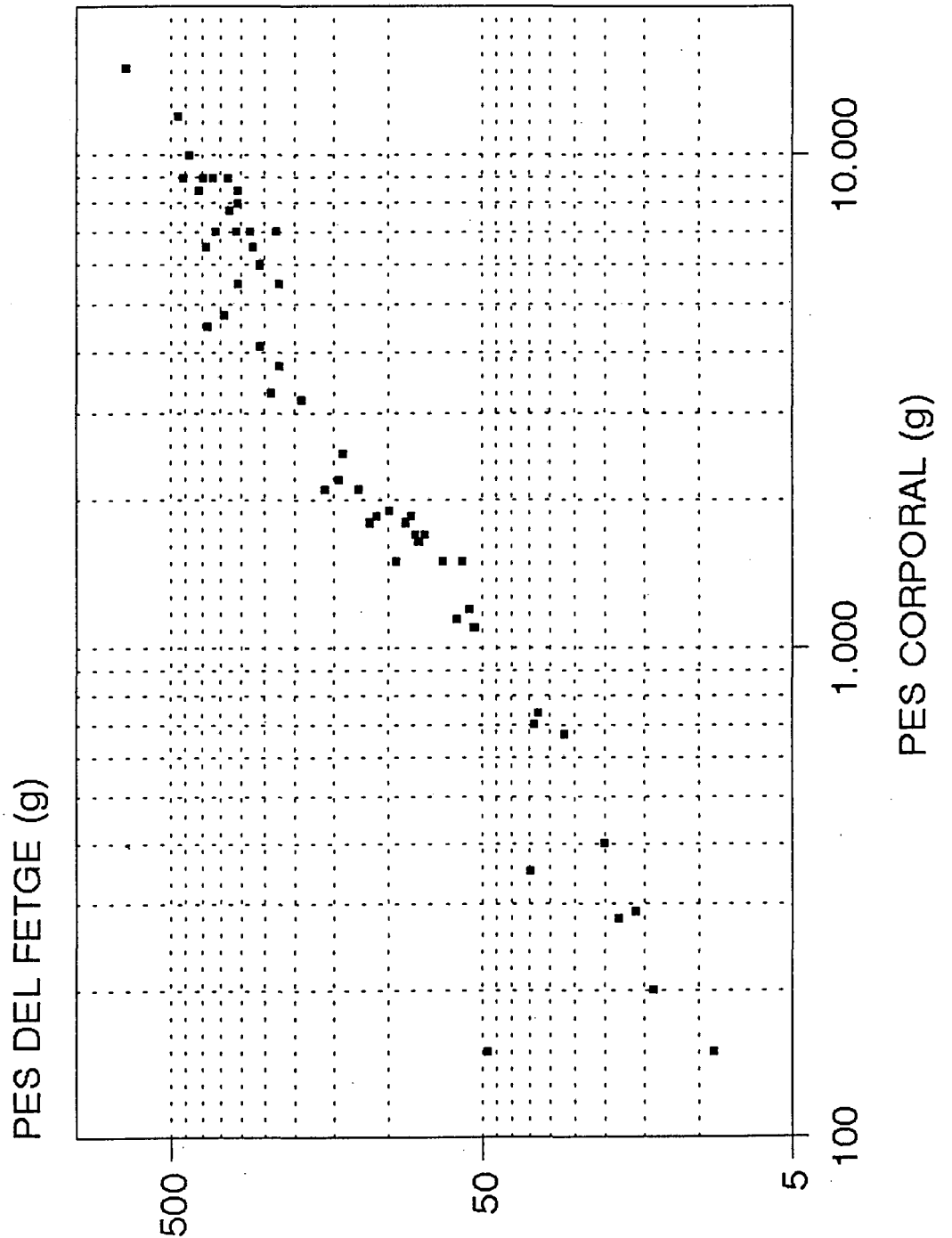


Figura 3 Canvi en el pes del fetge en relació al pes corporal a gossos de raça Beagle (Andersen and Goldman, 1970)

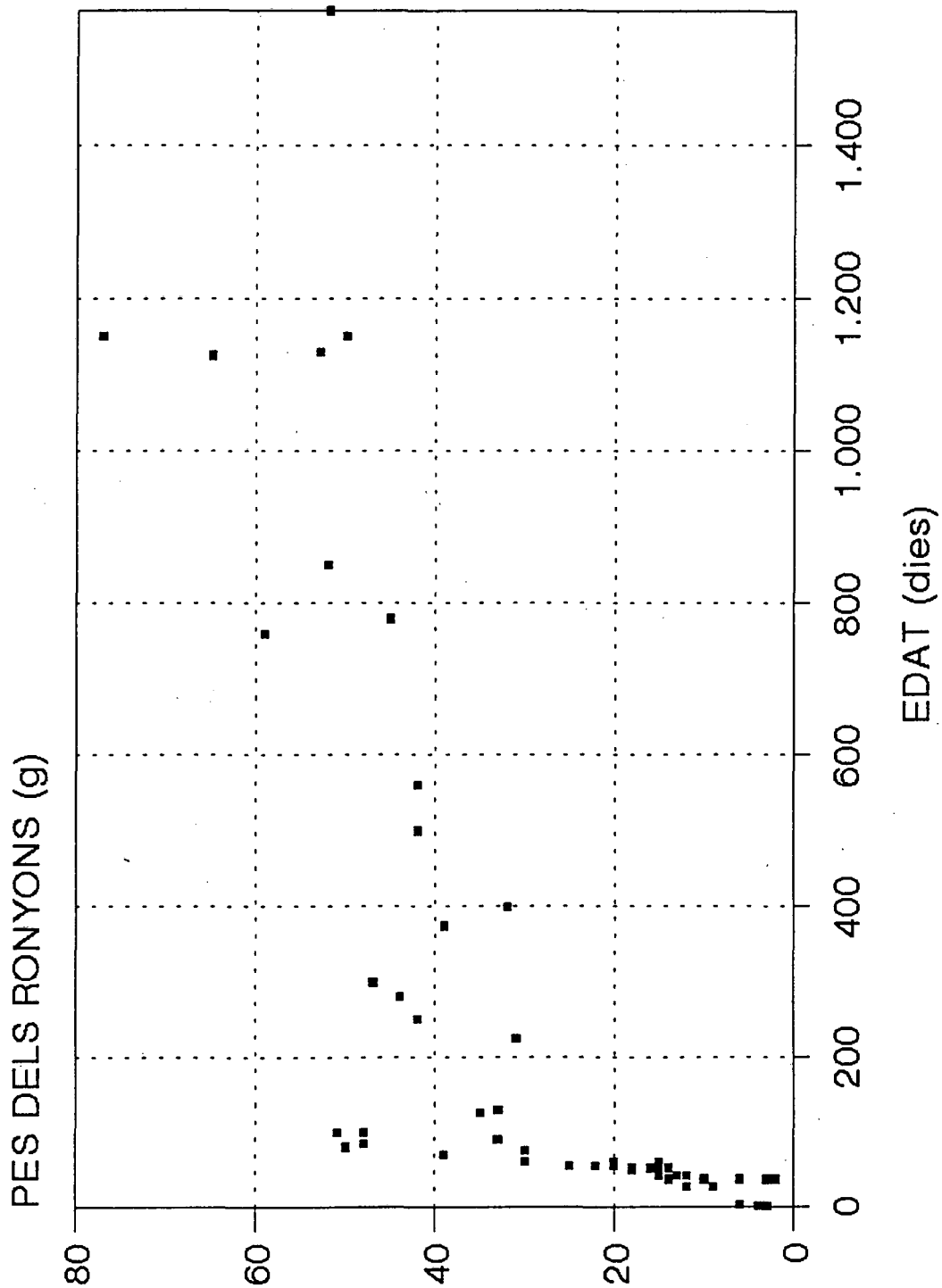


Figura 4 Canvi en el pes dels ronyons en relació a l'edat a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

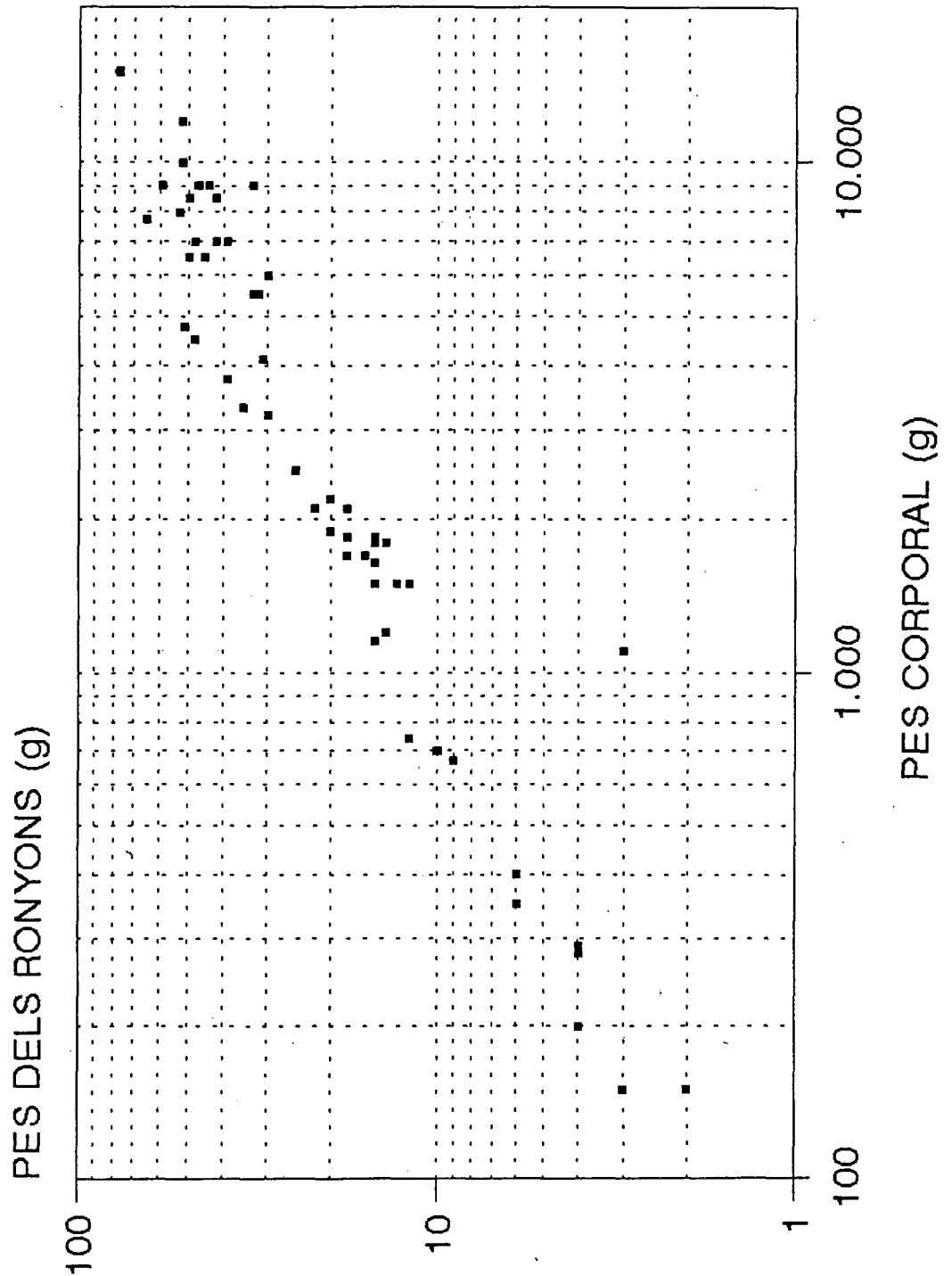


Figura 5 Canvi en el pes dels ronyons en relació al pes corporal gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

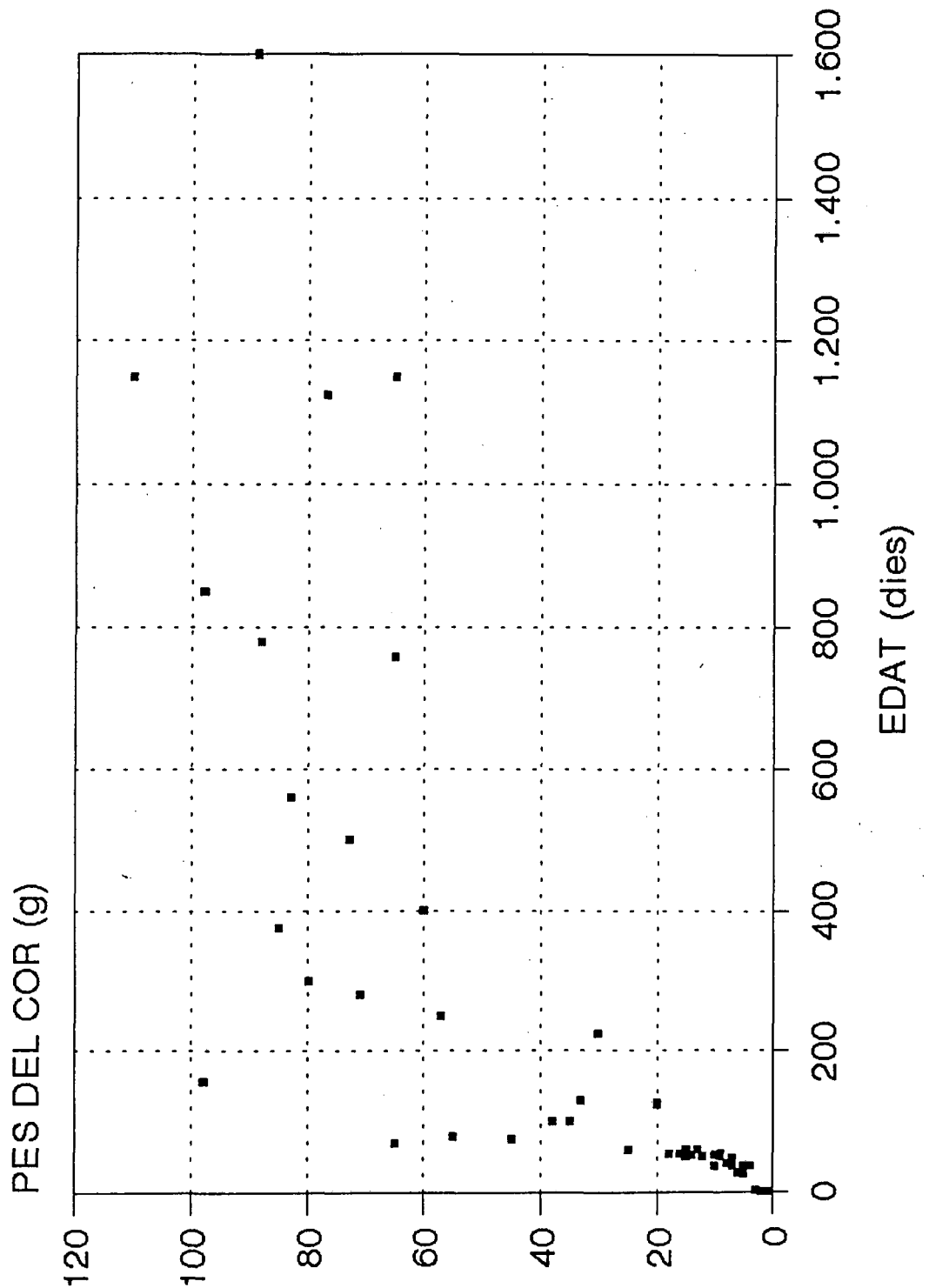


Figura 6 Canvi en el pes del cor en relació a l'edat a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

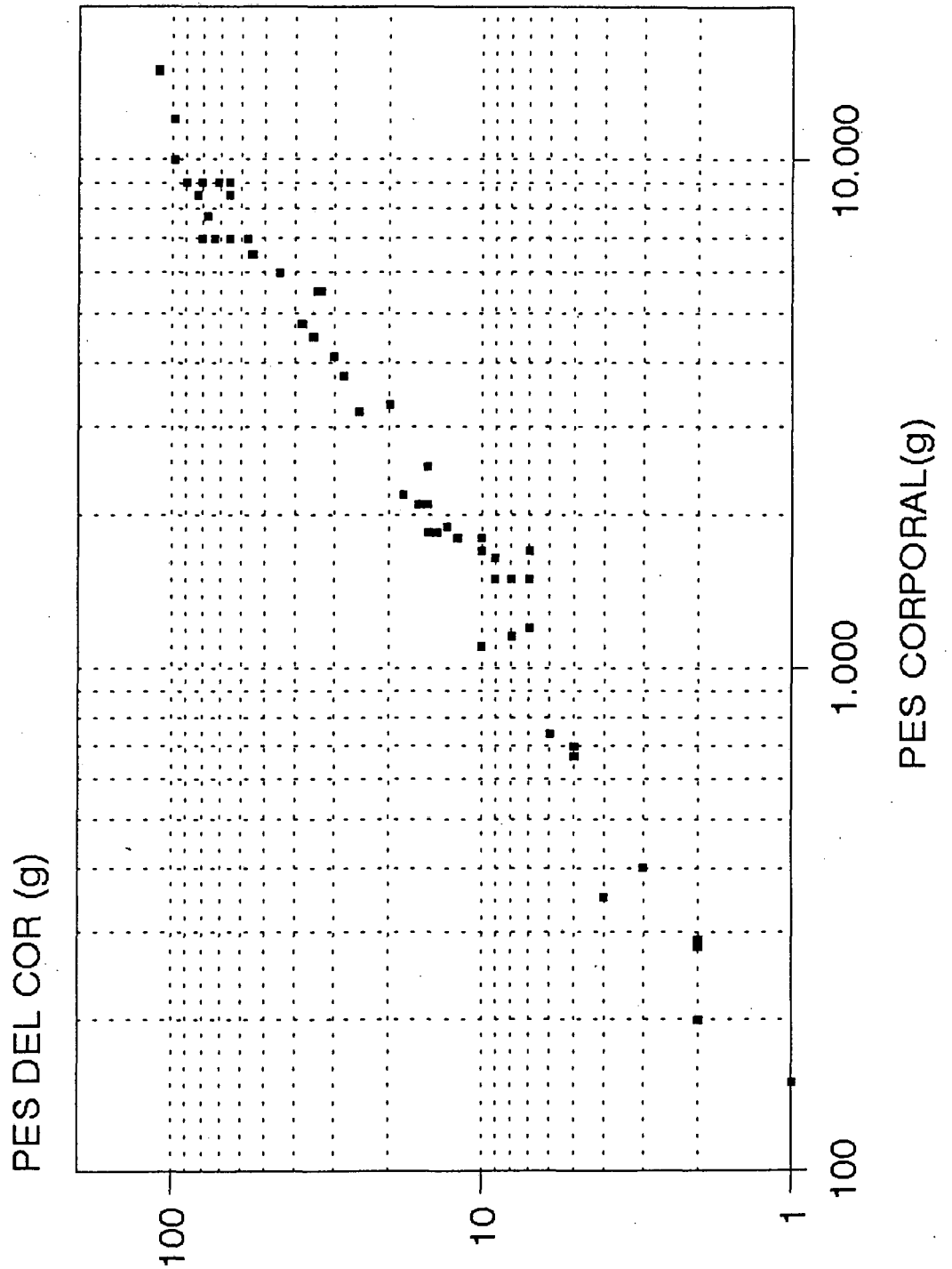


Figura 7 Canvi en el pes del cor en relació al pes corporal a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

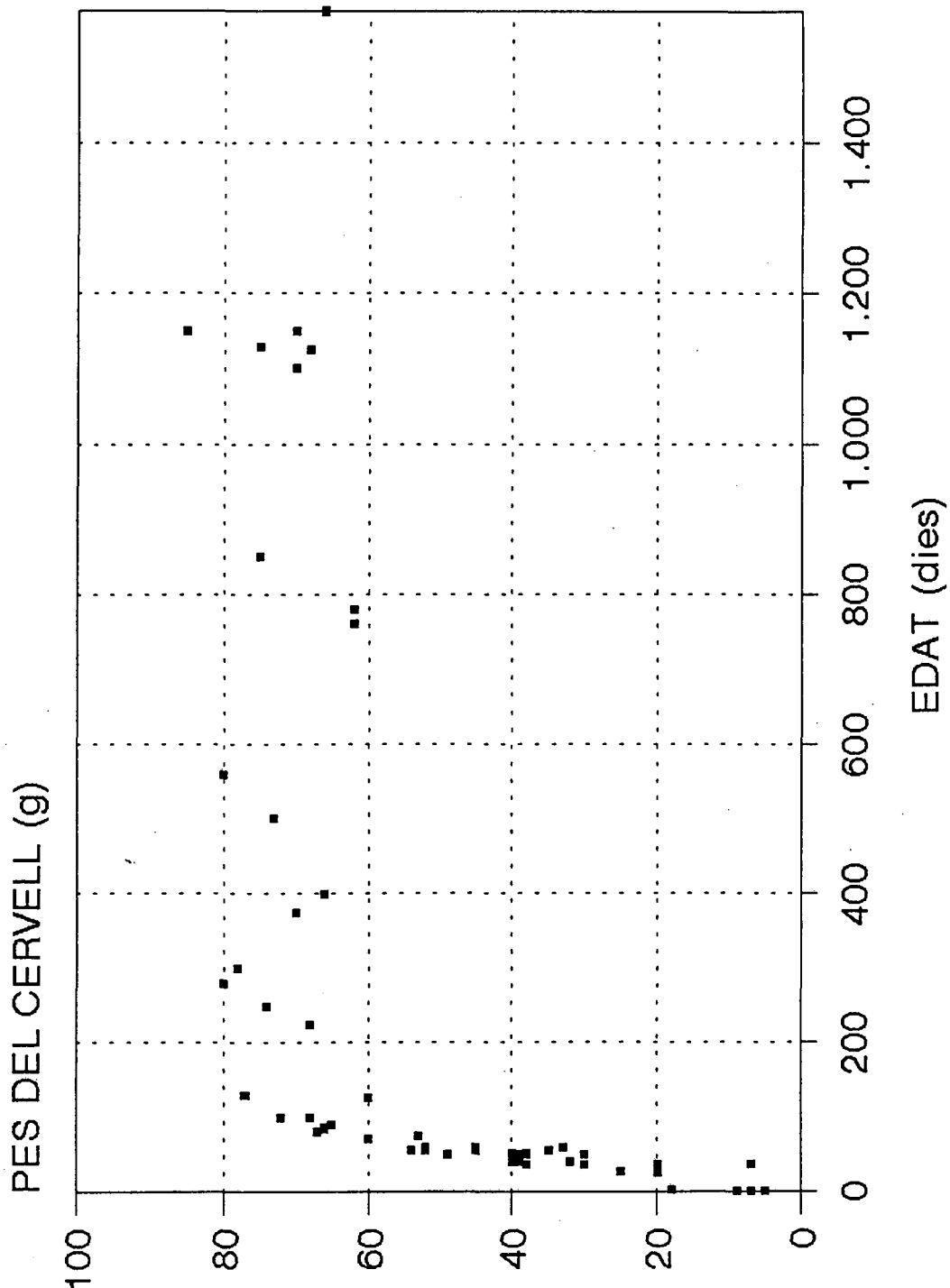


Figura 8 Canvi en el pes del cervell en relació a l'edat a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

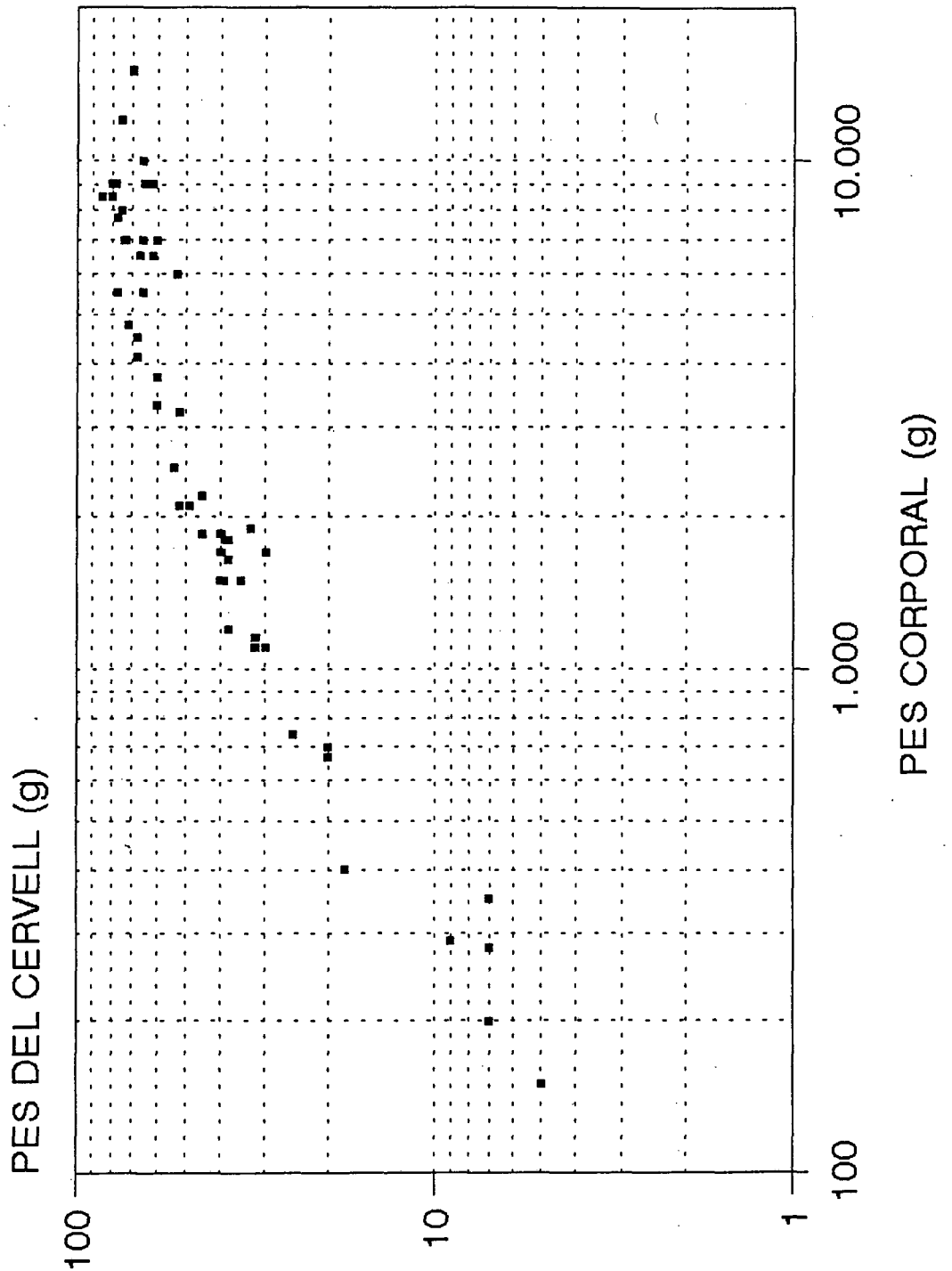


Figura 9 Canvi en el pes del cervell en relació al pes corporal a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

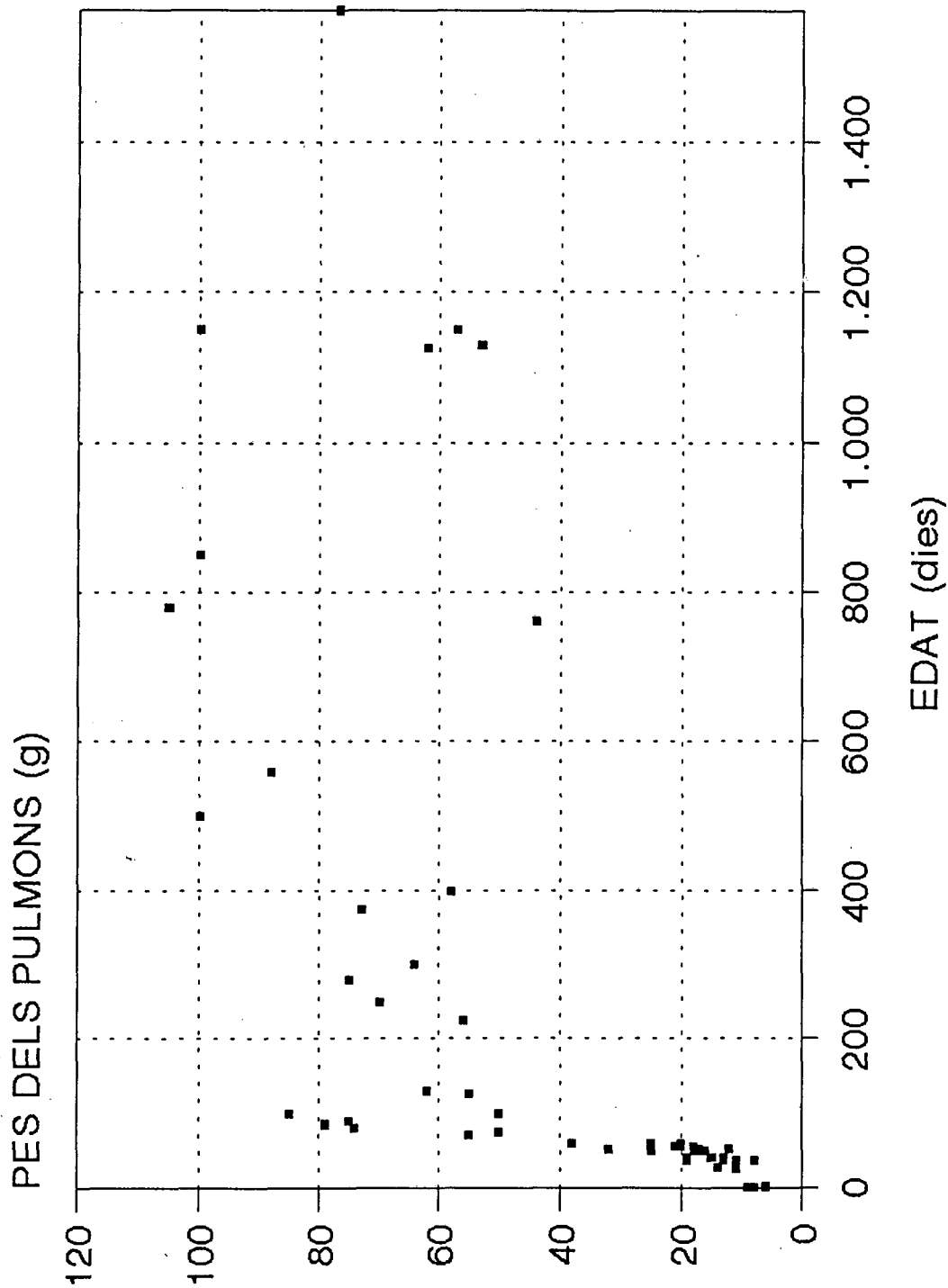


Figura 10 Canvi en el pes dels pulmons en relació a l'edat a gossos de raça Beagle (Andersen and Goldman, 1970)

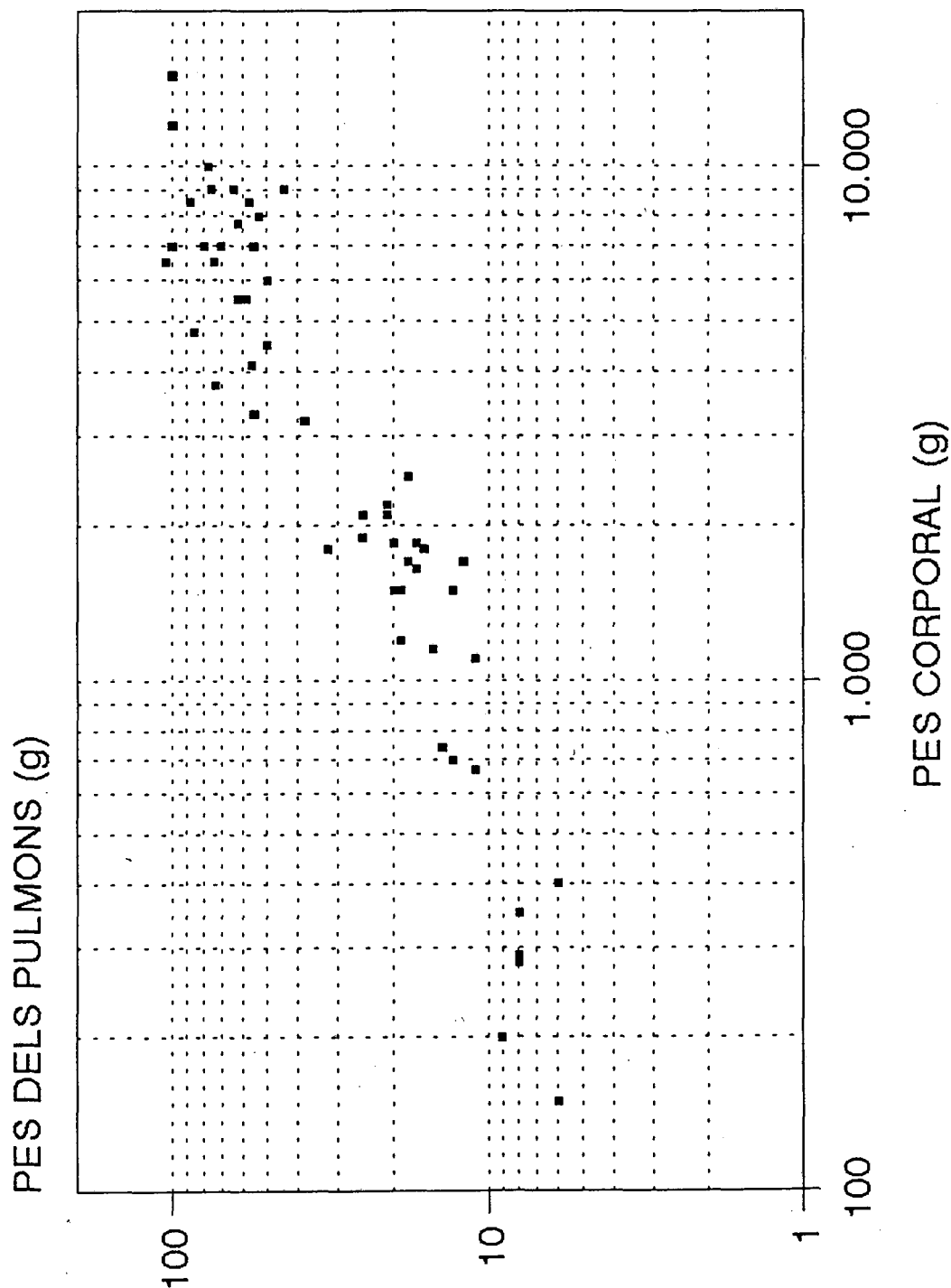


Figura 11 Canvi en el pes dels pulmons en relació al pes corporal a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

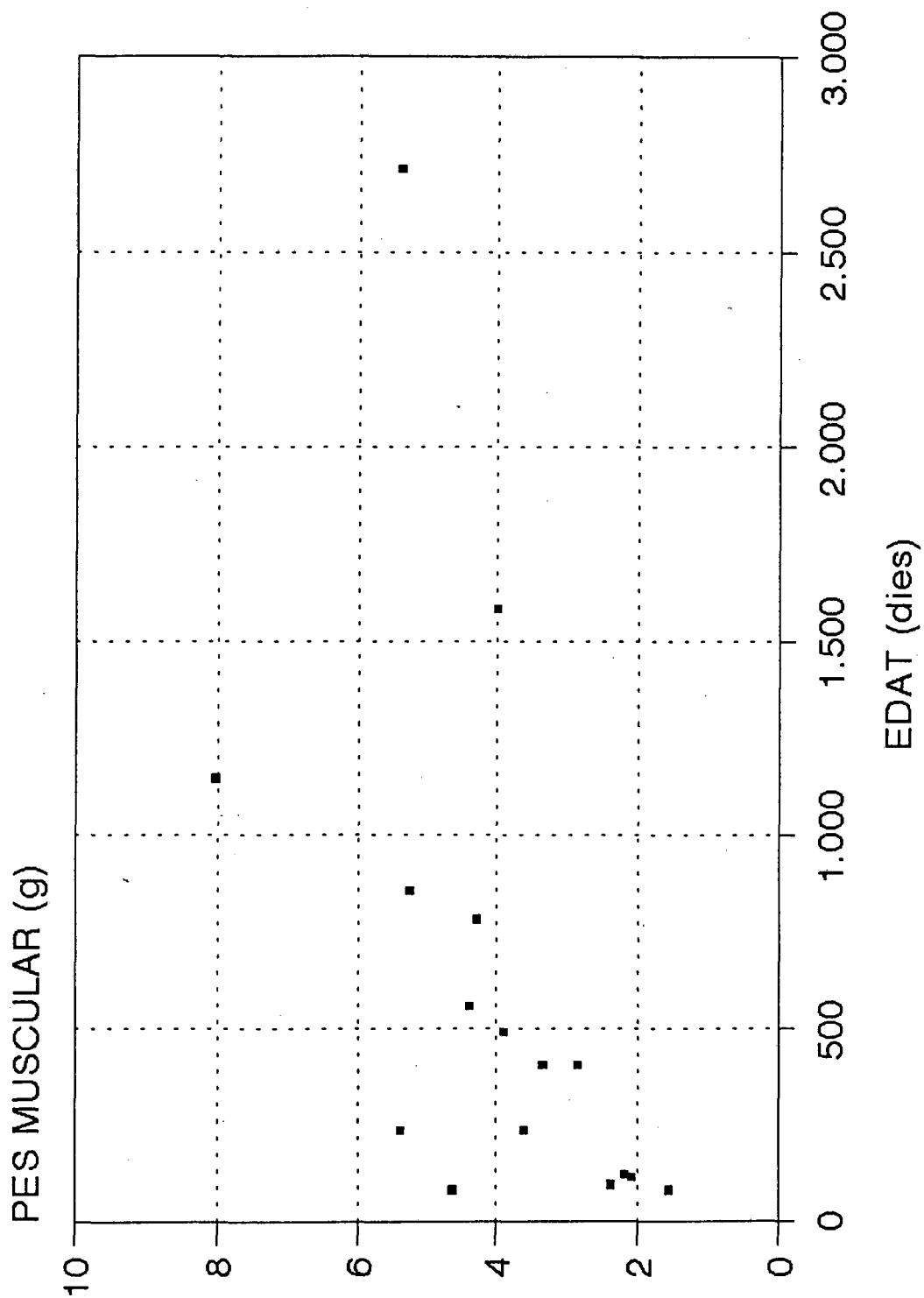


Figura 12 Canvi en el pes muscular en relació a l'edat a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

