

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA DE LA TEOFILINA  
CON UN NUEVO ANTIHISTAMÍNICO H<sub>1</sub> EN VOLUNTARIOS SANOS**

Tesis presentada por Juan Antonio García Vicente  
para optar al título de Doctor en Medicina

Servei de Farmacologia Clínica  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
Facultat de Medicina  
Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, Enero 1995

#### 4. RESULTADOS

#### 4.1. Farmacocinéticos

##### 4.1.1. Concentraciones plasmáticas de teofilina y metabolitos

El curso temporal de las concentraciones plasmáticas medias de la teofilina y sus metabolitos se muestra en las Figuras 1 y 2 (Anexo 2).

En la Figura 1 se recoge el curso temporal de la concentraciones plasmáticas medias de teofilina, tanto en administración con placebo como conjuntamente con mizolastina, en los 16 voluntarios sanos, tras la última dosis, durante el último día de tratamiento.

En la Figura 2 se muestra el curso temporal de las concentraciones plasmáticas medias de la 3-metilxantina (M1) y del ácido 1,3-dimetilúrico (M2), tanto en administración con placebo como conjuntamente con mizolastina, en los 16 voluntarios sanos, tras la última dosis, durante el último día de tratamiento.

Los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas de teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico en cada uno de los voluntarios sanos tras la última toma de teofilina en combinación con mizolastina o placebo se encuentran en las Figuras 5-20 (Anexo 2).

#### 4.1.2. Parámetros farmacocinéticos de la teofilina

Los parámetros farmacocinéticos medios  $\pm$  E.E.M. (error estándar de la media) de la teofilina observados tras la administración de teofilina con placebo o con mizolastina se encuentran en la Tabla 2 (Anexo 1), así como, la comparación estadística.

En las Tablas 3 y 4 (Anexo 1) se recogen los niveles plasmáticos individuales de todos los voluntarios sanos participantes, en el último día, tras la última dosis de teofilina en combinación con placebo (Tabla 3) y mizolastina (Tabla 4).

En las Tablas 5 y 6 (Anexo 1), se recogen los parámetros farmacocinéticos medios de la teofilina en cada uno de los voluntarios, tanto cuando se administró con placebo (Tabla 5), como cuando se administró con mizolastina (Tabla 6).

Los principales resultados obtenidos son:

1.  $t_{1/2a}$ :

El valor de la vida media de absorción tras el tratamiento de teofilina con placebo es de  $1,5 \pm 0,1$  horas, y tras la pauta de teofilina con mizolastina fue de  $1,8 \pm 0,1$  horas, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos al utilizar una prueba ANOVA de dos vías (Tabla 27, Anexo 1).

## 2. $t_{\max}$ :

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de  $t_{\max}$  observados tras el tratamiento con teofilina y placebo ( $3,5 \pm 0,3$  horas) frente al grupo tratado con teofilina y mizolastina ( $3,3 \pm 0,5$  horas). Se empleó la prueba de Friedman (Tabla 28, Anexo 1).

## 3. $C_{\max}$ :

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de  $C_{\max}$  observados tras los dos tratamientos administrados. La  $C_{\max}$  tras el tratamiento de teofilina y placebo es  $8,9 \pm 0,6$  mg/l y la  $C_{\max}$  tras la pauta de teofilina y mizolastina es  $9,4 \pm 0,6$  mg/l. El análisis estadístico consistió en una prueba ANOVA de dos vías (Tabla 29, Anexo 1).

## 4. $t_{1/2\beta}$ :

La vida media de eliminación tras el tratamiento con teofilina y placebo fue de  $8,7 \pm 0,7$  horas, y tras el tratamiento con teofilina y mizolastina fue de  $8,7 \pm 0,6$  horas, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas mediante una prueba ANOVA de dos vías (Tabla 30, Anexo 1).

## 5. $AUC_{0-12}$ :

El valor medio de  $AUC_{0-12}$  que se observó después del tratamiento con teofilina y placebo fue de  $86,5 \pm 6,4$  mg.horas/l. El valor de  $AUC_{0-12}$  tras el tratamiento de teofilina y mizolastina fue de  $93,8 \pm 6,5$  mg.horas/l. Se realizó una prueba ANOVA de dos

vías con transformación logarítmica de AUC (Tabla 31, Anexo 1), en la que se evidenció una diferencia estadística ( $p < 0,05$ ).

#### 6. $AUC_{0-24}$ :

El valor medio de  $AUC_{0-24}$  que se observó después del tratamiento con teofilina y placebo fue de  $129,6 \pm 11,0$  mg.horas/l. El valor de  $AUC_{0-24}$  tras el tratamiento con teofilina y mizolastina fue de  $142,1 \pm 11,0$  mg.horas/l. Se realizó una prueba ANOVA de dos vías con transformación logarítmica de AUC (Tabla 32, Anexo 1), en la que se evidenció una diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

#### 4.1.3. Parámetros farmacocinéticos de 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2)

Los parámetros farmacocinéticos ( $C_{max}$  y  $AUC_{0-12}$ ) promedio ( $\pm$  E.E.M.) de la 3-metilxantina y del ácido 1,3-dimetilúrico observados tras la administración de teofilina con placebo o mizolastina se resumen en la Tabla 7 (Anexo 1), en la que también se recoge la comparación estadística.

En las Tablas 8 y 9 (Anexo 1) se recogen los niveles plasmáticos de 3-metilxantina en cada uno de los voluntarios, en el último día, tras la última dosis de teofilina con placebo (Tabla 8) y mizolastina (Tabla 9).

En las Tablas 10 y 11 (Anexo 1) se recogen los niveles plasmáticos del ácido 1,3-dimetilúrico en cada uno de los

voluntarios, en el último día, tras la última dosis de teofilina con placebo (Tabla 10) y mizolastina (Tabla 11).

En la Tabla 12 (Anexo 1) aparecen las concentraciones promedio de la 3-metilxantina (M1) en cada voluntario. En la Tabla 13 (Anexo 1) aparecen las concentraciones promedio del ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en cada voluntario.

Los principales resultados obtenidos son:

1.  $C_{\max}$  de 3-metilxantina:

El valor medio de  $C_{\max}$  de 3- metilxantina observado tras el tratamiento de teofilina con placebo es de  $0,31 \pm 0,02$  mg/l, y tras el tratamiento de teofilina con mizolastina fue de  $0,34 \pm 0,03$  mg/l. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos tras realizar una prueba ANOVA de dos vías (Tabla 33, Anexo 1).

2.  $AUC_{0-12}$  de 3-metilxantina:

El valor medio de  $AUC_{0-12}$  de 3-metilxantina que se observó tras el tratamiento con teofilina y placebo fue de  $3,42 \pm 0,19$  mg.horas/l, y tras el tratamiento con teofilina y mizolastina  $3,64 \pm 0,32$  mg.horas/l. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras la aplicación de una prueba ANOVA de dos vías con transformación logarítmica de AUC (Tabla 34, Anexo 1).

### 3. $C_{\max}$ de ácido 1,3-dimetilúrico:

El valor medio de  $C_{\max}$  de ácido 1,3-dimetilúrico observado tras el tratamiento de teofilina con placebo fue de  $0,71 \pm 0,04$  mg/l, y de  $0,73 \pm 0,04$  mg/l tras el tratamiento con teofilina y mizolastina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, mediante una prueba ANOVA de dos vías, entre ambos tratamientos (Tabla 35, Anexo 1).

### 4. $AUC_{0-12}$ de ácido 1,3-dimetilúrico:

El valor medio de  $AUC_{0-12}$  de ácido 1,3-dimetilúrico observado tras el tratamiento con teofilina y placebo fue de  $5,40 \pm 0,60$  mg.horas/l, frente al valor obtenido de  $AUC_{0-12}$  tras el tratamiento con teofilina y mizolastina, que fue de  $7,10 \pm 0,70$  mg.horas/l. Se analizan los valores de la transformación logarítmica de los valores de AUC mediante una prueba ANOVA de dos vías (Tabla 36, Anexo 1), observándose diferencias que fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,01$ ).

#### 4.1.4. Concentraciones plasmáticas de teofilina y metabolitos en condiciones de equilibrio estacionario ( $C_{\min}$ )

Los cursos temporales de las concentraciones plasmáticas medias de teofilina y metabolitos observadas en  $C_{\min}$  ( $\pm$  E.E.M.), tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, durante un período de 5 días (Armophylline<sup>(R)</sup> 300), en combinación con placebo o mizolastina, durante un período de 15 días, están contenidas en las Tablas 14, 15 y 16 (Anexo 1).



Las  $C_{\min}$  plasmáticas de teofilina en cada uno de los voluntarios se muestran en las Tablas 17 y 18 (Anexo 1), tras la administración conjunta de teofilina con placebo (Tabla 17), o con mizolastina (Tabla 18).

Las  $C_{\min}$  plasmáticas de la 3-metilxantina en cada uno de los voluntarios se encuentran en las Tablas 19 y 20 (Anexo 1), tras la administración conjunta de teofilina con placebo (Tabla 19), o con mizolastina (Tabla 20).

Las  $C_{\min}$  plasmáticas del 1,3-dimetilúrico en cada uno de los voluntarios se encuentran en las Tablas 21 y 22 (Anexo 1), tras la administración conjunta de teofilina con placebo (Tabla 21), o con mizolastina (Tabla 22).

Las curvas temporales de los valores promedio de  $C_{\min}$  para la teofilina y sus metabolitos, tras la última toma de teofilina en combinación con mizolastina o placebo, aparecen en las Figuras 3 y 4 (Anexo 2).

Los cursos temporales de las  $C_{\min}$  plasmáticas de teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico en cada uno de los voluntarios sanos tras la última toma de teofilina en combinación con mizolastina o placebo, se encuentran en las Figuras 21-36 (Anexo 2).

El análisis estadístico llevado a cabo con los valores de  $C_{\min}$  (ANOVA de dos vías) de teofilina no mostró diferencias

estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, a las 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y 132 horas (Tablas 37-43 y 47, Anexo 1). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 96 horas ( $p < 0,01$ ) (Tabla 44, Anexo 1), 108 horas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 45, Anexo 1) y 120 horas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 46, Anexo 1).

El análisis estadístico realizado con los valores de  $C_{\min}$  (ANOVA de dos vías) de 3-metilxantina (Tablas 48-57, Anexo 1) y del ácido 1,3-dimetilúrico (Tablas 58-68, Anexo 1), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los tiempos comparados.

#### 4.1.5. Concentraciones plasmáticas de mizolastina en condiciones de equilibrio estacionario ( $C_{\min}$ )

Se han comparado las  $C_{\min}$  ( $\pm$  E.E.M.) medias de mizolastina recogidas durante los dos períodos de tratamiento, es decir, mizolastina (10 mg diarios por vía oral) sola y mizolastina (10 mg diarios por vía oral) con teofilina (Armophylline<sup>(R)</sup> 300, cada 12 horas por vía oral). La mizolastina se administró en total durante un período de 2 semanas y la teofilina durante 5 días, comparándose los resultados obtenidos tras la administración de mizolastina sola o combinada con teofilina (Tabla 23, Anexo 1).

Las concentraciones plasmáticas de mizolastina en cada uno de los voluntarios se encuentran en la Tabla 24 (Anexo 1). Se realizó el análisis estadístico de los valores  $C_{\min}$  (ANOVA de dos vías) de mizolastina en el Día 5 y 10 (mizolastina sola), frente

a los valores obtenidos durante los otros días (Días 12, 14 y 15) en los que tomó mizolastina y teofilina. No mostró diferencias estadísticamente significativas (Tablas 69-72, Anexo 1).

#### **4.2. Variables cardiovasculares y exploración física**

No se evidenciaron anomalías clínicamente significativas en los valores de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en decúbito y en ortostatismo finales respecto a las basales. Tampoco se evidenciaron alteraciones en el ECG, ni en la exploración física.

#### **4.3. Resultados de laboratorio**

No se han hallado alteraciones clínicamente relevantes. Sin embargo, se podrían destacar algunos aspectos:

1. La analítica final muestra como patrón reiterado un ligero descenso de los valores de hematíes y hemoglobina en relación con la analítica basal (Voluntarios 1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16 y 20). Este último dato es comprensible si se tiene en cuenta el expolio que supone las reiteradas extracciones a lo largo del ensayo.

2. En la analítica final del voluntario 12 se evidencia una elevación de la VSG (84 mm/h). El seguimiento posterior mostró una normalización de la VSG. Esta elevación se atribuyó a una virasis de vías respiratorias altas. También el voluntario 3

---

presentó un discreto ascenso de la VSG (18 mm/h) a la salida del ensayo, que en un control posterior se normalizó.

3. Tanto en las analíticas iniciales (Voluntarios 3, 6, 14 y 16), como en las finales (Voluntarios 10, 12, 15 y 17) se objetivó una elevación de la CPK. Interrogados los voluntarios a posteriori, comentaron que habían realizado prácticas deportivas moderadas en las horas previas, lo cual concuerda con la elevación de este parámetro.

4. La elevación de las concentraciones plasmáticas de creatinina en el control biológico final de los voluntarios 1, 2 y 6, se atribuyó a la realización de un ejercicio físico de moderada intensidad, tras el cual no hubo una reposición adecuada de líquidos.

5. La VSG del voluntario 5 de la analítica de inclusión no está recogida por coagulación de la muestra.

6. Finalmente, no se aprecian alteraciones en los controles finales, ni cambios entre el control basal y el final sugestivos de la acción yatrógena de alguno de los fármacos en estudio.