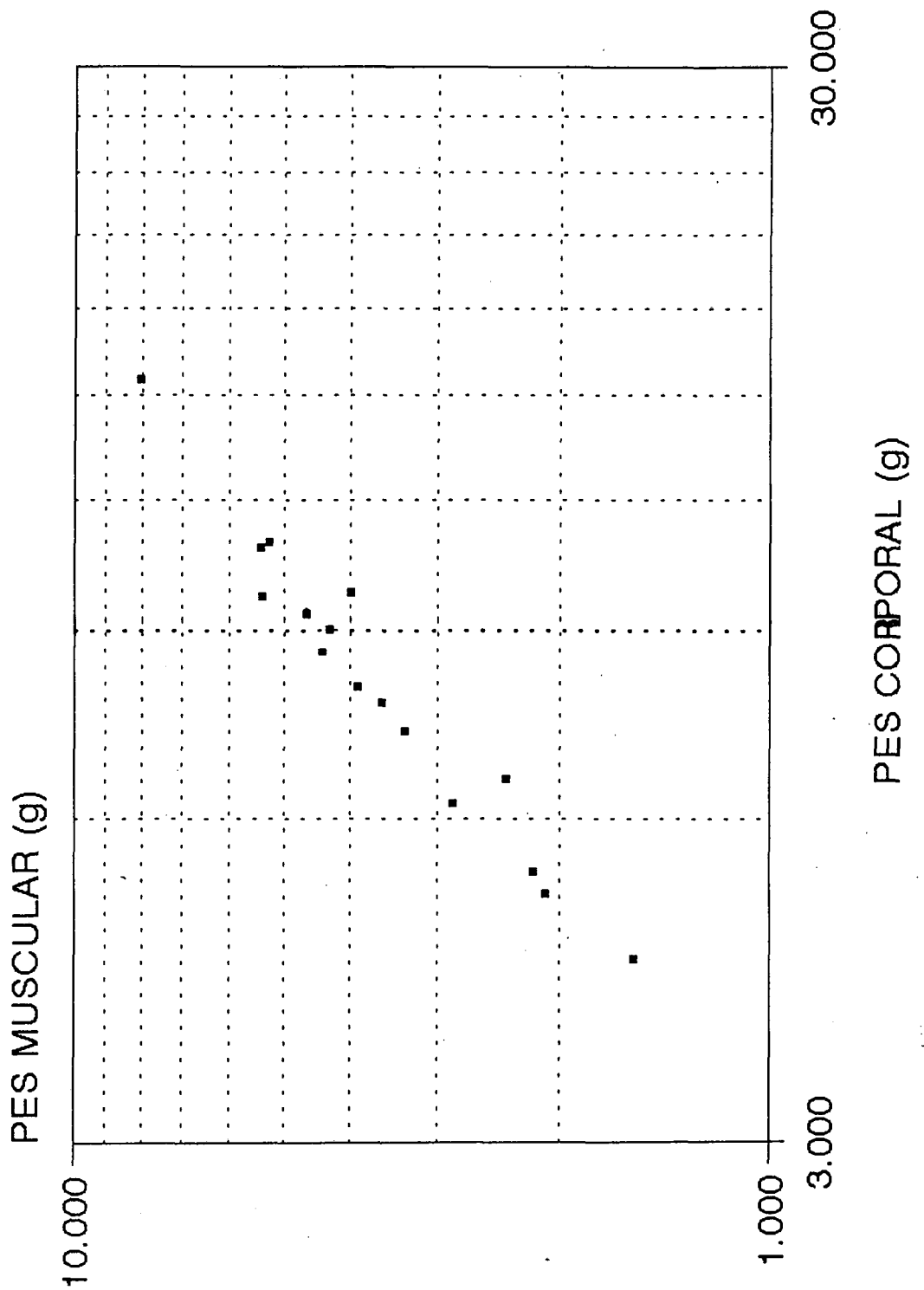


Figura 13 Canvi en el pes muscular en relació al pes corporal a gossos de raça Beagle (Andersen and Goldman, 1970)

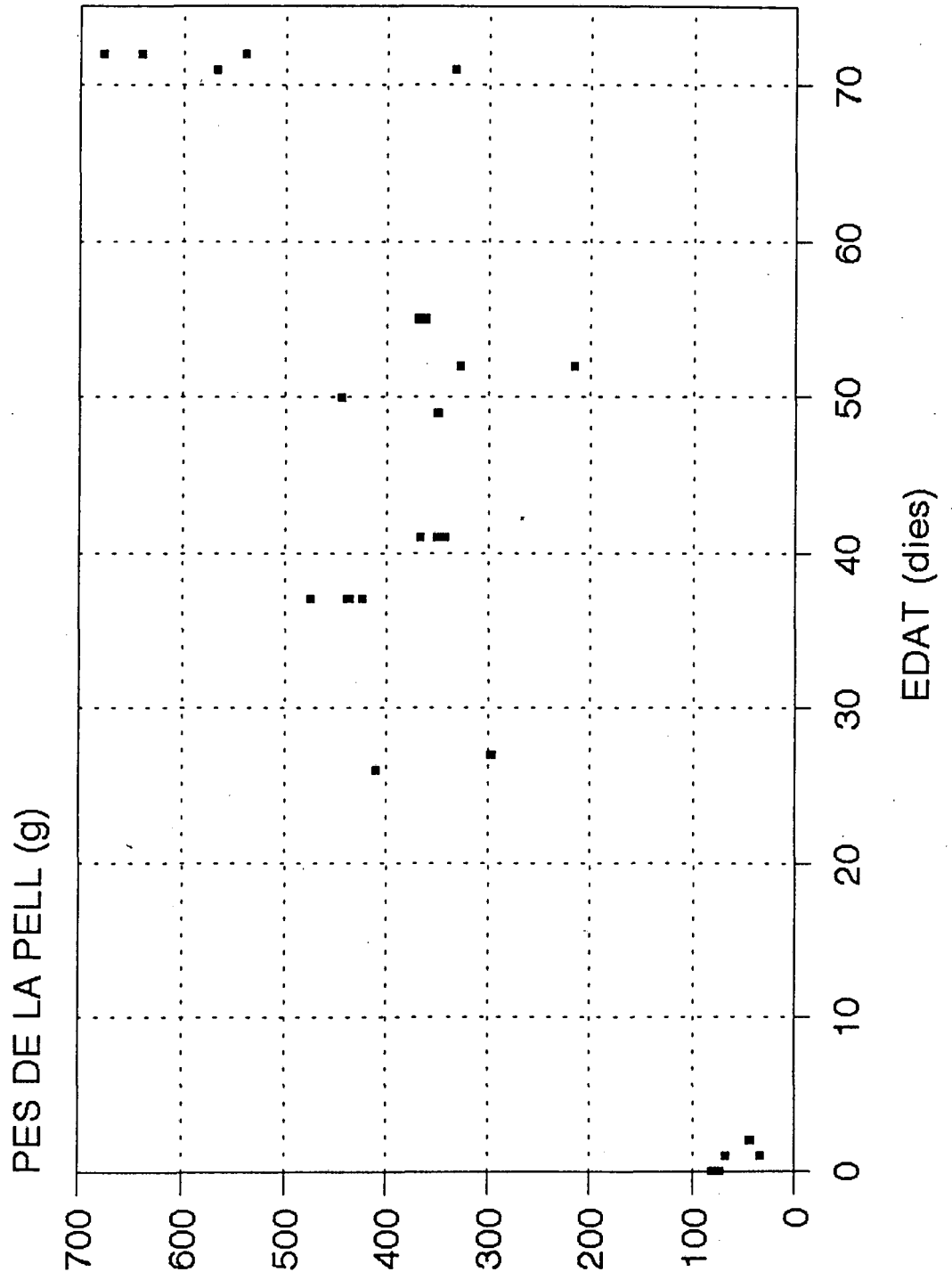


Figura 14 Canvi en el pes de la pell des del naixement fins al deslletament a gossos de raça *Beagle* (Andersen and Goldman, 1970)

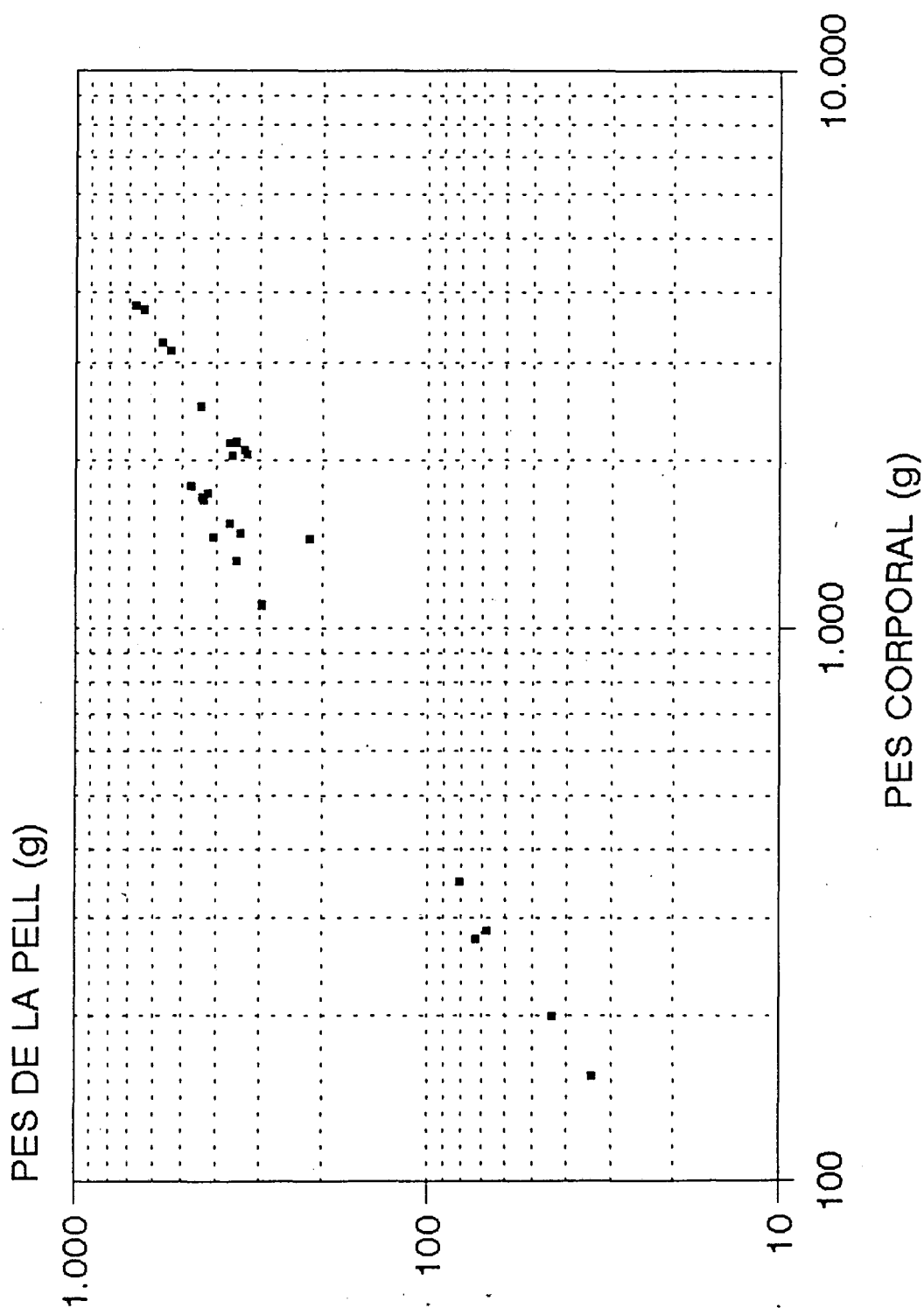


Figura 15 Canvi en el pes de la pell en relació al pes corporal fins al deslletament a gossos de raça Beagle (Andersen and Goldman, 1970)

1.1.2.2. Canvis fisiològics

Els nounats tenen una temperatura corporal diferent a la dels adults i són força sensibles a la hipotèrmia, podent aquest estat influir en la destí dels fàrmacs. En el moment de nèixer la seva temperatura corporal és inferior a la de l'adult, en el cas del gos durant les dues primeres setmanes oscil·la entre 34,4° C i 37,2° C, la tercera i al quarta es situa entre 36,1° C i 37,8° C, i després de la quarta entre 37,8° C i 38,3° C. Com la major part de mamífers tenen al nèixer uns músculs esquelètics ben desenvolupats, el tremolor serveix per mantenir la temperatura corporal en augmentar la producció de calor. En el cas del gos, el reflex del tremolor apareix cap al sisè dia d'edat (Mosier, 1981).

L'absorció dels fàrmacs des del tracte gastro-intestinal està determinada per tota una sèrie de factors que van canviant contínuament des del naixement fins a l'assoliment de la maduresa, com ara l'alimentació, el pH gàstric, la motilitat, la població bacteriana, la superfície d'absorció, i l'efecte de primer pas.

L'alimentació del nounat en base a llet materna també afecta l'absorció dels fàrmacs (Groothuis, 1983).

El pH gàstric en el nounat és normalment alcalí degut a que la capacitat per a secretar àcids gàstrics està disminuïda. En el cas del nadó humà el pH és entre 6,5 i

8,0 trigant uns quants mesos en arribar als valors d'adult (Morselli, 1976).

La motilitat gastro-intestinal és també molt important en l'absorció des d'aquesta via d'administració. S'accepta en general que en el nounat hi ha una manca d'activitat propulsora que afecta la transferència de les drogues i du a una absorció endarrerida. En el cas del nadó humà calen entre 6 i 8 mesos per a assolir temps de buidat comparables als adults (Morselli, 1976), i en el cas del gos s'observa un patró de motilitat fetal durant les primeres setmanes de vida postnatal (De Backer, 1986).

La població bacteriana també és diferent en els primers temps després del naixement, i degut a la implicació que tenen els bacteris en l'absorció d'alguns fàrmacs, pot estar alterada la biodisponibilitat dels xenobiòtics. En el gos els budells són estèrils al moment del naixement, i es troben *Escherichia coli* i *Clostridium perfringens* al cap de dos dies (Mosier, 1981).

La superfície de la mucosa intestinal està disminuïda al naixement i la proporció de renovació en el cadell de 3 setmanes és tres cops més ràpida que al nàixer (Mosier, 1981), això, juntament amb un incomplet desenvolupament de la perfusió regional (De Backer, 1986), pot afectar significativament l'absorció dels fàrmacs. Jusko et al. (1970) i Heimann (1980) van demostrar per a varies substàncies que l'absorció al nounat humà era més lenta i perllongada, encara que la quantitat total absorbida era la mateixa que als adults.

Finalment, s'han demostrat o hipotetitzat diferències en l'efecte de primer pas i en el metabolisme de les sals biliars (Barbara et al., 1980), però les conseqüències en la biodisponibilitat dels fàrmacs administrats per os encara no està ben caracteritzada.

La distribució dels fàrmacs ve condicionada per l'aigua extracel·lular i intracel·lular, per la pressió arterial, per la quantitat de teixit muscular, dèrmic i adipós, per les diferents permeabilitats de les membranes i pel lligam a proteïnes.

A la majoria de mamífers l'aigua corporal total és inicialment elevada, entre un 70% i un 75 % del pes corporal, però disminueix durant el desenvolupament fetal i ho continua fent després del naixement, encara que a una velocitat menor, fins a arribar als 50% o 60% de l'adult. Concomitantment, l'aigua extracel·lular disminueix, mentre que la intracel·lular tendeix a augmentar. En aquestes circumstàncies és d'esperar un més gran volum de distribució als nadons, especialment per als fàrmacs més polars.

La pressió arterial s'incrementa durant el període postnatal. En el cas dels cadells, la pressió arterial mitjana als 20 dies d'edat és 10,80 kPa, als 40 dies és 12,53 kPa, i als 60 dies és de 14,00 kPa.

No hi ha gaires estudis experimentals sobre l'efecte de la variació en la massa muscular, pell i teixit adipós sobre la distribució, però hom els hi suposa d'acord a les

variacions descrites en l'apartat anterior.

Els canvis que es produeixen en la permeabilitat de les membranes fan que pugui augmentar potencialment el volum de distribució. De particular importància terapèutica és l'augment de permeabilitat de la barrera hematoencefàlica als nounats (Assael, 1982).

El lligam a proteïnes plasmàtiques és un important factor en la determinació del volum de distribució de molts fàrmacs, especialment els que s'hi lliguen molt. Farmacocinèticament, variacions en la fracció lligada d'un fàrmac poden alterar el seu volum de distribució, la penetració als teixits, i la seva clearance renal o metabòlica. Les principals proteïnes a les que es lliguen els fàrmacs són l'albumina i l'àcid alfa₂-glicoproteid. En general, les concentracions de proteïnes sèriques en el nounat són baixes, especialment la fracció corresponent a l'albumina. Al gos passem de 53 g/l de proteïnes sèriques a les 6-8 setmanes després del naixement, a 58 g/l a les 9-12 setmanes, 66 g/l als 4-6 mesos, 70 g/l als 1-5 anys, i 63 g/l als de més de 6 anys. Hom coneix que l'afinitat de l'albumina per molts fàrmacs passa per un procés de maduració. S'ha descrit un baix lligam a proteïnes en el nounat d'oví, cabrum, vaquí, porcí, gos i humà per a fàrmacs que normalment s'hi lliguen molt (Short and Clarke, 1984). Aquesta baixa afinitat s'ha atribuït a diversos factors com ara la presència competitiva de substàncies d'origen matern, una hipoxèmia relativa associada a un pH sanguini menor, alta concentració d'àcids grassos lliures

o d'esteroides, i de bilirubina no conjugada, però dades en aquest sentit només es disposen de conills i d'humans (Morselli et al., 1980). La hipoalbuminèmia pot ser també un factor afegit. Les propietats fisico-químiques de l'albumina fetal humana són diferents de la de l'adult (Miyoshi et al., 1966), i s'ha demostrat que el contingut en aminoàcids també difereix significativament de la de l'adult (Wallace, 1977). Tot i les dades de que hom disposa, encara cal més investigació per clarificar la importància del lligam a proteïnes al nou-nat (Assael, 1982).

El metabolisme dels fàrmacs s'efectua primordialment al fetge, però també es pot realitzar d'una manera molt més limitada a altres òrgans com els ronyons i els pulmons. Wilkinson and Shand (1975) han descrit un model fisiològic que relaciona la farmacocinètica dels fàrmacs amb els paràmetres fisiològics. Segons aquest model, la *clearance* hepàtica (CL_h) d'un fàrmac es pot definir com:

$$CL_h = Q_h \cdot E = Q_h \cdot (f_u \cdot CL_{int}) / (Q_h + f_u \cdot CL_{int})$$

on Q_h és el flux de sang del fetge, E és la proporció d'extracció del fàrmac deguda al metabolisme hepàtic, f_u és la fracció lliure del fàrmac a la sang, i CL_{int} és la *clearance* intrínseca del fàrmac (la capacitat pròpia dels hepatòcits per a metabolitzar el fàrmac). Així doncs la proporció d'eliminació dels fàrmacs per metabolisme

hepàtic, està determinada pel flux sanguini hepàtic, i per la fracció lliure i la *clearance* intrínseca del fàrmac.

Pel que fa al metabolisme, hom pot classificar els fàrmacs en tres categories: els d'alta, intermitja, i baixa proporció d'extracció. L'eliminació dels fàrmacs amb una proporció alta d'extracció depèn del flux sanguini hepàtic i es nomena eliminació limitada pel flux. Són fàrmacs que quan s'administren per os experimenten un important efecte de primera passada. L'eliminació dels fàrmacs amb una proporció baixa d'extracció depèn tant del lligam a proteïnes plasmàtiques com de la *clearance* intrínseca, i es descriu com eliminació de capacitat limitada. L'efecte de primera passada és en general poc important en aquests fàrmacs. L'eliminació de fàrmacs amb una proporció d'extracció intermitja depèn tant de la *clearance* intrínseca com del flux sanguini hepàtic (Durnas et al., 1990).

Fa temps que es va descriure que el flux de sang hepàtic augmenta fins aproximadament els 20 anys a l'home, i després disminueix progressivament a una proporció d'entre 0,3% i 1,5% per any (Sherlock et al., 1950; Wynne et al., 1989). Aquesta disminució s'associa amb una disminució significant en la *clearance* sistèmica de fàrmacs amb una alta proporció d'extracció (Abernethy et al., 1986).

Als mamífers, els fàrmacs i els seus metabòlits són excretats majoritàriament per filtració glomerular o per alguna combinació de filtració glomerular i secreció

tubular activa, encara que també pot existir reabsorció tubular passiva. La funcionalitat renal del nadó de mamífer no està totalment desenvolupada al moment del naixement, això implica que existirà una excreció molt reduïda d'algunes substàncies. La velocitat de maduració d'aquests mecanismes varia a les diferents espècies (Friis, 1983; Short, 1983).

Les característiques hemodinàmiques intrarenals al moment del naixement es caracteritzen per una alta resistència vascular i un baix flux a la zona cortical externa. S'ha descrit un increment postnatal en el flux sanguini renal, en part degut a canvis en l'output cardíac, però també per disminució en la resistència vascular renal interna (Gruskin et al., 1970). S'han descrit canvis en el patró arterial intrarenal al fetus i al nounat humà (Ljungqvist, 1963). Als cadells nounats, el còrtex renal extern rep només una petita quantitat del total de la sang que arriba al ronyó, i fins a les 6-10 setmanes no es troben valors similars als d'adult (Aschinberg et al., 1975; Jose et al., 1971; Kleinman and Reuter, 1973).

Als mamífers, els canvis en la filtració glomerular relacionats amb l'edat és produeixen en paral·lel al patró centrífug de creixement renal (Fetterman et al., 1965). La filtració glomerular es desenvolupa en com a màxim 3 dies al nadó de remugant, per a l'home i el garrí triga 1 o 2 setmanes, i el desenvolupament als rossegadors s'assoleix a les 2 o 3 setmanes (De Backer, 1986). Al gos quan neix la filtració glomerular és entre un 21% i un 25% de la del

adult, i a les 8 setmanes se situa entre un 50% i un 90% (Mosier, 1981).

Hi ha evidències morfològiques i funcionals de la immaduresa tubular del cadell al moment de nàixer (Hay and Evan, 1979). La secreció tubular es desenvolupa molt ràpidament al vaquí, només triga d'1 a 3 dies. Al cabrum i a l'oví s'arriba a la maduresa en 1 o 2 setmanes. Als rossegadors i al porquí s'assoleix en un període de 4 a 8 setmanes (De Backer, (1986). Al gos la secreció tubular és del 12% al 15% de la de l'adult, i s'assoleix la maduresa a les 8 setmanes (Mosier, 1981).

Altres factors que s'ha descrit poden tenir un paper en l'excreció renal dels fàrmacs són l'absència de ritme circadià a la funció renal (Krauer, 1975), la presència fisiològica de proteïnes al filtrat urinari (Arant, 1978), i el baix pH urinari associat a la incapacitat per a concentrar orina (Morselli, 1976).

1.1.2.3. Canvis metabòlics

El procés del metabolisme dels xenobiòtics converteix compostos que són liposolubles en compostos més polars que poden ser excretats, normalment per l'orina. El metabolisme dels fàrmacs es pot realitzar a qualsevol teixit mitjançant els sistemes microsomals, les esterases, les monooxigenases, etc., però és al fetge on resideixen les principals vies d'oxidació, reducció, hidròlisi, i conjugació. La conversió d'un compost a un altre de més polar, normalment per oxidació, es denomina metabolisme de

fase I. El metabòlit resultant és normalment menys actiu que l'original i pot ésser substrat encara d'altres passos metabòlics nomenats metabolisme de fase II, i que consisteixen en una reacció sintètica o conjugació amb altres grups polars que el converteixen en un metabòlit inactiu. Els sistemes enzimàtics responsables d'aquestes biotransformacions estan afectats tant qualitativament com quantitativament per molts factors: edat, dieta, influències genètiques i hormonals, *stress*, ritmes circadians i estacionals, i els efectes inductors i depresors d'altres fàrmacs i xenobiòtics (Mannering, 1981). Aquests sistemes varien molt d'una espècie a l'altre, i els canvis són especialment espectaculars a les fases antenatal, neonatal, deslletament i adolescent del desenvolupament. En aquestes fases es produeixen canvis bioquímics i morfològics que representen l'adaptació a nous ambients i necessitats, especialment al moment del part on l'individu cal que assumeixi funcions que abans les duia a terme la mare. El desenvolupament postnatal d'aquests sistemes es correspon amb la diferenciació morfològica del fetge, però no tots els canvis es poden explicar morfològicament i en aquest període apareixen per exemple noves mol·lècules de RNA (Greengard, 1970).

El metabolisme oxidatiu de fase I està catalitzat majoritàriament pel sistema del citocrom P-450 (família d'isoenzims) del retícul endoplàsmic llis dels hepatòcits. Els primers estudis dedicats a aquest tema van concloure

que els fetus i els nounats no tenien els microsomes hepàtics necessaris per a metabolitzar els fàrmacs (Fotus and Adamson, 1959; Jondorf et al., 1958). Estudis posteriors utilitzant tècniques analítiques més sensibles, han trobat que els principals components microsomals sí que hi són al fetus i al nounat, però que són parcialment funcionals (Netter, 1987; Pelkonen et al., 1987). A l'home la completa maduració dels sistemes enzimàtics s'assoleix cap als sis mesos d'edat, estudis de microscòpia electrònica han demostrat que el retícul endoplàsmic llis està poc representat a l'hapatòcit del nadó (Kuenzig et al., 1974).

El metabolisme de fase II és un procés que, excepte en el cas de la glucuronoconjugació, no depèn dels microsomes, i es du a terme al citoplasma. Fa temps que es coneix la diferència en activitat glucoroniltransferasa respecte del substrat al període perinatal (Dutton, 1966), posteriorment es va demostrar l'existència de diverses glucoroniltransferases (GT_1 i GT_2) sota control genètic diferent pel que fa al moment de la seva aparició perinatal (Wishart and Dutton, 1977). També es coneix que el moment d'aparició de les diferents glucoroniltransferases i el seu ordre, varia en funció de les espècies (Netter, 1987).

En general doncs, al moment de nàixer, les vies metabòliques depenents dels citocroms i de les glucoroniltransferases són deficientes a la majoria de

mamífers, la qual cosa significa que els fàrmacs metabolitzats per aquestes vies tenen un temps de vida mitjana superior als nòtats. Està clar també que les activitats enzimàtiques fetals i neonatals existeixen però poden diferir de les de l'adult, per exemple, la limitada activitat d'una via metabòlica pot resultar en un ús més intensiu d'una altra (Krauer and Dayer, 1991). El desenvolupament d'aquesta capacitat és però bastant complex, i la rapidesa amb la que s'assoleixen els nivells d'adult varien considerablement segons el fàrmac considerat i la via metabòlica utilitzada. Als cavalls triga entre 1 i 2 setmanes, als rossegadors entre 1 i 3 setmanes, als remugants entre 3 i 5, als garrins entre 4 i 6, i als humans entre 4 i 12 setmanes (Short and Davis, 1970; De Backer, 1986; Kawalek and El Said, 1990a).

En el cas del gos es tenen dades del desenvolupament postnatal i maduració de varis enzims hepàtics metabolitzadors de fàrmacs (Peters et al., 1970; Short, 1980; Tavoloni, 1985; Kawalek and El Said, 1990b). La quantitat de citocroms P-450 i b₅ s'incrementa durant les primeres 5 a 8 setmanes de vida. L'activitat de les reductases depenents de NADPH (citocrom c) i NADH associades als anteriors citocroms augmenten durant les primeres 3 a 5 setmanes de vida. L'activitat dels enzims que utilitzen el citocrom P-450, com les anilina i cumarina hidroxilases, aminopirina N-demetilasa, i 7-etoxicumarina O-deetilasa incrementa durant les primeres 3 a 8 setmanes de vida. L'activitat glutatió-S-transferasa, i la UDP-

glucuronil transferasa incrementa durant les primeres 3 a 5 setmanes de vida. Quan es segueix l'estudi al llarg de tota la vida, s'observa que només l'activitat d'una glutatió-S-transferasa (DCNB-GSH-S-transferasa) i la del citocrom c continuen augmentant.

Altres vies metabòliques, especialment les de la fase II, com l'acetilació, conjugació de sulfats i glicina, metilació i alcohol-oxidasa estan, en canvi, ben desenvolupades al nadó (Baggot, 1977).

L'activitat esterasa sembla incrementar-se paralelament a l'augment de les proteïnes plasmàtiques, i a l'home s'assoleixen activitats normals d'adult cap als 10 o 12 mesos de vida (Ecobichon and Stephens, 1973; Windorfer et al., 1974).

1.1.3. AL·LOMETRIA I FARMACOCINÈTICA

Malgrat el pioner estudi de Galilei (1637), va haver de passar força temps perquè hom plantegés el problema de la grandària al nivell d'observació fisiològic i farmacocinètic.

Adolph (1949) va ser probablement el primer investigador en estudiar a fons les característiques de les relacions entre els paràmetres fisiològics i el pes corporal dels mamífers. En general va arribar a la conclusió de que els paràmetres fisiològics es podien relacionar amb el pes.

També, Huxley (1932) va demostrar que el pes d'un òrgan es pot relacionar amb el pes corporal. Quan es feien representacions d'aquestes relacions utilitzant una escala doble logarítmica, i, per convenció, agafant el pes com a variable independent, generalment sempre s'obtenien relacions lineals. L'equació a la que s'arribava era:

$$\log I = k \log P + \log a$$

on I és el pes de l'òrgan, P el pes corporal, i a i k paràmetres calculables. Aquesta relació heterogònica es coneix com equació al·lomètrica o del creixement. Aquesta equació és aplicable a aquelles situacions on el cocient entre els increments en estructures o funcions de diferent magnitud és aproximadament constant, donant un increment relatiu important d'una variable respecte de l'altre en una escala lineal (Tiessier, 1960; Gould, 1966; Gould, 1975).

Adolph (1949) va recollir 33 equacions en les quals s'expressaven diferents propietats fisiològiques en funció del pes (Taula I). A partir de les equacions va demostrar que si es tenen dues propietats diferents ambdues depenents del pes, aleshores es poden expressar l'una en funció de l'altra, es a dir,

$$\text{si} \quad I = a \cdot P^k$$

$$\text{i} \quad J = b \cdot P^l$$

aleshores

$$\log P = (\log I - \log a) / k = (\log J - \log b) / l$$

Taula I Equacions al·lomètriques per a diferents paràmetres fisiològics dels mamífers en relació al seu pes (Adolph, 1949)

Propietat	Equació al·lomètrica
Ingesta d'aigua (ml/h)	0,01 · P ^{0,88}
Excreció d'orina (ml/h)	0,0064 · P ^{0,82}
Consum basal d'oxigen (ml/h)	3,8 · P ^{0,734}
Consum basal oxigen tall de fetge (ml/h)	3,3 · P ^{0,77}
Clearance d'urea (ml/h)	1,59 · P ^{0,72}
Clearance d'inulina (ml/h)	1,74 · P ^{0,77}
Clearance de creatinina (ml/h)	4,4 · P ^{0,69}
Clearance de diodrast (ml/h)	2,14 · P ^{0,89}
Clearance d'hipurat (ml/h)	5,4 · P ^{0,80}
Durada d'un batec (h)	1,2 · 10 ⁻⁵ · P ^{0,27}
Durada d'una inspiració (h)	4,7 · 10 ⁻⁵ · P ^{0,28}
Durada contracció gàstrica (h)	9,3 · 10 ⁻⁵ · P ^{0,31}
Intercanvi total nitrògen (g/h)	1,09 · 10 ⁻⁵ · P ^{0,27}
Intercanvi nitrògen endògen (g/h)	4,7 · 10 ⁻⁵ · P ^{0,28}
Intercanvi nitrògen-creatinina (g/h)	1,09 · 10 ⁻⁶ · P ^{0,9}
Intercanvi de sofre (g/h)	1,7 · 10 ⁻⁶ · P ^{0,74}
Pes dels ronyons (g)	0,0212 · P ^{0,85}
Pes del cervell (g)	0,081 · P ^{0,7}
Pes del cor (g)	6,6 · 10 ⁻³ · P ^{0,98}
Pes dels pulmons (g)	0,0124 · P ^{0,99}
Pes del fetge (g)	0,082 · P ^{0,87}
Pes de la glàndula tiroides (g)	2,2 · 10 ⁻⁴ · P ^{0,80}
Pes de les glàndules adrenals (g)	1,1 · 10 ⁻³ · P ^{0,92}
Pes del pituitària (g)	1,3 · 10 ⁻⁴ · P ^{0,76}
Pes de l'estòmac i dels budells (g)	0,112 · P ^{0,94}
Pes de la sang (g)	0,055 · P ^{0,99}
Nombre de nefrones	2600 · P ^{0,62}
Pes dels citocroms (g)	1 · 10 ⁻⁴ · P ^{0,84}
Pes de l'hemoglobina (g)	0,013 · P ^{0,99}
Pes de la mioglobina (g)	3,9 · 10 ⁻⁵ · P ^{1,31}

$$i \quad \log I = \log a + (\log J - \log b) \cdot k / l$$

l'antilogaritme de la qual dona

$$I = a (J / b)^{k/l}$$

Stahl (1965) va recollir dades sobre els pesos dels principals òrgans dels primats, i en compara'ls amb els d'altres mamífers va observar que eren força similars. Aquesta observació va suggerir la idea de que tots els mamífers tenen una distribució fisiològica bàsica que es pot considerar com un sistema físic comú a tots ells. Així si agafem les equacions al·lomètriques d'algunes funcions de l'organisme i les comparem entre elles, trobarem criteris de similitud que defineixin aquest sistema. Per exemple, el cocient que s'obté a partir de les equacions al·lomètriques pel flux renal i la despesa cardíaca dona 0,26, aixó vol dir que als mamífers el flux sanguini dels ronyons és, aproximadament una quarta part de la despesa cardíaca.

Dins de la farmacologia, els estudis al·lomètrics s'han centrat bàsicament en la comparació dels paràmetres farmacocinètics entre espècies diferents, més que en comparar aquests mateixos paràmetres dins de la mateixa espècie però en edats diferents. El grup de fàrmacs que més s'ha beneficiat d'aquest tipus d'estudi és el dels citotòxics, que degut a la seva elevada toxicitat fan inviable la experimentació amb voluntaris sans.

L'estudi de l'evolució dels paràmetres farmacocinètics dins de la mateixa espècie és també de gran importància,

doncs són coneguts els problemes de toxicitat que es detecten tant entre els molt joves com entre els més ancians.

1.2. LA TEOFIL·LINA

1.2.1. GENERALITATS

La teofil·lina és un derivat metilxantínic estretament relacionat amb dos altres alcaloides, la cafeïna i la teobromina, i provenen tots en el seu origen de plantes d'ample distribució geogràfica. Les fulles del te (*Thea sinensis*) contenen teofil·lina, cafeïna i teobromina a una concentració aproximada d'un 3%. La cafeïna es troba principalment en el fruit del cafè (*Coffea arabica*) a una concentració aproximada d'un 1%, i també està present encara que en menor concentració a altres vegetal com el guaraná (*Paullinia cupana*), el yoco (*Paullinia yoco*), el mate (*Ilex paraguariensis*), o les llavors de cacau (*Theobroma cacao*), en aquest darrer cas juntament amb l'altre alcaloide nomenat teobromina (Graham, 1978).

Teofil·lina i cafeïna tenen aplicacions en medicina, especialment la teofil·lina que és considerada com la metilxantina natural més important des d'aquest punt de vista, la teobromina però ha deixat d'ésser utilitzada en terapèutica.

La teofil·lina ocupa un lloc destacat en el tractament de l'asma. L'interès terapèutic de la teofil·lina el van posar de manifest per primer cop Macht i Ting als Estats Units d'Amèrica i Hirsch a Alemanya l'any 1922, en demostrar

l'acció espasmolítica bronquial. L'any 1937 es descriu l'eficàcia de la teofil·lina en el tractament del *status* asmàtic. L'any 1978 l'O.M.S. va incloure la teofil·lina en la llista dels 200 medicaments essencials.

1.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA

La teofil·lina és una xantina metilada. Aquest grup de compostos sovint es nomena també com derivats de xantina, metilxantines o simplement xantines. La xantina és una dioxipurina que estructuralment es relaciona amb l'àcid úric.

La teofil·lina va ser descoberta per Kossel l'any 1888, i l'estructura química la va determinar Fischer l'any 1897. El nom químic de la teofil·lina és *3,7-dihidro-1,3-dimetil-1-H-purina-2,6-diona*. La fórmula molecular és $C_8H_{10}N_4O_2$, i la seva massa molecular relativa és 180,17.

Físicament es presenta com un pols sense olor, de solubilitat baixa en aigua, 1 g es dissol en 120 mL a pH 7,4 i 25° C, i en cloroform, molt poc soluble en etanol, i gairebé gens en èter. Té una pK_a de 1. La hidrosolubilitat augmenta amb determinats complexos i amb la formació de sals vertaderes. Els complexos i les sals es dissocien en els fluids biològics alliberant teofil·lina.

El complex més emprat es nomena aminofil·lina, i és el que s'ha fet servir en aquest estudi. El nom químic de l'aminofil·lina és *(3,7-dihidro-1,3-dimetil-1-H-purina-2,6-*

diona)₂·1,2-etanodiamina, o teofil·lina-etilenodiamina. La fórmula molecular és C₁₆H₂₄N₁₀O₄, o (C₇H₈N₄O₂)₂·C₂H₄(NH₂)₂, i la seva massa molecular relativa és 420,44.

Físicament es presenta com un pols de color entre blanc i lleugerament groguenc, de vegades granulat, amb una lleugera olor amoniacal i un gust amargant. Té una pK_a de 5,0. Es dissol 1 g en 5 mL d'aigua. No és soluble en etanol ni en èter.

Els estudis d'inhibició de fosfodiesterases de nucleòtids cíclics i l'antagonisme d'accions mediades per receptors d'adenosina, han revelat que l'ordre de potència és teofil·lina > cafeïna > teobromina. La presència de substituents no polars més grans a les posicions 1 i 3, o de grups aromàtics addicionals a la posició 8 de la molècula de teofil·lina augmenta ambdues activitats.

1.2.3. EFECTES FARMACOLÒGICS

La teofil·lina, la cafeïna i la teobromina comparteixen les mateixes propietats farmacològiques d'interès terapèutic. Estimulen el sistema nerviós central, estimulen el múscul cardíac, relaxen la musculatura llisa, estimulen la diuresi, i augmenten les secrecions gàstriques, entre d'altres. Això no obstant, les diferències en la intensitat de les seves accions propicien indicacions terapèutiques selectives per a cada una d'elles. Com que la teobromina té poca potència en aquestes accions farmacològiques, gairebé

ha desaparegut de la terapèutica.