#### 4.4. Reacciones adversas

Los efectos adversos registrados se muestran en las Tablas 25 y 26 (Anexo 1). Ninguno de ellos supuso compromiso vital inmediato, ni precisó hospitalización y han evolucionado sin

---

secuelas, ni resultado de muerte. No estaban presentes antes del tiempo considerado, a excepción de una cefalea, en el voluntario 15, en la Fase I. Tampoco precisaron tratamiento de corrección, excepto la odontalgia del voluntario 13, que no estaba relacionada con la medicación administrada, la cual se trató con 1 gramo de AAS por vía oral.

En el control final, el voluntario 14, presentó una cefalea, de severidad moderada, que duró 10 horas, con una demora de aparición tras la última toma de 49 horas. Se considera que podría estar relacionada con la medicación dispensada, aunque debería descartarse un proceso migrañoso. Debió tratarse con paracetamol 650 mg por vía oral. En la cefalea ocurrida el 17/6/93 al voluntario 17, también debería descartarse un proceso migrañoso.

## 5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en parámetros farmacocinéticos de la teofilina como la  $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$ ,  $t_{1/2a}$  y  $t_{1/2B}$  tras la coadministración de teofilina y mizolastina o placebo.

Sin embargo, sí existen diferencias estadísticamente significativas en parámetros de la teofilina como el valor medio de  $AUC_{0-12}$  ( $p < 0,05$ ), el cual resultó ser superior tras el tratamiento con teofilina y mizolastina ( $93,8 \pm 6,5$  mg.horas/l), respecto al valor de  $AUC_{0-12}$  obtenido tras la coadministración de teofilina y placebo ( $86,5 \pm 6,4$  mg.horas/l). De igual manera, se observó un valor medio de  $AUC_{0-24}$  superior de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) tras el tratamiento con teofilina y mizolastina ( $142,1 \pm 11,0$  mg.horas/l) a diferencia de cuando se administró teofilina y placebo ( $129,6 \pm 11,0$  mg.horas/l).

Como consecuencia, aumentó la formación del ácido 1,3-dimetilúrico en presencia de la mizolastina, con un valor del  $AUC_{0-12}$  ( $7,1 \pm 0,7$  mg.horas/l) superior ( $p < 0,01$ ) respecto al obtenido con mizolastina y placebo ( $5,4 \pm 0,6$  mg.horas/l). El valor de  $C_{\max}$  del ácido 1,3-dimetilúrico no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

Los valores de  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-12}$  de 3-metilxantina tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos, aunque cualitativamente se puede observar la misma tendencia que presentó el ácido 1,3-dimetilúrico.

De forma similar, las concentraciones plasmáticas medias de teofilina en condiciones de equilibrio estacionario ( $C_{\min} \pm$  E.E.M.), tras el tratamiento con teofilina en combinación con mizolastina fueron superiores a las 96 horas ( $p < 0,01$ ), 108 horas ( $p < 0,05$ ) y 120 horas ( $p < 0,05$ ) del inicio del tratamiento. Sin embargo, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, a las 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 y 132 horas.

El análisis estadístico realizado con los valores de  $C_{\min}$  de 3-metilxantina y del ácido 1,3-dimetilúrico, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos en ninguno de los tiempos comparados, aunque cualitativamente mostraron un perfil similar al de la teofilina, con concentraciones ligeramente superiores cuando se coadministraron teofilina y mizolastina.

Con los valores obtenidos de  $C_{\min}$  de teofilina, de 3-metilxantina y de ácido 1,3-dimetilúrico, las condiciones de equilibrio estacionario se alcanzan a partir de las 36 horas de iniciado el tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de mizolastina en condiciones de equilibrio estacionario  $C_{\min}$  ( $\pm$  E.E.M.) recogidas durante los dos períodos de tratamiento, es decir, mizolastina como tratamiento único (10 mg diarios por vía oral) y mizolastina (10 mg diarios por vía oral) con teofilina (Armophylline<sup>(R)</sup> 300 mg, cada 12 horas por vía oral), no mostraron diferencias



estadísticamente significativas, por lo que la coadministración de ambos fármacos no presenta peligro de toxicidad (por aumento de los niveles plasmáticos de mizolastina), ni los de falta de eficacia (por disminución de los niveles de dicho fármaco).

En resumen, la mizolastina no muestra un efecto significativo sobre el metabolismo y los parámetros farmacocinéticos de la teofilina, con la excepción de un ligero incremento de la biodisponibilidad de esta última, que podría estar justificada por un incremento de la solubilidad de la teofilina a nivel gástrico, motivado a su vez por variaciones en el pH gástrico y por procesos de salificación parcial de la teofilina.

Las variaciones del pH y del contenido gástrico, como ocurre con los antiácidos<sup>77-79</sup>, o el omeprazol<sup>80</sup> influyen en la absorción de la teofilina. Se ha visto que estas variaciones pueden depender de la formulación de teofilina empleada, dentro de las presentaciones de liberación sostenida<sup>81</sup>.

En un ensayo clínico en el que se estudió la posible interacción entre omeprazol (con dosis de 80 mg cada 8 horas) y preparaciones de teofilina de liberación sostenida, se observó un aumento del pH gástrico, secundario a la hipoclorhidria<sup>80</sup>. Las dos principales consecuencias del aumento del pH fueron:

1. El descenso de la velocidad de tránsito a nivel intestinal, por lo que el tiempo de contacto de la teofilina con

las vellosidades intestinales aumenta. En los estudios realizados, el porcentaje medio de teofilina que queda por absorber cuando la formulación alcanza el intestino grueso es menor con hipoclorhidria que con normoclorhidria.

2. El aumento de la velocidad de absorción de teofilina. En los estudios realizados se ha constatado que el tiempo medio de absorción del 90% de teofilina es menor en hipoclorhidria que en normoclorhidria.

Los mecanismos por los que se produce este aumento de la velocidad de absorción son:

I. El aumento del tiempo efectivo de absorción de la teofilina en el intestino.

II. El aumento del peristaltismo en el intestino delgado y la disminución en el colon proximal, lo cual genera un efecto de "agitación", que favorecería la absorción.

III. Una mayor velocidad de liberación de la teofilina de los preparados de liberación sostenida. La preparación de teofilina empleada fue Armophylline<sup>R</sup> (igual que en nuestro trabajo), la cual presenta gránulos con una doble capa. La capa externa es insoluble en un medio ácido, como puede ser el gástrico. Sin embargo, un incremento del pH permite la disolución de dicha membrana y la consiguiente liberación de la teofilina que allí se encuentre. La teofilina contenida en la capa interna se libera más lentamente. Un incremento del pH gástrico puede favorecer una liberación más rápida de la teofilina de la capa externa, y modificar el  $t_{max}$  y  $C_{max}$  de la teofilina<sup>78</sup>.

En otro ensayo clínico en el que se estudió la posible interacción farmacocinética de la teofilina de liberación sostenida con antiácidos<sup>78</sup> (hidróxido de aluminio 800 mg + hidróxido de magnesio 800 mg, 3 veces al día), se llegó a la conclusión de que su administración conjunta altera los parámetros farmacocinéticos de la teofilina, aumentando su  $C_{\max}$  y disminuyendo la  $C_{\min}$ . Un aumento de la  $C_{\max}$  podría comportar un aumento del riesgo de toxicidad, mientras que un descenso de la  $C_{\min}$  podría significar una disminución de la eficacia, aunque en general las alteraciones observadas no han tenido repercusiones clínicas relevantes<sup>77</sup>. En contra de estos resultados, Reed y cols.<sup>79</sup>, realizaron un estudio con sujetos asmáticos tratados con teofilina de liberación convencional y de liberación sostenida junto con tratamiento antiácido, tras el cual llegaron a la conclusión de que éste no modificaba sustancialmente la biodisponibilidad de la teofilina.

Otro aspecto a considerar, son los diferentes efectos farmacocinéticos que pueden ocasionar las variaciones del pH, dependiendo del tipo de preparación (de liberación rápida, de liberación sostenida, sales de teofilina, etc). Dentro de los preparados de liberación sostenida<sup>81</sup> algunas preparaciones no se ven alteradas (Theo-Dur<sup>R</sup>) y otras son pH dependientes (Theolair<sup>R</sup>).

## 6. CONCLUSIONES

1. La administración conjunta de mizolastina (10 mg diarios por vía oral) y teofilina (300 mg cada 12 horas) no afecta el metabolismo de ésta última. Los parámetros farmacocinéticos medios de la teofilina ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{1/2\beta}$ ,  $t_{1/2\alpha}$ ) son similares a los observados tras la coadministración de placebo y teofilina.

2. Solamente se ha observado un cierto incremento en la biodisponibilidad de la teofilina, detectado a través de los valores de  $AUC_{0-12}$ , que resultaron mayores cuando la mizolastina y la teofilina se administraron conjuntamente.

3. Como consecuencia del aumento en la biodisponibilidad de la teofilina se incrementó la producción del ácido 1,3-dimetilúrico en presencia de mizolastina. También se observó la misma tendencia en la formación de 3-metilxantina, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de teofilina con placebo o con mizolastina.

4. La  $C_{min}$  de teofilina en estado de equilibrio es ligeramente superior en el caso de coadministración de teofilina y mizolastina a las 96, 108 y 120 horas después de la primera administración.

5. Las  $C_{min}$  del ácido 1,3-dimetilúrico (M2) y 3-metilxantina (M1), muestran un perfil cualitativo similar al de la teofilina, en el sentido de que las concentraciones son ligeramente

---

en el sentido de que las concentraciones son ligeramente superiores en el caso de la coadministración de teofilina y mizolastina, sin embargo estadísticamente no hay diferencias cuantitativas entre las concentraciones de los metabolitos de teofilina observadas tras la coadministración de teofilina y placebo/mizolastina.

6. Los resultados obtenidos para la teofilina y sus metabolitos señalan que las condiciones de estado de equilibrio se alcanzan dentro de las 36 horas después de la primera administración.

7. Las  $C_{\min}$  plasmáticas de mizolastina no se afectan con la coadministración de teofilina.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Anonymous. Overview of approaches to asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:451-9.
2. Cockcroft DW. Nonallergic airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:111-8.
3. O'Byrne PM. Allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:119-27.
4. Frew A, Holgate S. Clinical pharmacology of asthma. *Drugs* 1993;46:847-62.
5. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. *N Engl J Med* 1989;321:1517-27.
6. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, Robuschi M, Vaghi A, Sestini P. Could NSAIDs have a role as antiasthmatic agents? *Drugs* 1994;48:9-15.
7. Kaliner MA. How the current understanding of the pathophysiology of asthma influences our approach to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:144-7.
8. Reed C. Basic mechanisms of asthma. *Chest (Symposium)* 1988;94:175-7.
9. Kaliner M, Lemanske R. Rhinitis and asthma. *JAMA* 1992;268:2807-29.
10. Stafford CT. New concepts in chronic asthma. *Postgrad Med* 1988;84:85-98.
11. Chapman MD, Pollart SM, Luczynska CM, Platts-Mills TA. Hidden allergic factors in the etiology of asthma. *Chest (Symposium)* 1988;94:185-90.
12. Cockcroft DW. Airway hyperresponsiveness and late asthmatic responses. *Chest (Symposium)* 1988;94:178-80.



13. McFadden ER. Corticosteroids and cromolyn sodium as modulators of airway inflammation. *Chest (Symposium)* 1988;94:181-4.
14. Chanarin N, Johnston S. Leukotrienes as a target in asthma therapy. *Drugs* 1994;47:12-24.
15. Kaliner MA. Evolution of asthma treatments. *Ann Allergy* 1993;71:300-5.
16. Kemp JP. Approaches to asthma management. *Arch Intern Med* 1993;153:805-12.
17. Hayes JP, Fitzgerald MX. Modern management of asthma in adults. *Q J Med* 1993;86:693-6.
18. Boulet LP. Long- versus short-acting  $\beta_2$ -agonists. *Drugs* 1994;47:207-22.
19. Anónimo. Salmeterol. *Med Let Drugs Ther (Ed. española)* 1994;16:57-9.
20. Spector SL. Outpatient treatment of asthma. *Ann Allergy* 1989;63:591-7.
21. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-24.
22. Gianaris PG, Golish JA. Changing strategies in the management of asthma. *Postgrad Med* 1994;95:105-10.
23. Chapman KR, Kesten S, Szalai JP. Regular vs as-needed inhaled salbutamol in asthma control. *Lancet* 1994;343:1379-82.
24. Breslin A. New developments in anti-asthma drugs. *Med J Aust* 1993;158:779-82.

25. Martin RJ. Management of patients with chronic asthma: controversies and future directions. *Ann Allergy* 1994;72:390-2.
26. Burrows B, Lebowitz M. The  $\beta$ -agonist dilemma. *N Engl J Med* 1992;326:560-1.
27. McFadden ER, Gilbert IA. Asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1928-37.
28. Anonymous. Drugs for ambulatory asthma. *Med Let Drugs Ther* 1993;35:11-4.
29. Kelly W. Current controversies in asthma treatment. *Am Pharm* 1993;33:48-54.
30. Page CP. One explanation of the asthma paradox: inhibition of natural anti-inflammatory mechanism by  $\beta_2$ -agonists. *Lancet* 1991;337:717-20.
31. Spitzer W, Suissa S, Ernst P, Horwitz R, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist S, Rebuck AS. The use of  $\beta$ -agonist and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-6.
32. Anonymous.  $\beta_2$ -agonists in asthma: relief, prevention, morbidity. *Lancet* 1990;336:1411-2.
33. Cheung D, Timmers M, Zwinderman A, Bel E, Dijkman J, Sterk PJ. Long-term effects of a long-acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1198-1203.
34. Tietze K, Smith M. New directions in the treatment of asthma. *Am Pharm* 1991;31:64-71.
35. Anonymous. Long-term management of asthma. *Prescr Intern* 1994;3:26-28.

36. Anonymous. Corticoïdes inhalés. *Rev Prescr* 1994;14:9-11.
37. Kerstjens H, Brand P, Hughes M, Robinson J, Postma D, Sluiter H, Bleecker E, Dekhuijzen R, Jong P, Mongelers H, Overbeek S, Schoonbrood D. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992;327:1413-19.
38. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O, Sovijärvi A, Stenius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen L. Comparison of a  $\beta_2$ -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325:388-92.
39. Holliday S, Faulds D, Sorokin E. Inhaled fluticasone propionato. *Drugs* 1994;47:318-31.
40. Anónimo. Fármacos para el tratamiento ambulatorio del asma. *Med Let Drugs Ther* 1991;13:37-40.
41. Anonymous. Corticosteroids in asthma. *Drug Ther Bull* 1990;28:45-6.
42. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Selroos O, Sovijärvi A, Stenius-Aarniala B, Svahn T, Tammivaara R, Laitinen L. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
43. British Thoracic Society. Guidelines for management of asthma in adults: chronic persistent asthma. *BMJ* 1990;301:651-3.
44. Picado C, Martos JA. Corticoides en el asma bronquial. Ni por defecto ni por exceso. *Med Clin (Barc)* 1990;94:302-3.

45. Hummel S, Lehtonen L. Comparison of oral-steroid sparing by high-dose and low-dose inhaled steroid in maintenance treatment of severe asthma. *Lancet* 1992;340:1483-7.
46. Anonymous. Zileuton: a potential first-line drug for asthma prophylaxis. *Drugs Ther Perspect* 1994;3:8.
47. Allison AC. Novel immunosuppressive and antiinflammatory drugs. *Ann NY Acad Sci* 1993;696:xi-xx.
48. Larsen JS, Acosta EP. Leukotriene-receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in asthma. *Ann Pharmacother* 1993;27:898-903.
49. Ahmed T, Garrigo J, Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med* 1993;329:90-95.
50. Drazen JM, Israel E. Treating mild asthma- When are inhaled steroids indicated?. *BMJ* 1994;331:737-9.
51. Larsen GL. Asthma in children. *N Engl J Med* 1992;326:1540-5.
52. British Thoracic Society. Guidelines for the management of asthma: a summary. *BMJ* 1993;306:776-82.
53. Grammer LC. Basic pharmacotherapy for asthma. *Chest* (Supplement) 1992;101:405-6).
54. McFadden ER. Management of patients with acute asthma: What do we know? What do we need to know? *Ann Allergy* 1994;72:385-9.
55. Valman H. Bronchial asthma. *BMJ* 1993;306:1676-81.
56. Martin R. Nocturnal asthma. *Ann Allergy* 1994;72:5-10.
57. Anonymous. Special considerations. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:523-34.

58. Anonymous. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:510-1.
59. Milgrom H, Bender B. Current issues in the use of theophylline. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:33-9.
60. Bierman C, Williams PV. Therapeutic monitoring of theophylline. *Clin Pharmacokin* 1989;17:377-84.
61. Dawson A, Whyte I. The assessment and treatment of theophylline poisoning. *Med J Aust* 1989;151:689-93.
62. Persson C. Overview of effects of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:780-7.
63. Poe R, Utell M. Theophylline in asthma and COPD: changing perspectives and controversies. *Geriatrics* 1991;46:55-65.
64. Kesten S, Rebuck A. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1989;38:160-74.
65. Rooklin A. Theophylline: Is it obsolete for asthma? *J Pediatr* 1989;115:841-5.
66. Aranda J, Chemtob S, Laudignon N, Sasyniuk B. Pharmacologic effects of theophylline in the newborn. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:773-80.
67. Church M, Featherstone R, Cushley M, Mann J, Holgate S. Relationships between adenosine, cyclic nucleotides, and xantines in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:670-5.
68. Krzanowski J, Polson J. Mechanism of action of methylxantines in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:143-5.
69. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343:1006-8.

70. Sommers K, van Wyk M, Meyer EC, Snyman JR, Moncrieff J. The absorption characteristics of six sustained-release theophylline preparations. *S Afr Med J* 1992;81:20-22.
71. Sommers K, Meyer EC, van Wyk M, Moncrieff J. Fraction of theophylline in sustained-release formulation which is absorbed from the large bowel. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:171-3.
72. Arkinstall W, Hopkinson M, Rivington RN, Calcutt L, Aitken T, Stewart JH. The clinical significance of food-induced changes in the absorption of theophylline from Uniphyll tablets. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:155-64.
73. Steffensen G, Pedersen S. Food induced changes in theophylline absorption from a once-a-day theophylline product. *Br J Clin Pharmacol* 1986;22:571-7.
74. Brazier JL, Benchekroun Y, Gillet A, Andre C. Influence of hyperlipidic food on the kinetics of slow-release formulations of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:85-90.
75. Jonkman J. Food interactions with sustained-release theophylline preparations. A review. *Clin Pharmacokin* 1989;16:162-79.
76. Karim A. Effects of food on the bioavailability of theophylline from controlled-release products in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:695-703.
77. Jonkman J. Therapeutic consequences of drug interactions with theophylline pharmacokinetics. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:736-42.

- 
78. Muir JF, Peiffer G, Richard MO, Benhamou D, Andrejak M, Hary L, Moore N. Lack of effect of magnesium-aluminium hydroxide on the absorption of theophylline given as a pH-dependent sustained release preparation. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:85-8.
79. Reed RC, Schwartz HJ. Lack of influence of an intensive antacid regimen on theophylline bioavailability. *J Pharmacokin Biopharm* 1984;12:315-31.
80. Sommers K, van Wyk M, Snyman JR, Moncrieff J. The effects of omeprazole-induced hypochlorhydria on absorption of theophylline from a sustained-release formulation. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:141-3
81. Myhre KI, Walstad RA. The influence of antacid on the absorption of two different sustained-release formulations of theophylline. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:683-7.
82. Sommers K, Meyer EC, van Wyk M, Moncrieff J, Snyman JR, Grimbeek RJ. The influence of codeine, propantheline and metoclopramide on small bowel transit and theophylline absorption from a sustained-release formulation. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:305-8.
83. Smolensky M, Scott P, Kramer W. Clinical significance of day-night differences in serum theophylline concentration with special reference to Theo-Dur. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:716-22.
84. Martin RJ, Cicutto LC, Ballard RD, Goldenheim PD, Cherniack RM. Circadian variations in theophylline concentrations and the treatment of nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:475-8.

85. Jenne J. Effect of disease states on theophylline elimination. *J allergy Clin Immunol* 1986;78:727-35.
86. Aronson J, Hardman M, Reynolds D. Theophylline. *BMJ* 1992;305:1355-8.
87. Lesko L. Dose-dependent kinetics of theophylline. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:723-7.
88. Taburet AM, Geneve J, Brocquentin M, Simoneau G, Caulin C, Singlas E. Theophylline steady state pharmacokinetics is not altered by omeprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:343-5.
89. Juan D, Shin S, Holmes T, Hughes L. Diet-induced changes in trough theophylline concentrations in an elderly asthmatic patient. *Chest* 1988;93:1113-4.
90. Lam A, Newhouse M. Management of asthma and chronic airflow limitation. Are methylxantines obsolete?. *Chest* 1990;98:44-52.
91. Hendeles L, Weinberger M, Szeffler S, Ellis E. Safety and efficacy of theophylline in children with asthma. *J Pediatr* 1992;120:177-83.
92. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part I). *Clin Pharmacokin* 1991;20:66-80.
93. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part II). *Clin Pharmacokin* 1991;20:135-50.
94. Rizack M, Hilman C, Editores. Compendio de interacciones adversas de medicamentos 1994. *The Medical Letter*. Barcelona: Ed. J.R. Prous S.A. 1994. 49-50; 256-62.



- 
95. Nicklas R, Balazs T. Adverse effects of theophylline-beta agonist interactions. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:806-11.
  96. Shannon M. Predictors of major toxicity after theophylline overdose. *Ann Intern Med* 1993;119:1161-7.
  97. Tsiu S, Self T, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57.
  98. Pearson DJ. Psychologic and somatic interrelationships in allergy and pseudoallergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;81:351-60.
  99. Dager WE, Albertson TE. Impact of therapeutic drug monitoring of intravenous theophylline regimens on serum theophylline concentrations in the medical intensive care unit. *Ann Pharmacother* 1992;26:1287-91.
  100. Weinberger M, Hendeles L. Therapeutic effect and dosing strategies for theophylline in the treatment of chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:762-8.
  101. Banner AS. Theophylline: should we discard an old friend? *Lancet* 1994;343:618.
  102. Self T, Heilker G, Alloway R, Kelso T, Abou-Shala N. Reassessing the therapeutic range for theophylline on laboratory report forms: the importance of 5-15 µg/ml. *Pharmacotherapy* 1993;13:590-4.
  103. Jenne J. Reassessing the therapeutic range for theophylline on laboratory report forms: another viewpoint. *Pharmacotherapy* 1993;13:595-7
  104. Fleming WK, Herrington AM, Chandler MH. Preventing theophylline dosing errors from conversion of dyphylline. *Ann Pharmacotherapy* 1993;27:792-3.

105. Wilson JF, Tsanaclis LM, Perret JE, Williams J, Wicks JF, Richens A. Performance of techniques for measurement of therapeutic drugs in serum. A comparison based on external quality assessment data. *Ther Drug Monit* 1992;14:98-106.
106. Helmsing PJ, Huisman R, Weele A. HPLC determination of caffeine and theophylline by direct serum injection. *Clin Chem* 1993;39:1348-9.
107. Thienpont LM, Nieuwenhove B, Stöckl D, Leenheer AP. Candidate reference method for determining serum theophylline applied to target-setting in external quality assessment and routine method evaluation. *Clin Chem* 1994;40:1503-11.
108. Klotz U. Comparison of theophylline blood levels measured by the standard TDx assay and a new patient-side immunoassay cartridge system. *Ther Drug Monit* 1993;15:462-4.
109. Whitehead AG, Grgurinovich N, Birkett DJ. Analysis of low theophylline concentrations using the Abbot TDx. *Ther Drug Monit* 1991;13:379-80.
110. Holden WE, Bartos F, Theime T, Green TR, Fitchen JH. Theophylline in oral mucosal transudate. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:739-43.
111. Mally J, Keszei C, Cserep G. Theophylline concentrations in serum, saliva and cerebrospinal fluid in patients with essential tremor. *Ther Drug Monit* 1992;14:135-7.
112. Skorodin MS. Pharmacotherapy for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1993;153:814-28.

113. Hurlé MA, Armijo JA. Fármacos broncodilatadores y antiasmáticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, Editores. Farmacología Humana 2ª Ed. Barcelona: Ediciones Salvat Medicina, 1992;625-41.
114. USP DI, Drug Information for the Health Care Professional. Volume I. Taunton, Massachusetts: USPC, 1994:643-52.
115. South African Childhood Asthma Working Group (SACAWG). Use of theophylline in childhood and adolescent asthma. S Afr Med J 1993;83:913-4.
116. Reynolds EF Editor. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. London: The Pharmaceutical Press, 1993;1319-27.
117. Asher MI, Toop L, Mitchell EA. Asthma in children: consensus on preventive management in New Zealand. NZ Med J 1994;107:108-10.
118. Weinberger M, Hendeles L. Reassessing the therapeutic range for theophylline: another perspective. Pharmacotherapy 1993;13:598-601.
119. Johnston ID. Theophylline in the management of airflow obstruction. Difficult drugs to use, few clinical indications. BMJ 1990;300:929-31.
120. Murphy DG, McDermott M, Rydman RJ, Sloan EP, Zalenski RJ. Aminophylline in the treatment of acute asthma when  $\beta_2$ -adrenergics and steroids are provided. Arch Intern Med 1993;153:1784-8.
121. Jordan T, Reichman L. Once-daily versus twice-daily dosing of theophylline. Am Rev Respir Dis 1989;140:1573-7.

122. Prous JR. Treatment of upper respiratory tract disorders. En: The year's drug news. Barcelona: Prous Science Publishers 1994;115-8.
123. Simons FE, Simons K. The pharmacology and use of H<sub>1</sub>-receptor-antagonist drugs. N Eng J Med 1994;330:1663-70.
124. Simons FE, Simons K. Second-generation H<sub>1</sub>-receptor antagonists. Ann Allergy 1991;66:5-19.
125. Simons FE. Evolution of H<sub>1</sub>-receptor antagonist treatment. Ann Allergy 1993;71:282-7.
126. Simons FE. H<sub>1</sub>-receptor antagonists: Clinical pharmacology and therapeutics. J Allergy Clin Immunol 1989;84:845-61.
127. Meltzer E. Performance effects of antihistamines. J Allergy Clin Immunol 1990;86:613-9.
128. Aaronson D. Comparative efficacy of H<sub>1</sub>-antihistamines. Ann Allergy 1991;67:541-7.
129. Sorokin E, Heel RC. Terfenadine. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1985;29:34-56.
130. Katelaris C. Advances in antihistamine therapy. Aust Prescriber 1992;15:9-11.
131. Woodward J. Pharmacology of antihistamines. J Allergy Clin Immunol 1990;86:606-12.
132. Creticos P. Astemizole. Drug Therapy 1989;19:28-34.
133. Quercia R. Focus on loratadine: A new second-generation non-sedating H<sub>1</sub>-receptor antagonist. Hosp Form 1993;28:137-153.