La teofil·lina és la xantina més potent sobre la musculatura llisa, destaca la seva capacitat de relaxar el múscul llis bronquial, especialment si està prèviament en contracció. D'aquesta propietat deriva la seva principal aplicació en clínica com a antiasmàtic doncs és un poderós espasmolític bronquial. També existeix una correlació molt bona entre nivells plasmàtics i prevenció del broncoespasme induït per l'exercici físic. S'han descrit també accions sobre altres tipus de fibra muscular llisa com ara l'úter de rata (Mitznegg et al., 1974), l'urèter de gos o la bufeta (Wein et al., 1977).

La teofil·lina té una acció important sobre el sistema circulatori. La seva capacitat en disminuir la resistència vascular perifèrica, i acció inotròpica positiva va potenciar el seu ús en la terapèutica d'urgència de la insuficiència cardíaca. El caràcter imprevisible de la seva absorció i distribució han fet que s'abandoni aquest ús pel perill que comportava la possibilitat de produir toxicitat cardíaca i del sistema nerviós central (Piafsky et al., 1977).

Malgrat que tradicionalment la cafeïna s'ha considerat la més potent de les metilxantines en la seva acció sobre el sistema nerviós central, la teofil·lina hi produeix una estimulació més profunda. A nivell central també estimula els centres respiratoris bulbars, augmentant llur sensibilitat a les accions estimuladores del CO₂. Aquest efecte s'aprofita en algunes situacions clíniques com ara

la respiració de Cheyne-Stokes, l'apnea dels nadons prematurs, o en depressions respiratòries causades per barbitúrics o opiàcics.

La teofil·lina és la metilxantina més activa com a diurètic (Tritt et al., 1950).

La teofil·lina augmenta en tots els casos les secrecions, excepte en el cas dels mastòcits en els que hi inhibeix l'alliberament d'histamina, circumstància que cal recordar també a l'hora d'explicar l'acció de la teofil·lina en l'asma bronquial.

1.2.4. MECANISME D'ACCIÓ

S'han descrit cinc accions cel·lulars bàsiques que actuant individualment o conjunta pretenen explicar les accions de les metilxantines: canvis en la concentració de calci intracel·lular (Patel and Tullet, 1985); acumulació creixent de nucleòtids cíclics, especialment d'AMP cíclic (Butcher and Sutherland, 62; Sutherland and Rall, 1958); bloqueig dels receptors d'adenosina (Eldridge et al., 1985; Barzu et al., 1985); potenciació dels inhibidors de les prostaglandines (Vinegar et al., 1976; Horrobin et al., 1977); i reducció de la captació i metabolisme de les catecolamines en teixits no neurals (Kalsner et al., 1975).

Degut a les concentracions plasmàtiques terapèutiques habituals de la teofil·lina, sembla que els canvis en

translocacions del calci intracel·lular, i l'acúmul de nucleòtids cíclics no poden explicar adequadament els efectes terapèutics (Rall, 1982).

El bloqueig dels receptors A_1 i A_2 de l'adenosina de manera competitiva adquireix cada dia més importància per a interpretar el mecanisme d'acció de la teofil·lina. Hi ha nombrosos autors que consideren l'adenosina com a un autacoide, i en descriuen la seva afinitat per a receptors específics de membrana (Symposium, 1983). L'adenosina és vasodilatadora a nivell d'artèries coronaries i cerebrals, inhibeix la lipòlisi induïda per hormones, redueix l'alliberament de noradrenalina a determinades terminacions sinàptiques, i inhibeix l'alliberament de neurotransmisors excitatoris cerebrals com a accions més prominents (Goodman et al., 1985). La teofil·lina bloqueja tots els receptors d'adenosina a totes les localitzacions.

El paper que pot jugar l'antagonisme de les prostaglandines i la reducció de la captació i metabolització de les catecolamines en teixits no neurals, és encara matèria d'investigació que no permet emetre hipòtesis concloents.

1.2.5. FARMACOCINETICA

1.2.5.1. Generalitats

La teofil·lina s'absorbeix fàcilment després de la seva administració oral, rectal o parenteral. Això no obstant,

tant l'absorció com la biodisponibilitat varien molt quan es fan servir diferents formes farmacèutiques.

La teofil·lina s'uneix a l'albumina plasmàtica en promig en un 60%, percentatge que disminueix a gairebé un 40% als nounats i als cirròtics (Hendeles and Weinberger, 1982). Es distribueix ràpidament a tots els teixits perifèrics i travessa la placenta. El volum aparent de distribució presenta una mitjana de 760 ml/kg, i és una fracció constant del pes corporal a les espècies investigades, suggerint que la teofil·lina es distribueix per tota l'aigua corporal (Ogilvie, 1980).

La *clearance* plasmàtica de la teofil·lina és una combinació de dos processos separats: la *clearance* renal i la *clearance* metabòlica. La velocitat d'aquests dos processos per a la teofil·lina és variable, encara que la major proporció es deu a la metabòlica, i la suma resultant d'ells indica una *clearance* aproximadament constant de la teofil·lina dins del marge terapèutic (Tang-Lui et al., 1982).

El fetge és l'òrgan implicat en l'eliminació de les metilxantines. El fàrmac s'elimina de manera eficaç tant a l'home com a les demés espècies. El metabolisme implica com a mínim una N-desmetilació o una 8-hidroxilació. L'extensa biotransformació es realitza a nivell microsomial amb la intervenció de diferents citocroms del sistema P-450 dels hepatòcits (Neims et al., 1976). Els metabòlits de la teofil·lina no s'han quantificat a medicina veterinària, encara que recentment es van trobar al gos metabòlits

similars als descrits a l'home (McKiernan, 1992).

Tots els metabòlits s'excreten per l'orina. Sembla que la proporció d'excreció urinària de la teofil·lina i dels seus metabòlits depèn força del flux urinari i de la dosi (Levy and Koysoko, 1976). Després de la filtració glomerular, la teofil·lina es reabsorbeix ràpidament de forma passiva, i menys del 15% de la dosi administrada es troba a l'orina sense canvis a totes les espècies de mamífer excepte la rata. Encara que a l'home entre el 7% i el 15% de la dosi de teofil·lina s'excreta sense canvis a l'orina, una disminució en la funcionalitat renal no necessita normalment un ajust de la dosi. El principal metabòlit de la teofil·lina que hom troba a l'orina és l'àcid 1,3-dimetilúric, també es troben l'àcid 1-metilúric, i la 3-metilxantina, aquest darrer pot suposar fins a concentracions d'un 25% de la dosi de teofil·lina administrada (Thompson et al., 1974). Com la 3-metilxantina té aproximadament la meitat de la potència de la teofil·lina per a relaxar el múscul llis de les vies aèries *in vitro*, s'ha especulat amb la possibilitat de que pugui contribuir a l'efecte terapèutic de la teofil·lina malgrat la seva curta vida mitjana (Williams et al., 1978).

1.2.5.2. Diferències interespecífiques

Malgrat que fa molts anys que s'utilitzen les metilxantines a gos i a gat, no va ser fins a principis de la dècada dels anys 1980 que es va descriure la farmacocinètica de la teofil·lina. La teofil·lina s'elimina

de l'organisme segons una cinètica de primer ordre, descrita per un model bicompartimental obert. Entre les espècies investigades només el porc va resultar seguir un model monocompartimental, però això pot ser degut al mètode de recollida de mostres el llarg del temps.

Existeixen dades farmacocinètiques corresponents a vàries espècies (Koritz *et al.*, 1981; Birkett *et al.*, 1985; St-Pierre *et al.*, 1985; Celardo *et al.*, 1985; Arnaud, 1984; McKiernan *et al.*, 1983) (Taula II). Els paràmetres farmacocinètics han sigut analitzats per Gaspari i Bonati (1989) utilitzant les tècniques al·lomètriques descrites per Boxenbaum (1984) i Mordenti (1985) obtenint bons ajusts (Taula III).

1.2.5.3. Diferències degudes a l'edat

Els nounats humans eliminen la teofil·lina molt més lentament que els adults, degut a que el sistema mixt d'oxidases i demetilases implicat en el metabolisme encara s'està desenvolupant (Baird-Lambert *et al.*, 1984; Grygiel and Birkett, 1980). Així la l'eliminació de la teofil·lina als nounats depèn gairebé per complet en l'excreció renal del fàrmac sense modificar. Els nounats també eliminen la teofil·lina a molta menys velocitat que els nens d'1 a 4 anys. Als prematurs la proporció d'eliminació està molt reduïda, amb una vida mitjana d'entre 20 a 36 hores. De fet en estudis *in vitro* d'hepatòcits provinents de nadons humans acabats de nàixer s'ha vist que totes les vies metabòliques eren absents excepte la metilació a cafeïna

Taula II Valors promig de paràmetres fisiològics i farmacocinètics de la teofil·lina a varies espècies de mamífers (Gaspari and Bonati, 1989)

Paràmetre	Home	Cavall	Porc	Gos	Garri	Gat	Conill	Porquí	Rata
Pes (kg)	70	500	95	17	12,5	3,9	3,6	0,55	0,25
V (l)	34	510	58	14	12,4	1,8	3,5	0,33	0,22
V ₁ (l)	11	228	--	11	8,3	0,9	2,3	0,23	0,06
CL (ml/min)	51	430	60	29	8,6	2,7	9,3	1,11	0,83
t _½ (h)	7,7	14,8	11	5,7	17	7,8	4,9	3,4	3,1
k ₁₀ (h ⁻¹)	0,09	0,05	0,06	0,12	0,04	0,09	0,16	0,20	0,22
f _u	0,58	0,80	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,58	0,40
MPL (anys)	93	26	12,4	21	18,7	9,5	9,2	9,0	4,7
Cervell (kg)	1,5	0,41	0,07	0,09	0,07	0,02	0,01	0,007	0,002
Fetge (kg)	1,36	7,24	1,77	0,41	0,32	0,12	0,11	0,02	0,01
f _e	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,17	0,15	0,35
CL _h (ml/min)	43	366	51	25	7,3	2,3	7,7	0,94	0,54
Q _h (ml/min)	2472	14335	3248	697	530	186	174	32	16
E · 10 ⁻³	17,4	25,5	15,7	35,9	13,8	12,1	44,3	29,4	33,8
CL _{u_{int}} (ml/min)	76	469	89	45	13	4	14	1,7	1,4

(Grygiel and Birkett, 1980). Els nens de fins a 15 anys d'edat eliminen la teofil·lina més ràpidament que els adults (Neims et al., 1976; Symposium, 1981; Hendeles and Weinberger, 1982). L'excreció urinària de la teofil·lina i dels seus metabòlits també està influïda per l'edat. Hom desconeix si la variabilitat en el procés d'eliminació en relació a l'edat és deguda a la quantitat dels enzims hepàtics, o a la resposta hepàtica a factors endògens que habitualment estimulen la biotransformació de la teofil·lina (Ogilvie, 1980).

En un estudi (Moore et al., 1989) fet sobre 108 nadons d'edats 0 a 26 setmanes, que van rebre teofil·lina per al tractament d'apnea, es va investigar l'efecte de varis factors sobre l'eliminació. Es va trobar una correlació significativa entre la *clearance*, el pes (kg) i l'edat post-natal (setmanes), de la següent forma:

$$CL \text{ (ml/h)} = 17,5 \cdot (\text{pes})^{1,28} + 1,17 \cdot (\text{edat})$$

El temps de vida mitjana al conill nouat és de $43,5 \pm 12,0$ la qual cosa representa una prolongació de 10 a 15 cops més que a la femella adulta (Brashear et al., 1982).

Als garrins nouats també s'ha trobat que la farmacocinètica de la teofil·lina depèn de l'edat, demostrant-se la influència del desenvolupament postnatal en l'eliminació dels fàrmacs. Als garrins de 2 dies d'edat la *clearance* era d'aproximadament la meitat que als de 5 dies, i una cinquena part que als de 20 dies d'edat (Kearns

Taula III Equacions al·lomètriques interespecífiques per a diferents paràmetres farmacocinètics de teofil·lina a mamífers (Gaspari and Bonati, 1989?)

$$V_1 (l) = 0,368 \cdot P^{1,021}$$
$$r = 0,997; n = 8; p < 0,001$$

$$V (l) = 0,721 \cdot P^{1,005}$$
$$r = 0,992; n = 9; p < 0,001$$

$$CL (ml/min) = 1,881 \cdot P^{0,811}$$
$$r = 0,974; n = 9; p < 0,001$$

$$t_{1/2} (h) = 4,587 \cdot P^{0,196}$$
$$r = 0,804; n = 9; p < 0,01$$

$$CLu_{int} (ml/min) = 2,989 \cdot P^{0,776};$$
$$r = 0,974; n = 9; p < 0,001$$

$$CLu_{int} (l/MPL) = (0,134 \cdot 10^5) \cdot P^{1,109}$$
$$r = 0,972; n = 9; p < 0,001$$

et al., 1986).

A la rata, en canvi, no s'han trobat diferències en l'eliminació de la teofil·lina entre els individus de 7 dies d'edat i els adults (Brandstetter et al., 1986).

1.2.5.4. Diferències interindividuais

Hi ha força estudis que posen de manifest una gran variabilitat en els nivells sèrics de teofil·lina tant en grups d'adults, com de nens i prematurs que rebien una dosi fixa de teofil·lina (Brady, 1975; Dahlqvist et al., 1984; Jacobs et al., 1976). D'acord amb aquesta variabilitat, la dosi diària de teofil·lina que es necessitava per arribar a concentracions plasmàtiques d'entre 55,5 i 111 $\mu\text{mol/l}$ variava entre 2,21 mmol i 17,7 mmol quan l'estudi es va fer a 83 pacients adults (Jenne et al., 1972). De manera similar, un grau elevat de variabilitat en les concentracions sèriques de teofil·lina, 51 $\mu\text{mol/l}$ a 178 $\mu\text{mol/l}$, es va trobar en estudiar 17 nens que rebien 22,14 $\mu\text{mol/kg}$ del fàrmac (Shannon et al., 1975).

Pel que fa a la *clearance*, metabolisme i eliminació de la teofil·lina, també s'ha descrit una considerable variació interindividual, àdhuc entre adults en bon estat de salut i en condicions ambientals controlades (Miller et al., 1984; Ogilvie, 1978).

1.2.6. UTILITZACIÓ TERAPÈUTICA

A terapèutica humana la teofil·lina és molt utilitzada. Al període neonatal s'ha fet servir en casos d'apnea infantil, i d'apnea i bradicàrdia de prematurs. Als infants és coneix l'eficàcia en el tractament tant de l'asma aguda com de la crònica. Als adults és el fàrmac bàsic en el tractament de les malalties obstructives cròniques i agudes de les vies respiratòries i dels pulmons.

Mentre la dona prenys no és gaire convenient el seu ús doncs s'han descrit casos de toxicitat transplacentar amb manifestacions al nounat (Yeh and Pildes, 1977). A més, tests amb teofil·lina marcada radiactivament indiquen que la teofil·lina es distribueix ràpidament a tots els òrgans de la rata i del seu fetus, excepte el cervell de la mare (Arnaud et al., 1982). De fet ja s'havia proposat de considerar el fetus com a un compartiment profund de la mare, amb entrades i sortides més lentes en relació a la mare (Arwood et al., 1979).

A terapèutica veterinària el seu ús es relaciona també amb malalties obstructives respiratòries, i a certes fases de la insuficiència cardíaca congestiva.

1.2.7. TOXICOLOGIA

La toxicitat de les metilxantines és essencialment una extensió del seu mecanisme d'acció. Els signes de toxicitat apareixen freqüentment a l'home quan les concentracions plasmàtiques excedeixen els 110 $\mu\text{mol/l}$, encara que efectes

tòxics menors poden aparèixer a dosis més baixes. La tolerància a les metilxantines s'adquireix ràpidament.

Als humans, la toxicitat per teofil·lina pot ser descrita com a transitòria, menor, o major. Nàusees, problemes abdominals, insomni, i mals de cap són efectes transitoris de la teofil·lina que es poden observar àdhuc dins del marge terapèutic. Signes menors de toxicitat són nàusees persistents, vòmits, lleugera excitació del sistema nerviós central, tremolors musculars, i taquicàrdia sinusal. En general aquests efectes es manifesten quan hi ha concentracions de 110 a 170 $\mu\text{mol/l}$ de plasma. Els efectes majors de la teofil·lina poden posar en perill la vida, manifestant-se sovint quan es superen els 200 $\mu\text{mol/l}$ de plasma, i inclouen convulsions i aritmies ventriculars (Stavric, 1988).

La toxicitat a medicina veterinària no s'ha avaluat fins fa poc, i la majoria d'estudis són d'administracions agudes de grans dosis a animals anestesiats on és difícil separar els efectes combinats de l'anestèsic i de la teofil·lina. A gossos desperts, Munsiff et al. (1988) van trobar que la toxicitat oral aguda es donava a unes concentracions plasmàtiques molt més elevades que a l'home, i que no s'observava toxicitat important malgrat concentracions plasmàtiques tant elevades com 560 $\mu\text{mol/l}$.

L'efecte secundari clínic més trobat al gos fa relació al sistema nerviós central i al sistema gastro-intestinal. Hiperexcitabilitat, vòmits, i diarrea s'han descrit sovint, encara que sense fer menció de les concentracions

plasmàtiques de manera que no es pot avaluar la relació entre la quantitat del fàrmac a l'organisme i els efectes tòxics.

Encara que hi han hagut algunes evidències sobre el possible efecte de la teofil·lina a la resposta immune humana, no ni han estudis que confirmen aquest aspecte a medicina veterinària.

2. MATERIAL I MÈTODES

La ciència es dedica a estudiar el desconegut, però les condicions d'experimentació cal conèixer-les al màxim.

GEORGE E. BURCH

2.1. MATERIAL

2.1.1. ANIMALS

2.1.1.1. Característiques generals de la raça *Beagle*

En aquest estudi s'han utilitzat només gossos de la raça *Beagle*.

L'origen d'aquesta raça no és ben conegut, però es creu que el seu nom és una corrupció en anglès de la paraula francesa *beagle* que vol dir corneta. Això no obstant, és fora de dubte que el desenvolupament de la raça es deu principalment als anglesos. El *Beagle* va ser descrit per primer cop a principis del segle XIX a *The Sportsman's Cabinet* (Taplin, 1803). A finals d'aquell mateix segle va esdevenir un gos força popular als Estats Units d'Amèrica.

La selecció del *Beagle* com a prototipus de gos experimental es va produir l'any 1960 (Scott, 1960). Són coneguts els problemes que representa utilitzar gossos de procedència desconeguda i fons genètic heterogeni. Com va escriure Burch (1959) "No importa quan bo sigui un mètode o un aparell, un animal anormal no serveix per a obtenir resultats sobre l'estat normal de salut." Tot i que aquesta raça es pren com a referència, sovint sorgeix la pregunta de si la informació obtinguda a ella és aplicable als gossos en general. En aquest sentit hi ha alguns resultats que aconsellen prudència en l'extrapolació, per exemple

s'han descrit diferències en la seva resposta immunològica (Baker et al., 1962) o en els valors de paràmetres sanguinis i manifestacions patològiques (Pick and Eubanks, 1965).

2.1.1.2. Manteniment

Els gossos estaven allotjats en caneres del tipus nomenat *indoor-outdoor* (Symposium, 1961).

El programa de vacunacions va consistir en l'administració subcutània a les 8, 11, i 14 setmanes d'edat del vaccí Nobis[®]-vac DHPPI+L dels laboratoris Intervet, S.A. (Salamanca), consistent en una combinació de virus vius atenuats replicats a línies cel·lulars i liofilitzats de brom caní (soca Onderstepoort), d'adenovirus caní tipus 2 (soca Manhattan LPV₃), de parvovirus caní (soca 154), i de parainfluenza canina dissolts en un cultiu inactivat amb formalina de *Leptospira interrogans* (serotipus *Leptospira canicola* i *Leptospira icterohaemorrhagiae*). Als 8 mesos d'edat es va aplicar via subcutània el vaccí Nobis[®]-vac RL dels Laboratoris Intervet, S.A. (Salamanca), consistent en virus de la ràbia inactivat (clon soca Pasteur RIV replicat en la línia cel·lular BHK-21 clon CT) més cultius inactivats amb formalina de *Leptospira interrogans* (serotipus *Leptospira canicola* i *Leptospira icterohaemorrhagiae*). Les revaccinacions es van fer anualment amb els mateixos vaccins.

Les desparasitacions contra helmints es van fer a les femelles de cria 8 dies abans del part amb febantel i

praziquantel (Rintal® i Droncit®, Instituto Bayer de Terapeutica experimental, S. A., Viladecans), i amb febantel 2 setmanes després del part. Els cadells es van tractar a les 2 setmanes amb febantel, i a les 6 i 9 setmanes d'edat amb febantel i praziquantel. Posteriorment es van fer tractaments periòdics amb febantel i praziquantel cada 3 mesos.

Els ectoparàsits es van tractar regularment amb banys de coumafos (Asuntol®, Instituto Bayer de terapeutica Experimental, S. A., Viladecans).

L'alimentació per als animals de menys de un mes i mig va consistir exclusivament en llet de la mare.

L'alimentació per a les edats compreses entre un mes i mig, edat en que es va produir el deslletament, i un any va consistir en pinso de creixement administrat *ad libitum*, la composició del qual era:

Proteïna bruta	27,0%
Grassa bruta	18,5%
Hidrats de Carboni	34,5%
Cendres brutes	7,5%
Fibra bruta	3,5%
Humitat	9,0%
Calci	1,5%
Fósfor	1,2%
Sodi	0,32%
Potasi	0,60%
Vitamina A	21000 u. int./kg
Vitamina D3	1300 u. int./kg

praziquantel (Rintal® i Droncit®, Instituto Bayer de Terapeutica experimental, S. A., Viladecans), i amb febantel 2 setmanes després del part. Els cadells es van tractar a les 2 setmanes amb febantel, i a les 6 i 9 setmanes d'edat amb febantel i praziquantel. Posteriorment es van fer tractaments periòdics amb febantel i praziquantel cada 3 mesos.

Els ectoparàsits es van tractar regularment amb banys de coumafos (Asuntol®, Instituto Bayer de terapeutica Experimental, S. A., Viladecans).

L'alimentació per als animals de menys de un mes i mig va consistir exclusivament en llet de la mare.

L'alimentació per a les edats compreses entre un mes i mig, edat en que es va produir el deslletament, i un any va consistir en pinso de creixement administrat *ad libitum*, la composició del qual era:

Proteïna bruta	27,0%
Grassa bruta	18,5%
Hidrats de Carboni	34,5%
Cendres brutes	7,5%
Fibra bruta	3,5%
Humitat	9,0%
Calci	1,5%
Fósfor	1,2%
Sodi	0,32%
Potasi	0,60%
Vitamina A	21000 u. int./kg
Vitamina D3	1300 u. int./kg

Vitamina E 110 mg/kg

L'alimentació per als gossos de més d'un any d'edat va consistir en pinso de manteniment administrat *ad libitum*, la composició del qual era:

Proteïna bruta	23,0%
Grassa bruta	14,5%
Hidrats de Carboni	45,9%
Cendres brutes	4,3%
Fibra bruta	3,3%
Humitat	9,9%
Calci	0,60%
Fósfor	0,60%
Sodi	0,26%
Potasi	0,76%
Vitamina A	8000 u. int./kg
Vitamina D3	650 u. int./kg
Vitamina E	130 mg/kg

L'aigua es va administrar a totes les edats *ad libitum*.

2.1.1.3. Característiques dels animals emprats

Per tal d'evitar les possible variacions lligades a canvis hormonals que poden presentar-se en les femelles s'han utilitzat només mascles, àdhuc per als animals que encara no havien assolit la pubertat.

Les edats seleccionades han estat: 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 24, 52, i 104 setmanes d'edat.

2.1.2. EQUIPAMENT

Es va emprar un cromatògraf líquid d'alta resolució Perkin-Elmer amb una bomba d'alta pressió Binary LC Pump 250 i un detector espectrofotomètric variable ultraviolat/visible LC 75.

Les columnes utilitzades varen ésser de fase reversa Nucleosil C₁₈ de 7 µm, d'una longitud de 250 mm i de 6 mm de diàmetre.

Per a l'administració del fàrmac i per a l'extracció de sang als nodrissons a través de la vena jugular, es van fer servir agulles estèrils d'un sol ús de 0,5 mm de diàmetre i 16 mm de longitud Microlance® 2 (Becton Dickinson), per tal d'evitar-hi la formació d'hematomes en la sèrie de successives puncions, acoblades a xeringues estèrils de 2 ml d'un sol ús.

Es van fer servir catèters del tipus *over-the-needle* de teflon estèrils d'un sol Vasocan® Braunüle® (B. Braun Melsungen AG), d'1,0 mm de diàmetre i 33 mm de longitud per als animals de menys de 3 mesos, i d'1,2 mm de diàmetre i 45 mm de longitud per als animals de 3 i més mesos d'edat, tots dos amb els corresponents mandrils.

L'emmagatzemament de les dades i els càlculs es van fer amb un ordinador IBM® Personal System/2® Model L40 SX i amb un IBM® Personal System/2® Model 80 386.

El software emprat va ser Lotus® 1-2-3® V2.0 (Lotus

Development Corporation), SPSS/PC+® V2.0 (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.), JANA (Statistical Consultants, Inc., Lexington, U.S.A.), PCNONLIN V02-F (Statistical Consultants, Inc., Lexington, U.S.A.), Harvard Graphics® 3.0 (©Software Publishing Corporation; ©Bitstream Inc.).

2.1.3. PRODUCTES

La teofil·lina utilitzada es va administrar en forma de la seva sal soluble aminofil·lina (3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona)₂·1,2-etanodiamina (Eufilina®) preparada pels Laboratorios Elmu S.A. (Arganda del Rey, Madrid), a una concentració de 133,20 mmol/l (24 mg/mL) per a injecció intavenosa, i que corresponen a 108,95 mmol/l (19,63 mg/mL) de teofil·lina anhidra.

Com a anticoagulant es va emprar heparina sòdica (Heparina Leo 5%) de Laboratorios Leo S.A. (Madrid).

Solució isotònica de clorur de sodi al 0,9% de Laboratorios Grifols, S.A. (Barcelona).

La clorteofil·lina que es va fer servir com a patró intern, i la teofil·lina per a preparar les escales es van obtenir de Sigma Chemical Co. (St Louis, MO, USA).

En l'extracció del fàrmac a partir del plasma es varen fer servir cloroform i tampó fosfat 0.035 mol/l (pH 2,6) preparat amb àcid fosfòric, subministrats tots dos per Scharlau (F.E.R.O.S.A.) de grau analític.

L'aigua bidestilada es va obtenir d'un sistema Mill-Q

Water System (Millipore Corporation, Bedford MA).

Per a la separació de la teofil·lina de la clorteofil·lina mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució, es va emprar una fase mòbil constituïda per tampó fosfat 0.035 mol/l (pH 2,6) preparat amb àcid fosfòric, i acetonitril de Scharlau (F.E.R.O.S.A.) de grau analític.

2.2. MÈTODES

2.2.1. PROTOCOL EXPERIMENTAL

Es van fer servir un mínim de 6 animals per a cada grup d'edat, excepte per al grup de 52 setmanes que van ser 4.

Els animals van fer un dejuni mínim de 12 hores abans d'administrals'hi el tractament, excepte els nodrissons que encara xumaven. Durant el temps que durava cada cinètica no es subministrava res per via oral.

Els animals de menys de sis setmanes es mantenien en gàbies adequades mentre durava la cinètica. Els animals més grans es mantenien en potros adequats per tal d'evitar el moviment i la deambulació

Als gossos de més de 6 setmanes s'els hi va colocar un catèter intravenós a una vena cefàlica o tarsal, prèvia depilació i preparació asèptica del camp.

La teofil·lina s'administrava a una dosi de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$ (5 mg/kg) mitjançant injecció intravenosa. La vena utilitzada era una jugular als animal de menys de sis setmanes d'edat, i per a la resta una cefàlica o tarsal no cateteritzada.

La recollida de mostres es va fer just abans d'administrar el fàrmac, i després durant un període de fins a 8 hores. Als cadells de menys de 6 setmanes es feien puncions successives a les venes jugulars, aspirant entre 1 i 1,5 ml

de sang, i evitant durant les primeres recollides aquella vena utilitzada per a administrar el fàrmac. Als gossos de més edat, es recollien entre 3 i 5 ml de sang deixant que fluis directament a tubs heparinitzats, i rebutjant les primeres gotes. No es van ajuntar mai les mostres d'animals diferents. A continuació d'obtenir la sang, el catèter es rentava amb una dissolució de 2 u. int./ml d'heparina en solució isotònica de clorur sòdic al 0,9%, per tal d'evitar-hi la coagulació.

Les mostres de sang es centrifugaven tot seguit a 6600 m/s² durant 20 minuts per tal de separar-hi el plasma, el qual ja lliure de la fracció cel·lular es conservava a -20° C fins el moment de la determinació.

2.2.2. TÈCNIQUES ANALÍTIQUES

2.2.2.1. Extracció de teofil·lina a partir del plasma

La determinació del fàrmac es va fer com a mínim per duplicat en cada mostra de plasma.

Les mostres es descongelaven deixant-les a temperatura ambient. Per a cada determinació s'agafaven 500 µl de plasma als quals s'afegia el patró intern, 100 µl d'una dissolució de 51,5 µmol/l de clorteofil·lina en metanol, i 400 µl de tampó fosfat 0.035 mol/l (pH 2,6). A la barreja anterior s'afegien 8 ml de cloroform. S'agitaven durant 20 minuts i a continuació es centrifugaven a 6600 m/s². La fase aquosa superior es descartava, i l'orgànica inferior

es passava a un tub de fons cònic. L'evaporació del dissolvent es feia en un rotavapor dotat d'un bany termostatitzat a una temperatura de 40° C. Es preparava una escala de calibrat de forma anàloga. El residu es redissolvia en acetonitril al 20% en tampó fosfat 0,035 mol/l (pH 2,6).

2.2.2.2. Determinació de la concentració de teofil·lina

La teofil·lina es va determinar mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC) utilitzant una tècnica adaptada de Bonati et al. (1979).

La teofil·lina es va separar del patró intern, clorteofil·lina, sota condicions isocràtiques. La fase mòbil utilitzada era acetonitril al 20% en tampó fosfat 0,035 mol/l (pH 2,6) i es feia passar a través d'una columna Nucleosil C₁₈ d'una mida de partícula de 7 µm, 250 mm de longitud i 6 mm de diàmetre, a un flux de 0,20 ml/s. La detecció es va fer a una longitud d'ona de 280 nm.

En aquestes condicions els temps de retenció de la teofil·lina i de la clorteofil·lina eren respectivament de 180 s i 300 s.

2.3. ANÀLISI DELS RESULTATS

2.3.1. MODEL FARMACOCINÈTIC

Es considera tradicionalment que va ser Teorell (1937) qui va fer la primera aplicació d'un model compartimental a la distribució dels fàrmacs a l'organisme.

El concepte de compartiment és un recurs cinètic que en un sentit matemàtic permet tractar de la mateixa manera molècules que són diferenciables espacialment, però que cinèticament es confonen. En sentit físic, un compartiment es defineix com una quantitat de material cinèticament homogeni. El volum que aquest material ocupa no cal que es correspongui amb un espai fisiològicament real, a no ser que s'hagi dissenyat especialment d'aquesta manera. Les solucions analítiques de les masses que formen el compartiment en un model compartimentalment lineal són típicament sumes d'exponents. Hi ha una relació directa entre el número d'exponencials obtinguts a partir de la descripció de la corba de nivells i el número de compartiments al qual s'ajusta el model per a un perfil cinètic donat (Williams, 1990).

Els nomenats mètodes "no compartimentals" no són en realitat independents de models com sovint s'assumeix. Aquests mètodes estan normalment basats en models lineals

monocompartimentals (DiStefano and Landaw, 1984).

Els estudis farmacocinètics de la teofil·lina realitzats a gossos adults indiquen que aquesta s'ajusta a un model definit per l'equació:

$$C(t) = A \cdot e^{\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

es tracta d'un model bicompartimental amb administració per bolus intravenòs, entrada i sortida d'ordre 1, amb càlcul dels paràmetres a partir de la dosi i de les macroconstants McKiernan *et al*, 1981; Koritz *et al*, 1986). En el cas dels cadells es va comprovar prèviament a l'elaboració d'aquest treball que el model descrit per als adults també els hi era d'aplicació segons els resultats d'un test de MAICE (Akaike, 1973; Akaike, 1976; Tanabe, 1975; Tanabe, 1976)

2.3.2. ANÀLISI DE LES DADES

L'ús de l'estadística dins l'àmbit de la farmacocinètica comprèn bàsicament dues grans àrees: tècniques d'estimació per a obtenir els coeficients d'un determinat model o alternativament tècniques necessàries per a l'anàlisi no compartimental, i tests d'hipòtesi per a comparar els paràmetres farmacocinètics de diferents grups definits experimentalment.

2.3.2.1. Càlcul dels paràmetres farmacocinètics

El càlcul dels paràmetres farmacocinètics del model bicompartimental es va fer a partir d'una regressió no lineal segons un mètode de mínims quadrats. En aquest tipus de càlcul cal fer primer una estima aproximada dels coeficients de la corba, els quals es faran servir posteriorment en la regressió no lineal per a calcular la seva millor estima i la dels paràmetres farmacocinètics.

Per a fer l'estima aproximada dels coeficients de la corba es va fer servir el programa nomenat JANA (Statistical Consultants, Inc., 1986). Aquest *software* interactiu fa una estima inicial aproximada dels coeficients de equacions poliexponencials, i també dona una mesura de la bondat de l'ajust.

En el càlcul final dels coeficients de la corba i dels paràmetres farmacocinètics corresponents al model escollit, es va fer servir el programa nomenat PCNONLIN (Statistical Consultants, Inc., 1986). Es tracta d'un *software* que inclou diferents models farmacocinètics, i calcula els coeficients de la corba per un procediment iteratiu de regressió no lineal. Les equacions que s'utilitzen posteriorment per a trobar cada paràmetre i constant farmacocinètics són:

$$t_{\frac{1}{2}(\alpha)} = -\log (0.5) / \alpha$$

$$t_{\frac{1}{2}(\beta)} = -\log (0.5) / \beta$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{10}$$

$$k_{21} = (A_{(0)} \cdot \beta + B_{(0)} \cdot \alpha) / (A_{(0)} + B_{(0)})$$

$$k_{10} = \alpha \cdot \beta / k_{21}$$

$$V_1 = D / (A_{(0)} + B_{(0)})$$

$$V'_1 = V_1 / \text{Pes}$$

$$V_{\text{area}} = D / \beta \cdot (A_{(0)} / \alpha) + (B_{(0)} / \beta)$$

$$V'_{\text{area}} = V_{\text{area}} / \text{Pes}$$

$$V_B = D / B_{(0)}$$

$$V'_B = V_B / \text{Pes}$$

$$\text{AUC} = (A_{(0)} / \alpha) + (B_{(0)} / \beta)$$

$$\text{CL} = k_{10} \cdot V_1$$

$$\text{CL}' = \text{CL} / \text{Pes}$$

2.3.2.2 Anàlisi estadística

El tractament estadístic que cal aplicar als paràmetres farmacocinètics quan es volen comprovar hipòtesis és un tema que actualment té una certa efervescència. De fet encara no s'han dedicat prou esforços a esbrinar les distribucions estadístiques de les estimes dels paràmetres farmacocinètics, i així poder obtenir intervals de confiança precisos i procediments d'inferència potents (Powers, 1990).

Pel que fa als coeficients dels models compartimentals no hi ha gaires problemes, doncs la regressió per mínims quadrats, encara que sigui ponderada, garanteix que les estimes resultants estan distribuïdes de manera asimptòticament normal. Degut a aquesta propietat, s'els hi pot aplicar qualsevol procediment d'inferència paramètrica com per exemple els típics tests de la *t* de Student o de l'anàlisi de la variança.

Quan el que es vol és comparar paràmetres farmacocinètics de diferents grups sorgeix el problema de que no estan distribuïts de manera normal, malgrat que s'hagin calculat a partir d'estimes que tenen una distribució asimptòticament normal (Hogg and Craig, 1970). En realitat es desconeix quina distribució segueixen la immensa majoria de paràmetres farmacocinètics. Això implica que no s'els hi pot aplicar cap procediment paramètric d'inferència estadística. Invocar el Teorema Central del Límit per tal de poder fer servir tècniques paramètriques és rarament vàlid, degut a que tampoc es compleix en la majoria dels casos que la grandària de les mostres de que hom disposa sigui suficient.

En aquest treball s'han comparat els diferents grups mitjançant el test no paramètric de Kruskal-Wallis. Per a totes les comparacions, es va fer servir un nivell de significació $\alpha = 0,01$. Quan es va poder rebutjar la hipòtesi nula es van fer comparacions a *posteriori* amb l'ajust de Bonferroni del test de Mann-Whitney.

2.3.4. EQUACIONS AL·LOMÈTRIQUES

Per a l'obtenció de les equacions al·lomètriques corresponents a cada paràmetre farmacocinètic es van obtenir les rectes de regressió per un mètode no lineal prèvia transformació logarítmica d'ambdues variables.

3. RESULTATS

Cita.

3.1. NIVELLS PLASMÀTICS DE TEOFIL·LINA A LES DIFERENTS EDATS

Després de l'administració per via intravenosa d'una dosi única de teofil·lina de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$, en forma d'aminofil·lina, es procedí a la determinació de les concentracions plasmàtiques assolides als diferents temps de mostreig.

A les Taula IV a Taula XIII es mostren dues mesures de tendència central, la mitjana i la mediana, i una de dispersió, la desviació estandard, amb els corresponents errors estandard, per a cada temps mostrejat de cada grup d'edat.

Les Figura 16 a Figura 25 es representen la mitjana, i la mitjana més i menys una desviació estandard per a cada temps mostrejat de cada grup d'edat.

Els resultats obtinguts permeten veure l'existència de dues exponencials en les corbes corresponents a les concentracions plasmàtiques respecte al temps, una inicial de més ràpida i una segona més lenta, com correspon a un model bicompartimental. També es pot observar en alguns casos una gran variabilitat, especialment en la fase ràpida, de distribució, dels individus més joves.