- 
134. Clissold S, Sorokin E, Goa K. Loratadine. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989;37:42-57.
  135. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994;48:617-37.
  136. Barnes C, McKenzie C, Webster K, Poinsett-Holmes K. Cetirizine: A new, nonsedating antihistamine. *Ann Pharmacother* 1993;27:464-70.
  137. Spencer C, Faulds D, Peters D. Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993;46:1055-80.
  138. McTavish D, Goa K, Ferrill M. Terfenadine. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1990;39:552-74.
  139. Ryhal B, Fletcher M. The second-generation antihistamines. What makes them different?. *Postgrad Med* 1991;89:87-99.
  140. Welch M. New-generation antihistamines. *West J Med* 1991;154:455.
  141. Kemp J. Tolerance to antihistamines: Is it a problem?. *Ann Allergy* 1989;63:621-3.
  142. Anonymous. Tolerability benefits of second-generation H<sub>1</sub>-antagonists should offset higher acquisition costs. *Drug Ther Perspect* 1994;4:12-3.
  143. Meltzer E. Comparative safety of H<sub>1</sub> antihistamines. *Ann Allergy* 1991;67:625-33.
  144. Druce H. Impairment of function by antihistamines. *Ann Allergy* 1990;64:403-5.

145. Anonymous. Three new non-sedative antihistamines: Worth keeping an eye open for. *Drug Ther Bull* 1990;28:38-40.
146. Sutherland D. Antihistamine agents: New options or just more drugs?. *Med J Aust* 1989;151:158-62.
147. Aronson J. Serious drug interactions. *Practitioner* 1993;237:789-91.
148. Scharf S, Chistophidis N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly *Aust J Hosp Pharm* 1991;21:198-202.
149. O'Brien M. Dealing with delirium. A common problem in hospitalized elderly patients. *Postgrad Med* 1992;91:463-70.
150. Cooper JW. Reviewing geriatric concerns with commonly used drugs. *Geriatrics* 1989;44:79-86.
151. Cadieux RJ. Drug interactions in the elderly. *Postgrad Med* 1989;86:179-86.
152. Karboski J. Medication selection for pregnant women. *Drug Therapy* 1992;22:53-61.
153. Anderson P. Drug use during breast-feeding. *Clin Pharm* 1991;10:594-624.
154. Ormerod AD. Urticaria. Recognition, causes and treatment. *Drugs* 1994;48:717-30.
155. Sly RM, Kemp JP. The use of antihistamines in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:481-2
156. Gong H, Tashkin D, Dauphinee B, Djahed B, Wu T. Effects of oral cetirizine, a selective H<sub>1</sub> antagonist, on allergen- and exercise-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:632-41.

- 
157. Pierson W, Virant F. Antihistamines in asthma. *Ann Allergy* 1989;63:601-3.
  158. Rafferty P. The European experience with antihistamines in asthma. *Ann Allergy* 1989;63:389-91.
  159. Meltzer E. To use or not to use antihistamines in patients with asthma. *Ann Allergy* 1990;64:183-6.
  160. Weintraub M. Histamine H<sub>1</sub> antagonists. *N Engl J Med* 1994;331:1019.
  161. Boggs P. The changing role of antihistamines in asthma. *Ann Allergy* 1989;63:450-1.
  162. Tasaka K, Tomioka H. The Japanese perspective. Effects of terfenadine in bronchial asthma: in vitro and in vivo research. *Ann Allergy* 1993;71:312-6.
  163. Rafferty P. Antihistamines in the treatment of clinical asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:647-50.
  164. Rafferty P, Holgate S. Histamine and its antagonists in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:144-151.
  165. Cisteró A, Abadías M, Lleonart R, Lafuente V, Pintó E, Torrent J, Jané F. Effect of astemizole on allergic asthma. *Ann Allergy* 1992;69:123-7.
  166. Wasserfallen J, Leuenberger P, Péroud A. Effect of cetirizine, a new H<sub>1</sub> antihistamine, on the early and late allergic reactions in a bronchial provocation test with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1189-97.
  167. Townley R, Hopp R, Bewtra A, Nabe M. Effect of terfenadine on pulmonary function, histamine release, and bronchial challenges with nebulized water and col-air hyperventilation. *Ann Allergy* 1989;63:455-60.

- 
167. Town GI, Holgate S. Comparison of the effect of loratadine on the airway and skin responses to histamine, methacholine, and allergen in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:886-93.
  169. Bousquet J, Emonot A, Germouty J, Molina C, Montané F, Perrin-Fayolle M, Prud'homme A, Sabbah A, Taytard A, Dupont P, Hulhoven R. Double-blind multicenter study of cetirizine in grass-pollen-induced asthma. *Ann Allergy* 1990;65:504-8.
  170. Ghosh S, De Vos C, McIlroy I, Patel K. Effect of cetirizine on histamine- and leukotriene D<sub>4</sub>-induced bronchoconstriction in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:1010-3.
  171. Humphreys F, Hunter J. The effects of astemizole, cetirizine and loratadine on the time course of weal and flare reactions to histamine, codeine and antigen. *Br J Dermatol* 1991;125:364-7.
  172. Bruttman G, Pedrali P, Arendt C, Richoux JP. Protective effect of cetirizine in patients suffering from pollen asthma. *Ann Allergy* 1990;64:224-8.
  173. Spector S, Lee N, McNutt B, Katz R, Huster W, Siegel S, Rachelefsky G, Rohr A. Effect of terfenadine in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1992;69:212-6.
  174. Carpentiere G, Castello F, Marino S. Effect of oral terfenadine on the bronchoconstrictor response to inhaled propranolol and histamine in asthmatics. *Curr Ther Res* 1991;49:507-13.
-



175. Labrecque M, Ghezzeo H, L'Archevêque J, Trudeau C, Cartier A, Malo JL. Duration of effect of loratadine and terfenadine administered once a day for one week on cutaneous and inhaled reactivity of histamine. *Chest* 1993;103:777-81.
176. Teale C, Morison J, Pearson B. Effects of H<sub>1</sub>-receptor blockade with terfenadine in nocturnal asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:371-3
177. Crimi N, Palermo F, Oliveri R, Palermo B, Vancheri C, Polosa R, Mistretta A. Influence of antihistamine (astemizole) and anticholinergic drugs (ipratropium bromide) on bronchoconstriction induced by substance P. *Ann Allergy* 1990;65:115-20.
178. Rafferty P, Jackson L, Smith R, Holgate S. Terfenadine, a potent histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist in the treatment of grass pollen sensitive asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:229-35.
179. Hopp R, Townley R, Agrawal D, Bewtra A. Terfenadine effect on the bronchoconstriction, dermal response and leukopenia induced by platelet-activating factor. *Chest* 1991;100:994-8.
180. Benoît C, Malo JL, Ghezzeo H, Cartier A. Single-dose effect of astemizole on bronchoconstriction induced by histamine in asthmatic subjects. *Chest* 1992;101:1318-25.
181. Depoortere H, Decobert M, Granger P, Riou-Merle F. Pharmacology profile of SL 85.0324, a new H<sub>1</sub>-receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1990;183:1730.

- 
182. Arbilla S, Schoemaker H, Scatton B, Benavides J, Claustre Y, Prouteau M, Delahaye M, Pimoule C, Graham D, Manoury P, Lloyd KG, Wick A, Langer SZ. SL 85.0324: a novel benzimidazole derivative with selective H<sub>1</sub>-receptor antagonist properties. *Eur J Pharmacol* 1990;183:222.
183. Danjou P, Molinier P, Berlin I, Patat A, Rosenzweig P, Morselli PL. Assessment of the anticholinergic effect of the new antihistamine mizolastine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:328-31.
184. Brion N, Beaumont D, Advenier C. Evaluation of the antimuscarinic activity of atropine, terfenadine and mequitazine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:27-32.
185. Rosenzweig P, Thebault JJ, Caplain H, Dubruc C, Bianchetti G, Fuseau E, Morselli PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of mizolastine (SL 85.0324), a new nonsedative H<sub>1</sub> antihistamine. *Ann Allergy* 1992;69:135-9.
186. Lloyd KG, Lévrier J, Duval D, Prouteau M, Berry C, Scatton B. Anti-anaphylactic activity of the non sedative histamine H<sub>1</sub> receptor antagonist SL 85.0324 in the rat and guinea pig. *Eur J Pharmacol* 1990;183:218.
187. Vuurman E, Uiterwijk M, Rosenzweig P, O'Hanlon JF. Effects of mizolastine and clemastine on actual driving and psychomotor performance in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:253-9.

- 
188. Schaffler K, Wauschkuhn CH, Zander KJ, Bianchetti G, Kyrein HJ, Eich FX, Kauert G, Danjou P, Rosenzweig P. CNS-pharmacodynamics and pharmacokinetics of the new non-sedative H<sub>1</sub>-antagonist SL 85.0324 vs placebo and dimetinden in volunteers. *Eur J Pharmacol* 1990;183:593-4.
189. Rosenzweig P, Thebault J, Caplain H, Dubruc C, Fuseau E, Bianchetti G, Morselli PL. SL.85.0324: A new non sedative H<sub>1</sub> antagonist drug. XI<sup>th</sup> IUPHAR congress Amsterdam 1-6 July 1990 Poster. *Eur J Pharmacol* 1990;183:533-4.
190. Danjou P, Hindmarch I, Dunmore C, Curson V, Rosenzweig P, Bianchetti G, Morselli PL. A double-blind placebo controlled study of the psychometric effects of SL.85.0324, a new H<sub>1</sub> antagonist drug compared to terfenadine and triprolidine in healthy subjects. XI<sup>th</sup> IUPHAR congress Amsterdam 1-6 July 1990 Poster. *Eur J Pharmacol* 1990;183:534.
191. Patat A, Perrault MC, Vandiel B, Ulliac N, Zieleniuk I. Study on the pharmacodynamic interaction between mizolastine and lorazepam on psychomotor performance and memory in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1993;37:118-9.
192. Ascalone V, Guinebault P, Rouchouse A. Determination of mizolastine, a new antihistaminic drug, in human plasma by liquid-liquid extraction, solid-phase extraction and column-switching techniques in combination with high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1993;619:275-84.
193. Rosaasen N, Taylor J, Melnyk P. Mechanisms of drug interactions with second generation antihistamines. *Can J Hosp Pharm* 1992;45:162-3.

194. Luskin SS, Fitzsimmons WE, MacLeod CM, Luskin AT. Pharmacokinetic evaluation of the terfenadine-theophylline interaction. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:406-11.
195. Fitzsimmons WE, Luskin SS, MacLeod CM, Luskin AT. Single-dose study of the effect of terfenadine on theophylline absorption and disposition. *Ann Allergy* 1989;62:213-4.
196. Fitzsimmons WE, Luskin SS, MacLeod CM, Luskin AT. Pharmacokinetic evaluation of the terfenadine-theophylline interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:174.
197. Brion N, Naline E, Beaumont D, Pays M, Advenier C. Lack of effect of terfenadine on theophylline pharmacokinetics and metabolism in normal subjects. *Br J Clin pharmacol* 1989;27:391-5.
198. Charles BG, Schneider JJ, Norris RL, Ravenscroft PJ. Temelastine does not affect theophylline pharmacokinetics in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1987;24:673-5.
199. Hasegawa T, Takagi K, Kuzuya T, Nadai M, Apichartpichean R, Muraoka I. Effect of mequitazine on the pharmacokinetics of theophylline in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:255-8.
200. Asamoto H, Kokura M, Kawakami A, Sasaki Y, Fujii H, Sawano T, Ohara N, Kitamura Y, Morishita H. Effect of azelastine on theophylline clearance in asthma patients. *Jpn J Allergol* 1988;37:1033-7
201. Yasuda K, Tsurumi K, Fujimura H. Study of drug interaction between the new antiallergic drug 11-oxo-11H-pyrido[2,1-b]quinazoline-2-carboxylic acid and theophylline. *Arzneim-Forsch* 1986;36:1642-6.

- 
202. Matejcek M, Irwin P, Neff G, Abt K, Wehrli W. Determination of the central effects of the asthma prophylactic ketotifen, the bronchodilator theophylline and both in combination: An application of quantitative electroencephalography to the study of drug interactions. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1985;23:258-66.
203. Takagi K, Kuzuya T, Horiuchi T, Nadai M, Apichartpichean R, Ogura Y, Hasegawa T. Lack of effect of repirinast on the pharmacokinetics of theophylline in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:301-3.
204. Wittenbrink-Dix AM, Neugebauer G, Fuhr U, Neubert P, Besenfelder E, Woelke-Seidl E, Harder S, Staib AH. Study of potential kinetic interactions of picumast dihydrochloride and theophylline in vitro and after oral administration in man. *Arznei-Forsch* 1989;39:1339-43.
205. Hasegawa T, Takagi K, Nadai M, Oguza Y, Nabeshima T. Kinetic interaction between theophylline and a newly developed anti-allergic drug, pemirolast potassium. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:55-8.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1

**Tabla 1. Características físicas de los 16 sujetos participantes.** No figura el voluntario 9 ya que abandonó antes de iniciar el tratamiento, ni el voluntario 11 por haber participado tan sólo en uno de los dos períodos.

Nº VOLUNTARIO	EDAD(años)	PESO(Kg)	TALLA(cm)
1	25	68,3	167
2	23	76	169
3	22	72,5	177
4	25	82	184
5	28	62,25	172
6	23	77,8	173
7	21	58,8	171
8	25	83,6	178,5
10	21	94	184
12	22	79,2	175
13	25	76	169
14	21	71,5	171
15	24	78,5	181,5
16	24	71,5	176
17	24	75,5	180
20	20	73	170
MEDIA	23,3125	75,0281	174,875
DE*	2,0887	8,2808	5,4909
VARIANCIA	4,3625	68,5713	30,15

\* DE: Desviación Estándar.



**Tabla 2.** Parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$  E.E.M.) de la teofilina en voluntarios sanos (n=16) en el último día de tratamiento (última dosis), los cuales previamente habían recibido 300 mg de teofilina cada 12 horas (Armophylline<sup>(R)</sup> 300) en combinación con placebo o con mizolastina durante 5 días.

TRATAMIENTO	TEOFILINA + PLACEBO	TEOFILINA + MIZOLASTINA	VALOR P
$t_{max}$ (h)	3,5 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,5	N.S.
$C_{max}$ (mg/l)	8,9 $\pm$ 0,6	9,4 $\pm$ 0,6	N.S.
$t_{1/2\beta}$ (h)	8,7 $\pm$ 0,7	8,7 $\pm$ 0,6	N.S.
$t_{1/2\alpha}$ (h)	1,5 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,1	N.S.
AUC <sub>0-12</sub> (mg.h/l)	86,5 $\pm$ 6,4	93,8 $\pm$ 6,5	P<0,05
AUC <sub>0-24</sub> (mg.h/l)	129,6 $\pm$ 11,0	142,1 $\pm$ 11,0	P<0,05

Tabla 3. Niveles plasmáticos de teofilina (mg/l) en voluntarios sanos, en los distintos tiempos cinéticos durante el último día de tratamiento (última dosis), tras la administración por vía oral de 300 mg/12 horas de teofilina en combinación con placebo durante un período de 5 días.

VOL	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	24,0
1	4,31	6,33	6,14	6,86	6,76	6,72	6,59	5,91	4,91	3,92	3,37	7,10
2	9,25	9,10	10,48	10,27	10,77	11,39	11,26	10,71	5,36	9,83	3,92	3,87
3	8,47	9,60	10,97	11,80	12,24	11,87	12,50	11,03	10,39	8,99	8,05	3,62
4	4,98	6,21	6,79	7,25	7,37	8,01	8,47	7,25	6,25	5,88	4,74	1,74
5	9,58	9,43	11,34	10,76	11,20	11,12	11,16	9,75	9,19	7,93	7,06	2,71
6	3,61	3,92	4,92	5,02	5,02	5,21	5,72	5,30	4,91	3,80	3,70	1,32
7	6,23	7,40	8,65	9,32	9,02	9,49	10,24	8,73	7,40	6,62	5,64	1,50
8	5,07	5,31	6,74	7,08	7,10	7,77	9,23	6,55	5,89	4,95	5,33	1,76
10	4,00	4,85	6,44	5,82	6,52	6,54	7,09	6,66	5,33	4,70	4,11	1,55
12	1,15	1,29	11,96	12,26	13,15	13,52	12,70	11,65	10,47	10,06	10,67	4,80
13	6,60	6,59	6,98	7,39	8,03	8,25	7,88	7,66	6,96	6,10	5,50	3,03
14	6,31	6,80	7,11	8,45	8,76	8,72	9,10	8,15	7,84	6,75	5,62	2,10
15	3,80	4,30	5,00	4,40	4,53	5,18	5,80	6,31	5,69	4,72	4,05	1,08
16	2,77	3,21	4,34	4,77	5,05	5,29	4,96	5,16	4,25	3,61	2,58	0,71
17	3,11	4,52	5,05	5,50	5,90	7,25	7,33	5,51	4,34	3,32	2,46	0,61
20	6,35	7,39	8,04	8,13	8,85	9,45	8,84	8,74	7,78	6,92	5,67	1,51
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
x	5,911	6,578	7,559	7,817	8,157	8,486	8,679	7,816	6,685	6,131	5,154	2,038
EEM	0,596	0,545	0,614	0,623	0,651	0,630	0,601	0,527	0,502	0,547	0,526	0,308
Min	2,770	3,210	4,340	4,400	4,530	5,180	4,960	5,160	4,250	3,320	2,460	0,610
Max	10,15	1,29	11,96	12,26	13,15	13,52	12,70	11,65	10,47	10,06	10,67	4,800

VOL: voluntario      N: número de voluntarios      x: media      EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo      Max: valor máximo

Tabla 4. Niveles plasmáticos de teofilina (mg/l) en voluntarios sanos, en los distintos tiempos cinéticos durante el último día de tratamiento (última dosis), tras la administración por vía oral de 300 mg/12 horas de teofilina en combinación con mizolastina durante un período de 5 días.

VOL	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	24,0
1	4,59	4,57	5,88	5,63	6,94	7,21	7,47	6,62	10,21	8,40	4,23	0,99
2	10,11	9,95	11,16	11,67	11,54	11,83	11,37	10,45	9,70	8,89	7,87	4,04
3	8,81	8,94	10,24	10,95	11,12	11,23	11,13	10,43	9,16	8,20	7,70	3,20
4	5,17	6,85	7,75	8,39	8,01	7,60	7,65	6,92	6,04	5,34	4,53	1,75
5	9,83	10,29	11,60	12,47	12,44	12,22	11,80	11,72	10,86	8,95	9,03	4,06
6	5,25	5,37	6,30	7,02	7,29	6,93	6,88	6,08	6,14	5,28	5,20	1,35
7	9,63	10,11	11,87	12,68	13,03	13,00	14,41	12,35	10,66	8,29	8,03	2,39
8	5,09	5,75	7,00	7,13	7,48	7,59	7,64	7,76	7,51	6,97	5,60	1,88
10	5,68	5,38	8,20	7,59	7,52	8,04	7,98	7,07	6,32	5,67	4,84	1,73
12	10,38	9,51	12,35	11,89	13,12	12,48	12,75	12,41	10,83	10,24	9,43	4,72
13	5,09	6,85	7,48	7,06	7,61	7,53	7,27	7,16	6,35	5,85	4,96	2,36
14	8,23	6,61	7,33	7,58	8,79	8,33	9,04	8,25	6,77	6,73	5,27	1,67
15	4,58	5,45	6,68	6,92	7,25	7,04	7,27	7,23	6,27	5,47	4,36	1,48
16	4,05	3,80	4,23	4,61	4,55	5,62	5,75	5,95	5,27	4,59	3,46	0,83
17	4,66	4,80	5,88	5,52	5,39	5,55	5,84	5,03	4,47	3,76	3,16	0,89
20	5,77	5,76	7,19	7,11	8,25	8,47	8,98	8,26	7,40	6,25	5,56	2,12
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
x	6,682	6,874	8,196	8,388	8,770	8,791	8,951	8,355	7,747	6,805	5,826	2,216
EEM	0,584	0,543	0,617	0,661	0,665	0,623	0,643	0,592	0,537	0,458	0,489	0,298
Min	4,05	3,80	4,23	4,61	4,55	5,55	5,75	5,03	4,47	3,76	3,16	0,83
Max	10,38	10,29	12,35	12,68	13,12	13,00	14,41	12,41	10,86	10,24	9,43	4,72

VOL: voluntario N: número de individuos x: media EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo Max: valor máximo

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio de la teofilina plasmática en voluntarios sanos, en el último día de tratamiento (último día), tras haber sido tratados con 300 mg/12 horas en combinación con placebo durante un período de 5 días.

VOL	$t_{\max}$ (horas)	$C_{\max}$ (mg/l)	$t_{1/2\beta}$ (horas)	$t_{1/2\alpha}$ (horas)	$AUC_{0-12\text{ h}}$ *	$AUC_{0-24\text{ h}}$ *
1	1,5	6,9	5,7	1,6	65,3	89,7
2	3,0	11,4	12,6	0,6	109,3	156,1
3	4,0	12,5	10,9	1,1	127,0	197,0
4	4,0	8,5	8,4	1,4	81,0	120,0
5	1,0	11,3	8,7	2,1	115,2	173,8
6	4,0	5,7	8,8	1,5	57,3	87,4
7	4,0	10,2	6,3	2,1	97,0	139,8
8	4,0	9,2	9,0	1,3	77,9	120,0
10	4,0	7,1	8,7	1,2	69,1	103,1
12	3,0	13,5	14,0	1,2	137,3	230,1
13	3,0	8,2	13,5	1,2	85,2	136,3
14	4,0	9,1	8,4	1,9	92,8	139,1
15	6,0	6,3	6,6	1,9	62,6	93,3
16	3,0	5,3	6,2	1,7	52,0	71,7
17	4,0	7,3	5,7	1,4	59,8	78,2
20	3,0	9,5	6,6	2,0	95,3	138,3
N	16	16	16	16	16	16
x	3,5	8,9	8,7	1,5	86,5	129,6
EEM	0,3	0,6	0,7	0,1	6,4	11
Min	1,0	5,3	5,7	0,6	52,0	71,7
Max	6,0	13,5	14,0	2,1	137,3	230,1

VOL: voluntario N: número de individuos x: media EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo Max: valor máximo \* mg.horas/l

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos individuales y promedio de la teofilina plasmática en voluntarios sanos, en el último día de tratamiento (último día), tras haber sido tratados con 300 mg/12 horas en combinación con mizolastina durante un periodo de 5 días.

VOL	$t_{max}$ (horas)	$C_{max}$ (mg/l)	$t_{1/2\beta}$ (horas)	$t_{1/2\alpha}$ (horas)	$AUC_{0-12\ h}$ (mg.horas/l)	$AUC_{0-24\ h}$ (mg.horas/l)
1	8,0	10,2	4,8	2,8	87,5	118,8
2	3,0	11,8	12,9	1,3	122,4	193,9
3	3,0	11,2	10,5	1,4	116,8	182,2
4	1,5	8,4	9,6	0,8	79,0	116,7
5	1,5	12,5	11,5	1,6	131,0	209,5
6	2,0	7,3	6,2	2,8	73,6	112,9
7	4,0	14,4	7,7	1,6	134,8	197,3
8	6,0	7,8	7,8	2,3	86,0	130,8
10	1,0	8,2	8,7	1,3	80,6	120,0
12	2,0	13,1	13,0	1,5	137,3	222,2
13	2,0	7,6	11,0	1,3	79,8	123,7
14	4,0	9,0	7,1	2,4	90,1	131,7
15	4,0	7,3	7,7	1,8	76,4	111,4
16	6,0	6,0	5,9	1,8	60,1	85,8
17	1,0	5,9	6,8	1,8	57,3	81,6
20	4,0	9,0	8,6	1,8	89,0	135,1
N	16	16	16	16	16	16
x	3,3	9,4	8,7	1,8	93,8	142,1
EEM	0,5	0,6	0,6	0,1	6,5	11,0
Min	1	5,9	4,8	0,8	57,3	81,6
Max	8	14,4	13,0	2,8	137,3	222,2

VOL: voluntario N: número de individuos x: media  
 EEM: error estándar de la media Min: valor mínimo Max: valor máximo

Tabla 7.  $C_{max}$  y  $AUC_{0-12}$  ( $\pm$  E.E.M.) de 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en voluntarios sanos (n=16) en el último día de tratamiento (última dosis), previamente tratados con 300 mg de teofilina cada 12 horas (Armophylline<sup>(R)</sup> 300) en combinación con placebo o mizolastina durante un período de 5 días.

TRATAMIENTOS	$C_{max}$ (mg/l)		$AUC_{0-12}$ (mg.horas/l)	
	M1	M2	M1	M2
TEOFILINA + PLACEBO	0,31 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,04	3,42 $\pm$ 0,19	5,40 $\pm$ 0,60 (n=14)
TEOFILINA + MIZOLASTINA	0,34 $\pm$ 0,03	0,73 $\pm$ 0,04	3,64 $\pm$ 0,32	7,10 $\pm$ 0,70
n	11	16	9	14
Valor P	N.S.	N.S.	N.S.	P<0,01

Tabla 8. Niveles plasmáticos de 3-metilxantina (ng/ml) en voluntarios sanos, en los distintos tiempos cinéticos durante último día de tratamiento (última dosis), tras la administración por vía oral de 300 mg/12 horas de teofilina en combinación con placebo durante un período de 5 días.