Taula IV Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos d'1 setmana d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	6	22.38 \pm 0.77	22.81 \pm 0.97	1.89 \pm 0.55
3	6	19.97 \pm 1.24	19.87 \pm 1.55	3.03 \pm 0.87
5	6	19.23 \pm 0.85	18.48 \pm 1.07	2.08 \pm 0.60
10	7	19.73 \pm 1.65	17.15 \pm 2.06	4.35 \pm 1.16
15	6	17.43 \pm 0.89	16.62 \pm 1.11	2.18 \pm 0.63
20	2	17.65 \pm 4.55	17.65 \pm 5.70	6.44 \pm 3.22
30	5	17.12 \pm 0.88	16.04 \pm 1.10	1.96 \pm 0.62
45	1	20.20	20.20	
60	7	16.54 \pm 0.93	15.43 \pm 1.17	2.46 \pm 0.66
120	7	15.47 \pm 0.70	14.93 \pm 0.88	1.86 \pm 0.50
180	7	14.87 \pm 0.97	13.49 \pm 1.21	2.56 \pm 0.68
240	7	14.04 \pm 0.58	14.04 \pm 0.72	1.52 \pm 0.41
300	6	13.54 \pm 0.60	13.13 \pm 0.76	1.48 \pm 0.43
360	6	13.58 \pm 0.64	13.13 \pm 0.81	1.58 \pm 0.46

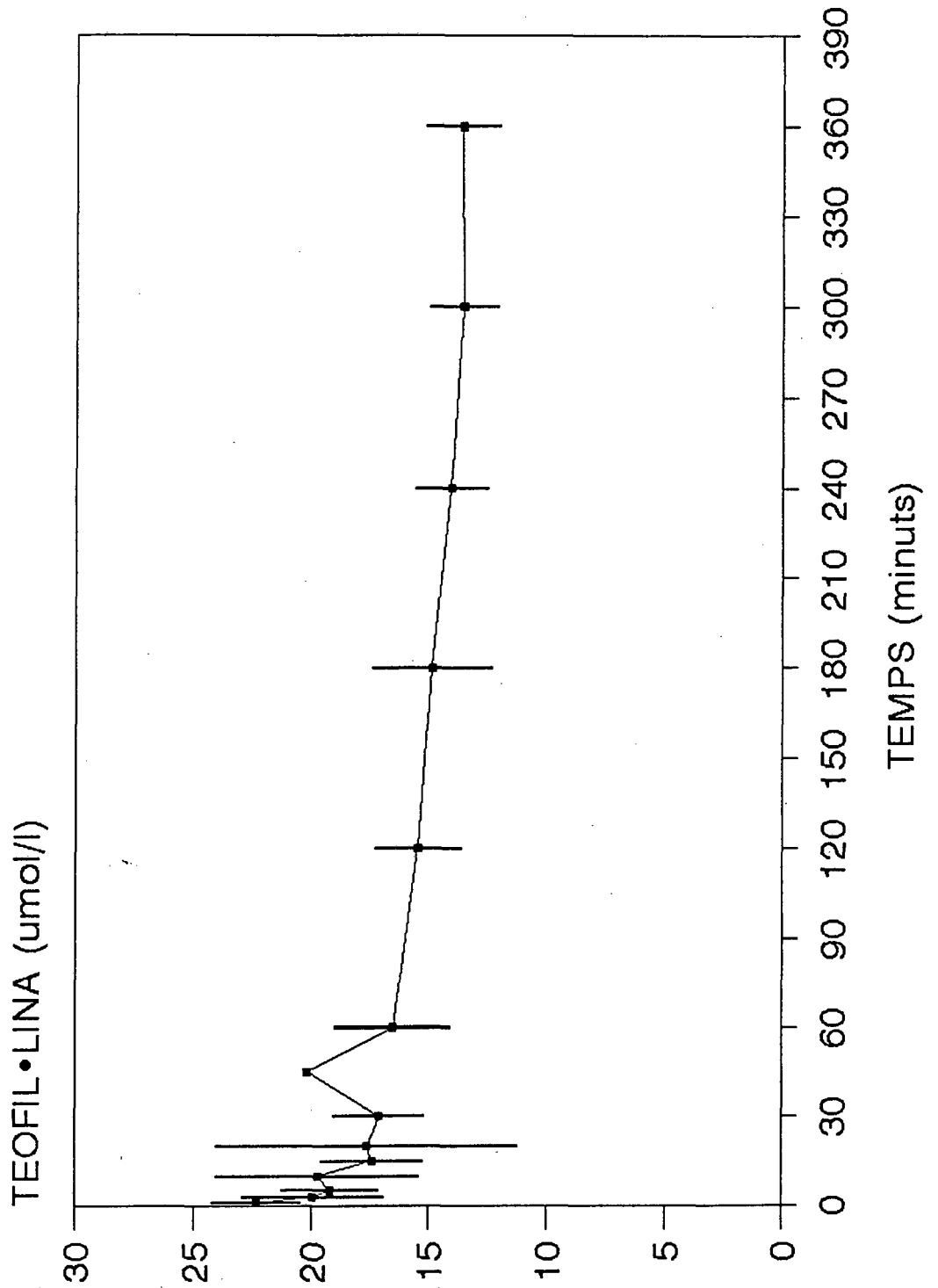


Figura 16 Mitjana i mitjana \pm desviació estandard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos d'1 setmana d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Taula V Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 2 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	5	33.58 \pm 1.60	34.19 \pm 2.01	3.58 \pm 1.13
3	11	23.02 \pm 1.71	22.31 \pm 2.14	5.67 \pm 1.21
5	13	23.43 \pm 1.73	22.48 \pm 2.16	6.22 \pm 1.22
10	12	20.62 \pm 1.50	20.67 \pm 1.88	5.19 \pm 1.06
15	10	20.16 \pm 1.73	19.79 \pm 2.16	5.46 \pm 1.22
20	2	20.20 \pm 0.28	20.20 \pm 0.35	0.39 \pm 0.20
30	12	18.27 \pm 1.05	18.90 \pm 1.32	3.64 \pm 0.74
45	8	15.62 \pm 0.99	16.87 \pm 1.25	2.81 \pm 0.70
60	10	18.79 \pm 0.65	18.18 \pm 0.81	2.04 \pm 0.46
75	3	11.47 \pm 0.99	10.66 \pm 1.23	1.71 \pm 0.70
90	5	15.68 \pm 0.34	15.65 \pm 0.43	0.76 \pm 0.24
120	13	15.13 \pm 0.81	15.21 \pm 1.01	2.91 \pm 0.57
180	10	14.60 \pm 0.73	13.82 \pm 0.91	2.31 \pm 0.52
210	2	8.38 \pm 0.06	8.38 \pm 0.07	0.08 \pm 0.04
240	10	12.68 \pm 0.69	12.21 \pm 0.86	2.18 \pm 0.49
300	13	10.59 \pm 0.84	10.60 \pm 1.05	3.02 \pm 0.59
360	5	12.82 \pm 0.69	12.54 \pm 0.86	1.53 \pm 0.48

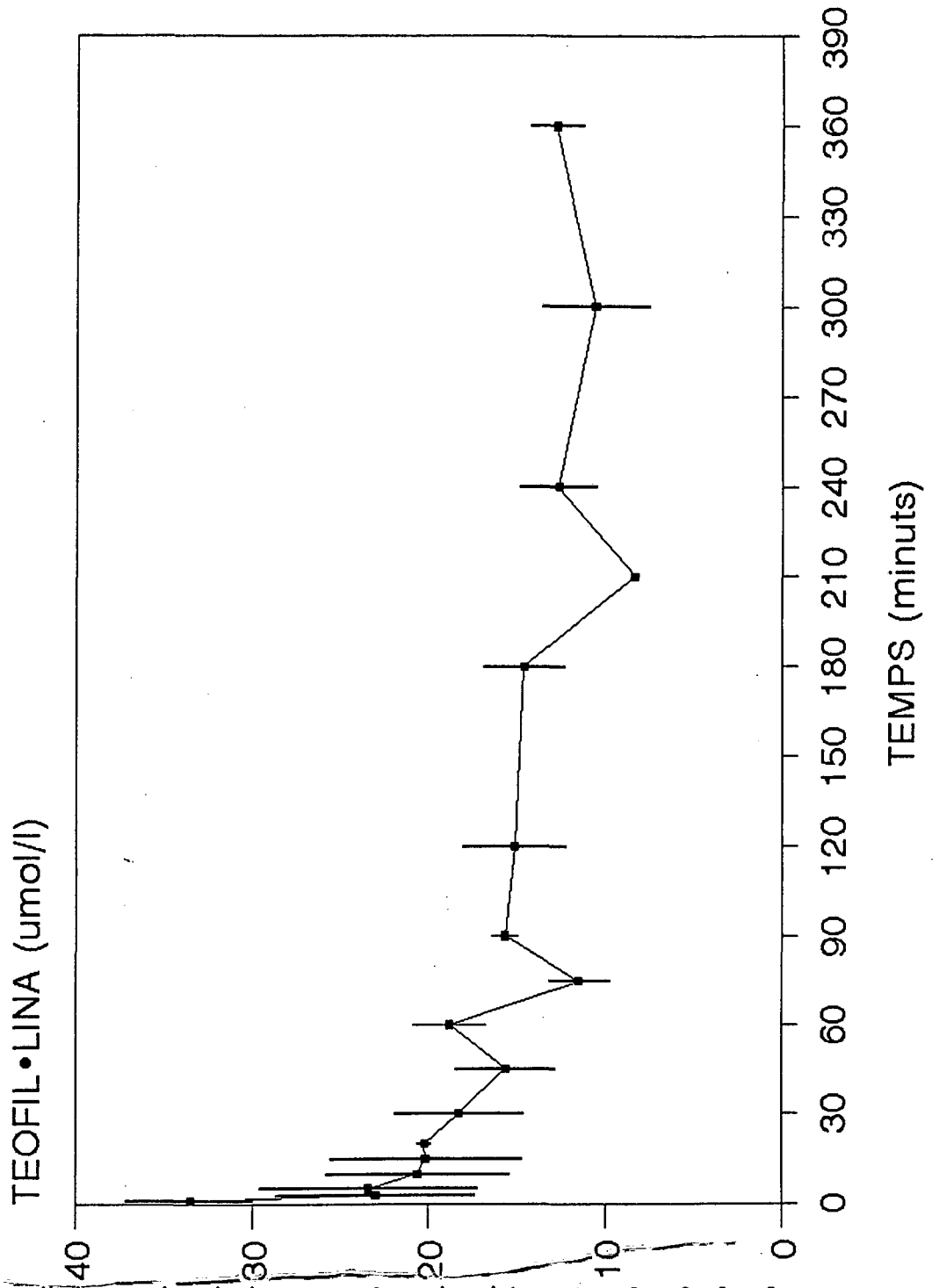


Figura 17 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 2 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Taula VI Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 3 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	10	28.39 \pm 2.42	26.81 \pm 3.04	7.67 \pm 1.71
2	3	29.90 \pm 2.88	28.58 \pm 3.61	4.99 \pm 2.04
3	12	25.61 \pm 1.82	26.20 \pm 2.28	6.31 \pm 1.29
5	13	23.04 \pm 0.94	22.81 \pm 1.17	3.38 \pm 0.66
8	8	22.23 \pm 2.10	20.92 \pm 2.63	5.93 \pm 1.48
10	13	22.79 \pm 1.25	21.98 \pm 1.57	4.33 \pm 0.85
13	7	19.45 \pm 1.27	20.98 \pm 1.60	3.37 \pm 0.90
15	12	20.70 \pm 0.45	20.73 \pm 0.56	1.54 \pm 0.31
20	8	20.90 \pm 1.57	20.09 \pm 1.97	4.44 \pm 1.11
30	13	19.26 \pm 0.72	18.98 \pm 0.90	2.59 \pm 0.51
60	12	17.61 \pm 0.47	17.40 \pm 0.58	1.61 \pm 0.33
120	13	14.37 \pm 0.46	14.65 \pm 0.58	1.66 \pm 0.32
180	12	11.34 \pm 0.52	11.49 \pm 0.65	1.79 \pm 0.37
240	13	9.75 \pm 0.45	9.32 \pm 0.57	1.63 \pm 0.32
300	10	7.93 \pm 0.54	8.02 \pm 0.67	1.70 \pm 0.38
360	10	7.37 \pm 0.60	6.72 \pm 0.75	1.89 \pm 0.42

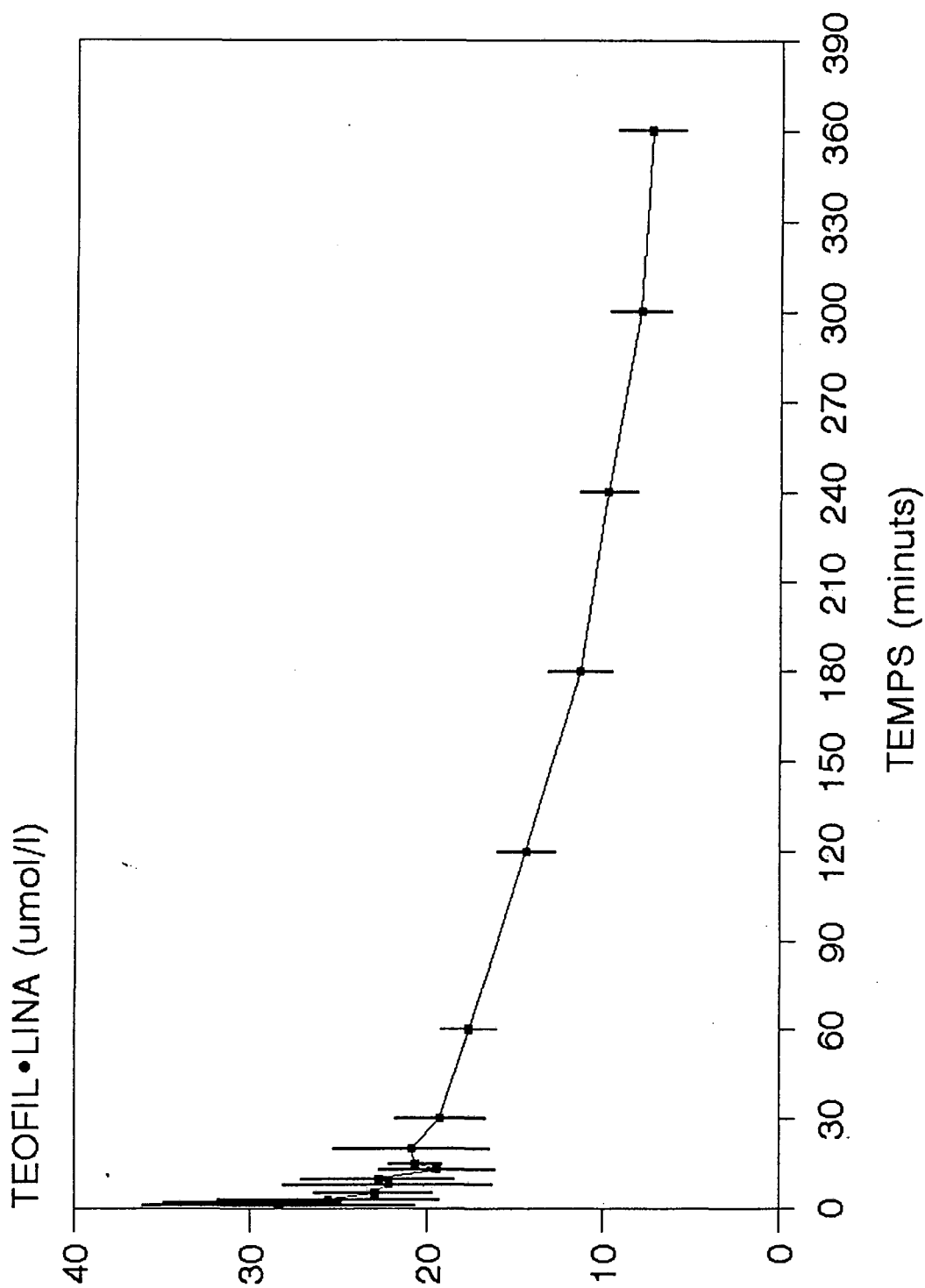


Figura 18 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 3 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula VII Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 4 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	10	28.39 \pm 2.42	26.81 \pm 3.04	7.67 \pm 1.71
1	13	25.07 \pm 1.05	24.36 \pm 1.32	3.79 \pm 0.74
3	13	21.91 \pm 0.77	21.03 \pm 0.97	2.78 \pm 0.55
5	13	19.87 \pm 0.58	19.98 \pm 0.73	2.09 \pm 0.41
8	8	18.58 \pm 0.87	17.65 \pm 1.08	2.45 \pm 0.61
10	13	18.11 \pm 0.54	17.59 \pm 0.68	1.96 \pm 0.38
13	8	17.23 \pm 0.89	16.21 \pm 1.12	2.52 \pm 0.63
15	13	17.48 \pm 0.56	17.43 \pm 0.70	2.01 \pm 0.39
20	8	16.31 \pm 0.95	15.15 \pm 1.19	2.51 \pm 0.63
30	13	15.97 \pm 0.60	15.43 \pm 0.75	2.15 \pm 0.42
45	8	14.59 \pm 0.94	13.93 \pm 1.18	2.65 \pm 0.66
60	13	14.30 \pm 0.50	13.99 \pm 0.62	1.79 \pm 0.35
120	13	11.52 \pm 0.53	10.71 \pm 0.67	1.93 \pm 0.38
180	13	9.14 \pm 0.64	8.66 \pm 0.80	2.29 \pm 0.45
240	12	7.09 \pm 0.53	6.72 \pm 0.67	1.84 \pm 0.38
300	13	5.82 \pm 0.50	5.44 \pm 0.62	1.79 \pm 0.35
360	8	4.73 \pm 0.67	4.33 \pm 0.84	1.89 \pm 0.47

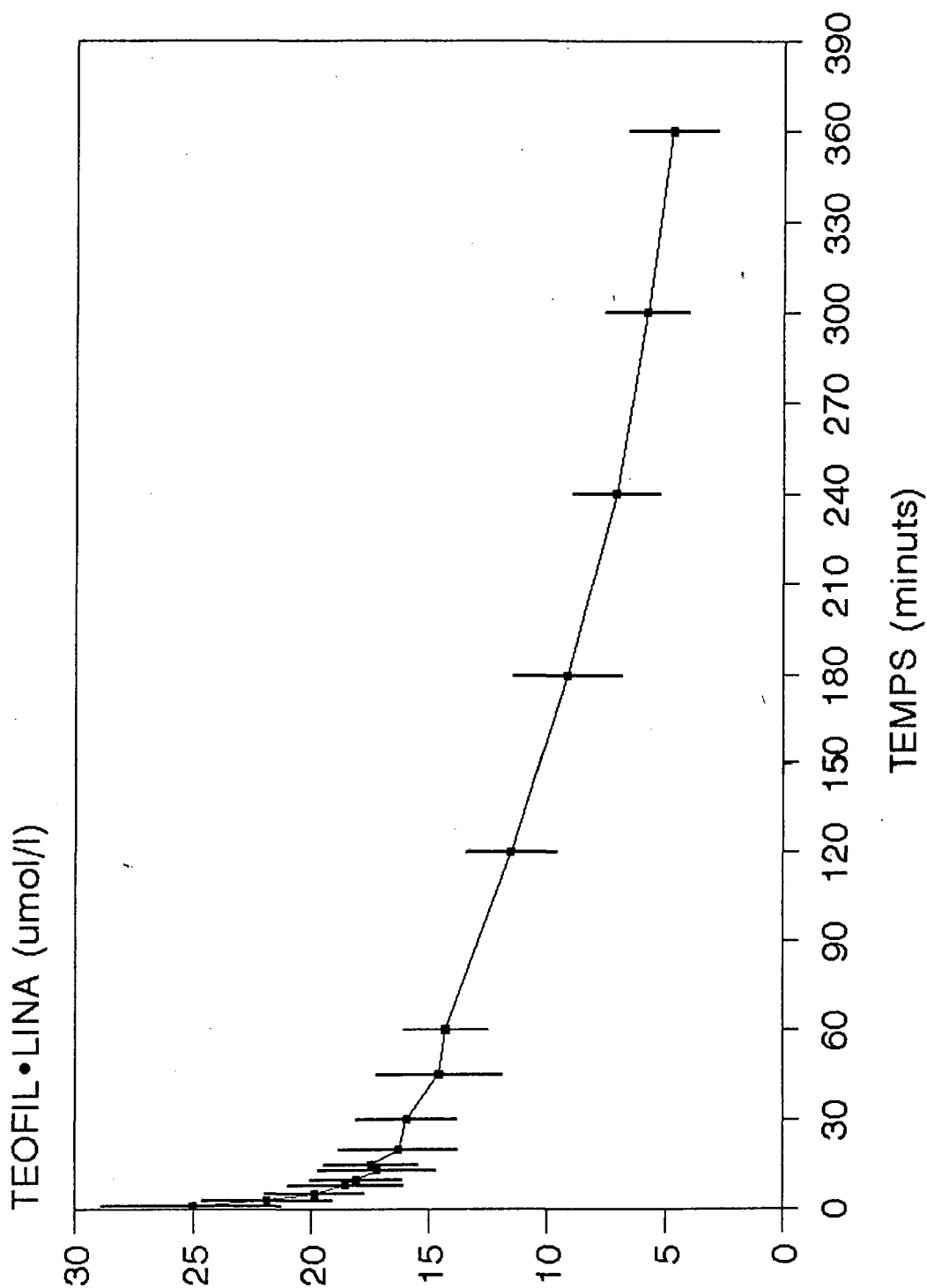


Figura 19 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 4 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula VIII Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 8 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	6	31.36 \pm 1.21	30.75 \pm 1.51	2.96 \pm 0.85
3	2	28.08 \pm 1.39	28.08 \pm 1.74	1.96 \pm 0.98
5	8	26.25 \pm 0.76	25.84 \pm 0.95	2.15 \pm 0.54
8	6	25.72 \pm 1.40	24.64 \pm 1.75	3.42 \pm 0.99
12	2	23.11 \pm 0.64	22.76 \pm 0.81	1.82 \pm 0.91
15	8	21.43 \pm 0.57	21.20 \pm 0.72	1.72 \pm 0.43
20	8	20.27 \pm 0.89	20.31 \pm 1.11	1.98 \pm 0.49
25	6	19.88 \pm 0.59	19.76 \pm 0.74	1.44 \pm 0.41
30	6	19.19 \pm 0.34	19.37 \pm 0.43	1.03 \pm 0.30
40	9	18.29 \pm 0.31	18.43 \pm 0.39	0.83 \pm 0.19
50	7	16.57 \pm 0.51	16.46 \pm 0.63	1.24 \pm 0.33
60	6	16.23 \pm 0.42	16.04 \pm 0.52	1.24 \pm 0.36
75	9	14.87 \pm 0.44	14.90 \pm 0.55	1.07 \pm 0.25
90	6	13.27 \pm 0.44	13.65 \pm 0.56	1.33 \pm 0.38
120	9	11.54 \pm 0.42	11.77 \pm 0.52	1.18 \pm 0.28
180	7	8.62 \pm 0.56	8.85 \pm 0.71	1.38 \pm 0.37
240	7	6.03 \pm 0.47	5.77 \pm 0.59	1.42 \pm 0.38
300	9	4.81 \pm 0.48	4.39 \pm 0.60	1.44 \pm 0.34
360	3	2.44 \pm 0.24	2.50 \pm 0.30	0.54 \pm 0.22

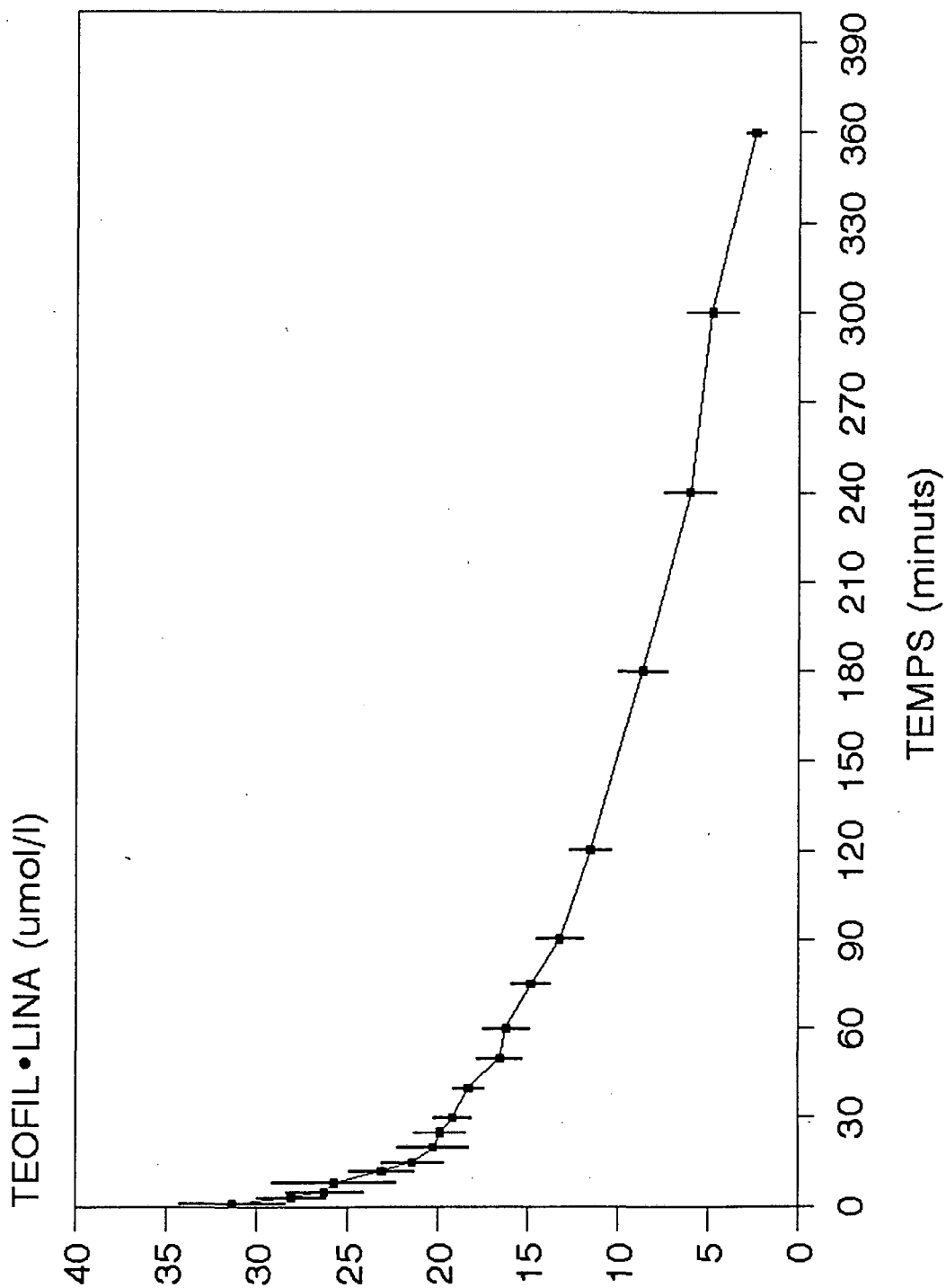


Figura 20 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 8 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula IX Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 12 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	8	26.60 \pm 2.43	25.72 \pm 3.04	6.86 \pm 1.71
3	9	24.28 \pm 1.88	23.75 \pm 2.36	5.65 \pm 1.33
5	8	22.39 \pm 1.07	23.01 \pm 1.34	3.03 \pm 0.76
7	8	21.96 \pm 1.00	21.90 \pm 1.25	2.83 \pm 0.71
10	9	20.61 \pm 0.82	21.98 \pm 1.03	2.47 \pm 0.58
13	8	20.90 \pm 0.86	20.56 \pm 1.08	2.44 \pm 0.61
15	9	19.33 \pm 0.76	18.93 \pm 0.95	2.28 \pm 0.54
20	8	19.27 \pm 0.84	19.51 \pm 1.06	2.39 \pm 0.60
25	8	18.54 \pm 0.95	18.43 \pm 1.19	2.69 \pm 0.67
30	10	17.21 \pm 0.86	16.87 \pm 1.08	2.72 \pm 0.61
40	7	17.37 \pm 0.92	17.26 \pm 1.15	2.43 \pm 0.65
50	9	16.26 \pm 0.95	16.37 \pm 1.19	2.85 \pm 0.67
60	10	15.06 \pm 0.83	15.29 \pm 1.05	2.64 \pm 0.59
75	6	14.58 \pm 1.23	13.99 \pm 1.54	3.01 \pm 0.87
90	10	12.68 \pm 0.88	11.68 \pm 1.10	2.77 \pm 0.62
120	10	11.00 \pm 0.72	11.27 \pm 0.90	2.28 \pm 0.51
180	9	8.43 \pm 0.85	8.83 \pm 1.06	2.54 \pm 0.60
240	10	6.37 \pm 0.68	7.10 \pm 0.85	2.14 \pm 0.48
300	9	5.10 \pm 0.63	6.16 \pm 0.78	1.88 \pm 0.44
360	9	4.16 \pm 0.62	4.94 \pm 0.77	1.86 \pm 0.44
420	5	3.14 \pm 0.79	2.89 \pm 0.99	1.77 \pm 0.56

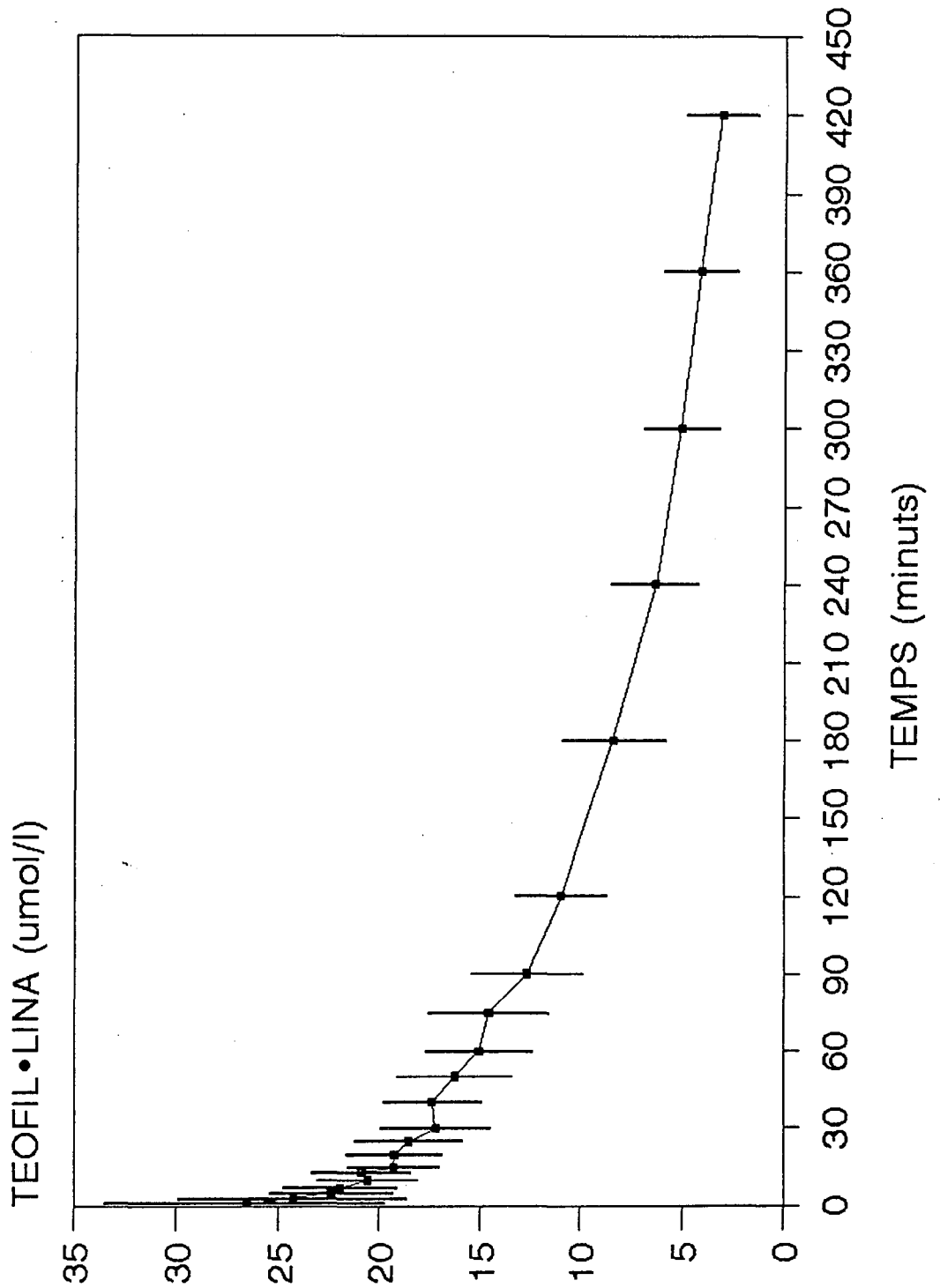


Figura 21 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 12 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula X Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 16 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	5	23.32 \pm 1.14	22.76 \pm 1.43	2.56 \pm 0.81
3	6	20.41 \pm 2.44	20.06 \pm 3.06	5.98 \pm 1.73
5	8	18.96 \pm 2.08	19.59 \pm 2.61	5.89 \pm 1.47
8	4	19.19 \pm 1.83	19.29 \pm 2.29	3.65 \pm 1.29
10	8	17.60 \pm 1.86	18.98 \pm 2.34	5.27 \pm 1.32
13	5	19.03 \pm 1.20	20.04 \pm 1.50	2.68 \pm 0.85
15	8	17.11 \pm 1.86	17.37 \pm 2.33	5.26 \pm 1.31
20	5	16.65 \pm 1.16	17.37 \pm 1.46	2.60 \pm 0.82
25	3	15.58 \pm 0.51	15.15 \pm 0.64	0.89 \pm 0.36
30	7	14.93 \pm 1.75	15.60 \pm 2.20	4.64 \pm 1.24
40	6	14.28 \pm 1.63	15.15 \pm 2.05	4.00 \pm 1.15
50	8	13.48 \pm 1.48	13.88 \pm 1.85	4.18 \pm 1.05
60	8	12.95 \pm 1.41	13.43 \pm 1.77	4.00 \pm 1.00
75	7	11.74 \pm 1.23	12.21 \pm 1.54	3.24 \pm 0.87
90	8	11.42 \pm 1.33	11.41 \pm 1.66	3.75 \pm 0.94
120	8	9.35 \pm 0.84	9.82 \pm 1.06	2.38 \pm 0.60
180	8	7.25 \pm 0.80	6.99 \pm 1.00	2.26 \pm 0.56
240	8	5.16 \pm 0.67	5.05 \pm 0.84	1.89 \pm 0.47
300	8	3.85 \pm 0.57	3.72 \pm 0.71	1.60 \pm 0.40
360	7	3.39 \pm 0.48	3.05 \pm 0.61	1.28 \pm 0.34
415	4	2.64 \pm 0.66	2.61 \pm 0.82	1.32 \pm 0.46

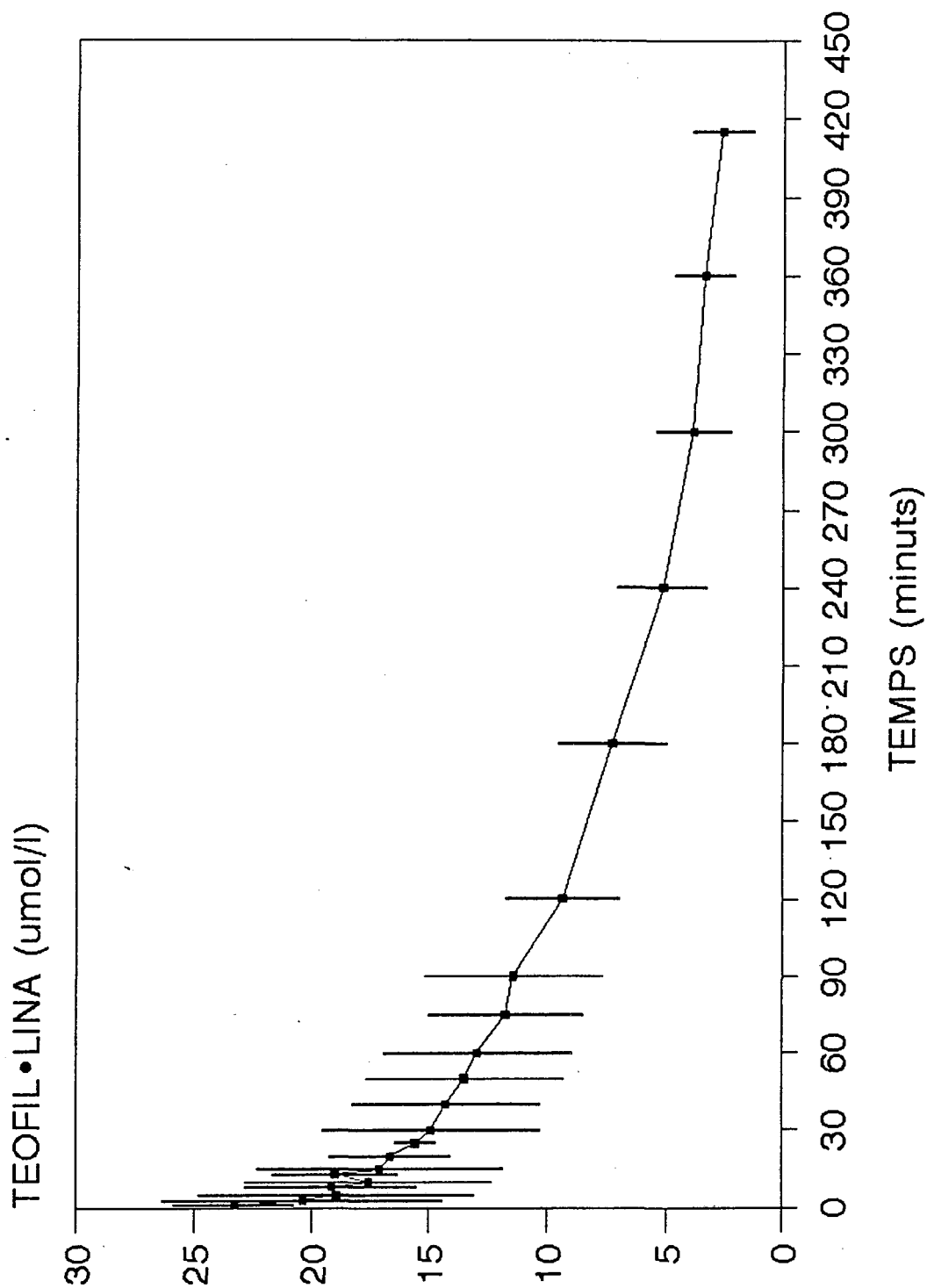


Figura 22 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 16 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula XI Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 24 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	5	24.25 \pm 2.53	21.87 \pm 3.16	5.65 \pm 1.79
3	5	22.20 \pm 1.97	20.20 \pm 2.47	4.41 \pm 1.39
5	6	19.74 \pm 1.28	19.37 \pm 1.60	3.12 \pm 0.90
8	6	18.12 \pm 1.16	18.18 \pm 1.46	2.85 \pm 0.82
10	6	17.84 \pm 1.61	19.01 \pm 2.02	3.94 \pm 1.14
13	6	18.17 \pm 1.25	18.37 \pm 1.57	3.06 \pm 0.88
15	6	17.76 \pm 1.35	19.15 \pm 1.69	3.29 \pm 0.95
20	6	16.97 \pm 1.12	18.12 \pm 1.41	2.75 \pm 0.79
25	6	16.34 \pm 1.00	17.54 \pm 1.25	2.45 \pm 0.71
30	6	16.08 \pm 0.89	16.87 \pm 1.11	2.17 \pm 0.63
40	5	16.14 \pm 0.73	16.76 \pm 0.92	1.64 \pm 0.52
50	4	15.39 \pm 1.08	15.68 \pm 1.36	2.16 \pm 0.77
60	6	14.33 \pm 1.12	14.32 \pm 1.40	2.74 \pm 0.79
75	3	13.75 \pm 1.19	13.60 \pm 1.49	2.06 \pm 0.84
90	6	14.20 \pm 0.63	14.35 \pm 0.79	1.55 \pm 0.45
120	6	12.93 \pm 0.69	12.52 \pm 0.87	1.70 \pm 0.49
180	6	10.17 \pm 0.36	10.05 \pm 0.45	0.89 \pm 0.26
240	6	7.92 \pm 0.49	8.13 \pm 0.62	1.20 \pm 0.35
300	6	6.75 \pm 0.37	6.88 \pm 0.46	0.90 \pm 0.26
360	3	5.59 \pm 0.76	5.83 \pm 0.96	1.32 \pm 0.54
415	3	6.66 \pm 1.29	6.33 \pm 1.62	2.24 \pm 0.91