VOL	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	24,0
1	380	520	410	420	410	390	380	370	350	320	310	*
2	320	280	270	260	270	290	270	250	340	280	330	190
3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
4	280	270	280	270	270	290	280	270	250	270	230	*
5	*	430	410	*	*	*	*	*	*	*	*	*
6	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
7	320	300	310	310	290	300	310	300	280	280	350	*
8	270	250	270	280	260	260	300	260	260	*	*	*
10	200	210	250	210	230	230	240	240	230	230	200	*
12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	310	310	300	310	310	310	300	280	300	280	260	*
15	230	230	220	*	200	210	230	230	210	200	200	*
16	300	300	330	280	340	340	330	350	340	320	280	*
17	220	*	190	190	200	220	220	200	*	*	*	*
20	300	280	240	280	290	300	290	290	280	280	270	*
N	11	11	12	10	11	11	11	11	10	9	9	1
x	284,5	307,3	290	281	279,1	285,5	286,4	276,4	284	273,3	270	190
EEM	15,7	27,3	19,6	19,7	18,5	16,1	14	15,2	15,3	12,8	18	n.c.
Min	200	210	190	190	200	210	220	200	210	200	200	
Max	380	520	410	420	410	390	380	370	350	320	350	

\* = Niveles no detectables n.c. = no calculado VOL: voluntario N: número de individuos  
 x: media EEM: error estándar de la media Min: valor mínimo Max: valor máximo

Tabla 9. Niveles plasmáticos de 3-metilxantina (ng/ml) en voluntarios sanos, en los distintos tiempos cinéticos durante último día de tratamiento (última dosis), tras la administración por vía oral de 300 mg/12 horas de teofilina en combinación con mizolastina durante un período de 5 días.

VOL	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	24,0
1	500	450	430	410	470	500	490	420	540	580	400	330
2	380	250	400	280	380	350	330	310	310	330	330	270
3	200	200	200	200	210	200	190	210	200	210	230	*
4	280	300	300	310	290	280	280	280	270	270	250	*
5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
6	300	270	260	260	270	250	240	260	250	*	200	*
7	350	330	330	350	380	340	350	330	310	280	290	*
8	250	260	260	250	250	240	250	250	260	260	250	*
10	320	300	330	300	300	310	300	310	300	300	270	*
12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	310	260	260	250	270	250	250	270	270	250	250	*
15	290	260	270	260	270	250	260	260	240	230	220	*
16	320	280	290	290	290	320	290	320	320	310	280	*
17	280	240	260	200	190	200	200	220	210	*	*	*
20	200	*	240	220	220	210	200	190	200	*	190	*
N	13	12	13	13	13	13	13	13	13	10	12	2
x	306,2	283	294,6	275,4	291,5	284,6	279,2	279,2	283,1	302	263,3	300
EEM	21,6	17,9	17,8	16,4	21,6	22,8	22,2	16,8	24,3	33	16,8	30
Min	200	200	200	200	190	200	190	190	200	210	190	270
Max	500	450	430	410	470	500	490	420	540	580	400	330

\* = Niveles no detectables VOL: voluntario N: número de individuos x: media  
 EEM: error estándar de la media Min: valor mínimo Max: valor máximo



Tabla 10. Niveles plasmáticos de ácido 1,3-dimetilúrico (ng/ml) en voluntarios sanos, en los distintos tiempos cinéticos durante el último día de tratamiento, tras la administración por vía oral de 300 mg/12 horas de teofilina en combinación con placebo durante un período de 5 días.

VOL	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	24,0
1	800	710	790	500	810	920	970	920	980	900	780	410
2	500	410	650	530	640	680	670	590	590	560	490	290
3	670	590	530	700	620	690	800	610	660	500	640	200
4	390	480	580	610	590	540	520	490	490	430	390	*
5	750	710	750	780	790	790	680	780	760	690	870	460
6	540	460	550	590	580	560	570	400	530	480	730	*
7	740	700	780	820	850	890	910	840	800	670	730	300
8	590	570	680	700	750	670	700	580	580	510	420	*
10	500	490	680	670	610	760	660	710	830	700	560	310
12	850	710	840	780	830	810	850	890	800	870	870	610
13	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	420	220	270	270	290	270	300	280	350	320	210	*
15	480	420	500	550	560	480	530	540	520	440	390	*
16	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
17	450	380	400	540	510	650	670	720	660	590	520	*
20	580	480	650	640	650	630	650	670	700	550	590	200
N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	8
x	590	523,6	617	620	648,6	667,1	677,1	644,3	660,7	586,4	585	347,5
EEM	39,6	39,7	42,5	38,1	40,3	45,7	46,1	49,1	44,2	44,0	52,6	49,3
Min	390	220	270	270	290	270	300	280	350	320	210	200
Max	850	710	840	820	850	920	970	920	980	900	870	610

\* = Niveles no detectables VOL: voluntario N: número de individuos x: media  
 EEM: error estándar de la media Min: valor mínimo Max: valor máximo

Tabla 11. Niveles plasmáticos de ácido 1,3-dimetilúrico (ng/ml) en voluntarios sanos, en los distintos tiempos cinéticos durante el último día de tratamiento, tras la administración por vía oral de 300 mg/12 horas de teofilina en combinación con mizolastina durante un período de 5 días.

VOL	0,0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0	24,0
1	300	540	420	360	440	450	370	490	440	350	370	250
2	880	750	820	800	770	860	790	860	710	860	690	370
3	780	450	490	510	520	480	490	470	450	420	390	260
4	410	420	470	450	440	560	540	490	480	460	410	*
5	900	1050	1010	890	940	890	810	750	770	710	350	*
6	290	310	410	420	420	440	490	470	490	400	490	*
7	620	610	720	730	640	720	740	720	640	600	560	290
8	530	480	610	600	550	670	720	480	390	340	660	*
10	520	540	760	620	660	630	660	700	620	580	530	250
12	470	440	490	490	550	580	530	420	540	650	730	520
13	590	570	620	640	600	670	690	660	680	600	500	360
14	310	320	400	410	420	410	440	390	440	390	310	*
15	370	420	490	440	480	460	530	530	350	440	410	*
16	400	370	500	840	590	640	570	630	600	500	430	*
17	690	670	870	750	910	860	880	780	580	400	350	*
20	620	610	650	680	700	770	750	800	830	740	730	210
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	8
x	542,5	534,4	608,1	601,9	601,9	630,6	625,0	602,5	563,1	527,5	494,4	313,8
EEM	49,3	46,2	45,8	42,0	40,7	39,8	37,3	37,9	34,8	38,7	35,5	35,4
Min	290	310	400	360	420	410	370	390	350	340	310	210
Max	900	1050	1010	890	940	890	880	860	830	860	730	520

VOL: voluntario N: número de individuos x: media EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo Max: valor máximo \* = Niveles no detectables

Tabla 12. Valores individuales y medios ( $\pm$  E.E.M.) de  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-12 \text{ horas}}$  de 3-metilxantina en plasma de voluntarios sanos en el último día de tratamiento (última dosis), que habían recibido previamente, teofilina (300 mg/12 h, 5 días), en combinación con placebo o mizolastina.

VOL	$C_{\max}$ (mg/l)		$AUC_{0-12 \text{ h}}$ (mg.horas/)	
	PLACEBO	MIZOLASTINA	PLACEBO	MIZOLASTINA
1	0,5	0,6	4,4	5,8
2	0,3	0,4	3,5	3,9
3	*	0,2	n.C.	2,0
4	0,3	0,3	3,2	3,3
5	0,4	*	n.C.	n.C.
6	*	0,3	n.C.	3,0
7	0,4	0,4	3,6	3,9
8	0,3	0,3	n.C.	3,0
10	0,3	0,3	2,7	3,6
12	*	*	n.C.	n.C.
13	*	*	n.C.	n.C.
14	0,3	0,3	3,5	3,1
15	0,2	0,3	2,6	3,0
16	0,4	0,3	3,9	3,7
17	0,2	0,3	n.C.	n.C.
20	0,3	0,2	3,4	2,4
N	12	13	9	12
x	0,31	0,34	3,42	3,64
EEM	0,02	0,03	0,19	0,32
Min	0,2	0,2	2,6	2,0
Max	0,5	0,6	4,4	5,8

VOL: voluntario N: número de individuos x: media EEM: error estándar de la media

Min: valor mínimo Max: valor máximo n.d. = niveles no detectables n.C. = no calculado

Tabla 13. Valores individuales y medios ( $\pm$  E.E.M.) de  $C_{\max}$  y  $AUC_{0-12 \text{ horas}}$  de ácido 1,3-dimetilúrico en plasma de voluntarios sanos en el último día de tratamiento (última dosis), que habían recibido previamente, teofilina (300 mg/12 h, 5 días), en combinación con placebo o mizolastina.

VOL	$C_{\max}$ (mg/l)		$AUC_{0-12 \text{ h}}$ (mg.horas/l)	
	PLACEBO	MIZOLASTINA	PLACEBO	MIZOLASTINA
1	0,5	1,0	5,0	10,6
2	0,9	0,7	9,6	7,1
3	0,8	0,8	5,6	7,6
4	0,6	0,6	5,7	5,9
5	1,1	0,9	9,3	9,8
6	0,5	0,7	5,4	6,3
7	0,7	0,9	3,6	9,6
8	0,7	0,8	n.C.	7,2
10	0,8	0,8	2,7	8,3
12	0,7	0,9	6,5	10,1
13	0,7	0,7	n.C.	6,0
14	0,4	0,4	3,5	3,5
15	0,5	0,6	2,8	5,9
16	0,8	0,6	3,9	6,3
17	0,9	0,7	8,3	7,3
20	0,8	0,7	3,4	7,6
N	16	16	14	16
x	0,71	0,73	5,4	7,1
EEM	0,04	0,04	0,6	0,7
Min	0,4	0,4	2,7	3,5
Max	1,1	1,0	9,6	10,6

VOL: voluntario N: número de individuos x: media EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo Max: valor máximo n.d. = niveles no detectables n.C. = no calculado

Tabla 14. Valores plasmáticos medios de  $C_{\min}$  (mg/l) de teofilina ( $\pm$  E.E.M.) en voluntarios sanos (n=16), tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas (Armophylline<sup>(R)</sup> 300) combinada con placebo o mizolastina tras un período de tratamiento de 5 días.

TIEMPO (horas)	TRATAMIENTO		VALOR P
	TEOFILINA+PLACEBO	TEOFILINA+MIZOLASTINA	
12	3,8 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,2	N.S.
24	6,0 $\pm$ 0,4	5,8 $\pm$ 0,4	N.S.
36	6,4 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,6	N.S.
48	6,4 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,7	N.S.
60	6,4 $\pm$ 0,5	6,9 $\pm$ 0,7	N.S.
72	6,3 $\pm$ 0,6	6,7 $\pm$ 0,7	N.S.
84	6,1 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,6	N.S.
96	6,0 $\pm$ 0,6	6,8 $\pm$ 0,6	P<0,01
108	6,0 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,6	P<0,05
120	5,9 $\pm$ 0,6	6,7 $\pm$ 0,6	P<0,05
132	5,2 $\pm$ 0,5	5,8 $\pm$ 0,5	N.S.

Tabla 15. Valores plasmáticos medios de  $C_{\min}$  (mg/l) de 3-metilxantina ( $\pm$  E.E.M.) en voluntarios sanos tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas por vía oral (Armophylline<sup>(R)</sup> 300) en combinación con placebo o mizolastina (10 mg) durante un período de 5 días.

TIEMPO (horas)	TRATAMIENTO		VALOR P	n
	TEO + PLACEBO	TEO + MIZOLASTINA		
24	0,23 $\pm$ 0,02	0,27 + 0,03	N.S.	8
36	0,25 $\pm$ 0,01	0,27 $\pm$ 0,03	N.S.	9
48	0,29 $\pm$ 0,01	0,31 $\pm$ 0,02	N.S.	13
60	0,27 $\pm$ 0,01	0,30 $\pm$ 0,02	N.S.	12
72	0,30 $\pm$ 0,01	0,32 $\pm$ 0,02	N.S.	13
84	0,27 $\pm$ 0,01	0,30 $\pm$ 0,04	N.S.	10
96	0,31 $\pm$ 0,02	0,33 $\pm$ 0,04	N.S.	13
108	0,26 $\pm$ 0,007	0,29 $\pm$ 0,02	N.S.	12
120	0,28 $\pm$ 0,02	0,32 $\pm$ 0,02	N.S.	11
132	0,27 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02	N.S.	9

Tabla 16. Valores plasmáticos medios de  $C_{\min}$  (mg/l) de ácido 1,3-dimetilúrico ( $\pm$  E.E.M.) en sujetos sanos, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas (Armophylline<sup>(R)</sup> 300) en combinación con mizolastina (10 mg) o placebo, durante un período de 5 días.

TIEMPO (horas)	TRATAMIENTO		VALOR P	n
	TEO + PLACEBO	TEO + MIZOLASTINA		
12	0,31 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,04	N.S.	10
24	0,48 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,03	N.S.	15
36	0,50 $\pm$ 0,04	0,48 $\pm$ 0,03	N.S.	16
48	0,57 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,04	N.S.	16
60	0,51 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,04	N.S.	16
72	0,57 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,05	N.S.	16
84	0,50 $\pm$ 0,04	0,55 $\pm$ 0,05	N.S.	16
96	0,55 $\pm$ 0,04	0,59 $\pm$ 0,05	N.S.	16
108	0,52 $\pm$ 0,04	0,55 $\pm$ 0,04	N.S.	16
120	0,52 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,04	N.S.	16
132	0,52 $\pm$ 0,04	0,57 $\pm$ 0,05	N.S.	16

Tabla 17. Niveles plasmáticos de teofilina (mg/l) en la  $C_{12h}$  de los distintos tiempos cinéticos, en voluntarios sanos, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas durante 5 días, en combinación con placebo.