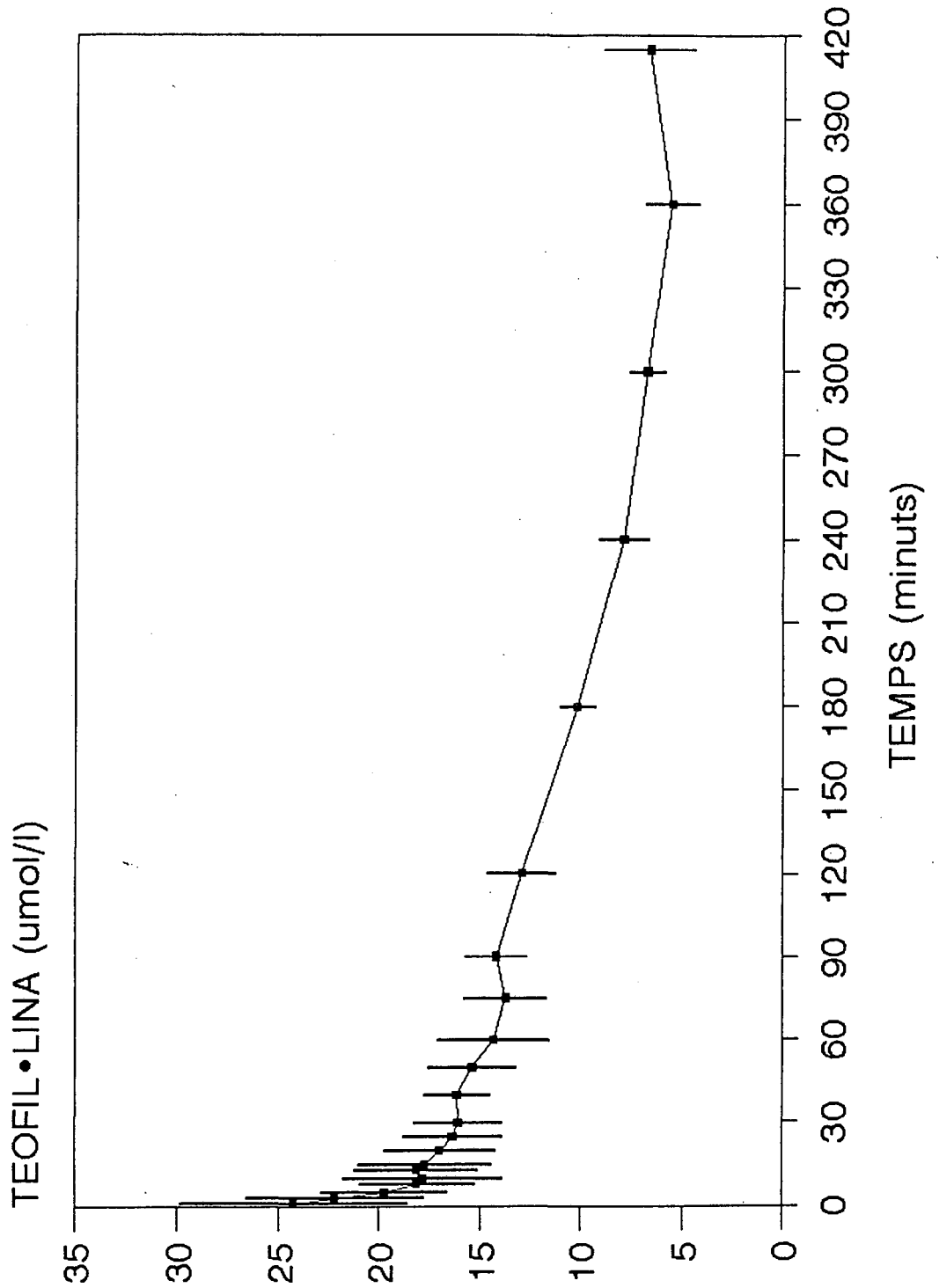


Figura 23 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 24 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula XII Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 52 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
1	3	28.45 \pm 4.49	31.64 \pm 5.63	7.78 \pm 3.17
3	4	26.81 \pm 4.33	30.66 \pm 5.42	8.65 \pm 3.06
5	4	23.78 \pm 3.98	27.14 \pm 4.98	7.95 \pm 2.81
8	3	22.24 \pm 5.65	26.14 \pm 7.08	9.79 \pm 4.00
10	4	21.58 \pm 3.43	24.25 \pm 4.30	6.87 \pm 2.43
13	4	20.08 \pm 3.03	22.48 \pm 3.80	6.07 \pm 2.15
15	4	21.06 \pm 3.10	23.20 \pm 3.88	6.19 \pm 2.19
20	4	21.12 \pm 3.16	23.37 \pm 3.96	6.32 \pm 2.23
30	1	11.05	11.05	
40	4	20.30 \pm 3.05	22.87 \pm 3.82	6.09 \pm 2.15
50	4	19.94 \pm 3.00	22.59 \pm 3.75	5.99 \pm 2.12
60	4	18.54 \pm 2.42	20.42 \pm 3.03	4.83 \pm 1.71
75	4	18.04 \pm 2.47	20.37 \pm 3.09	4.93 \pm 1.74
90	4	15.92 \pm 2.01	17.21 \pm 2.52	4.03 \pm 1.42
120	4	15.62 \pm 1.91	17.01 \pm 2.39	3.81 \pm 1.35
180	4	13.25 \pm 1.69	13.90 \pm 2.12	3.39 \pm 1.20
240	4	10.84 \pm 1.18	11.24 \pm 1.48	2.36 \pm 0.83
300	4	8.96 \pm 1.25	8.55 \pm 1.57	2.50 \pm 0.89
360	4	7.17 \pm 0.63	6.80 \pm 0.79	1.26 \pm 0.45
420	3	5.25 \pm 0.97	5.99 \pm 1.22	1.68 \pm 0.69

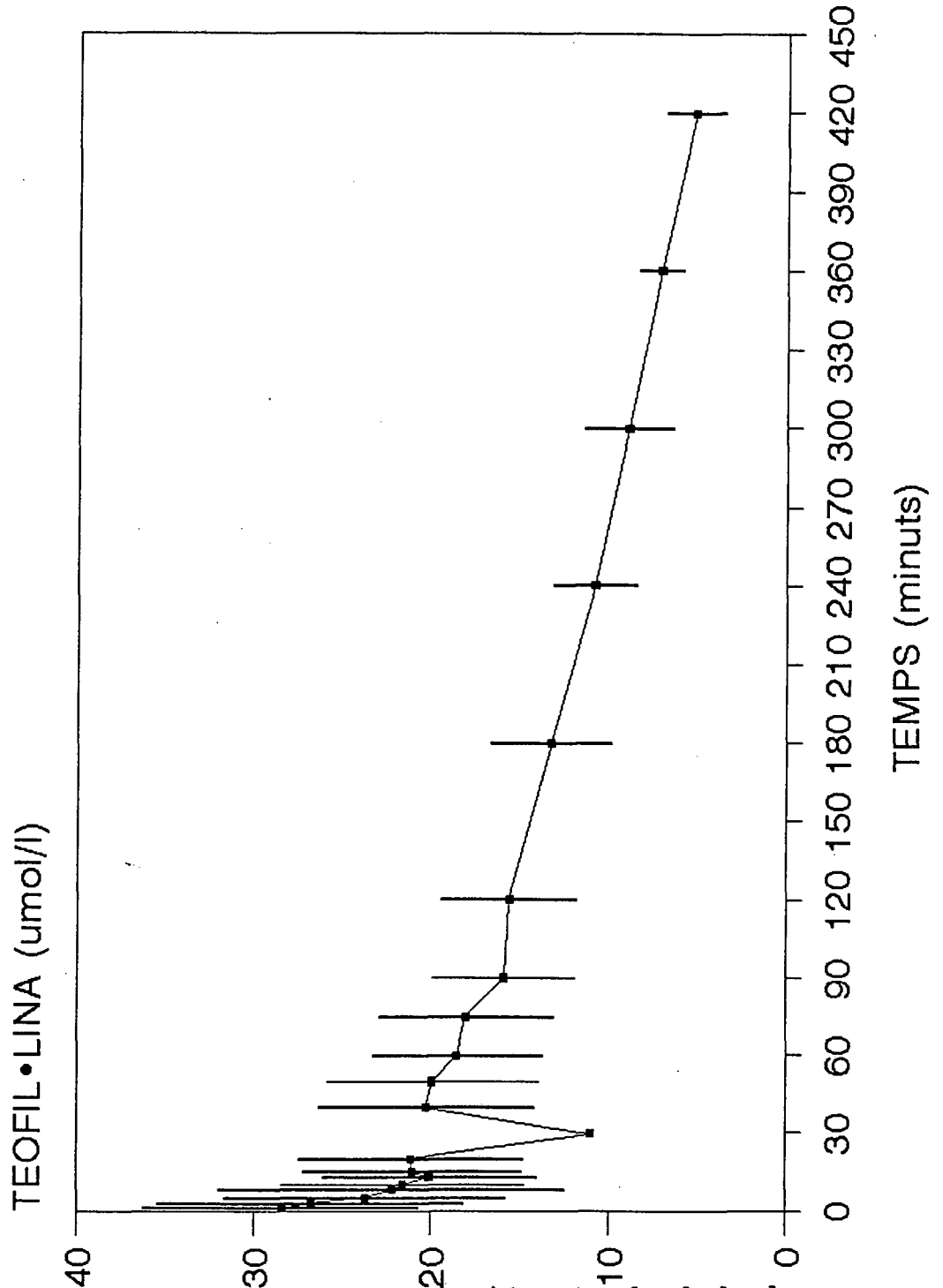


Figura 24 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 52 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

Taula XIII Estadístics descriptius de la concentració plasmàtica de teofil·lina a gossos de 104 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

Temps (minuts)	n	Estadístics descriptius ($\mu\text{mol/l}$)		
		Mitjana \pm SE	Mediana \pm SE	s \pm SE
3	4	28.74 \pm 3.63	28.83 \pm 4.55	7.27 \pm 2.57
5	7	30.46 \pm 3.37	31.58 \pm 4.22	8.90 \pm 2.38
7	1	21.76	21.76	
10	6	24.07 \pm 1.93	22.06 \pm 2.42	4.73 \pm 1.36
20	7	22.29 \pm 1.32	20.54 \pm 1.65	3.48 \pm 0.93
30	8	22.89 \pm 1.61	21.95 \pm 2.02	4.56 \pm 1.14
45	8	21.12 \pm 1.45	21.17 \pm 1.82	4.11 \pm 1.03
60	8	20.85 \pm 1.21	21.92 \pm 1.52	3.42 \pm 0.86
90	8	18.97 \pm 1.34	20.06 \pm 1.68	3.79 \pm 0.95
120	6	18.43 \pm 2.20	18.90 \pm 2.76	5.40 \pm 1.56
150	8	15.22 \pm 1.85	15.65 \pm 2.31	5.22 \pm 1.31
180	7	14.60 \pm 1.99	14.15 \pm 2.49	5.26 \pm 1.41
210	8	13.74 \pm 1.69	13.29 \pm 2.12	4.77 \pm 1.19
240	8	11.79 \pm 1.41	11.77 \pm 1.77	3.99 \pm 1.00
270	5	12.16 \pm 1.35	11.32 \pm 1.69	3.01 \pm 0.95
300	6	11.59 \pm 1.52	10.30 \pm 1.91	3.73 \pm 1.08
360	1	8.99	8.99	
390	1	7.71	7.71	

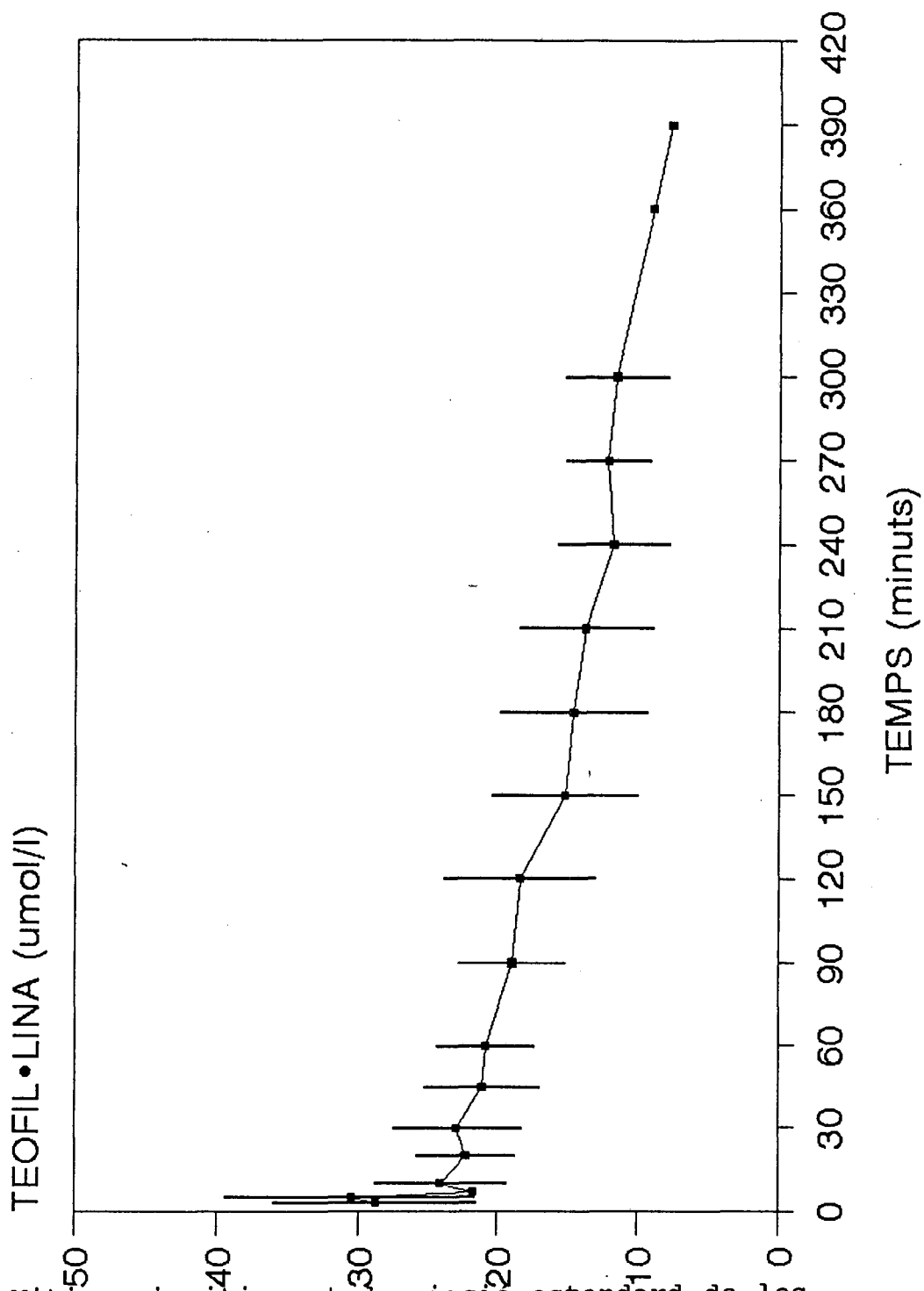


Figura 25 Mitjana i mitjana \pm desviació estàndard de les concentracions plasmàtiques de teofil·lina a gossos de 104 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de $27,75 \mu\text{mol/kg}$

3.2. PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS A LES DIFERENTS EDATS

Com ja s'ha indicat, les concentracions plasmàtiques obtingudes s'han ajustat a un model bicompartimental per tal d'obtenir els paràmetres farmacocinètics que descriuen les corbes.

A les Taula XIV a Taula XXXV es mostren els paràmetres farmacocinètics obtinguts per a cada individu de cada grup d'edat, juntament amb el seu pes.

Taula XIV Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos d'1 setmana d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	006	088	089	090
Pes (kg)	0,61	0,73	0,70	0,59
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	52,82	18,74	21,65	22,89
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	31,96	4,66	4,93	7,35
α (h^{-1})	8,6	5,9	21,2	10,9
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,86	14,08	16,72	15,55
β (h^{-1})	0,0645	0,0317	0,0394	0,0359
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,080	0,117	0,033	0,064
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	10,75	21,86	17,61	19,31
k_{12} (h^{-1})	5,1	1,5	4,8	3,5
k_{21} (h^{-1})	3,4	4,5	16,4	7,4
k_{10} (h^{-1})	0,16	0,04	0,05	0,05
V_1 (l)	0,32	1,07	0,92	0,70
V'_1 (l/kg)	0,525	1,461	1,318	1,183
$V_{\text{àrea}}$ (l)	0,80	1,44	1,16	1,05
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,315	1,968	1,659	1,782
V_B (l)	0,81	1,44	1,16	1,05
V'_B (l/kg)	1,330	1,971	1,660	1,785
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	327,1	445,2	425,0	434,0
CL (l/h)	0,0540	0,0480	0,0480	0,0360
CL' (l/(h·kg))	0,08460	0,06240	0,06540	0,06420

Taula XV Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos d'1 setmana d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU		
	091	092	093
Pes (kg)	0,76	0,40	0,55
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	24,59	24,81	24,26
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	7,77	4,08	8,22
α (h^{-1})	5,9	6,4	11,5
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	16,82	20,73	16,03
β (h^{-1})	0,0429	0,0476	0,0464
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,118	0,108	0,060
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	16,15	14,54	14,95
k_{12} (h^{-1})	1,8	1,0	3,8
k_{21} (h^{-1})	4,0	5,4	7,6
k_{10} (h^{-1})	0,06	0,06	0,07
V_1 (l)	0,87	0,43	0,60
V'_1 (l/kg)	1,140	1,074	1,108
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,25	0,53	0,94
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,645	1,337	1,727
V_B (l)	1,25	0,54	0,94
V'_B (l/kg)	1,650	1,339	1,731
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	393,3	435,8	346,4
CL (l/h)	0,0540	0,0240	0,0420
CL' (l/(h·kg))	0,07080	0,06360	0,08040

Taula XVI Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 2 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	027	028	029	030
Pes (kg)	0,72	0,90	0,74	1,14
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	24,91	17,43	19,08	23,58
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	12,35	4,80	2,11	5,56
α (h^{-1})	24,6	15,8	18,5	1,7
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	12,56	12,63	16,97	18,02
β (h^{-1})	0,1202	0,1197	0,1675	0,1618
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,028	0,044	0,037	0,407
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	5,76	5,79	4,14	4,29
k_{12} (h^{-1})	12,0	4,3	2,0	0,3
k_{21} (h^{-1})	12,5	11,5	16,5	1,3
k_{10} (h^{-1})	0,24	0,16	0,19	0,21
V_1 (l)	0,53	0,76	0,70	0,68
V'_1 (l/kg)	0,743	0,849	0,944	0,597
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,58	1,97	1,21	1,70
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	2,199	2,191	1,634	1,496
V_B (l)	1,59	1,98	1,21	1,75
V'_B (l/kg)	2,209	2,197	1,636	1,540
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	105,0	105,8	101,4	114,7
CL (l/h)	0,1920	0,2340	0,2040	0,2760
CL' (l/(h·kg))	0,26460	0,26220	0,27360	0,24180

Taula XVII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 2 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	031	032	033	034
Pes (kg)	0,79	0,74	0,79	0,84
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	22,30	24,11	22,83	24,66
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	3,57	4,72	3,64	3,95
α (h^{-1})	2,4	8,3	4,7	13,6
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	18,74	19,39	19,18	20,71
β (h^{-1})	0,1216	0,1176	0,1244	0,1667
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,293	0,083	0,149	0,051
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	5,70	5,90	5,57	4,16
k_{12} (h^{-1})	0,3	1,6	0,7	2,1
k_{21} (h^{-1})	2,0	6,7	3,9	11,4
k_{10} (h^{-1})	0,14	0,15	0,15	0,20
V_1 (l)	0,96	0,83	0,93	0,92
V'_1 (l/kg)	1,213	1,117	1,188	1,100
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,16	1,06	1,13	1,12
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,467	1,426	1,439	1,337
V_B (l)	1,17	1,06	1,14	1,12
V'_B (l/kg)	1,481	1,431	1,447	1,340
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	155,7	165,4	154,9	124,5
CL (l/h)	0,1380	0,1260	0,1380	0,1860
CL' (l/(h·kg))	0,17820	0,16800	0,17880	0,22260

Taula XVIII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 2 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU				
	094	095	096	097	098
Pes (kg)	1,07	1,05	0,89	1,15	0,83
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	29,74	34,95	35,88	34,18	37,39
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	9,22	11,63	14,53	13,18	14,29
α (h^{-1})	6,4	10,7	4,1	3,6	4,5
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,52	23,32	21,35	21,00	23,10
β (h^{-1})	0,0887	0,1076	0,0662	0,1198	0,0944
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,109	0,065	0,171	0,194	0,154
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	7,81	6,44	10,46	5,79	7,34
k_{12} (h^{-1})	1,9	3,5	1,6	1,3	1,6
k_{21} (h^{-1})	4,4	7,2	2,4	2,2	2,8
k_{10} (h^{-1})	0,13	0,16	0,11	0,19	0,15
V_1 (l)	0,99	0,84	0,69	0,93	0,61
V'_1 (l/kg)	0,933	0,794	0,773	0,812	0,742
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,43	1,25	1,14	1,49	0,98
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,344	1,184	1,285	1,294	1,186
V_B (l)	1,44	1,25	1,16	1,52	0,99
V'_B (l/kg)	1,352	1,190	1,300	1,321	1,201
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	232,9	217,9	325,9	179,0	247,8
CL (l/h)	0,1260	0,1320	0,0780	0,1800	0,0900
CL' (l/(h·kg))	0,11940	0,12720	0,08520	0,15480	0,11220

Taula XIX Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 3 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	035	036	037	038
Pes (kg)	1,30	1,17	1,23	0,66
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	2634,98	32,30	62,21	48,85
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	2614,61	10,88	39,84	23,87
α (h^{-1})	247,0	14,4	44,4	11,1
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,37	21,42	22,38	24,97
β (h^{-1})	0,1682	0,1974	0,2848	0,2493
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,003	0,048	0,016	0,063
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	4,12	3,51	2,43	2,78
k_{12} (h^{-1})	225,1	4,7	27,8	5,1
k_{21} (h^{-1})	2,1	9,6	16,2	5,8
k_{10} (h^{-1})	20,02	0,30	0,78	0,48
V_1 (l)	0,01	1,00	0,26	0,37
V'_1 (l/kg)	0,011	0,859	0,214	0,564
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,63	1,50	1,51	0,71
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,253	1,287	1,226	1,088
V_B (l)	1,77	1,51	1,53	0,73
V'_B (l/kg)	1,363	1,296	1,240	1,111
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	131,6	109,3	79,5	102,3
CL (l/h)	0,2760	0,2940	0,4320	0,1800
CL' (l/(h·kg))	0,21060	0,25380	0,34920	0,27120

Taula XX Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 3 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	039	040	041	042
Pes (kg)	1,02	1,08	1,03	0,92
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	24,18	107,53	18,85	31,85
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	2,71	87,15	3,04	10,55
α (h^{-1})	40,0	115,0	0,2	14,6
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	21,47	20,38	15,82	21,31
β (h^{-1})	0,1847	0,2179	0,1819	0,1939
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,017	0,006	3,430	0,047
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	3,75	3,18	3,81	3,58
k_{12} (h^{-1})	4,4	92,1	0,0	4,7
k_{21} (h^{-1})	35,5	22,0	0,2	9,9
k_{10} (h^{-1})	0,21	1,14	0,18	0,29
V_1 (l)	1,17	0,28	1,51	0,80
V'_1 (l/kg)	1,146	0,258	1,475	0,871
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,32	1,46	1,53	1,18
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,292	1,350	1,496	1,294
V_B (l)	1,32	1,47	1,80	1,19
V'_B (l/kg)	1,293	1,361	1,754	1,302
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	116,3	94,3	102,0	110,6
CL (l/h)	0,2460	0,3180	0,2760	0,2280
CL' (l/(h·kg))	0,23880	0,29400	0,27180	0,25080

Taula XXI Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 3 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU				
	099	100	101	102	103
Pes (kg)	1,36	1,32	1,05	1,40	1,00
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	28,97	33,03	39,09	24,19	29,53
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	8,29	12,49	14,87	2,32	7,42
α (h^{-1})	9,1	12,2	24,2	3,6	9,0
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,68	20,54	24,22	21,87	22,11
β (h^{-1})	0,1637	0,2222	0,1574	0,2446	0,1390
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,076	0,057	0,029	0,191	0,077
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	4,23	3,12	4,40	2,83	4,99
k_{12} (h^{-1})	2,5	4,4	9,0	0,3	2,2
k_{21} (h^{-1})	6,5	7,7	15,0	3,3	6,8
k_{10} (h^{-1})	0,23	0,35	0,25	0,27	0,18
V_1 (l)	1,30	1,11	0,75	1,61	0,77
V'_1 (l/kg)	0,958	0,840	0,710	1,147	0,770
$V_{\text{àrea}}$ (l)	1,81	1,77	1,20	1,76	1,24
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,332	1,336	1,141	1,260	1,248
V_B (l)	1,83	1,79	1,20	1,78	1,25
V'_B (l/kg)	1,342	1,351	1,146	1,269	1,255
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	127,2	93,5	154,5	90,0	159,9
CL (l/h)	0,2940	0,3960	0,1860	0,4320	0,1740
CL' (l/(h·kg))	0,21840	0,29700	0,17940	0,32400	0,17340

Taula XXII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 4 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	043	044	045	046
Pes (kg)	1,63	1,50	1,48	0,83
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	39,81	30,45	32,52	19,04
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	18,69	12,27	15,98	12,43
α (h^{-1})	33,5	16,8	23,0	46,0
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	21,12	18,18	16,53	22,22
β (h^{-1})	0,2229	0,3315	0,2108	0,2260
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,021	0,041	0,030	0,015
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	3,11	2,09	3,29	3,07
k_{12} (h^{-1})	15,4	6,4	11,0	16,3
k_{21} (h^{-1})	17,9	10,2	11,8	29,6
k_{10} (h^{-1})	0,42	0,55	0,41	0,35
V_1 (l)	1,14	1,37	1,26	2,04
V'_1 (l/kg)	0,698	0,913	0,853	2,468
$V_{\text{àrea}}$ (l)	2,13	2,26	2,46	1,03
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,306	1,506	1,664	1,245
V_B (l)	2,14	2,29	2,48	1,03
V'_B (l/kg)	1,314	1,526	1,679	1,249
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	95,3	55,6	79,1	98,6
CL (l/h)	0,4740	0,7500	0,5220	0,2340
CL' (l/(h·kg))	0,29100	0,49920	0,35100	0,28140

Taula XXIII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 4 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	047	048	049	050
Pes (kg)	1,33	1,40	1,30	1,25
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,78	19,04	26,81	29,22
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	4,87	4,18	10,07	12,08
α (h^{-1})	9,4	6,2	18,5	39,3
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	15,91	14,86	16,73	17,14
β (h^{-1})	0,2171	0,2618	0,2526	0,2360
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,073	0,112	0,038	0,018
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	3,19	2,65	2,74	2,94
k_{12} (h^{-1})	2,1	1,2	6,7	16,0
k_{21} (h^{-1})	7,3	4,9	11,6	23,2
k_{10} (h^{-1})	0,28	0,33	0,40	0,40
V_1 (l)	1,77	2,04	1,35	1,19
V'_1 (l/kg)	1,335	1,454	1,036	0,948
$V_{\text{àrea}}$ (l)	2,30	2,58	2,14	2,01
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,732	1,846	1,645	1,612
V_B (l)	2,31	2,61	2,16	2,02
V'_B (l/kg)	1,744	1,868	1,658	1,619
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	73,8	57,4	66,8	72,9
CL (l/h)	0,4980	0,6780	0,5400	0,4740
CL' (l/(h·kg))	0,37620	0,48360	0,41520	0,38040

Taula XXIV Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 4 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU				
	104	105	106	107	108
Pes (kg)	1,56	1,60	1,25	1,78	1,13
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	27,20	27,50	32,64	22,51	24,14
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	9,89	9,94	13,12	2,46	7,28
α (h^{-1})	7,5	18,4	23,3	12,9	4,0
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	17,30	17,55	19,52	20,05	16,86
β (h^{-1})	0,2124	0,2715	0,2381	0,3144	0,0875
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,093	0,038	0,030	0,054	0,172
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	3,26	2,55	2,91	2,20	7,92
k_{12} (h^{-1})	2,5	6,4	9,1	1,3	1,2
k_{21} (h^{-1})	4,8	11,9	14,1	11,6	2,8
k_{10} (h^{-1})	0,33	0,42	0,40	0,35	0,12
V_1 (l)	1,59	1,60	1,06	2,19	1,32
V'_1 (l/kg)	1,020	0,999	0,849	1,230	1,172
$V_{\text{àrea}}$ (l)	2,46	2,51	1,77	2,46	1,84
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,578	1,568	1,412	1,380	1,631
V_B (l)	2,50	2,53	1,78	2,46	1,86
V'_B (l/kg)	1,604	1,581	1,422	1,384	1,646
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	82,8	65,2	82,5	64,0	194,4
CL (l/h)	0,5220	0,6840	0,4200	0,7740	0,1620
CL' (l/(h·kg))	0,33540	0,42540	0,33600	0,43380	0,14280

Taula XXV Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 8 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	011	012	013	060
Pes (kg)	2,31	2,19	2,50	3,40
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	33,21	33,97	33,21	31,78
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	11,23	12,92	11,70	9,05
α (h^{-1})	6,1	7,1	7,2	13,1
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,56	21,05	21,51	22,73
β (h^{-1})	0,2798	0,2911	0,3172	0,3548
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,114	0,098	0,097	0,053
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	2,48	2,38	2,18	1,95
k_{12} (h^{-1})	1,9	2,4	2,2	3,5
k_{21} (h^{-1})	4,0	4,5	4,7	9,4
k_{10} (h^{-1})	0,42	0,46	0,48	0,49
V_1 (l)	2,02	1,79	2,09	2,97
V'_1 (l/kg)	0,873	0,817	0,836	0,873
$V_{\text{àrea}}$ (l)	3,05	2,81	3,15	4,11
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,316	1,286	1,260	1,208
V_B (l)	3,12	2,88	3,23	4,15
V'_B (l/kg)	1,350	1,318	1,290	1,221
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	75,3	74,2	69,4	64,8
CL (l/h)	0,8520	0,8160	1,0020	1,4580
CL' (l/(h·kg))	0,36840	0,37440	0,39960	0,42840

Taula XXVI Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 8 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU				
	062	063	064	065	066
Pes (kg)	2,75	2,70	2,70	2,42	1,42
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	34,12	37,31	29,97	38,41	30,83
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	14,52	17,36	10,50	14,40	8,89
α (h^{-1})	8,8	4,0	5,4	16,7	15,3
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	19,60	19,94	19,46	24,01	21,94
β (h^{-1})	0,2854	0,2557	0,2196	0,3863	0,4051
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,079	0,172	0,128	0,041	0,045
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	2,43	2,71	3,16	1,79	1,71
k_{12} (h^{-1})	3,4	1,6	1,7	5,9	4,1
k_{21} (h^{-1})	5,2	2,3	3,6	10,6	11,0
k_{10} (h^{-1})	0,49	0,45	0,33	0,61	0,56
V_1 (l)	2,24	2,01	2,50	1,75	1,28
V'_1 (l/kg)	0,813	0,743	0,927	0,722	0,901
$V_{\text{àrea}}$ (l)	3,80	3,56	3,77	2,76	1,78
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,382	1,319	1,395	1,140	1,252
V_B (l)	3,89	3,76	3,85	2,80	1,80
V'_B (l/kg)	1,416	1,391	1,426	1,156	1,265
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	70,3	82,3	90,6	63,0	54,7
CL (l/h)	1,0860	0,9120	0,8280	1,0680	0,7200
CL' (l/(h·kg))	0,39420	0,33720	0,30660	0,44040	0,50700

Taula XXVII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 12 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU				
	014	016	074	075	076
Pes (kg)	6,10	4,70	6,50	4,00	4,50
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,01	21,23	44,30	23,09	38,41
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	3,70	4,68	21,92	5,46	14,90
α (h^{-1})	3,0	5,1	18,3	1,1	20,8
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	16,30	16,55	22,38	17,63	23,52
β (h^{-1})	0,3274	0,3425	0,2549	0,2111	0,2287
$t_{k(\alpha)}$ (h)	0,234	0,135	0,038	0,618	0,033
$t_{k(\beta)}$ (h)	2,12	2,02	2,72	3,28	3,03
k_{12} (h^{-1})	0,4	1,0	8,7	0,2	7,8
k_{21} (h^{-1})	2,5	4,1	9,4	0,9	12,8
k_{10} (h^{-1})	0,39	0,43	0,50	0,26	0,37
V_1 (l)	8,46	6,27	4,07	4,81	3,25
V'_1 (l/kg)	1,387	1,335	0,626	1,202	0,722
$V_{\text{àrea}}$ (l)	10,13	7,73	7,95	5,95	5,27
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,660	1,646	1,223	1,488	1,172
V_B (l)	10,38	7,88	8,06	6,30	5,31
V'_B (l/kg)	1,702	1,677	1,240	1,574	1,180
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	51,0	49,2	89,0	88,4	103,6
CL (l/h)	3,3180	2,6520	2,0280	1,2540	1,2060
CL' (l/(h·kg))	0,54360	0,56400	0,31200	0,31380	0,26820

Taula XXVIII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 12 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU				
	077	078	079	080	081
Pes (kg)	4,50	2,50	4,50	5,00	4,00
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	20,04	25,61	38,78	28,68	26,45
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	5,19	7,60	18,87	8,74	1,98
α (h^{-1})	1,0	97,9	33,4	8,6	5,4
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	14,85	18,00	19,90	19,94	24,47
β (h^{-1})	0,1672	0,3965	0,3811	0,2873	0,2602
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,683	0,007	0,021	0,081	0,128
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	4,15	1,81	1,82	2,41	2,66
k_{12} (h^{-1})	0,2	28,8	15,7	2,4	0,4
k_{21} (h^{-1})	0,8	69,0	17,3	6,0	5,0
k_{10} (h^{-1})	0,21	0,56	0,73	0,41	0,28
V_1 (l)	6,23	2,71	3,22	4,84	4,20
V'_1 (l/kg)	1,384	1,084	0,716	0,968	1,049
$V_{\text{àrea}}$ (l)	7,95	3,85	6,21	6,86	4,52
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,767	1,539	1,379	1,372	1,130
V_B (l)	8,41	3,85	6,27	6,96	4,54
V'_B (l/kg)	1,868	1,541	1,394	1,392	1,134
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	94,0	45,5	52,8	70,4	94,4
CL (l/h)	1,3260	1,5240	2,3640	1,9680	1,1760
CL' (l/(h·kg))	0,29520	0,61020	0,52560	0,39420	0,29400

Taula XXIX Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 16 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	019	114	115	118
Pes (kg)	9,00	5,00	5,00	5,50
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	30,76	21,64	29,17	27,55
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	7,02	5,98	12,73	7,98
α (h^{-1})	9,7	4,8	39,2	8,1
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	23,74	15,67	16,44	19,57
β (h^{-1})	0,2589	0,3288	0,3005	0,2351
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,071	0,143	0,018	0,086
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	2,68	2,11	2,31	2,95
k_{12} (h^{-1})	2,1	1,1	16,8	2,2
k_{21} (h^{-1})	7,6	3,6	22,2	5,8
k_{10} (h^{-1})	0,33	0,44	0,53	0,33
V_1 (l)	8,12	6,15	4,57	5,80
V'_1 (l/kg)	0,902	1,231	0,913	1,055
$V_{\text{àrea}}$ (l)	10,44	8,63	8,39	7,71
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,160	1,726	1,678	1,402
V_B (l)	10,52	8,86	8,44	7,80
V'_B (l/kg)	1,169	1,771	1,688	1,418
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	92,4	48,9	55,0	84,2
CL (l/h)	2,7000	2,8380	2,5200	1,8120
CL' (l/(h·kg))	0,30000	0,56760	0,50400	0,32940

Taula XXX Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 16 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	024	026	116	117
Pes (kg)	10,00	6,50	5,00	7,50
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	23,65	15,68	23,18	27,04
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	11,71	6,41	5,72	5,88
α (h^{-1})	20,0	23,2	7,6	4,7
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	11,94	9,26	17,45	21,16
β (h^{-1})	0,2834	0,2800	0,2956	0,2825
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,035	0,030	0,091	0,149
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	2,45	2,48	2,34	2,45
k_{12} (h^{-1})	9,5	9,2	1,7	0,9
k_{21} (h^{-1})	10,2	13,8	5,8	3,7
k_{10} (h^{-1})	0,55	0,47	0,39	0,36
V_1 (l)	11,83	10,71	5,99	7,68
V'_1 (l/kg)	1,183	1,647	1,197	1,025
$V_{\text{àrea}}$ (l)	22,92	19,31	7,85	9,67
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	2,292	2,971	1,570	1,290
V_B (l)	23,24	19,47	7,95	9,84
V'_B (l/kg)	2,324	2,996	1,590	1,311
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	42,7	33,4	59,8	76,2
CL (l/h)	6,4980	5,4060	2,3220	2,7300
CL' (l/(h·kg))	0,64980	0,83160	0,46440	0,36420

Taula XXXI Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 24 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU		
	109	110	111
Pes (kg)	6,50	9,00	8,00
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	22,54	31,79	24,78
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	9,52	13,11	7,93
α (h^{-1})	14,5	34,0	24,4
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	13,03	18,68	16,85
β (h^{-1})	0,1077	0,1538	0,1883
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,048	0,020	0,028
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	6,43	4,51	3,68
k_{12} (h^{-1})	6,0	13,8	7,7
k_{21} (h^{-1})	8,4	20,0	16,7
k_{10} (h^{-1})	0,19	0,26	0,28
V_1 (l)	8,04	7,71	8,92
V'_1 (l/kg)	1,236	0,857	1,115
$V_{\text{àrea}}$ (l)	13,77	13,33	13,13
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	2,119	1,481	1,641
V_B (l)	13,85	13,37	13,18
V'_B (l/kg)	2,130	1,485	1,647
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	121,6	121,8	89,8
CL (l/h)	1,4820	2,0520	2,4720
CL' (l/(h·kg))	0,22800	0,22800	0,30900

Taula XXXII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 24 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU		
	052	053	054
Pes (kg)	14,00	13,00	10,00
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	44,23	26,41	36,20
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	24,27	8,55	14,67
α (h^{-1})	185,2	15,1	13,3
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	19,96	17,86	21,53
β (h^{-1})	0,2520	0,1811	0,2695
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,004	0,046	0,052
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	2,75	3,83	2,57
k_{12} (h^{-1})	101,2	4,8	5,1
k_{21} (h^{-1})	83,7	10,3	8,0
k_{10} (h^{-1})	0,56	0,27	0,45
V_1 (l)	8,79	1,39	7,65
V'_1 (l/kg)	0,628	0,107	0,765
$V_{\text{àrea}}$ (l)	19,43	20,08	12,71
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,388	1,545	1,271
V_B (l)	19,46	20,20	12,89
V'_B (l/kg)	1,390	1,554	1,289
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	79,3	99,2	81,0
CL (l/h)	4,8960	3,6360	3,4260
CL' (l/(h·kg))	0,34980	0,27960	0,34260

Taula XXXIII Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 52 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	121	122	123	084
Pes (kg)	8,10	9,50	11,00	12,00
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	33,52	37,97	53,09	31,09
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	6,14	11,28	29,64	19,07
α (h^{-1})	12,1	25,7	29,6	55,2
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	27,38	26,69	23,45	12,03
β (h^{-1})	0,2239	0,2404	0,1375	0,1120
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,057	0,027	0,023	0,013
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	3,10	2,88	5,04	6,19
k_{12} (h^{-1})	2,1	7,5	16,3	33,6
k_{21} (h^{-1})	9,9	18,1	13,1	21,4
k_{10} (h^{-1})	0,27	0,34	0,31	0,29
V_1 (l)	6,75	7,02	5,77	11,40
V'_1 (l/kg)	0,834	0,738	0,525	0,950
$V_{\text{àrea}}$ (l)	8,18	9,84	12,94	27,60
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,009	1,035	1,177	2,300
V_B (l)	8,21	9,88	13,02	27,69
V'_B (l/kg)	1,014	1,040	1,183	2,308
AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$)	122,8	111,5	171,6	107,7
CL (l/h)	1,8300	2,3640	1,7760	3,0900
CL' (l/(h·kg))	0,22620	0,24900	0,16200	0,25740

Taula XXXIV Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 104 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	001	002	003	004
Pes (kg)	14,80	10,00	10,50	14,50
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	28,03	24,06	121,20	35,75
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	6,84	11,67	99,10	7,79
α (h^{-1})	13,3	0,5	24,2	7,5
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	21,19	12,39	22,10	27,96
β (h^{-1})	0,1163	0,3595	0,1478	0,1996
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,052	1,360	0,029	0,093
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	5,96	1,93	4,69	3,47
k_{12} (h^{-1})	31,8	0,0	19,0	1,5
k_{21} (h^{-1})	10,1	0,4	4,5	5,9
k_{10} (h^{-1})	0,15	0,42	0,79	0,25
V_1 (l)	14,65	11,53	2,40	11,25
V'_1 (l/kg)	0,990	1,153	0,229	0,776
$V_{\text{àrea}}$ (l)	19,32	13,46	12,83	14,28
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,306	1,346	1,222	0,985
V_B (l)	19,38	22,39	13,18	14,39
V'_B (l/kg)	1,309	2,239	1,256	0,992
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	182,8	57,4	153,7	141,1
CL (l/h)	2,2440	4,8360	1,8960	2,8500
CL' (l/(h*kg))	0,15180	0,48360	0,19680	0,19680

Taula XXXV Pes i paràmetres farmacocinètics per a teofil·lina segons un model bicompartimental corresponent a gossos de 104 setmanes d'edat després de l'administració per via intravenosa de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$

PARÀMETRE	INDIVIDU			
	007	008	009	010
Pes (kg)	14,00	11,00	12,50	11,00
$C_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	45,75	21,20	40,71	53,38
$A_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	21,75	7,89	12,50	23,74
α (h^{-1})	22,9	1,1	11,0	3,7
$B_{(0)}$ ($\mu\text{mol/l}$)	24,00	13,31	28,21	29,64
β (h^{-1})	0,1613	0,0644	0,0781	0,2128
$t_{\frac{1}{2}(\alpha)}$ (h)	0,030	0,626	0,063	0,185
$t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h)	4,30	10,75	8,88	3,26
k_{12} (h^{-1})	10,7	0,4	3,3	1,4
k_{21} (h^{-1})	12,1	0,7	7,7	2,2
k_{10} (h^{-1})	0,31	0,07	0,07	0,37
V_1 (l)	8,49	14,40	8,52	5,72
V'_1 (l/kg)	0,607	1,309	0,682	0,520
$V_{\text{àrea}}$ (l)	16,08	22,18	12,26	9,85
$V'_{\text{àrea}}$ (l/kg)	1,149	2,016	0,981	0,896
V_B (l)	16,19	22,94	12,30	10,30
V'_B (l/kg)	1,156	2,086	0,984	0,936
AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	149,7	213,6	362,5	145,6
CL (l/h)	2,5980	1,4280	0,9540	2,0940
CL' (l/(h*kg))	0,18540	0,13020	0,07680	0,19080

3.3. EVOLUCIÓ DELS PARÀMETRES FARMACOCINÈTICS AL LLARG DEL DESENVOLUPAMENT

S'ha considerat que els paràmetres farmacocinètics més relevants per a aquest estudi són el $t_{\frac{1}{2}(B)}$, la k_{10} , el V_{area} , el V'_{area} , l' AUC , i la CL .

A les Figura 26 a Figura 32 es mostre l'evolució al llarg del desenvolupament del pes i dels paràmetres farmacocinètics esmentats. Es representen la mediana i el rang interquartílic doncs són els dos estadístics més relacionats amb el test no paramètric emprat per a comparar els diferents grups. No es representen la mitjana ni la desviació estandard doncs, com ja s'ha fet esment prèviament als materials i mètodes, els paràmetres farmacocinètics calculats no segueixen una distribució normal i aleshores els valors extrems tenen una influència exagerada sobre aquests estadístics.

A les Taula XXXVI a Taula XLVIII es mostren estadístics descriptius i el seu error estandard corresponents al pes i als paràmetres farmacocinètics de cada grup d'edat. S'han calculat dues mesures de tendència central, la mitjana i la mediana, i dues de dispersió, la desviació estandard i el rang interquartílic. A continuació es mostren els resultats del test de Kruskal-Wallis per a cada paràmetre farmacocinètic. S'ha utilitzat ($\alpha = 0,01$), i els tests de Mann-Whitney a posteriori.

Per a tots els paràmetres es pot rebutjar la hipòtesi de que

tots els grups són iguals. Els test de Mann-Whitney situen les diferències generalment entre els grups més joves.

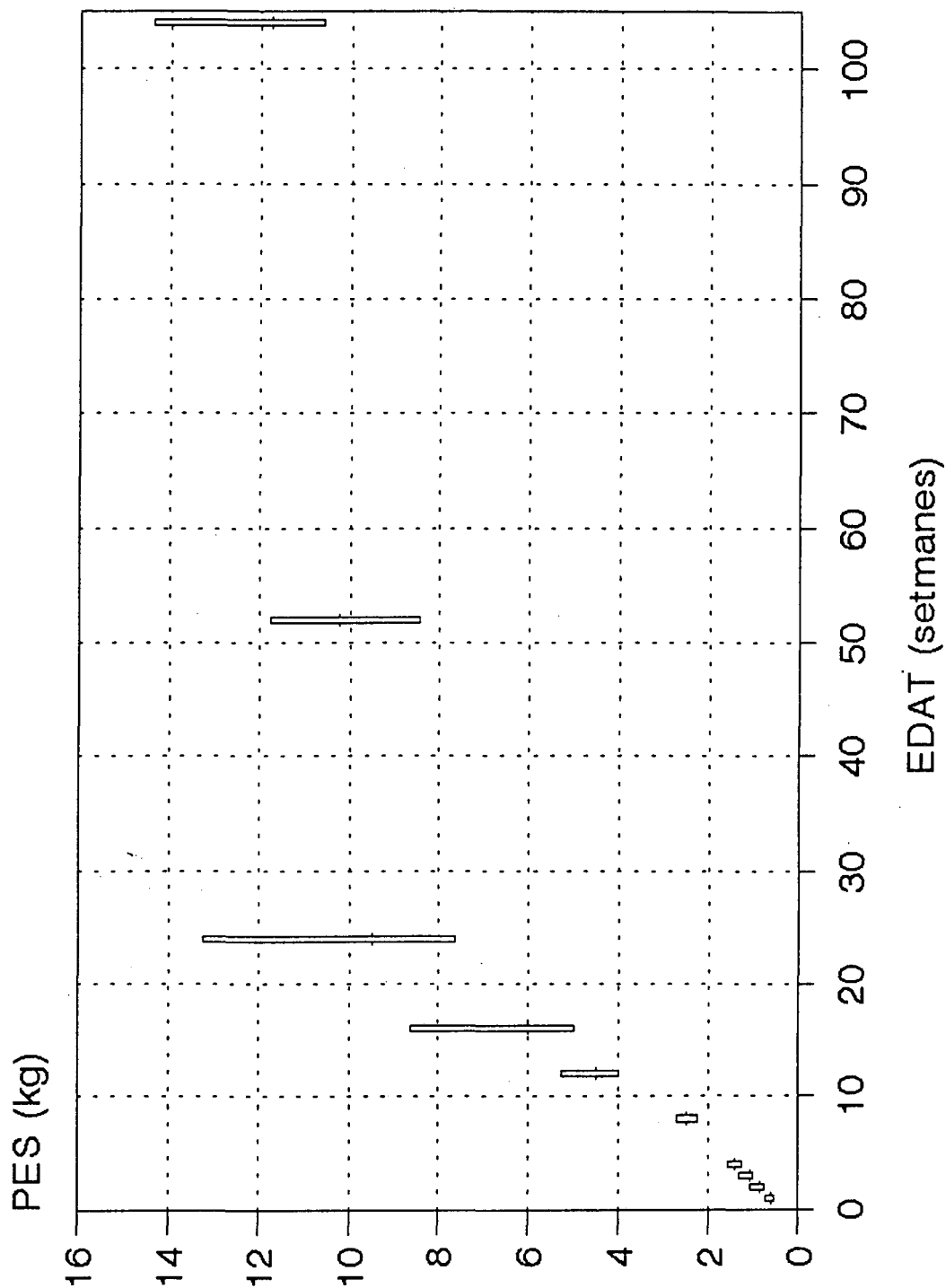


Figura 26 Mediances i rangs interquatílics al llarg del desenvolupament corresponent al pes

Taula XXXVI Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per al Pes (kg) als diferents grups d'edat.

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SEs	Mediana \pm SEMe	IQR
1	7	0.62 \pm 0.05	0.13 \pm 0.03	0.61 \pm 0.06	0.18
2	13	0.90 \pm 0.04	0.16 \pm 0.03	0.84 \pm 0.05	0.29
3	13	1.12 \pm 0.06	0.21 \pm 0.04	1.08 \pm 0.07	0.31
4	13	1.39 \pm 0.07	0.25 \pm 0.05	1.40 \pm 0.09	0.33
8	9	2.49 \pm 0.18	0.53 \pm 0.13	2.50 \pm 0.22	0.47
12	10	4.63 \pm 0.35	1.12 \pm 0.25	4.50 \pm 0.44	1.28
16	8	6.69 \pm 0.69	1.96 \pm 0.49	6.00 \pm 0.87	3.63
24	6	10.08 \pm 1.19	2.91 \pm 0.84	9.50 \pm 1.49	5.63
52	4	10.15 \pm 0.86	1.71 \pm 0.60	10.25 \pm 1.07	3.30
104	8	12.29 \pm 0.68	1.93 \pm 0.48	11.75 \pm 0.85	3.75

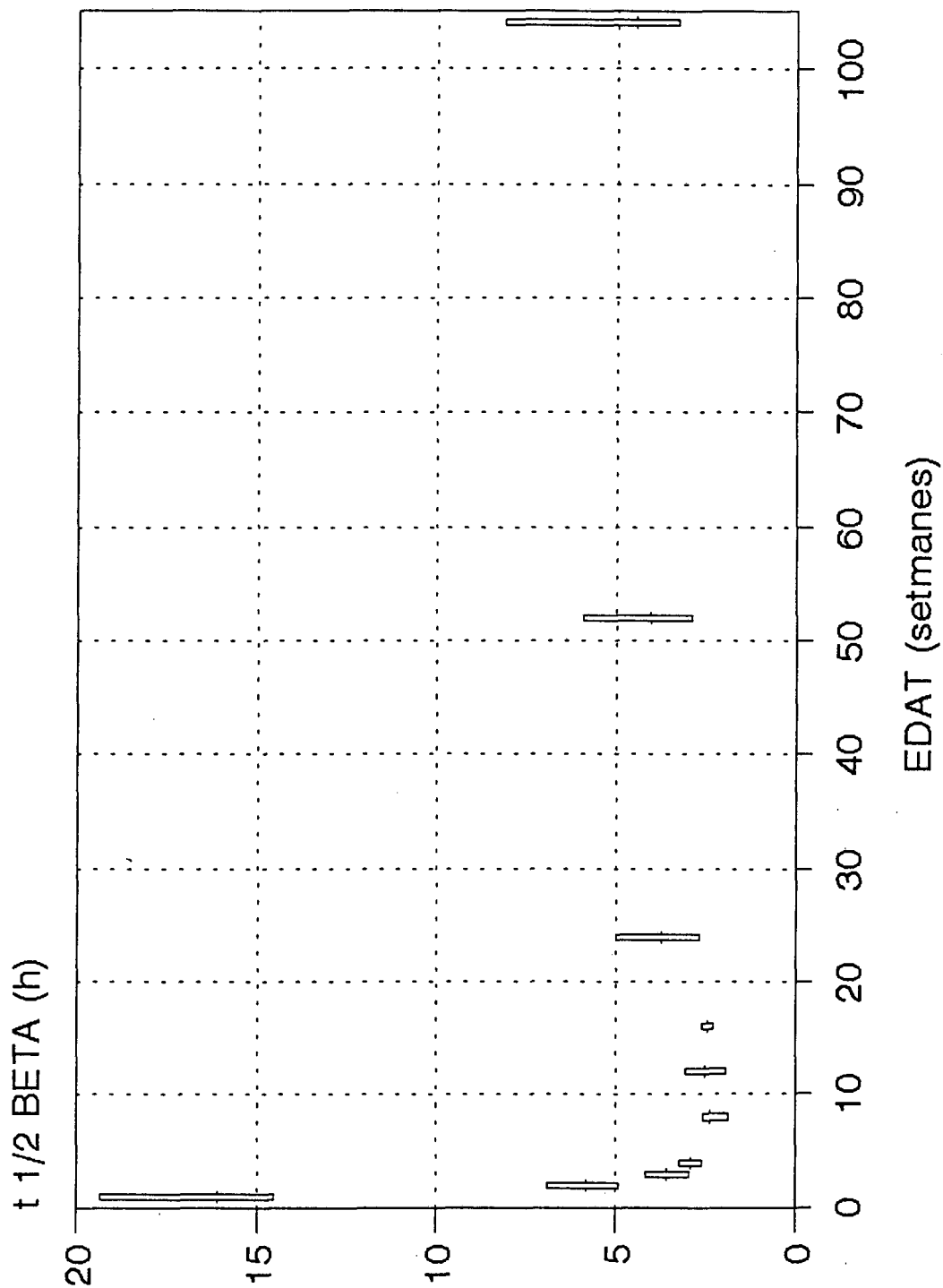


Figura 27 Mediane i rangs interquartil·lics al llarg del desenvolupament corresponents al $t_{1/2(\beta)}$

Taula XXXVII Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per al $t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ (h) als diferents grups d'edat, i test de Kruskall-Wallis

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SEs	Me \pm SEMe	IQR
1	7	16,45 \pm 1,36	3,59 \pm 0,96	16,15 \pm 1,70	4,77
2	13	6,09 \pm 0,48	1,71 \pm 0,34	5,79 \pm 0,60	1,96
3	13	3,60 \pm 0,20	0,73 \pm 0,14	3,58 \pm 0,25	1,20
4	13	3,22 \pm 0,40	1,46 \pm 0,29	2,94 \pm 0,51	0,63
8	9	2,31 \pm 0,15	0,46 \pm 0,11	2,38 \pm 0,19	0,72
12	10	2,60 \pm 0,23	0,74 \pm 0,16	2,54 \pm 0,29	1,12
16	8	2,47 \pm 0,09	0,25 \pm 0,06	2,45 \pm 0,11	0,31
24	6	3,96 \pm 0,57	1,41 \pm 0,41	3,75 \pm 0,72	2,28
52	4	4,30 \pm 0,79	1,59 \pm 0,56	4,07 \pm 1,00	2,96
104	8	5,40 \pm 1,06	3,00 \pm 0,75	4,49 \pm 1,33	4,84

χ^2 (probabilitat)

Casos	Sense corretgir	Corretgit per empats
91	60,3304 (+0,0000)	60,3304 (+0,0000)

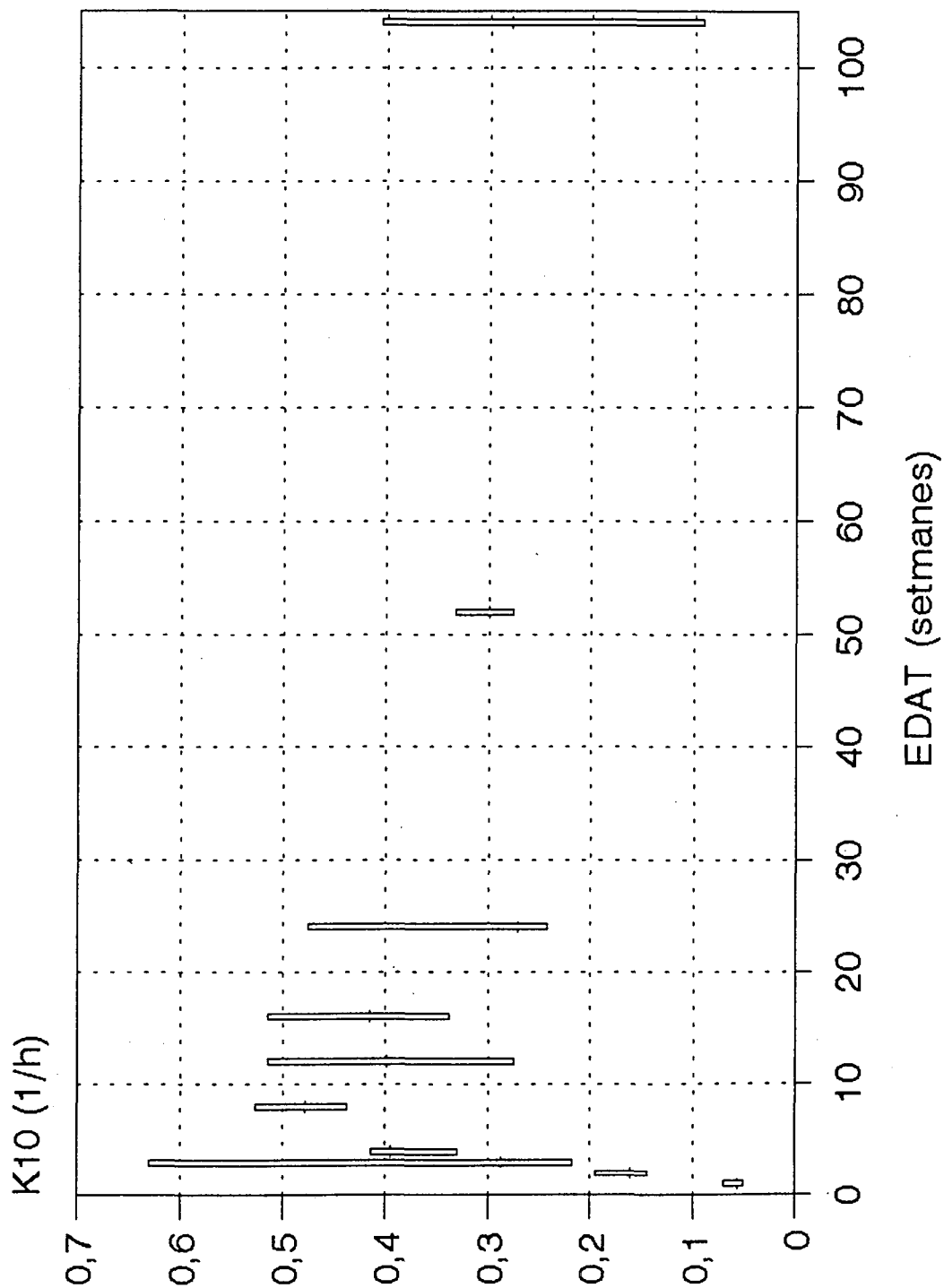


Figura 28 Medianes i rangs interquartil·lics al llarg del desenvolupament corresponents a la k_{10}

Taula XXXIX Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per a la k_{10} (h^{-1}) als diferents grups d'edat i test de Kruskal-Wallis

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SEs	Me \pm SEMe	IQR
1	7	0,07 \pm 0,02	0,04 \pm 0,01	0,06 \pm 0,02	0,02
2	13	0,17 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01	0,16 \pm 0,01	0,05
3	13	1,90 \pm 1,51	5,45 \pm 1,07	0,29 \pm 1,89	0,41
4	13	0,37 \pm 0,03	0,10 \pm 0,02	0,40 \pm 0,03	0,08
8	9	0,48 \pm 0,03	0,08 \pm 0,02	0,48 \pm 0,03	0,09
12	10	0,42 \pm 0,05	0,15 \pm 0,03	0,40 \pm 0,06	0,24
16	8	0,42 \pm 0,03	0,09 \pm 0,02	0,42 \pm 0,04	0,18
24	6	0,33 \pm 0,06	0,14 \pm 0,04	0,27 \pm 0,07	0,23
52	4	0,30 \pm 0,01	0,03 \pm 0,01	0,30 \pm 0,02	0,06
104	8	0,30 \pm 0,08	0,24 \pm 0,06	0,28 \pm 0,10	0,31

χ^2 (probabilitat)

Casos	Sense corretgir	Corretgit per empats
91	49,2540 (+0,0000)	49,2540 (+0,0000)

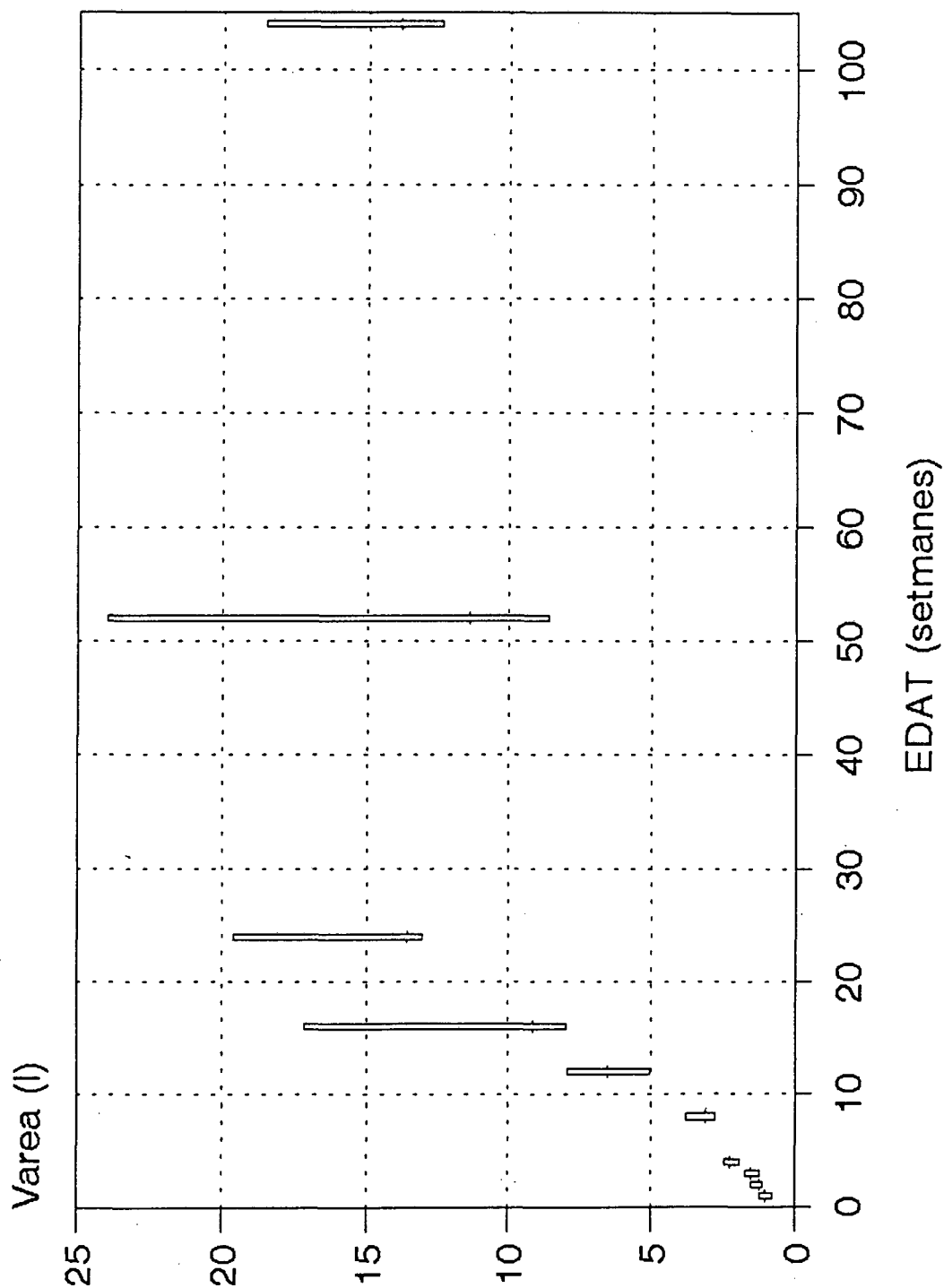


Figura 29 Mediane i rangs interquartil·lics al llarg del desenvolupament corresponents al V_{area}

Taula XLI Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per al V_{area} (1) als diferents grups d'edat i test de Kruskal-Wallis

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SES	Me \pm SEMe	IQR
1	7	1,03 \pm 0,11	0,30 \pm 0,08	1,05 \pm 0,14	0,45
2	13	1,32 \pm 0,08	0,29 \pm 0,06	1,21 \pm 0,10	0,41
3	13	1,43 \pm 0,08	0,30 \pm 0,06	1,50 \pm 0,11	0,48
4	13	2,15 \pm 0,12	0,42 \pm 0,08	2,26 \pm 0,15	0,53
8	9	3,20 \pm 0,24	0,71 \pm 0,17	3,15 \pm 0,30	1,00
12	10	6,64 \pm 0,59	1,88 \pm 0,42	6,53 \pm 0,74	2,87
16	8	11,87 \pm 2,07	5,86 \pm 1,47	9,15 \pm 2,60	9,11
24	6	15,41 \pm 1,39	3,39 \pm 0,98	13,55 \pm 1,74	6,57
52	4	14,64 \pm 4,43	8,87 \pm 3,13	11,39 \pm 5,55	15,35
104	8	15,03 \pm 1,42	4,02 \pm 1,00	13,87 \pm 1,78	6,11

χ^2 (probabilitat)

Casos	Sense corretgir	Corretgit per empats
91	81,6150 (+0,0000)	81,6150 (+0,0000)

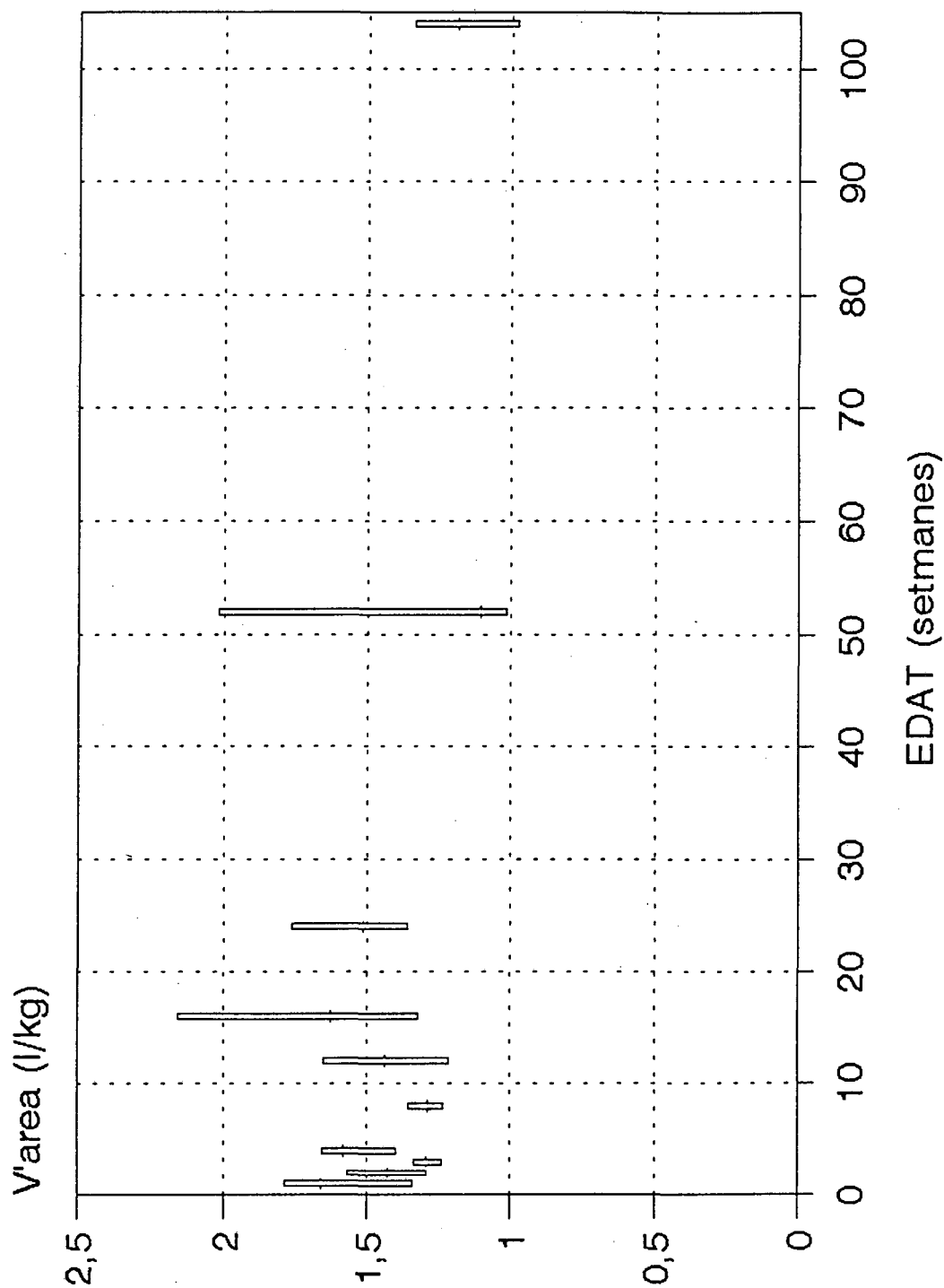


Figura 30 Mediances i rangs interquartil·lics al llarg del desenvolupament corresponents al V'_{area}

Taula XLIII Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per al V'_{area} (l/kg) als diferents grups d'edat i test de Kruskal-Wallis

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SEs	Me \pm SEMe	IQR
1	7	1,633 \pm 0,089	0,236 \pm 0,063	1,659 \pm 0,112	0,445
2	13	1,499 \pm 0,092	0,333 \pm 0,065	1,426 \pm 0,115	0,275
3	13	1,277 \pm 0,028	0,100 \pm 0,020	1,287 \pm 0,035	0,097
4	13	1,548 \pm 0,048	0,172 \pm 0,034	1,578 \pm 0,060	0,258
8	9	1,284 \pm 0,027	0,081 \pm 0,019	1,286 \pm 0,034	0,121
12	10	1,437 \pm 0,069	0,219 \pm 0,049	1,433 \pm 0,086	0,439
16	8	1,761 \pm 0,211	0,598 \pm 0,150	1,624 \pm 0,264	0,833
24	6	1,574 \pm 0,121	0,296 \pm 0,085	1,513 \pm 0,152	0,401
52	4	1,380 \pm 0,309	0,618 \pm 0,218	1,106 \pm 0,387	1,003
104	8	1,237 \pm 0,125	0,354 \pm 0,089	1,186 \pm 0,157	0,354

χ^2 (probabilitat)

Casos	Sense corretgir	Corretgit per empats
91	28,6231 (0,0008)	28,6236 (0,0007)

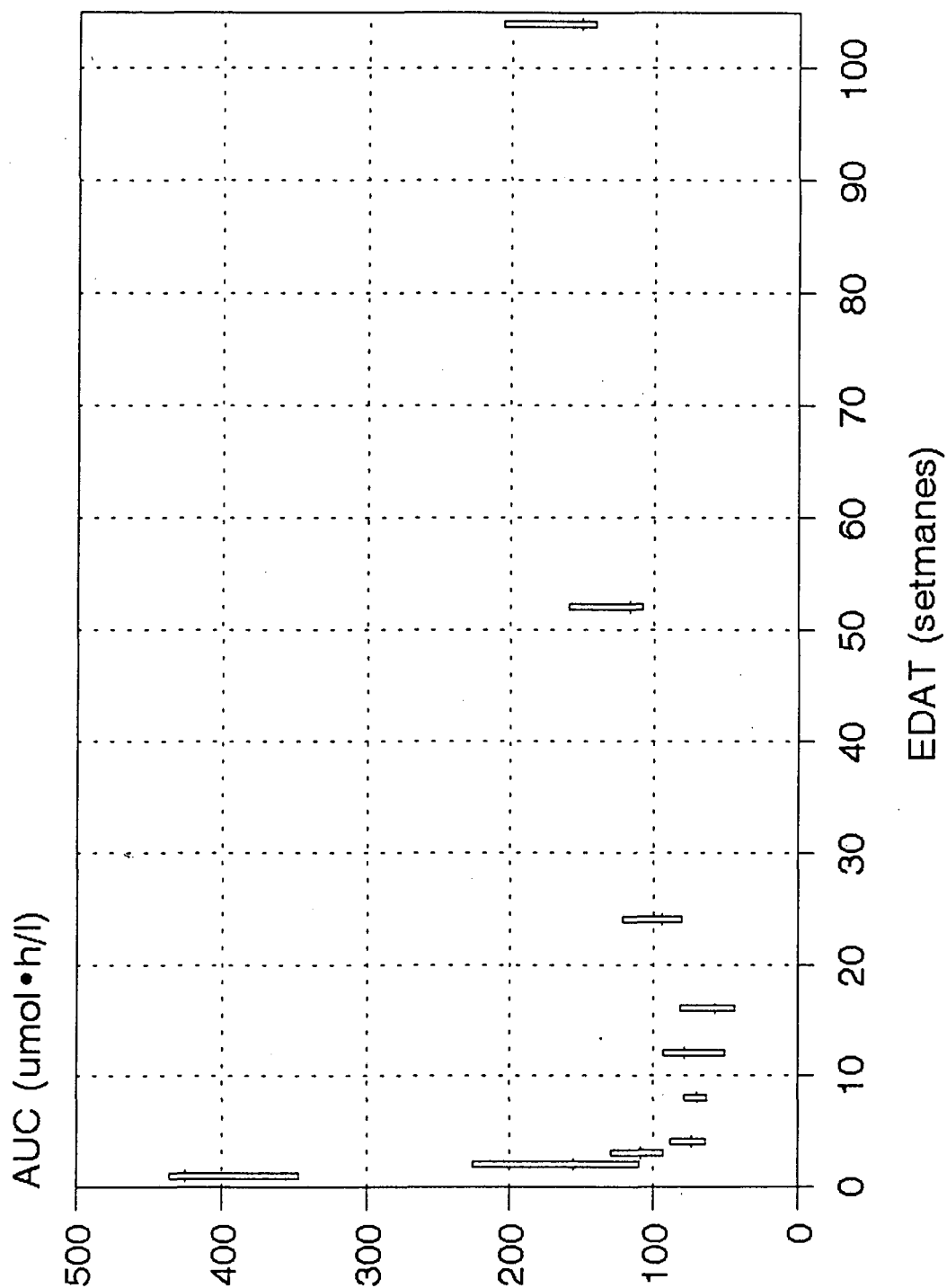


Figura 31 Mediane i rangs interquartil·lics al llarg del desenvolupament corresponents a l'AUC

Taula XLV Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per a l'AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{l}$) als diferents grups d'edat i test de Kruskal-Wallis