VOL	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	132,0
1	3,20	5,88	6,00	5,82	5,40	5,21	5,67	4,46	4,16	4,31	3,37
2	4,65	7,45	8,75	9,22	9,11	9,49	9,66	8,85	9,06	9,25	3,92
3	5,08	6,58	8,45	7,83	9,16	8,30	9,19	8,51	8,40	8,47	8,05
4	3,90	4,89	4,72	4,30	4,21	4,20	4,28	4,45	5,08	4,98	4,74
5	5,59	8,91	9,99	9,15	9,04	10,31	9,21	9,81	8,74	9,58	7,06
6	3,65	5,77	6,97	5,80	5,45	4,07	3,92	3,69	4,29	3,61	3,70
7	3,90	6,21	6,30	5,86	5,60	5,69	6,42	6,25	6,22	6,23	5,64
8	4,42	6,64	6,45	7,82	7,51	7,57	8,39	6,47	5,81	5,07	5,33
10	2,72	4,40	3,88	4,48	3,77	4,56	4,08	4,66	4,06	4,00	4,11
12	4,94	8,08	9,22	11,09	10,31	10,64	7,38	9,46	9,97	10,15	10,67
13	4,65	7,53	7,66	5,96	6,72	6,51	6,54	6,72	7,27	6,60	5,50
14	3,43	4,82	5,33	6,70	7,75	7,70	6,40	7,09	5,50	6,31	5,62
15	2,88	5,57	4,38	5,02	4,89	4,28	3,49	3,67	4,25	3,80	4,05
16	1,78	2,54	3,80	2,49	3,19	3,05	3,42	2,63	2,59	2,77	2,58
17	3,27	4,92	5,10	4,67	4,57	3,88	3,87	4,14	3,71	3,11	2,46
20	3,44	5,43	6,17	5,89	6,38	5,66	5,92	5,49	6,18	6,35	5,67
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
x	3,8438	5,9763	6,4481	6,3813	6,4413	6,3200	6,1150	6,0219	5,9556	5,9119	5,1544
EEM	0,2499	0,3922	0,4809	0,5454	0,5421	0,6041	0,5419	0,5601	0,5447	0,5962	5,2664
Min	1,78	2,54	3,80	2,49	3,19	3,05	3,42	2,63	2,59	2,77	2,46
Max	5,59	8,91	9,99	11,09	10,31	10,64	9,66	9,81	9,97	10,15	10,67

VOL: voluntario      N: número de individuos      x: media      EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo      Max: valor máximo



Tabla 18. Niveles plasmáticos de teofilina (mg/l) en la C<sub>12h</sub> de los distintos tiempos cinéticos, en voluntarios sanos, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas durante 5 días, en combinación con mizolastina.

VOL	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	132,0
1	3,58	4,97	4,47	5,46	4,61	4,12	4,83	6,30	4,45	4,59	4,23
2	4,82	7,72	9,44	10,60	11,56	9,50	11,05	10,52	10,43	10,11	7,87
3	4,56	6,77	8,11	9,51	8,48	8,80	8,89	8,33	8,79	8,81	7,70
4	3,32	4,57	5,41	5,65	5,92	5,73	5,86	5,37	6,03	5,17	4,53
5	5,21	8,94	11,86	13,46	11,51	12,93	10,87	9,71	10,34	9,83	9,03
6	4,59	5,60	6,21	4,97	5,24	4,33	4,80	4,72	5,57	5,25	5,20
7	4,37	5,99	8,18	9,57	8,59	8,16	8,45	9,21	10,77	9,63	8,03
8	2,94	5,80	5,94	6,13	6,51	6,36	5,40	5,88	6,30	5,09	5,60
10	2,87	5,17	4,61	4,31	5,46	5,46	5,15	6,63	5,90	5,68	4,84
12	4,89	8,20	9,02	10,16	10,50	10,22	10,42	11,28	10,96	10,38	9,43
13	2,60	4,52	4,94	5,80	5,44	5,91	5,55	5,59	4,97	5,09	4,96
14	3,96	5,80	6,78	7,45	7,95	7,51	5,67	8,02	6,42	8,23	5,27
15	3,37	5,74	5,92	6,05	5,41	5,43	4,94	5,22	5,26	4,58	4,36
16	2,25	4,10	3,58	3,77	3,64	3,40	3,05	3,14	2,98	4,05	3,46
17	1,93	3,44	3,99	3,83	2,94	3,09	4,33	3,80	4,30	4,66	3,16
20	3,74	5,74	7,89	7,43	6,91	5,52	5,83	5,82	5,51	5,77	5,56
N	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
x	3,6875	5,816	6,6469	7,1344	6,9169	6,6544	6,5681	6,8463	6,8113	6,682	5,8269
EEM	0,2498	0,3709	0,5689	0,6977	0,6590	0,6728	0,6285	0,6014	0,6448	0,5845	0,4892
Min	1,93	3,44	3,58	3,77	2,94	3,09	3,05	3,14	2,98	4,05	3,16
Max	5,21	8,94	11,86	13,46	11,56	12,93	11,05	11,28	10,96	10,38	9,43

VOL: voluntario      N: número de individuos      x: media      EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo      Max: valor máximo

Tabla 19. Niveles plasmáticos de 3-metilxantina (ng/ml) en la  $C_{min}$  de los distintos tiempos cinéticos, en voluntarios sanos, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas durante un período de 5 días, en combinación con placebo.

VOL	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	132,0
1	*	200	250	400	310	340	350	370	310	380	310
2	*	190	*	270	220	270	220	290	250	320	330
3	*	220	230	290	270	330	280	210	*	*	*
4	250	330	270	340	290	370	270	280	270	280	230
5	*	330	370	390	540	530	390	410	*	*	*
6	*	*	*	290	250	300	290	300	280	*	*
7	*	250	300	330	240	270	250	320	280	320	350
8	*	240	240	270	280	290	*	300	250	270	*
10	*	230	220	260	240	250	260	290	250	200	200
12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	210	210	260	230	330	270	360	280	310	260
15	*	260	*	280	290	300	220	250	220	230	200
16	*	220	270	250	350	390	340	420	270	300	280
17	*	*	*	270	200	240	*	250	250	220	*
20	*	200	220	240	270	260	230	230	240	300	270
N	1	12	10	14	14	14	12	14	12	11	9
x	250	240	258	295,7	284,3	319	280	305,7	262,5	284,5	270
EEM	n.c.	13,5	15,2	13,4	22,2	20,1	15,5	17,2	6,9	15,7	17,9
Min		190	210	240	200	240	220	210	220	200	200
Max		330	370	400	540	530	390	420	310	380	350

\* niveles no detectables n.c. = no calculado VOL: voluntario N: número de individuos  
 x: media EEM: error estándar de la media Min: valor mínimo Max: valor máximo

Tabla 20. Niveles plasmáticos de 3-metilxantina (ng/ml) en la  $C_{min}$  de los distintos tiempos cinéticos, en voluntarios sanos, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina cada 12 horas durante un período de 5 días, en combinación con mizolastina.

VOL	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	132,0
1	370	490	490	550	530	570	650	770	510	500	400
2	*	260	240	310	300	310	300	390	330	380	330
3	*	*	200	270	220	270	210	220	250	200	230
4	*	290	280	330	310	340	290	320	270	280	250
5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
6	*	240	260	260	250	260	*	290	290	300	200
7	*	*	250	370	320	370	330	300	310	350	290
8	*	*	310	300	280	310	250	260	250	250	250
10	*	230	230	250	260	260	250	290	290	320	270
12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
13	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
14	*	200	200	240	230	290	210	280	240	310	250
15	*	230	250	280	280	300	230	290	250	290	220
16	*	270	230	320	290	350	230	350	260	320	280
17	*	*	*	260	*	210	210	340	190	280	*
20	*	200	230	250	350	300	320	320	230	200	190
N	1	9	12	13	12	13	12	13	13	13	12
x	370	267,8	264	306,9	301,7	318,5	290	340	282,3	306,2	263,3
EEM	n.c.	29,5	22,3	22,8	23,4	24,0	35,0	37,7	21,4	21,6	16,7
Min		200	200	240	220	210	210	220	190	200	190
Max		490	490	550	530	570	650	770	510	500	400

\* niveles no detectables

n.c. = no calculado

VOL: voluntario

N: número de individuos

x: media

EEM: error estándar de la media

Min: valor mínimo

Max: valor máximo

Tabla 21. Niveles plasmáticos (ng/ml) de ácido 1,3-dimetilúrico en la  $C_{min}$  de los distintos tiempos cinéticos, en voluntarios sanos, tras el tratamiento con 300 mg cada 12 horas con teofilina durante un período de 5 días, en combinación con placebo.

VOL	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	132,0
1	220	580	590	580	400	460	440	380	340	300	370
2	290	530	590	920	700	860	700	830	750	880	690
3	270	380	430	450	400	530	510	660	540	780	390
4	*	360	350	380	320	340	280	270	340	410	410
5	350	580	860	810	830	850	870	830	810	610	710
6	300	510	600	660	610	510	440	480	530	290	490
7	290	580	640	550	480	550	540	660	550	620	560
8	260	520	530	600	500	860	410	760	660	530	660
10	400	510	520	620	530	510	590	550	580	520	530
12	*	*	450	590	380	560	450	560	510	470	730
13	320	380	460	540	570	600	680	560	610	590	500
14	*	260	230	360	310	360	350	360	340	310	310
15	250	480	390	430	580	460	380	340	370	370	410
16	210	380	340	440	480	450	420	450	310	400	430
17	240	540	510	550	480	680	410	600	500	690	350
20	390	570	590	600	660	570	570	570	560	620	730
N	13	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16
x	291,5	477,3	505,0	567,5	514,4	571,9	502,5	553,8	518,8	524,4	516,9
EEM	16,7	25,8	36,9	36,8	35,3	41,1	37,7	42,3	37,4	43,6	36,5
Min	210	260	230	360	310	340	280	270	310	290	310
Max	400	580	860	920	830	860	870	830	810	880	730

VOL: voluntario  
Min: valor mínimo

N: número de individuos  
Max: valor máximo

x: media  
\* niveles no detectables

EEM: error estándar de la media

Tabla 22. Niveles plasmáticos (ng/ml) de ácido 1,3-dimetilúrico en la  $C_{min}$  de los distintos tiempos cinéticos, en voluntarios sanos, tras el tratamiento con 300 mg cada 12 horas con teofilina durante un período de 5 días, en combinación con mizolastina.

VOL	12,0	24,0	36,0	48,0	60,0	72,0	84,0	96,0	108,0	120,0	132,0
1	500	580	450	670	620	610	720	950	690	800	780
2	310	420	540	710	630	660	610	620	540	500	490
3	*	360	410	830	650	720	620	530	450	670	640
4	*	270	340	350	350	340	340	310	400	390	390
5	380	600	750	810	900	1000	900	820	850	750	870
6	280	320	400	460	450	420	440	370	530	540	730
7	350	510	500	670	670	680	540	650	690	740	730
8	*	570	540	640	770	710	500	630	570	590	420
10	320	500	560	520	520	500	540	610	570	500	560
12	450	660	720	630	820	780	1000	1020	890	850	870
13	290	450	440	520	520	560	480	570	480	530	520
14	*	230	260	340	300	330	250	300	300	420	210
15	*	*	390	450	480	420	380	440	410	480	390
16	210	370	370	360	400	390	300	410	360	430	400
17	290	520	350	530	420	450	620	480	510	450	520
20	670	520	620	650	650	590	580	670	580	580	590
N	11	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16
x	368,2	458,7	477,5	571,3	571,9	572,5	551,3	586,3	551,3	576,3	569,4
EEM	38,9	32,8	34,3	38,6	42,8	45,7	50,6	52,5	41,0	36	47,3
Min	210	230	260	340	300	330	250	300	300	390	210
Max	670	660	750	830	900	1000	1000	1020	890	850	870

VOL: voluntario

N: número de individuos

x: media

EEM: error estándar de la media

Min: valor mínimo

Max: valor máximo

\* niveles no detectables

Tabla 23. Los niveles plasmáticos medios de  $C_{min}$  (ng/ml) de mizolastina ( $\pm$  E.E.M.) en voluntarios sanos (n=16) en tratamiento con mizolastina (10 mg diarios, durante 2 semanas) en combinación con teofilina (300 mg cada 12 horas, durante 5 días).

DÍA	TRATAMIENTO		VALOR P*
	MIZOLASTINA	MIZOLASTINA+TEOFILINA	
5	13,5 $\pm$ 1,0	-----	-----
10	14,3 $\pm$ 2,1	-----	N.S.
12	-----	11,7 $\pm$ 1,1	N.S.
14	-----	13,3 $\pm$ 1,2	N.S.
15	-----	12,4 $\pm$ 1,3	N.S.

P\*: La comparación se establece entre la concentración de mizolastina del día 5 (mizolastina sola) frente a los otros días (mizolastina y teofilina).

Tabla 24. Niveles plasmáticos de mizolastina (ng/ml) en voluntarios tratados con mizolastina (10 mg/día) o placebo durante 2 períodos de 2 semanas, en combinación con teofilina (300 mg/12 horas).