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SEs	Me \pm SEMe	IQR
1	7	401,0 \pm 17,8	47,1 \pm 12,6	425,0 \pm 22,3	89,4
2	13	171,6 \pm 18,8	67,9 \pm 13,3	155,7 \pm 23,6	115,1
3	13	113,2 \pm 6,8	24,4 \pm 4,8	109,3 \pm 8,5	35,5
4	13	83,7 \pm 9,9	35,8 \pm 7,0	73,8 \pm 12,4	24,5
8	9	71,6 \pm 3,5	10,6 \pm 2,5	70,3 \pm 4,4	14,9
12	10	73,8 \pm 7,1	22,5 \pm 5,0	79,4 \pm 8,9	43,5
16	8	61,6 \pm 7,4	20,8 \pm 5,2	57,4 \pm 9,2	37,9
24	6	98,8 \pm 7,8	19,1 \pm 5,5	94,5 \pm 9,8	41,1
52	4	128,4 \pm 14,8	29,5 \pm 10,4	117,1 \pm 18,5	50,8
104	8	175,8 \pm 31,0	87,5 \pm 21,9	151,7 \pm 38,8	63,6

χ^2 (probabilitat)

Casos	Sense corretgir	Corretgit per empats
91	63,3016 (+0,0000)	63,3016 (+0,0000)

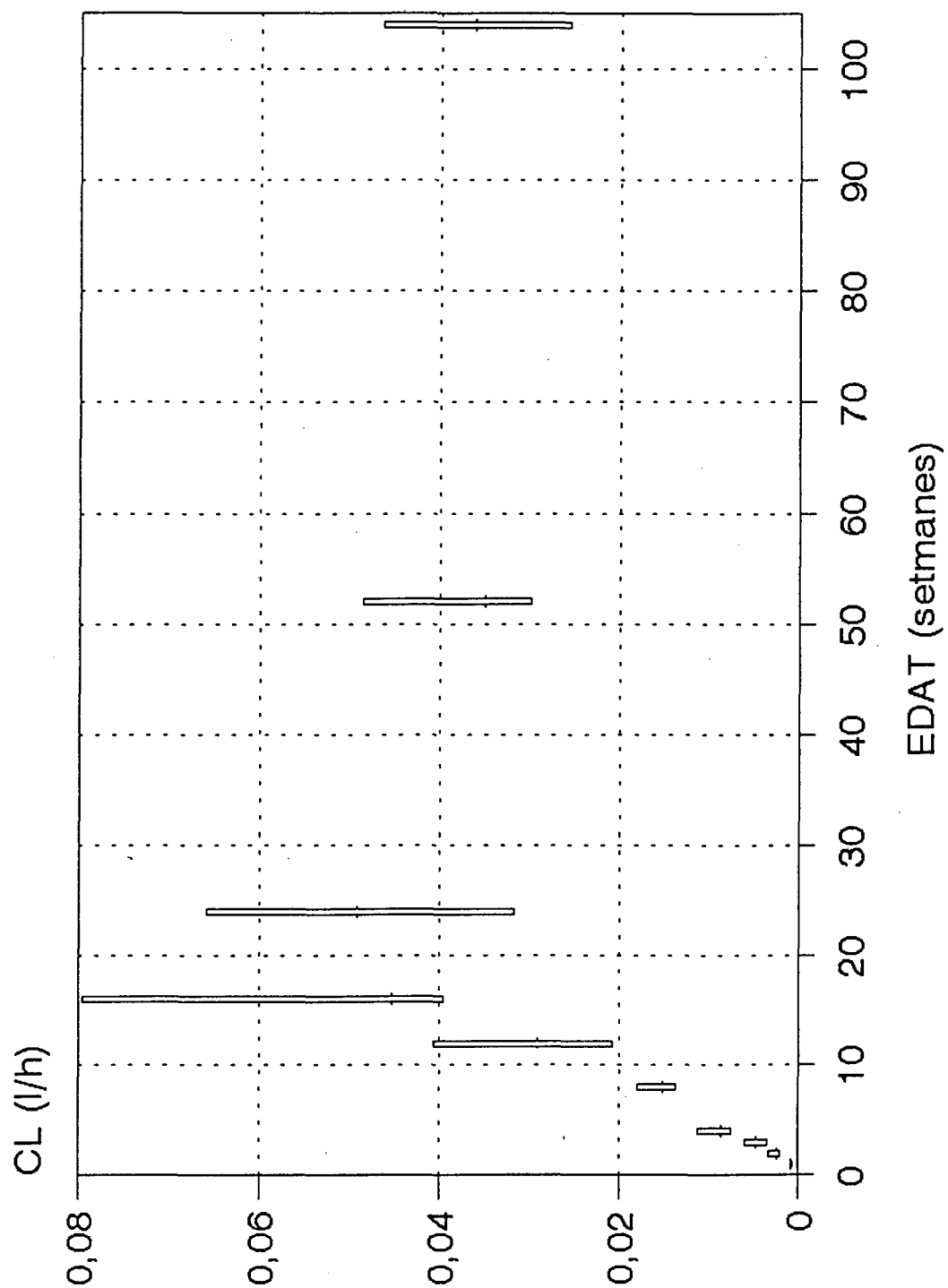


Figura 32 Medians i rangs interquartil·lics al llarg del desenvolupament corresponent a la CL

Taula XLVII Estadístics descriptius de tendència central i de dispersió per a la *CL* (l/h) als diferents grups d'edat i test de Kruskall-Wallis

Edat	n	Mitjana \pm SEM	s \pm SEs	Me \pm SEMe	IQR
1	7	0,0420 \pm 0,0060	0,0120 \pm 0,0001	0,0480 \pm 0,0060	0,0120
2	13	0,1620 \pm 0,0180	0,0540 \pm 0,0120	0,0023 \pm 0,0180	0,0720
3	13	0,2880 \pm 0,0240	0,0900 \pm 0,0180	0,2760 \pm 0,0300	0,1440
4	13	0,5160 \pm 0,0480	0,1800 \pm 0,0360	0,5220 \pm 0,0600	0,2340
8	9	0,9720 \pm 0,0720	0,2160 \pm 0,0540	0,9120 \pm 0,0900	0,2520
12	10	1,8840 \pm 0,2280	0,7200 \pm 0,1620	1,7460 \pm 0,2880	1,1940
16	8	3,3540 \pm 0,5880	1,6620 \pm 0,4140	2,7180 \pm 0,7380	2,3940
24	6	2,9940 \pm 0,5040	1,2360 \pm 0,3600	2,9460 \pm 0,6360	2,0460
52	4	2,2680 \pm 0,3060	0,6120 \pm 0,2160	2,1000 \pm 0,3840	1,1160
104	8	2,3640 \pm 0,4140	1,1700 \pm 0,2940	2,1720 \pm 0,5160	1,2420

χ^2 (probabilitat)

Casos	Sense corretgir	Corretgit per empats
91	82,1943 (+0,0000)	82,1943 (+0,0000)

3.4. EQUACIONS ALOMÈTRIQUES

Un cop establerts els paràmetres farmacocinètics corresponents a cada grup d'edat, s'han calculat les equacions al·lomètriques corresponents que els relacionen amb el pes. En alguns paràmetres no es pot explicar el procés amb una recta, aleshores s'en han calculat de parcials que s'ajusten millor a una relació al·lomètrica.

A la Taula XLIX hi figuren les equacions al·lomètriques i la significació estadística.

A les Figura 33 a Figura 38 es representen els valors individuals de cada paràmetre farmacocinètic i el pes corresponent sobre una escala doble logarítmica, juntament a la recta o rectes de regressió.

Taula XLIX Equacions, coeficient de correlació amb la seva significació i coeficient de determinació pels ajusts al·lomètrics dels paràmetres farmacocinètics sobre el pes

Equació	r (significació)	r ²
Totes les edats:		
$t_{\frac{1}{2}(\beta)} = 4,67 \cdot \text{Pes}^{-0,2098}$	-0,3682 (p = 0,0003)	0,1356
$k_{10} = 0,24 \cdot \text{Pes}^{0,2047}$	+0,2626 (p = 0,0119)	0,0689
$V_{\text{area}} = 1,45 \cdot \text{Pes}^{0,9811}$	+0,9799 (p = +0,0000)	0,9602
$V'_{\text{area}} = 1,449 \cdot \text{Pes}^{-0,0189}$	-0,0941 (p = 0,3750)	0,0089
$\text{AUC} = 128,9 \cdot \text{Pes}^{-0,1910}$	-0,3363 (p = 0,0011)	0,1131
$\text{CL} = 0,2152 \cdot \text{Pes}^{1,1910}$	+0,9123 (p = +0,0000)	0,8322
Joves:		
$t_{\frac{1}{2}(\beta)} = 4,89 \cdot \text{Pes}^{-1,4415}$	-0,7476 (p = +0,0000)	0,5590
$k_{10} = 0,24 \cdot \text{Pes}^{1,7875}$	+0,5848 (p = +0,0000)	0,3420
$\text{AUC} = 138,6 \cdot \text{Pes}^{-1,1737}$	-0,7644 (p = +0,0000)	0,3420
$\text{CL} = 0,1973 \cdot \text{Pes}^{1,9794}$	+0,9126 (p = +0,0000)	0,8329
Adults:		
$t_{\frac{1}{2}(\beta)} = 1,13 \cdot \text{Pes}^{0,5234}$	+0,5281 (p = 0,0009)	0,2788
$k_{10} = 0,61 \cdot \text{Pes}^{-0,3065}$	-0,3854 (p = 0,0089)	0,1485
$\text{AUC} = 36,9 \cdot \text{Pes}^{0,4640}$	+0,5382 (p = 0,0002)	0,2897
$\text{CL} = 1,0897 \cdot \text{Pes}^{0,3679}$	+0,3608 (p = 0,0306)	0,1302

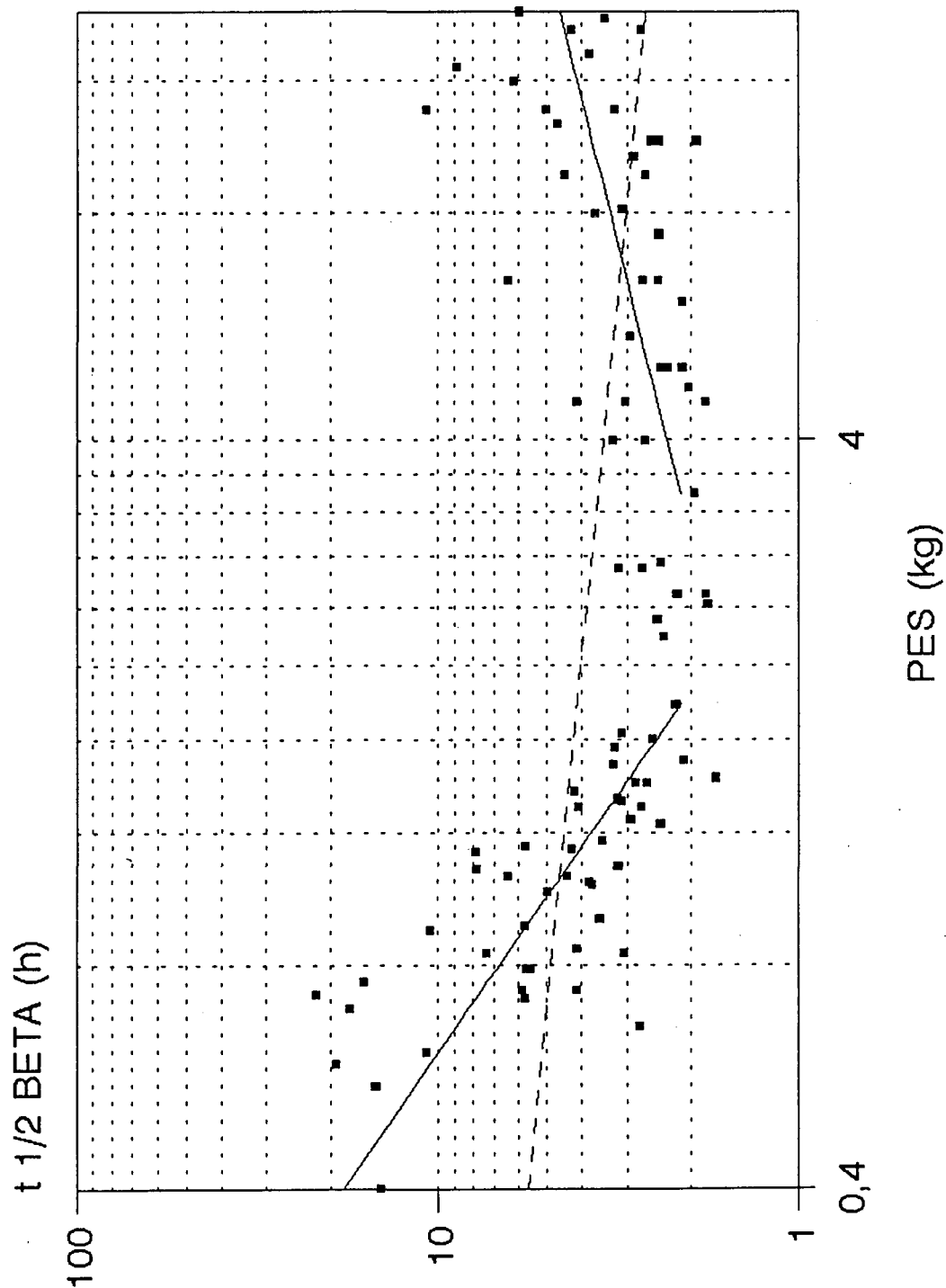


Figura 33 Ajust al·lomètric per al $t_{1/2\text{ BETA}}$ sobre el pes corporal

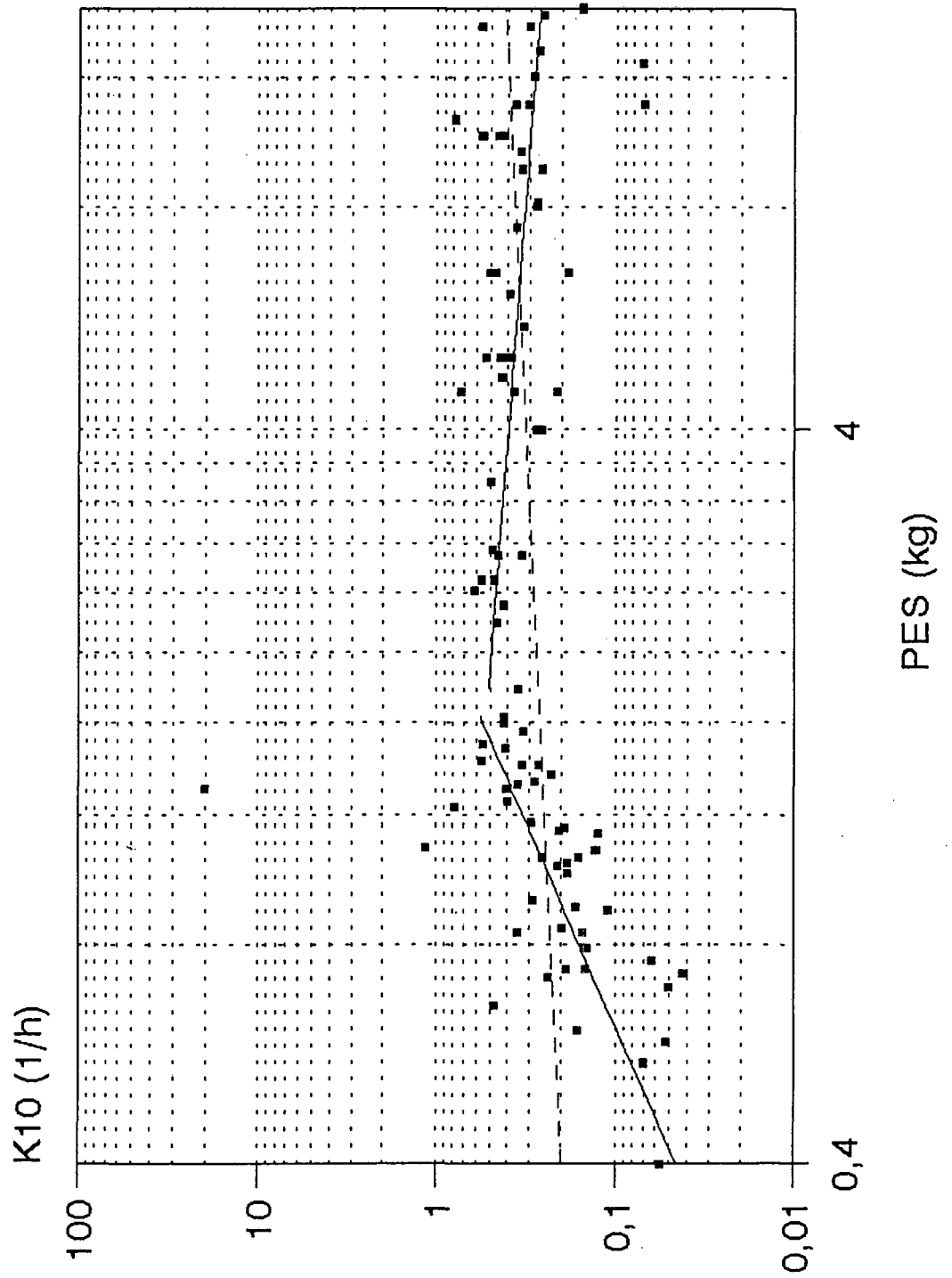


Figura 34 Ajust al·lomètric per a la k_{10} sobre el pes corporal

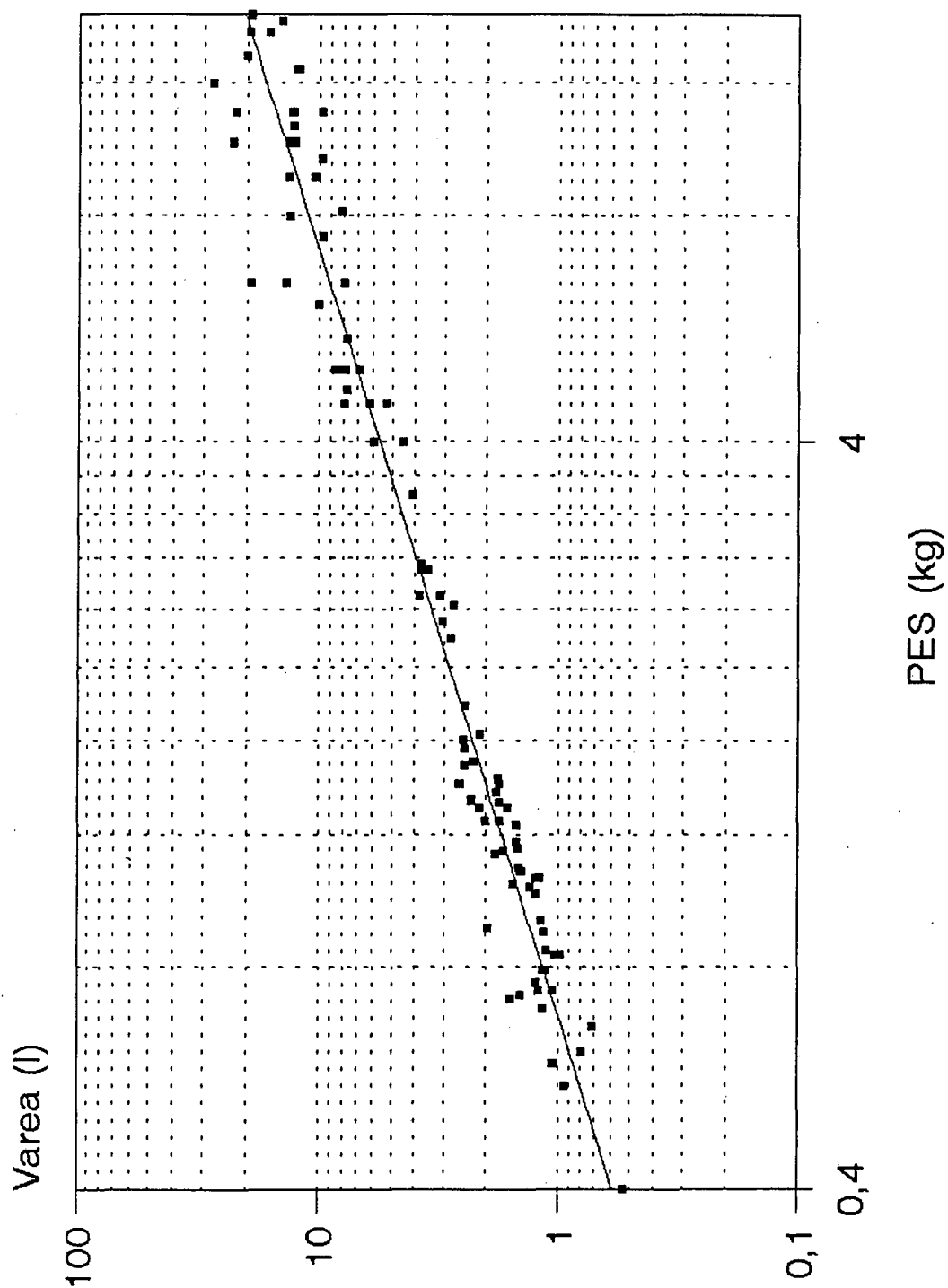


Figura 35 Ajust al·lomètric per al V_{area} sobre el pes corporal

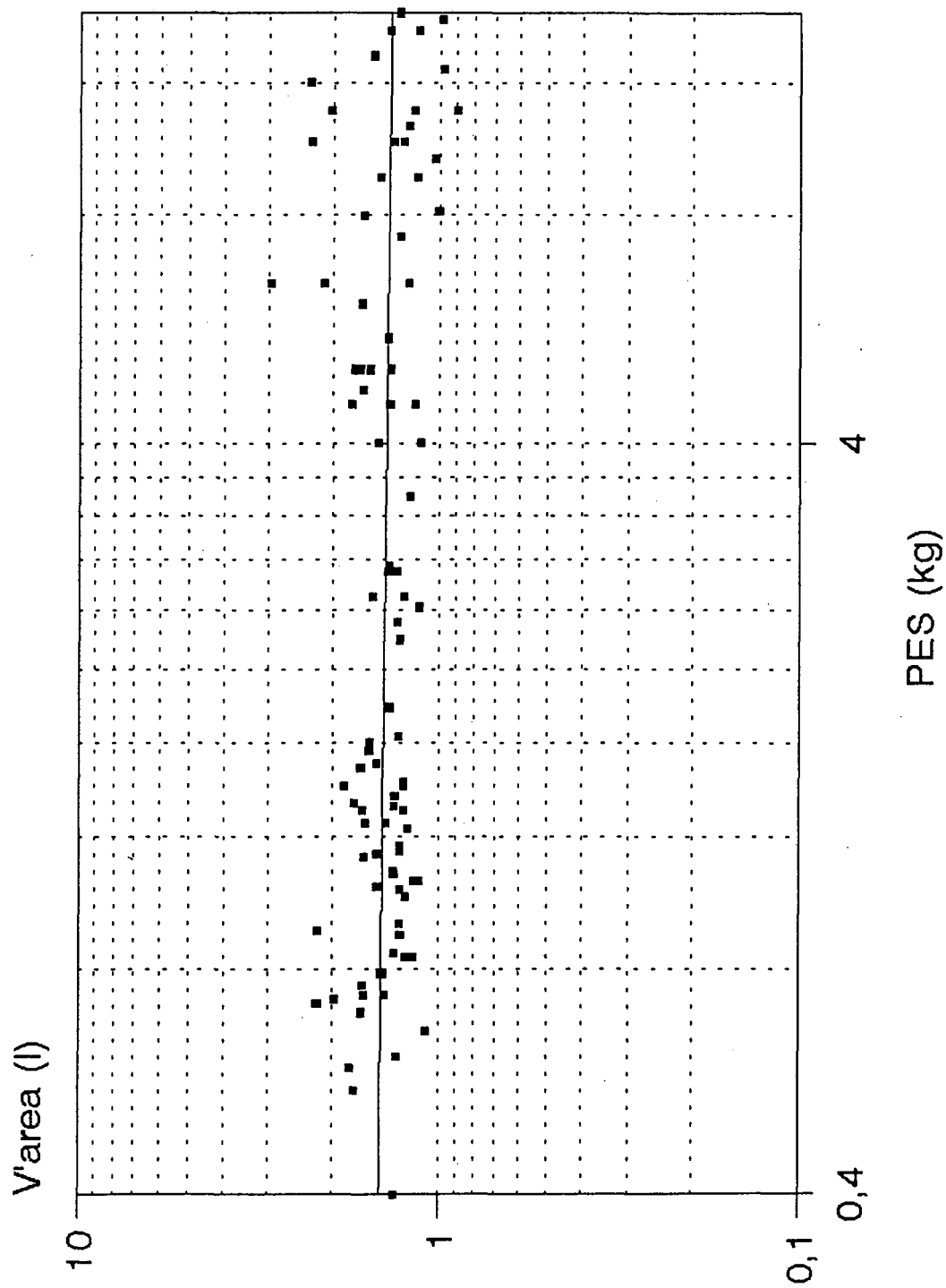


Figura 36 Ajust al·lomètric per al V'_{area} sobre el pes corporal

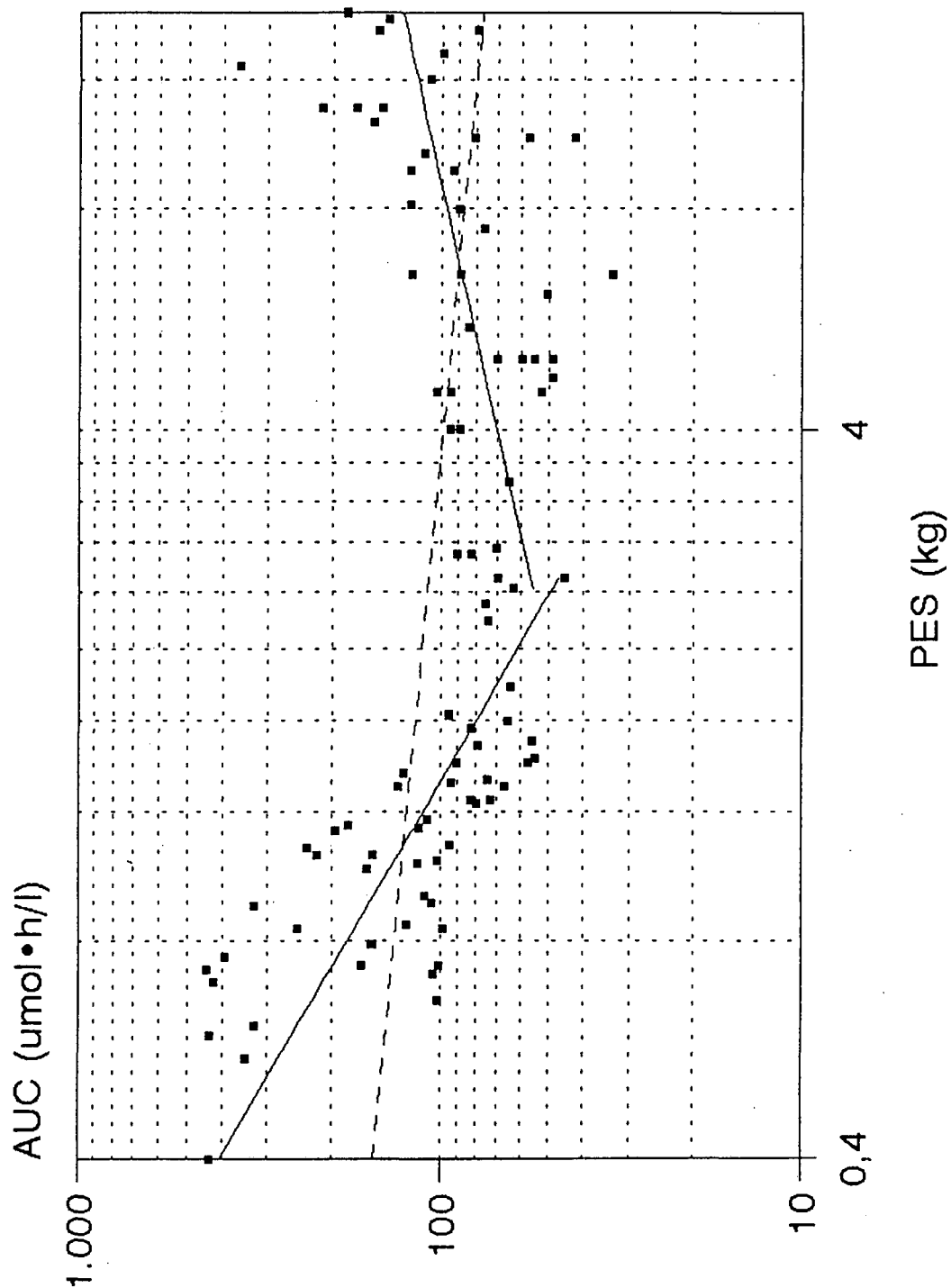


Figura 37 Ajust al·lomètric per a l'AUC sobre el pes corporal

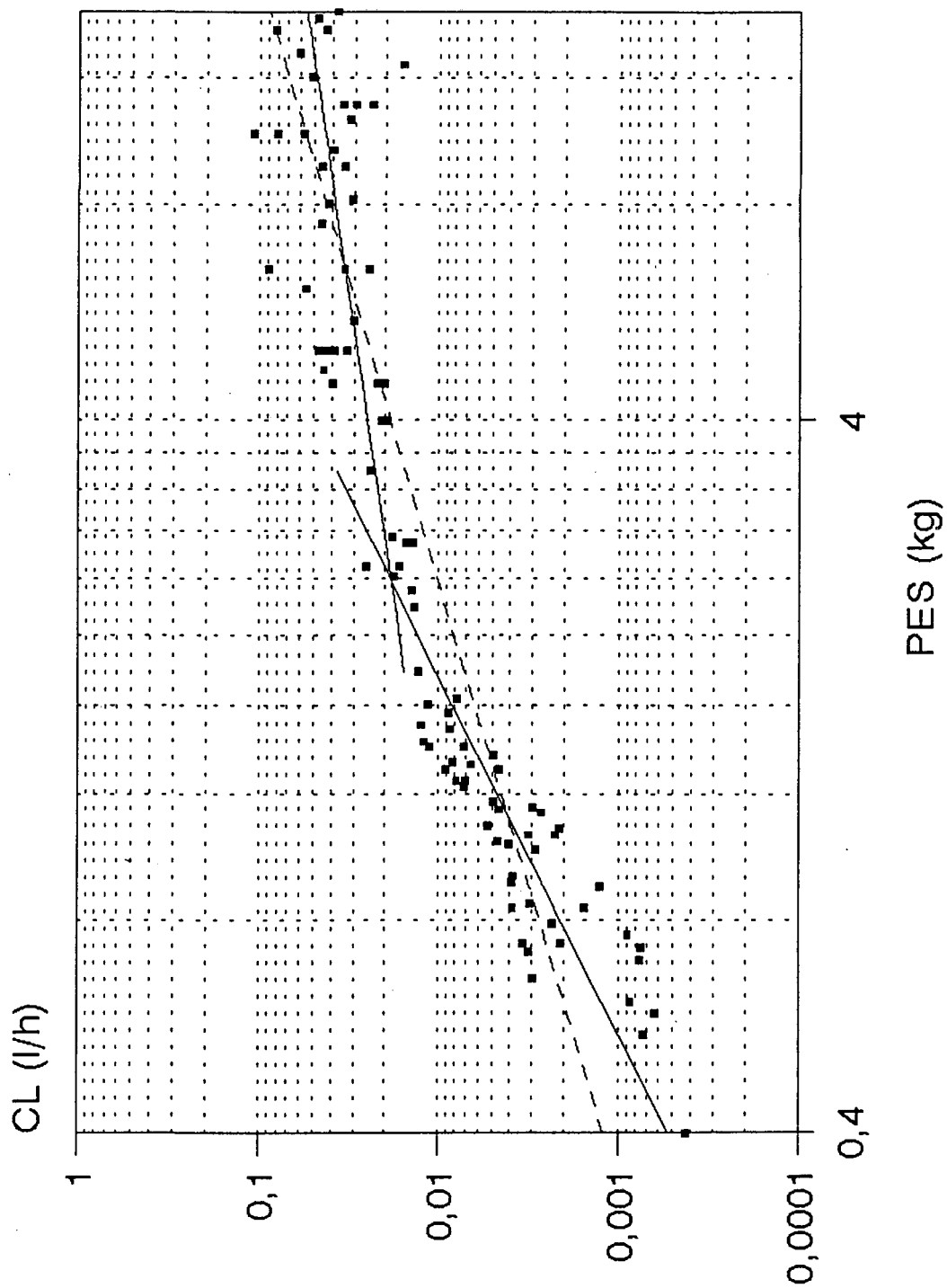


Figura 38 Ajust al·lomètric per a la CL sobre el pes corporal

4. DISCUSSIÓ

Calen dos elements per a formar la veritat:
un fet i una abstracció.

RÉMY DE GOURMONT

En el present estudi s'ha intentat il·lustrar quins efectes té l'edat sobre la cinètica dels fàrmacs.

La sensibilitat dels receptors i la concentració que assoleixen els fàrmacs a les seves rodalies estan influïts per l'edat de l'individu, que en determina els efectes produïts. El període on aquest efecte és més pronunciat és en els primers mesos de vida extrauterina doncs aleshores les característiques fisiològiques dels individus són en general prou diferents de les de l'adult al que hom pren com a patró. Els sistemes enzimàtics encarregats del metabolisme dels xenobiòtics experimenten canvis durant el desenvolupament, i és en el període perinatal on aquests canvis són més espectaculars. En general, les vies metabòliques que depenen dels citocroms i de les glucoroniltransferases són deficientes a la majoria de mamífers durant aquest període, això fa que altres vies tinguin una utilització més intensiva per intentar compensar.

Per a comprovar quins són els efectes d'aquests canvis sobre la cinètica dels fàrmacs s'ha escollit la teofil·lina. La teofil·lina és una xantina metilada que té com a efectes farmacològics més importants la capacitat per a estimular el sistema nerviós central, el múscul cardíac, la diuresi i les secrecions gàstriques, i per a relaxar la musculatura llisa. Destaca especialment per ser la més potent en la capacitat de relaxar el múscul llis bronquial, i d'aquí s'en deriva la seva aplicació

terapèutica principal com a antiasmàtic, en apnees infantils i de prematurs, i en malalties obstructives generals de les vies respiratòries i dels pulmons a humans, cosa que ha fet que l'O.M.S. la inclogués l'any 1978 a la llista dels 200 medicaments essencials. Dins de la terapèutica veterinària, s'utilitza bàsicament a gos, a gat, i a cavall en malalties obstructives respiratòries, i a certes fases de la insuficiència cardíaca congestiva.

Farmacocinèticament es tracte d'un fàrmac el perfil del qual està ben caracteritzat als adults de diferents espècies animals. D'entre les espècies investigades només el porc va mostrar una cinètica monocompartimental, però s'ha suggerit que això probablement es pot explicar per un mostreig insuficient durant la primera fase de distribució (Gaspari i Bonati, 1989).

Pel que fa al comportament cinètic a individus encara no madurs metabòlicament es tenen dades parcials d'algunes espècies. Recentment s'ha descrit la cinètica a cadells (Alberola *et al.*, 1993), resultant també bicompartimental.

En el present treball, després de l'administració intravenosa ràpida d'una dosi única de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$ de teofil·lina, en forma d'aminofil·lina, s'observa que les concentracions plasmàtiques disminueixen seguint una cinètica biexponencial a totes les edats estudiades, amb una fase inicial de distribució ràpida seguida d'una segona fase d'eliminació lenta, com es pot observar a

les Figura 16 a Figura 25.

Si considerem com adults els gossos que formen el grup de 104 setmanes d'edat, podem comparar els valors que hem obtingut en aquest treball amb els paràmetres publicats prèviament per Mckiernan et al. (1981) mitjançant el test no paramètric de Mann-Whitney ($\alpha = 0,01$). Trobem que no podem rebutjar la hipòtesi d'igualtat de poblacions en el cas del $t_{k(\beta)}$ ($p = 0,3662$), ni tampoc per a la k_{12} ($p = 0,3017$), ni per a la k_{21} ($p = 0,2453$), ni per a la k_{10} ($p = 0,3107$), ni per al V'_1 ($p = 0,6056$), ni per a la CL' ($p = 0,0201$). En el cas del V'_{area} , tenint en compte el nivell de significació fixat podem rebutjar la hipòtesi d'igualtat. En termes generals doncs el resultat que hem obtingut són força similars als descrits amb anterioritat a animals de característiques similars.

Gaspari i Bonati (1989) han descrit les equacions al·lomètriques que relacionen alguns paràmetres farmacocinètics de la teofil·lina a diferents espècies amb el seu pes. El V_1 esperat segons l'equació al·lomètrica descrita seria de 4,76 l contra els 9,62 l que hem obtingut experimentalment o els 11,0 l descrits per McKiernan et al. (1981). En el cas de la CL l'equació al·lomètrica dona 0'863 l/h, en el nostre treball s'obtenen 2,36 l/h i en altres publicacions 1,74 l/h. Finalment, per al $t_{k(\beta)}$ utilitzant l'equació al·lomètrica s'obtenen 7,50 h, mentre que en el nostre cas s'han observat 5,40 h i en altres

estudis 5,70 h. Així, malgrat el bon ajust que obtenen els esmentats autors per a les equacions al·lomètriques interespecífiques, s'obtenen desviacions considerables respecte als valors reals obtinguts en el present i en altres estudis. Una possible explicació pot ser que en el nostre treball s'han utilitzat gossos de la mateixa raça de manera que es té un fons genètic força homogeni, mentre que en la majoria de publicacions anteriors no es feien servir gossos de raça i per tant la variabilitat podia ser més acusada i fer disminuir les desviacions.

Pel que fa als canvis al llarg del desenvolupament, s'observa que malgrat que tots els animals tenen un perfil cinètic explicable mitjançant un model bicompartimental, els més joves eliminen de forma marcadament més lenta la teofil·lina que els adults, com es pot observar a les les Figura 16 a Figura 25.

Quan es comparen els valors que van agafant els paràmetres més importants al llarg del desenvolupament, es pot comprovar que hi ha diferències entre els grups d'edat (test de Kruskal-Wallis, $\alpha = 0,01$).

El $t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ passa de $16,45 \pm 1,36$ hores a l'edat d'una setmana a $5,40 \pm 1,06$ hores a les 104 setmanes d'edat. Es pot afirmar que no tots els grups d'edat tenen el mateix $t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ ($p = +0,0000$). En els test de Mann-Whitney a *posteriori* es pot veure que les diferències es situen entre els més joves.

La k_{10} passa $0,07 \pm 0,02 \text{ h}^{-1}$ a la setmana d'edat fins a $0,30$

$\pm 0,08 \text{ h}^{-1}$ a les 104 setmanes. Es pot afirmar també que no totes les edats tenen la mateixa k_{10} ($p = +0,0000$). Els tests de Mann-Whitney indiquen que les diferències estan altre cop entre els més joves.

El V_{area} oscil·la d' $1,03 \pm 0,11 \text{ l}$ als animals d'1 setmana d'edat a $15,03 \pm 1,42 \text{ l}$ als adults de 104 setmanes d'edat. També aquí podem rebutjar la hipòtesi d'igualtat entre les edats ($p = +0,0000$), i els tests de Mann-Whitney situen les diferències entre els més joves. Quan es fa la correcció pel pes, obtenint el V'_{area} trobem la mateixa situació pel que fa al test de Kruskal-Wallis, però ara els tests de Mann-Whitney a posteriori detecten pocs grups amb diferències.

L' AUC passa de $401 \pm 17,8 \mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ als cadells d'una setmana a $175,8 \pm 31,0 \mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ als gossos de 104 setmanes. Els grups d'edat tenen $AUCs$ diferents ($p = +0,0000$), i són degudes majoritàriament als individus més joves.

Finalment, la CL va des de $0,0420 \pm 0,0060 \text{ l/h}$ als animals d'una setmana fins a $2,3640 \pm 0,4140 \text{ l/h}$ als de 104 setmanes. Les diferències entre els grups d'edat són significatives ($p = +0,0000$), i es situen altre cop entre els individus més joves.

Els resultats anteriors indiquen doncs que és entre els individus més joves on es produeixen les diferències més importants.

Els procediments acabats de descriure, malgrat que situen les diferències entre els grups més joves, no són adequats

per a respondre la pregunta, més relevant des del punt de vista del desenvolupament, de si hi ha tendències en els canvis. Per tal de comprobar si els canvis en els paràmetres farmacocinètics es poden explicar mitjançant una relació heterogènica, com succeeix en aquelles situacions on el cocient entre els increments en estructures o funcions de diferent magnitud és proximadament constant, s'han calculat les equacions al·lomètriques típiques del creixement, i la seva significació ($\alpha = 0,01$).

En el cas del $t_{1/2(\beta)}$ es pot concloure ($\alpha = 0,01$) que el coeficient de correlació de Pearson amb el pes no és igual a 0 ($p = 0,0003$). La representació gràfica sobre el plà doble logarítmic (Figura 33) tot i així no és gaire consistent amb una relació lineal, i el valor de r^2 és només de 0,1356 indicant una dèbil relació lineal. Si s'obté ara l'equació afegint punts des del pes més petit fins a obtenir la millor equació, podem concloure també que el coeficient de correlació no és igual a 0 ($p = +0,0000$), però ara la representació gràfica és més consistent amb una relació lineal i la r^2 és ja de 0,5590, de manera que el pes pot explicar un 56% de la variació en el $t_{1/2(\beta)}$. Fent el procediment a la inversa, es a dir afegint pesos des del més elevat en sentit decreixent, obtenim també una equació més consistent amb una relació lineal. El punt on es creuen les dues equacions es situa en un pes d'entre 2,0 i 2,4 kg de pes.

En el cas de la k_{10} podem concloure que considerant tots els valors el coeficient de correlació de Pearson entre

ella i el pes és igual a 0 ($p = 0,0119$), es a dir, no hi ha relació lineal entre el pes i la k_{10} (Figura 34). Com el valor obtingut està molt al límit de la significació que hem marcat abans de començar l'experiència, s'han obtingut també la millor equació començant per el pes inferior i la millor equació començant per el pes superior, en ambdòs casos podem aleshores rebutjar la hipòtesi de que el coeficient de correlació és igual a 0 ($p = +0,0000$, i $p = 0,0089$), i les dues equacions son més consistentes amb una relació lineal tant gràficament com segons la r_2 . El punt on es creuen les dues equacions és entre 1,6 i 2,0 kg de pes.

Per al V_{area} podem rebutjar la hipòtesi de que el coeficient de correlació de Pearson amb el pes es igual a 0 ($p = +0,0000$), i tant la representació gràfica (Figura 35) com el coeficient de determinació indiquen una forta relació entre aquest paràmetre i el pes, que permet explicar més d'un 96% de la seva variació ($r^2 = 0,9602$).

El V'_{area} té un coeficient de correlació amb el pes igual a 0 ($p = 0,3750$) amb el pes, de manera que es pot afirmar que no hi ha relació lineal entre ells (Figura 36).

L' AUC té un coeficient de correlació de Pearson amb el pes diferent de 0 ($p = 0,0011$). Malgrat aixó, la representació gràfica no és del tot consistent amb una relació lineal (Figura 37) i el coeficient de determinació indica una dèbil relació lineal. Si obtenim les millors equacions començant pel pes inferior i pel superior, tenim uns coeficients de correlació diferents de 0 ($p = +0,0000$, i p

= 0,0002), i unes representacions gràfiques i coeficients de determinació molt més consistents amb una relació lineal. El pes on es creuen ambdues rectes està situat entre 2,0 i 2,4 kg.

Finalment, per la *CL* s'obté un coeficient de correlació de Pearson amb el pes diferent de 0 ($p = +0,0000$), i la representació gràfica (Figura 38) i el coeficient de determinació són consistents amb una relació lineal. Tot i així si obtenim dues equacions segons s'ha descrit en els casos anteriors, podem millorar l'ajust a la linealitat. El punt on es creuen ambdues rectes es situa entre 2,0 i 2,4 kg.

En resum, les equacions al·lomètriques permeten afirmar que tant pel $t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ com per a l'*AUC* hi ha una disminució al llarg del desenvolupament, que per a la k_{10} , pel V_{area} i per la *CL* hi ha un augment al llarg del desenvolupament, mentre que el V'_{area} no varia al augmentar l'edat. Només en el cas del V_{area} es pot afirmar que la relació és clarament lineal sobre un pla doble logarítmic, mentre que en els altres casos la linealitat és dèbil, i cal dividir el desenvolupament en etapes per a obtenir relacions més lineals.

El $t_{\frac{1}{2}(\beta)}$ disminueix inicialment de manera ràpida fins a arribar a un mínim entre 1 i 2 mesos d'edat, i a partir d'aquest moment augmenta lleugerament. Aquesta disminució inicial ràpida seguida d'un lleuger increment cap a la maduresa està d'acord amb el que succeeix amb la *CL*, la

qual al final del període mostrejat també té una tendència a disminuir (Figura 33 i Figura 38). Resultats similars s'han trobat a humans, on la *CL* de la teofil·lina és extremadament baixa als nounats, té un màxim cap als 10 anys d'edat, i disminueix després progressivament a l'edat adulta (Hary et al., 1988; Jusko et al., 1979; Randolph et al., 1986; Bonati et al., 1981).

Les modificacions en la *clearance* podrien ésser degudes a variacions en el volum de distribució. No obstant, el fet de que no hi hagi cap tendència en els valors del V'_{area} al llarg del desenvolupament (Figura 36) no permet aquesta explicació. El comportament del V'_{area} coincideix amb el que han descrit altres autors per a aquest mateix fàrmac a humans, on no s'han trobat diferències entre nens i adults (Hary et al., 1988; Loughman et al., 1976). Això es pot interpretar en el sentit de que en aquells processos en els que només intervenen les característiques fisicoquímiques del fàrmac, el pes per sí sol pot explicar l'evolució que experimenta el paràmetre al llarg del desenvolupament. En canvi en aquells processos on intervenen també les característiques metabòliques de l'organisme, el pes no és prou capaç d'explicar la variació que s'observa, indicant que hi altres processos més importants. Així en el cas de la teofil·lina es pot suggerrir que la raó per les variacions que s'observen amb l'edat a la *clearance* és bàsicament metabòlica, i deguda a canvis en la capacitat de biotransformació dels hepatòcits.

També cal destacar que quan s'obtenen dues rectes per tal d'explicar les fases inicial i final del comportament del fàrmac al llarg del desenvolupament, el punt on es produeix la intersecció entre elles es situa sempre entre pesos al voltant de 2,0 kg, que segons la corba edat-pes obtinguda en els gossos objecte de l'estudi significa una edat d'aproximadament 5 a 6 setmanes. Sembla doncs que al voltant d'aquesta edat es produeixen canvis importants que representen el pas de la inmaduresa a la maduresa metabòlica.

Aquesta edat coincideix amb amb els resultats que s'han obtingut sobre el desenvolupament postnatal i maduració de varis enzims hepàtics metabolitzadors de fàrmacs (Peters et al., 1970; Short, 1980; Tavoloni, 1985; Kawalek and El Said, 1990b), on s'ha trobat que la quantitat de citocroms P-450 i b₅ s'incrementa durant les primeres 5 a 8 setmanes de vida, i que l'activitat de les reductases depenents de NADPH (citocrom c) i NADH associades als anteriors citocroms augmenten també durant les primeres 3 a 5 setmanes de vida. També que l'activitat dels enzims que utilitzen el citocrom P-450, com les anilina i cumarina hidroxilases, aminopirina N-demetilasa, i 7-etoxicumarina O-deetilasa incrementa durant les primeres 3 a 8 setmanes de vida. I finalment que l'activitat glutatió-S-transferasa, i la UDP-glucuronil transferasa incrementa durant les primeres 3 a 5 setmanes de vida. Quan es segueix l'estudi al llarg de tota la vida, s'observa que només l'activitat d'una glutatió-S-transferasa (DCNB-GSH-S-

transferasa) i la del citocrom c continuen augmentant.

5. CONCLUSIONS

D'un flascó de puces que té al davant seu, el cèlebre experimentalista Van Dulmholtz n'agafa una curosament, li arrenca amb suavitat les potes del darrera i li ordena en veu alta que salti. Observa que la puça no es mou i ho torna a provar amb un altre. Quan s'han acabat les puces del flascó, fa l'estadística i conclou satisfet que les puces tenen l'oïda a les potes del darrera.

1. Després de l'administració d'una dosi intravenosa ràpida única de 27,75 $\mu\text{mol/kg}$ de teofil·lina, en forma d'aminofil·lina, a gossos de raça *Beagle* de deu grups d'edat diferent, de 1 a 104 setmanes, s'observa que a tots ells la cinètica es pot explicar mitjançant un sistema bicompartimental.
2. Els temps de vida mitjana β dels tots els grups no són iguals, predominant les diferències en els grups més joves.
3. Les constants d'eliminació dels tots els grups no són iguals, predominant les diferències entre els grups més joves.
4. Els V_{area} dels tots els grups no són iguals, predominant les diferències entre els grups més joves.
5. Els V'_{area} dels tots els grups no són iguals, però es detecten poques diferències entre parelles de grups, àdhuc entre els més joves.
6. L'àrea sota la corba dels tots els grups no és igual, situant-se les diferències entre els grups més joves.
7. La *clearance* dels tots els grups no és igual, i les diferències es troben bàsicament entre els grups més joves.

8. L'únic paràmetre dels analitzats que admet una explicació al·lomètrica típica en relació al pes és el V_{area} .
9. Malgrat que s'observen diferències globals en els V'_{area} , no hi ha relació heterogònica amb el pes.
10. Tant el temps de vida mitjana β com l'àrea sota la corba disminueixen al llarg del desenvolupament, però sense seguir una relació al·lomètrica típica amb el pes, i al final de les edats analitzades sembla invertir-se lentament la tendència.
11. Tant la *clearance* com la constant d'eliminació augmenten al llarg del desenvolupament, però sense seguir una relació al·lomètrica típica amb el pes, i al final de les edats analitzades sembla invertir-se la tendència.
13. El comportament no al·lomètric clàssic del temps de vida mitjana β , de l'àrea sota la corba, de la *clearance*, i de la constant d'eliminació es pot explicar pel fet que la teofil·lina experimenta biotransformacions hepàtiques la disponibilitat de les quals no està relacionada amb el pes.
14. Els punts d'inflexió de les corbes del temps de vida

mitjana β , de l'àrea sota la corba, de la *clearance*, i de la constant d'eliminació es situen tots ells a l'edat d'entre 4 i 6 setmanes, que és on es produeix el pas de la inmaduresa a la maduresa metabòlica per a les desmetilases, hidroxilases, oxidases i glucoroniltransferases que intervenen en la biotransformació de la teofil·lina.

15. Les grans diferències que s'han trobat en els valors del temps de vida mitjana β , l'àrea sota la corba, la *clearance* i la constant d'eliminació per a la teofil·lina al llarg del desenvolupament són importants des del punt de vista clínic tant en la dosificació d'aquest fàrmac com en la d'aquells que utilitzen les mateixes vies metabòliques en la seva biotransformació.

16. Els valors obtinguts en aquest treball per diferents paràmetres farmacocinètics diferèixen sensiblement dels que s'obtenen aplicant una equació al·lomètrica interespecífica.

6. BIBLIOGRAFIA

Nosaltres, com a nans enfilats a espatlles de gegants, veiem més i millor, no per que siguem més perspicaços i més alts, si no per la grandesa de qui ens transporta i enalteix.

BERNARD DE CHARTRES,
qui pot ser inspirà Newton.

- Abernethy, D. R., Schwartz, J. B., Todd, E. L., Luchi, R. and Snow, E. (1986). Verapamil pharmacodynamics and disposition in young and elderly hypertensive patients. *Annals of Internal Medicine* **105**: 329-336.
- Adolph, E. F. (1949). Quantitative relations in the physiological constitutions of mammals. *Science* **109**: 579-585.
- Akaike, H. (1973). A new look at the statistical identification. *IEEE Trans. Automat. Contr.* **19**: 716-723.
- Akaike, H. (1976). An information criterion (AIC). *Math. Sci.* **14** (153): 5-9.
- Alberch, P. (1981). In *The Mismeasure of Man: XVII-XVIII*, Gould, S.J.. New York (U.S.A.).
- Alberola, J., Pérez, Y., Puigdemont, A. and Arboix, M. (1993). The effect of age on theophylline disposition in dogs. *Am. J. Vet Res.* (acceptat per a publicació).
- Andersen, A. C. (1970). In *The Beagle as an experimental dog*: 31-39, Andersen, A. C. (ed.). The Iowa State University Press. Ames (U.S.A.).
- Andersen, A. C. and Goldman, M. (1970). In *The Beagle as an experimental dog*: 43-105, Andersen, A. C. (ed.). The Iowa State University Press. Ames (U.S.A.).
- Andersen, A. C. and Wooten, E. (1959). In *Reproduction in Domestic Animals*, Vol. 1: 359-393, Cole, H. H. and Cupps, P. T. (eds.). Academic Press Inc.. New York (U.S.A.).
- Arant, B. S. (1978). Developmental patterns of renal

- function maturation compared in the human neonate. *J. Pediat.* **92**: 663-668.
- Arnaud, M. J. (1984). In *Caffeine. Perspectives from recent research*, Dews, P. B. (ed.). Springer-Verlag. Berlin.
- Arnaud, M. J., Bracco, I. and Welsch, C. (1982). Metabolism and distribution of labeled theophylline in the pregnant rat. Impairment of theophylline metabolism by pregnancy and absence of a blood-brain barrier in the fetus. *Pediat. Res.* **16**: 167-172.
- Arwood, L. L., Dasta, J. F. and Friedman, C. (1979). Placenta transfer of theophylline: two case report. *Pediatrics*, N. Y. **63**: 844-845.
- Aschinberg, L. C., Goldsmith, D. L., Olbing, H., Spitzer, A., Edelmann, C. M., Jr., and Blanfox, M. D. (1975). Neonatal changes in renal blood flow distribution. *Am. J. Physiol.* **228**: 1453-1461.
- Assael, B. M. (1982). Pharmacokinetics and drug disposition during postnatal development. *Pharmacol. Ther.* **18**: 159-197.
- Baggot, J. D. (1977). Principles of Drug Disposition In Domestic Animals. W. B. Saunders. Philadelphia (U.S.A.).
- Baird-Lambert, J., Doyle, P. E., Thomas, D., Jager-Roman, E., Cvejic, M. and Buchanan, N. (1984). Theophylline metabolism in preterm neonates during the first weeks of life. *Devs. Pharmac. Ther.* **7**: 239-242.
- Baker, J. A., et al. (1962). Breed Response to Distemper

- Vaccination. *Proc. Animal Care Panel* **12** (4): 157-162.
- Barbara, L., Lazzari, R., Roda, A., Aldini, R., Festi, D., Sama, C., Morselli, A. M., Collina, A., Bazzoli, F., Mazzella, G. and Roda, E. (1980). Serum bile acids in newborns and children. *Pediat. Res.* **14**: 1222-1225.
- Barzu, T., Huerta, F., and Pourrias, B. (1985). The chronotropic effect of adenosine and ATP in dogs. The antagonism by theophylline. *J. Pharmacol.* **16** (2): 197-200.
- BIPM (1991). Le Système International d'Unités (SI). Bureau International des Poids et Mesures. Paris.
- Birkett, D. J., Dahlgvist, R., Miners, J. O., Lelo, A., and Billing, B. (1985). *Drug Metab. Dispos.* **13**: 725.
- Bonati, M., Castelli, D., Latini, R. and Garattini, S. (1979). Comparison of gas-liquid chromatography with nitrogen-phosphorus selective detection and high-performance liquid chromatography methods for caffeine determination in plasma and tissues. *J. Chromatogr.* **164**: 109-113.
- Bonati, M., Latini, R., Marra, G. Assael, B. M. and Parini, R. (1981). Theophylline distribution in the premature neonate. *Dev. Pharmac. Ther.* **3**: 65-73.
- Boxenbaum, H. (1984). Interspecies Pharmacokinetic scaling and the evolutionary-comparative paradigm. *Drug Metab. Rev.* **15** (5-6): 1071-1121.
- Boyd, E. (1933). Normal variability in weight of the adult human liver and spleen. *Arch. Pathol.* **16**: 350-372.

- Brady, R. E. (1975). Concern about theophylline. *Pediatrics, N. Y.* **58**: 630-636.
- Brandstetter, Y., Kaplanski, J., Creveld, C. van, and Ben-Zvi, Z. (1986). *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **53**: 269.
- Brashear, R. E., Veng-Pedersen, Rhodes, M. L., and Smith, C. N. (1982). *J. Lab. clin. Med.* **100**: 15.
- Burch, G. E. (1959). Of the Normal Dog. *Am. Heart J.* **58** (6): 805-806.
- Butcher, R. W. and Sutherland E. W. (1962). Adenosine 3', 5'-phosphate in biological materials. *J. Biol. Chem.* **237**: 1244-1258.
- Calloway, N. O., Foley,, C. F. and Lagerbloom, P. (1965). Uncertainties in geriatric data: II. Organ size. *J. Am. Ger. Soc.* **13**: 20-28.
- Celardo, A., Traina, G. L., Jankowski, A., and Bonati, M. (1985). *Drug Metabol. Pharmacokinet.* **10**: 279.
- Dahlqvist, R., Billing, B. and Ripe, E. (1984). Theophylline-clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Eur. J. resp. Dis. Suppl.* 136 **65**: 81-90.
- De Backer, P. (1986). Comparative neonatal pharmacokinetics. In *Comparative veterinary pharmacology, toxicology and therapy*: 161-171. Miert, A. S. J. A. M. van, Bogaert, M. G. and Debackere, M. (eds.). MTP Press Ltd.. Lancaster (U.K.).
- DiStefano, J. J. and Landaw, E. M. (1984). Multiexponential, multicompartmental, and

- noncompartmental modeling. I. methodological limitations and physiological interpretations. *Am. J. Physiol.* **246**: R651-R664.
- Durnas, C., Cho-Ming, L. and Cusack, B. J. (1990). Hepatic drug metabolism and aging. *Clin. Pharmacokinet.* **19** (5): 359-389).
- Dutton, G. J. (1966). The biosynthesis of glucuronides. In *Glucuronic acid*: 185-299, Dutton, G. J. (ed.). Academic. New York (U.S.A.).
- Eco, U. (1977). Come si fa una tesi de laurea. Tascabili Bompiani. Milano (Italia).
- Ecobichon, D. J. and Stephens, D. S. (1973). Perinatal development of human blood esterases. *Clin. Pharmac. Therap.* **14**: 11-17.
- Edey, M. A. and Johanson D. C. (1989). Blueprints. New York.
- Eldridge, F. L., Millhorn D. E. and Kiley, J. P. (1985). Antagonism by theophylline of respiratory inhibition induced by adenosine. *J. Appl. Physiol.* **59** (5): 1428-1430.
- Fetterman, G. H., Shuplock, N. A., Phillips, F. J. and Gregg, H. S. (1965). The growth and maturation of human glomeruli and proximal convolutions from term to adulthood. Studies by microdissection. *Pediatrics, N. Y.* **35**: 601-609.
- Fischer, E. (1897). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**: 549.
- Fotus, J. R. and Adamson, R. H. (1959). Drug metabolism in teh newborn rabbit. *Science* **129**: 897-898.

- Friis, C. (1983). Postnatal development of renal function in goats. In *Veterinary Pharmacology and Toxicology*: 57-62, Ruckerbusch, Y., Toutain, P. L. and Koritz, G. D. (eds.). MTP Press. Lancaster (U.K.).
- Galilei, G. *Dialogues Concerning Two New Sciences* (1637). Translated by H. Crew and A. DeSalvio (1914). McMillan. New York (U.S.A.).
- Gaspari, F. and Bonati, M. (1989). Interspecies comparison of theophylline disposition.
- Goodman, A., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F. (1985). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 5th Edition. Macmillan Publishing Company. New York (U.S.A.).
- Gould, S. J. (1966). Allometry and size in ontogeny and phylogeny. *Biol. Rev.* **41**: 587-640.
- Gould, S. J. (1975). Allometry in primates, with emphasis on scaling and the evolution of brain. *Contrib. Primatol.* **5**: 244-292.
- Graham, D. M. (1978). Caffeine-its identity, dietary sources, intake and biological effects. *Nutr. Rev.* **36**: 97-102.
- Greengard, O. (1970). The developmental formation of enzymes in rat liver. In *Biochemical actions of hormones*. Vol 1: 53-87, Litwack, G. (ed.). Academic Press. New York (U.S.A.).
- Groothuis, D. G. (1983). De farmacokinetiek bij vleeskalveren en de activiteit van antibacteriële middelen met betrekking tot salmonella dublin

- infecties. Doctoraal Proefschrift. Utrech (The Netherlands).
- Gruskin, A. G., Edelman, C. M., Jr. and Yuan, S. (1970).
Maturational changes in renal blood flow in piglets.
Pediat. Res. **4**: 7-13.
- Grygiel, J. J. and Birkett, D. H. (1980). Effect of age
on pattern of theophylline metabolism. *Clin. Pharmac.
Ther.* **28**: 456-460.
- Hary, L., Vieille, M. H., Lienard, J. and Andrejak, M.
(1988). Effects of age on theophylline kinetics in
hospitalized patients. *Current Therap. Res.* **44** (1):
110-117.
- Hay, D. A. and Evan, A. P. (1979). Maturation of the
proximal tubule in puppy kidney. A comparison to the
adult. *Anat. Rec.* **195**: 273-300.
- Heimann, G. (1980). Enteral absorption and bioavailability
in children in relation to age. *Eur. J. clin. Pharmac.*
18: 43-50.
- Hendeles, L. and Weinberger, M. (1982). Improved efficacy
and safety of theophylline in the control of airway
hyperreactivity. *Pharmacol. Ther.* **18**: 91-105.
- Hogg, R. V. and Craig, A. T. (1970). *Introduction to
Mathematical Statistics*, 3rd ed.. McMillan Publishing
Co.. New York (U.S.A.).
- Horrobin, D. F., Manku, M.S., and Franks, D.J. (1977).
Methylxantine phosphodiesterase inhibitors behave as
prostaglandin antagonists in a perfused rat mesenteric
artery preparation. *Prostaglandins* **13**: 33-36.

- Jackson, B. and Cappiello, V. P. (1964). Ranges of Normal Organ Weights of Dogs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **6**: 64-68.
- Jacobs, M. H., Senior, R. M. and Kessler, G. (1976). Clinical experience with theophylline. *J. Am. med. Ass.* **235**: 1983-1986.
- Jenne, J. W., Wyze, E., Rood, F. S. and MacDonald, F. M. (1972). Pharmacokinetics of theophylline: application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin. Pharmac. Ther.* **13**: 349-354.
- Jondorf, W. R., Maickel, R. P. and Brodie, B. B. (1958). Inability of newborn mice and guinea pigs to metabolize drugs. *Biochemical Pharmacology* **1**: 352-354.
- Jose, P. A., Logan, A. G., Slotkoff, L. M., Lillienfiel, L. S., Calcagno, P. L. and Eisner, G. M. (1971). Intrarenal blood flow distribution in canine puppies. *Pediat. Res.* **5**: 335-344.
- Jusko, W. J., Gardner, M. J., Mangione, A., Shentag, J. J., Koup, J. R. and Vance, J. W. (1979). Factors affecting Theophylline Clearances: age, tobacco, marijuana, cirrhosis congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates and ethanol. *J. Pharm. Sci.* **68**: 1358-1366.
- Jusko, W. J., Levy, G. and Yaffe, S. J. (1970). Effect of age on intestinal absorption of riboflavin in humans. *J. Pharm. Sci.* **59**: 487-490.
- Kalsner, F., Frew, R. D., and Smith, G. M. (1975). Mechanisms of methylxantine sensitization of

- norepinefrine responses in coronary artery. *Am. J. Physiol.* **228**: 1702-1707.
- Kawalek, J. C. and El Said, K. R. (1990a). Maturation development of drug-metabolizing enzymes in Sheep. *Am. J. vet. Res.* **51** (11): 1736-1741.
- Kawalek, J. C. and El Said, K. R. (1990b). Maturation development of drug-metabolizing enzymes in dogs. *Am. J. vet. Res.* **51** (11): 1742-1745.
- Kearns, G. L., Hill, D. E., and Tumbelson, M. E. (1986). *Dev. Pharmacol. Ther.*, **9**: 389.
- Kleinman, L. i. and Reuter, J. H. (1973). Maturation of glomerular blood flow distribution in the newborn dog. *J. Physiol.* **228**: 91-103.
- Koritz, G. D., Bourne, D. W. A., Hunt, J. P., Prasad, V. I., Bevill, R. F. and Gautam, S. R. (1981). Pharmacokinetics of theophylline in swine: a potential model for human drug bioavailability studies. *J. vet. Pharmacol. Therap.* **4**: 235-239.
- Kossel, A. (1888). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **21**: 2164.
- Krauer, B. (1975). The development of diurnal variation in drug kinetics in the human infant. In *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology*: 347-356, Morselli, Garattini and Sereni (eds.). Raven Press. New York (U.S.A.).
- Krauer, B. and Dayer, P. (1991). Fetal drug metabolism and its possible clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* **21** (1): 70-80.
- Kuenzig, W. Kamm, J. J., Boublik, M., Jenkins, F. and

- Burnss, J. J. (1974). Perinatal drug metabolism and morphological changes in the hepatocytes of normal and phenobarbital treated guinea pigs. *J. Pharmac. Exp. Ther.* **191**: 32-44.
- Levy, G. and Koysoko, r. (1976). Renal clearance of theophylline in man. *J. clin. Pharmac.* **6**: 329-332.
- Ljungqvist, A. (1963). Fetal and postnatal development of the intrarenalarterial pattern in man. A microangiographic and histologic study. *Acta Pediat.* **52**: 443-464.
- Loughman, P. M., Sitar, D. I. S., Ogilvie, R. I., Fox, Z. and Neims, A. H. (1976). Pharmacokinetic analysis of the disposition of intravenous theophylline in young children. *J. Pediat.* **88** (5): 874-879.
- Mannering, G. J. (1981). Hepatic cytochrome P-450-linked drug-metabolizing systems. In *Concepts in drug metabolism (Part B)*: 53-166, Jenner, P. and Testa, B. (eds.). Dekker. New York (U.S.A.).
- Margalef, R. (1977). *Ecología* (2ª Ed.). Omega. Barcelona.
- McKiernan, B. C. (1992). Current uses and hazards of bronchodilator therapy. In *Kirk's Current Veterinary Therapy XI Small Animal Practice*: 660-668, Kirk, R. W. and Bonagura, J. D. W. B. (eds.). W. B. Saunders Co.. Philadelphia (U.S.A.).
- McKiernan, B. C., Koritz, G. D., Davis, L. E., Neff-Davis, C. A. and Pheris, D. R. (1983). Pharmacokinetic studies of theophylline in cats. *J. vet. Pharmacol. Therap.* **6**:99-104.

- Miller, M. Opheim, K. E., Raisys, V. A. and Motulsky, A. G. (1984). Theophylline metabolism: variation and genetics. *Clin. Pharmac. Ther.* **35**: 170-176.
- Mitznegg, A. J., Schubert, E., and Heim, F. (1974). The influence of low and high doses of theophylline on spontaneous motility and cyclic 3' 5' AMP content in isolated rat uterus. *Life Sci.* **14**: 711-715.
- Miyoshi, K., Saijo, K., Kotani, Y., Kashiwagi, T. and Kawai, H. (1966). Characteristics properties of fetal human albumin (Alf F) in isomerization equilibrium. *Tokushima J. Exp. Med.* **13**: 121-128.
- Moore, E. S., Faix, R. G., Banagale, R. C., and Grasela, T. H. (1989). *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **17**: 47.
- Mordenti, J. (1985). Pharmacokinetics scale-up. Accurate prediction of human pharmacokinetic profiles from animal data. *J. Pharm. Sci.* **74** (10): 1097-1099.
- Morselli, P. I. (1976). Clinical pharmacokinetics in the neonate. *Clin. Pharmacokinet.* **1**: 81-98.
- Morselli, P. L., Franco-Morselli, R. and Bossi, L. (1980). Clinical Pharmacokinetics in Newborns and Infants. Age-related Differences and Therapeutic Implications. *Clin. Pharmacokinet.* **5**: 485-527.
- Mosier, J. E. (1981). Canine Pediatrics-The Neonate. *A.A.H.A.'s 48th Annual Meeting Proceedings* 339-347.
- Munsiff, I. J., McKiernan, B. C., Neff-Davis, C. A., and Koritz, G. D. (1988). Determination of the acute oral toxicity of theophylline in conscious dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap.* **11**: 381-389.

- Neims, A. H., Warner, M., Loughnan, P. M. and Aranda, J. V. (1976). *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **16**: 427.
- Netter, K. J. (1987). Comparison of fetal and adult drug metabolizing enzymes. In *Drug metabolism from molecules to man*: 319-329, Benford et al. (eds.) Taylor & Francis. London (U.K.).
- Ogilvie, R. I. (1978). Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin. Pharmacokinet.* **3**: 267-270.
- Ogilvie, R. I. (1980). In *Frontiers in therapeutic drug monitoring*: 95-102. Togoni, G., Latini, R., and Jusko, W. J. (eds.). Raven Press. New York (U.S.A.).
- Patel, K. R. and Tullet, W. M. (1985). Comparison of two calcium antagonists, verapamil and gallopamil (D-600), in exercise-induced asthma. *Eur. J. Respir. Dis.* **67** (4): 269-274.
- Pelkonen, O., Pasanen, M. and Vahakangas, K. (1987). Metabolism activation by the fetus and placenta. In *Drug metabolism from molecules to man*: 319-329, Benford et al. (eds.). Taylor & Francis. London (U.K.).
- Peters, E. L., Farber, T. M., Heider, A. and Ritter, D. L. (1970). The development of drug-metabolizing enzymes in the young dog. *Fed. Proc.* **30**: 560.
- Piafsky, K. M., Sitar, D. S., Rango, R. E., and Ogilvie, R. I. (1977). Theophylline kinetics in acute pulmonary edema. *Clin. Pharmacol. Ther.* **21**:310-316.
- Pick, J. R. and Eubanks, J. W. (1965). A Clinicopathologic Study of Heterogeneous and Homogeneous Dog Populations in North Carolina. *Lab. Animal Care* **15**

(1): 11-17.

- Powers, J. (1990). Statistical analysis of pharmacokinetic data. *J. vet. Pharmacol. Therap.* **13**: 113-120.
- Rall, T. W. (1982). Evolution of the mechanism of action of methylxantines: from calcium mobilizers to antagonists of adenosine receptors. *Pharmacologist* **24**: 277-287.
- Randolph, W. C., Seaman, J. J., Dickson, B., Peace, K. E., Frank, W. O. and Young, M. D. (1986). The effect of age on theophylline clearance in normal subjects. *Br. J. clin. Pharmac.* **22**: 603-605.
- Rowland and Tucker (1980). *Pharmacokin. Biopharm.* **8**: 497-507.
- Scott, J.P. Directory of Research Workers Using Purebred Dogs and Institutions Maintaining Purebred Dog Colonies. R.B.Jackson Mem. Lab., Bar Harbor, Me. (Mimeo), 1960.
- Shannon, D. C., Gotay, F., Stein, I. M., Rogers, M. C., Todres, I. D. and Moylan, F. M. B. (1975). Prevention of apnoea and bradycardia in low-birthweight infants. *Pediatrics, N. Y.* **55**: 589-593.
- Sherlock, S., Bearn, A. G., Billing, A. H. and Paterson, J. C. S. (1950). Splanchnic blood flow in man by the bromosulfalein method: the relation of peripheral plasma bromosulfalein level to the calculated flow. *J. Lab. clin. Med.* **35**: 923-932.
- Short, C. R. (1980). Drug elimination in the newborn

- animal. *Proc. Symp. vet. Pharmacol. Ther.* **2**: 81-99.
- Short, C. R. (1983). Postnatal development of renal function in goats. In *Veterinary Pharmacology and Toxicology*: 57-62, Ruckerbusch, Y., Toutain, P. L. and Koritz, G. D. (eds.). MTP Press. Lancaster (U.K.).
- Short, C. R. and Clarke, C. R. (1984). Calculation of dosage regimens of antimicrobial drugs for the neonatal patient. *J. Am. vet. Med. Assoc.* **185** (10): 1088-1093.
- Short, C. R. and Davis, L. E. (1970). Perinatal development of drug-metabolizing enzyme activity in swine. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **174** (2): 185-196.
- Statistical Consultants, Inc. (1986). PCNONLIN and NONLIN84: Software for the Statistical Analysis of Nonlinear Models. *The American Statistician* **40**: 52.
- Stavric, B. (1988). Methylxanthines: toxicity to humans. 1. Theophylline. *Fd. Chem. Toxic.* **26** (6): 541-565.
- St-Pierre, M. V., Spino, M., Isles, A. F., Tesoro, A., and MacLeod, S. M. (1985). *Clin. Pharmacol. Ther.* **38**: 89.
- Sutherland, E. W. and Rall, T. W. (1958). Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. *J. Biol. Chem.* **232**: 1077-1080.
- Swift, J. (1726). *Travels into Several Remote Nations of the World in four parts. By Lemuel Gulliver. First a Surgeon, and then a Captain of Several Ships.* Benjamin Motte. London (U.K.). Traducció al català 1954.
- Symposium (1961): Production and Management of Dogs for

- Research. Reprinted from *Animal Care Panel* 11 (4): 525-529.
- Symposium (1981). Developmental pharmacology of the methylxantines. Sokaya, L. F. ed.. *Semin. Perinatol.* 5: 303-408.
- Symposium (1983). Regulatory function of adenosine. Berne, R. M., Rall, T. W., and Rubio, R. eds.. Martinus Nijhoff. Boston (U.S.A.).
- Tanabe, K. (1975). Treatment of errors in statistical data. *BIT* 7:1 383-1385.
- Tanabe, K. (1976). Statistical approach for the unsuitable problem. *Math. Sci* 14: 60-64.
- Tang-Lui, D. D.-S., Williams, R. L. and Riegelman, S. (1982). Nonlinear theophylline elimination. *Clin. Pharmac. Ther.* 31: 358-362.
- Taplin, W. (1803). *Sportsman's Cabinet*. Longmans, Green and Co., Ltd. London (U.K.).
- Tavoloni, N. (1985). Postnatal changes in hepatic microsomal enzyme activities in the puppy. *Biol. Neonate* 47: 305-316.
- Teissier, G. (1960). Relative growth. In *The physiology of crustacea* Vol 1: 537-560, Waterman, T. H. (ed.). Academic Press, New York (U.S.A.).
- Teorell, T. (1937). Kinetics of distribution of substances administered to the body: I. The extravascular modes of administration, and II. The intravascular modes of administration. *Archives of Internal Pharmacodynamics* 57: 205-226.

- Thompson, R. D., Nagasawa, H. T., and Jenne, J. W. (1974). Determination of theophylline and its metabolites in human urine and serum by high-pressure liquid chromatography. *J. Lab. clin. Med.* **84**: 584-593.
- Truitt, E. B., McKusick, V. A. and Krantz, J. C. (1950). Theophylline blood levels after oral, rectal and intravenous administration and correlation with diuretic action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **100**: 309-315.
- Vinegar, R., Truax, J. F., Selph, J. L., and Welch, R. M. (1976). Potentiation of the anti-inflammatory and analgesic activity of aspirin by caffeine in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **151**: 556-560.
- Wallace, A. (1977). Altered plasma albumin in the newborn infant. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **4**: 82-85.
- Wein, A. J., Gregory, J. H., Sansone, T. C. and Schoenberg, H. W. (1977). The effects of Aminophylline on Ureteral and Bladder contractility. *Invest. Urol.*, **9**: 290-295.
- Williams, P. L. (1990). Structural identifiability of pharmacokinetic models-compartments and experimental design. *J. vet. Pharmacol Therap.* **13**: 121-131.
- Williams, J. F., Lowitt, S., Polson, J. B., and Szentivanyi, A. (1978). Pharmacological and biochemical activities of some monomethylxanthines and methyluric acid derivatives of theophylline and caffeine. *Biochem. Pharmacol.* **27**: 1545-1550.
- Wilkinson, G. R. and Shand, D. G. (1975). A physiological approach to hepatic drug metabolism. *Clin. Pharmacol.*

and Therapeut. **18**: 377-390.

Windorfer, A., Kuenzer, W. and Urbanek, R. (1974). The influence of age on the activity of acetylsalicylic acid-esterase and protein salicylate binding. *Eur. J. clin. Pharmac.* **7**: 227-231.

Wishart, G. J. and Dutton, G. J. (1977). Regulation of onset development of UDP-glucoronyltransferase activity towards *o*-aminophenol by glucocorticoids in late foetal rat liver *in utero*. *Biochem. J.* **168**: 507-511.

Wynne, H. A., Cope, L. H., Mutch E., Rawlins, M. D., Woodhouse, K. W., et al. (1989). The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* **9**: 297-301.

Yeh, t. f. and Pildes, R. S. (1977). Transplacental aminophylline toxicity in a neonate. *Lancet* **i**: 910-911.