VOL	PERÍODO 1							PERÍODO 2						
	D1	D5	D10	D12	D14	D15	D1	D5	D10	D12	D14	D15		
1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
2	*	13.2	11.5	13.0	11.9	16.7	*	21.0	38.7	17.5	14.3	13.3		
3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
4	*	9.6	8.4	8.4	9.4	14.2	*	11.1	10.1	7.3	7.8	7.8		
5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
6	*	8.2	6.1	6.9	17.6	8.3	*	15.4	16.9	13.9	18.6	18.9		
7	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
8	*	*	*	*	*	*	*	9.9	15.2	18.7	14.4	13.3		
10	*	18.7	28.7	13.8	17.3	11.8	*	11.6	7.8	7.4	7.3	8.6		
12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
13	*	13.0	11.5	6.1	10.4	8.5	*	19.0	14.2	14.2	18.0	14.1		
14	*	16.9	16.0	18.1	21.5	26.0	*	*	*	*	*	*		
15	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
16	*	8.6	7.0	8.6	8.4	10.2	*	16.2	12.9	12.8	18.7	10.1		
17	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
20	*	15.7	15.3	14.8	10.6	12.5	*	7.4	9.2	6.0	6.8	3.8		
N		8	8	8	8	8		8	8	8	8	8		
x		13	13,0	11,2	13,4	13,5		13,9	15,6	12,2	13,2	11,2		
EEM		1,4	2,6	1,5	1,7	2,0		1,7	3,5	1,7	1,8	1,6		
Min		8,2	6,1	6,1	8,4	8,3		7,4	7,8	6,0	6,8	3,8		
Max		18,7	28,7	18,1	21,5	26,0		21,0	38,7	18,7	18,7	18,9		

VOL: voluntario      N: número de individuos      x: media      EEM: error estándar de la media  
 Min: valor mínimo      Max: valor máximo      \* niveles no detectables

Tabla 25. Reacciones adversas I. Período de tratamiento con teofilina y mizolastina.

VOLUNTARIO	FECHA	DESCRIPCIÓN	SEVERIDAD <sup>1</sup>	DURACIÓN	RELACIÓN <sup>2</sup>	DEMORA <sup>3</sup>
2	28/3/93	cefalea	1	5 h.	1	11 h.
		nerviosismo	1	5 h.	1	2 h. 30 m.
5	26/4/93	insomnio	1	1 h. 30 m.	1	4 h.
7	4/6/93	cefalea	2	11 h.	1	1 h.
8	8/6/93	meteorismo	1	30 m.	1	1 h.
12	7/6/93	cefalea	2	12 h.	1	5 h. 30 m.
	8/6/93	cefalea	1	4 h.	1	7 h.
14	17/5/93	pirosis	2	20 m.	1	7 h.
15	15/6/93	dispepsia	1	2 h.	1	3 h.
17	17/6/93	cefalea	2	17 h. 30 m.	1	-
20	12/6/93	somnolencia	2	96 h.	1	5 h.

<sup>1</sup> Severidad: 1: ligera. 2: moderada.

<sup>2</sup> Relación: 1: con el tratamiento en estudio, no excluida. 2: con otra medicación. 3: con otra patología.

<sup>3</sup> Demora de aparición tras la última toma.

h.= hora      m.= minuto



Tabla 26. Reacciones adversas II. Período de tratamiento con teofilina y placebo.

VOLUNTARIO	FECHA	DESCRIPCIÓN	SEVERIDAD <sup>1</sup>	DURACIÓN	RELACIÓN <sup>2</sup>	DEMORA <sup>3</sup>
2	25/4/93	náuseas	2	30 m.	1	3 h. 30 m.
3	28/3/93	nerviosismo	1	4 h.	1	2 h.
	29/3/93	cefalea	1	5 h.	1	10 h. 30 m.
6	30/5/93	malestar <sup>4</sup>	1	2 h.	1	4 h. 30 m.
7	23/4/93	dispepsia	1	30 m.	1	1 h.
	3/5/93	dispepsia	1	2 h. 15 m.	1	2 h.
12	10/5/93	dispepsia	1	44 h.	1	3 h.
13	17/6/93	odontalgia	3	3 h. 30 m.	3	3 h. 30 m.
14	13/6/93	dispepsia	2	1 h. 30 m.	1	1 h. 30 m.
	14/6/93	dispepsia	2	7 h.	1	9 h.
	16/6/93	dispepsia	1	1 h.	1	3 h. 15 m.
15	17/5/93	cefalea	2	5 h.	1	11 h.
	18/5/93	vómito	2	-	1	6 h. 30 m.
16	16/6/93	malestar <sup>4</sup>	1	8 h.	1	45 m.

<sup>1</sup> Severidad: 1: ligera. 2: moderada. 3: severa.

<sup>2</sup> Relación: 1: con el tratamiento en estudio, no excluida. 2: con otra medicación. 3: con otras patologías.

<sup>3</sup> Demora: de aparición tras la última toma.

<sup>4</sup> Malestar = molestias abdominales.

h. = hora

m. = minuto

Tabla 27. Comparación estadística de los valores de  $t_{1/2a}$  (horas) de teofilina observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		3,090 [no significativo]	
Sujetos	15		1,868 [no significativo]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	1,512	0,419	0,105
2	16	1,769	0,558	0,140

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 28. Comparación estadística de los valores de  $t_{max}$  (horas) de teofilina observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

$t_{max}$ : PRUEBA DE FRIEDMAN					
Tratamiento	N	Media	DE	EEM	RM
1	16	3,469	1,147	0,287	1,59
2	16	3,313	2,016	0,504	1,41
$\chi^2 = 0,563$ (1 gl) [no significativo]					

N: tamaño de la muestra.  
 DE: desviación estándar.  
 EEM: error estándar de la media.  
 RM: rango medio.  
 gl: grados de libertad.

Tabla 29. Comparación estadística de los valores de  $C_{\max}$  (mg/l) de teofilina observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,397 [no significativo]	
Sujetos	15		8,895 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	8,880625	2,436688	0,609172
2	16	9,3525	2,584298	0,646074

gl: grados de libertad.  
 F: cociente F.  
 N: tamaño de la muestra.  
 DE: desviación estándar.  
 EEM: error estándar de la media.

Tabla 30. Comparación estadística de los valores de  $t_{1/2B}$  (horas) de teofilina observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,002 [no significativo]	
Sujetos	15		10,229 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	8,756	2,711	0,678
2	16	8,738	2,471	0,618

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 31. Comparación estadística de los valores de  $AUC_{0-12}$  (mg.h/l) de teofilina, con transformación logarítmica, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		6,572 [p<0,05]	
Sujetos	15		16,595 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	1,919	0,128	0,032
2	16	1,957	0,119	0,030

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 32. Comparación estadística de los valores de  $AUC_{0-24}$  (mg.h/l) de teofilina, con transformación logarítmica, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		8,053 [p<0,05]	
Sujetos	15		19,356 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	2,090	0,145	0,036
2	16	2,134	0,132	0,033

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 33. Comparación estadística de los valores de  $C_{max}$  (mg/l) de 3-metilxantina (M1), observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y teofilina con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		2,280 [no significativo]	
Sujetos	10		12,424 [p<0,001]	
Residual	10			
Total	21			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	11	0,314545	0,081653	0,024619
2	11	0,336364	0,093517	0,028196

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.



Tabla 34. Comparación estadística de los valores de  $AUC_{0-12}$  (mg.h/l) de 3-metilxantina (M1), con transformación logarítmica, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y teofilina con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,508 [no significativo]	
Sujetos	8		3,390 [no significativo]	
Residual	8			
Total	17			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	9	3,529	0,072	0,024
2	9	3,550	0,104	0,035

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 35. Comparación estadística de los valores de  $C_{\max}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico (M2), observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y teofilina con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,273 [no significativo]	
Sujetos	15		2,036 [no significativo]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,712	0,182	0,046
2	16	0,738	0,150	0,037

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 36. Comparación estadística de los valores de  $AUC_{0-12}$  (mg.h/l) de 1,3-dimetilúrico (M2), con transformación logarítmica, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y teofilina con mizolastina (Tratamiento 2) en el último día de tratamiento.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		10,877 [p<0,01]	
Sujetos	13		1,716 [no significativo]	
Residual	13			
Total	27			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	14	0,694	0,184	0,049
2	14	0,863	0,126	0,034

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 37. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de teofilina a las 12 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,548 [no significativo]	
Sujetos	15		4,609 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	3,84375	0,999465	0,249866
2	16	3,6875	0,999249	0,249812

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 38. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 24 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,363 [no significativo]	
Sujetos	15		7,329 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	5,97625	1,568834	0,392208
2	16	5,816875	1,483741	0,370935

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 39. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 36 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,347 [no significativo]	
Sujetos	15		8,747 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	6,448125	1,923787	0,480947
2	16	6,646875	2,275649	0,568912

gl: grados de libertad.  
 F: cociente F.  
 N: tamaño de la muestra.  
 DE: desviación estándar.  
 EEM: error estándar de la media.

Tabla 40. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 48 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		3,341 [no significativo]	
Sujetos	15		8,237 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	6,381250	2,181439	0,545360
2	16	7,134375	2,790617	0,697654

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 41. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de teofilina a las 60 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl	F		
Tratamiento	1	1,782 [no significativo]		
Sujetos	15	10,475 [p<0,001]		
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	6,441250	2,168536	0,542134
2	16	6,916875	2,635968	0,658992

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.



Tabla 42. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 72 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,344 [no significativo]	
Sujetos	15		18,662 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	6,320	2,416361	0,604090
2	16	6,654375	2,691055	0,672764

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 43. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 84 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,498 [no significativo]	
Sujetos	15		9,052 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	6,115	2,167772	0,541943
2	16	6,568125	2,514127	0,628532

gl: grados de libertad.  
 F: cociente F.  
 N: tamaño de la muestra.  
 DE: desviación estándar.  
 EEM: error estándar de la media.

Tabla 44. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 96 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		8,777 [p<0,01]	
Sujetos	15		16,446 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	6,021875	2,240593	0,560148
2	16	6,846250	2,405454	0,601363

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 45. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de teofilina a las 108 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		6,077 [p<0,05]	
Sujetos	15		10,827 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	5,955625	2,178605	0,544651
2	16	6,811250	2,579312	0,644828

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 46. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de teofilina a las 120 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		7,269 [p<0,05]	
Sujetos	15		16,066 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	5,911875	2,384786	0,596196
2	16	6,6825	2,338146	0,584537

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 47. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de teofilina a las 132 horas, observados tras su coadministración con placebo (Tratamiento 1) y con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		4,334 [no significativo]	
Sujetos	15		8,896 [p<0,001]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	5,154375	2,105532	0,526383
2	16	5,826875	1,956670	0,489167

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 48. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 24 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,184 [no significativo]	
Sujetos	7		0,906 [no significativo]	
Residual	7			
Total	15			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	8	0,230	0,045981	0,016257
2	8	0,27125	0,094027	0,033244

gl: grados de libertad.  
 F: cociente F.  
 N: tamaño de la muestra.  
 DE: desviación estándar.  
 EEM: error estándar de la media.

Tabla 49. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 36 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,622 [no significativo]	
Sujetos	8		1,289 [no significativo]	
Residual	8			
Total	17			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	9	0,245556	0,029627	0,009876
2	9	0,268889	0,0902	0,0030067

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.



Tabla 50. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 48 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl	F		
Tratamiento	1	1,823 [no significativo]		
Sujetos	12	6,175 [p<0,01]		
Residual	12			
Total	25			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	13	0,288462	0,044130	0,012239
2	13	0,306923	0,082299	0,022826

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 51. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 60 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		2,116 [no significativo]	
Sujetos	11		1,793 [no significativo]	
Residual	11			
Total	23			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	12	0,27	0,037173	0,010731
2	12	0,301667	0,080998	0,023382

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 52. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 72 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,501 [no significativo]	
Sujetos	12		2,143 [no significativo]	
Residual	12			
Total	25			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	13	0,303077	0,046437	0,012879
2	13	0,318462	0,086588	0,024015

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 53. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 84 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,809 [no significativo]	
Sujetos	9		1,819 [no significativo]	
Residual	9			
Total	19			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	10	0,269	0,045326	0,014333
2	10	0,302	0,130111	0,041145

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 54. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 96 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,637 [no significativo]	
Sujetos	12		2,026 [no significativo]	
Residual	12			
Total	25			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	13	0,305385	0,055919	0,015509
2	13	0,332308	0,138754	0,038483

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 55. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 108 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,358 [no significativo]	
Sujetos	11		2,125 [no significativo]	
Residual	11			
Total	23			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	12	0,2625	0,023789	0,006867
2	12	0,285	0,08017	0,023143

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 56. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 120 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl	F		
Tratamiento	1	2,773 [no significativo]		
Sujetos	10	3,359 [p<0,05]		
Residual	10			
Total	21			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	11	0,284545	0,052223	0,015746
2	11	0,316364	0,077624	0,023404

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 57. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 3-metilxantina a las 132 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl	F		
Tratamiento	1	0,094 [no significativo]		
Sujetos	8	3,540 [p<0,05]		
Residual	8			
Total	17			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	9	0,27	0,053852	0,017951
2	9	0,275556	0,061667	0,020556

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.



Tabla 58. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 12 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,423 [no significativo]	
Sujetos	9		1,677 [no significativo]	
Residual	9			
Total	19			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	10	0,301	0,066072	0,020894
2	10	0,350	0,134990	0,042687

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 59. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 24 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,306 [no significativo]	
Sujetos	14		2,059 [no significativo]	
Residual	14			
Total	29			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	15	0,477333	0,100105	0,025847
2	15	0,458667	0,126991	0,032789

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 60. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 36 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,978 [no significativo]	
Sujetos	15		5,571 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,505	0,147558	0,036889
2	16	0,4775	0,137332	0,034333

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 61. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 48 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,012 [no significativo]	
Sujetos	15		3,967 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,5675	0,147354	0,036839
2	16	0,57125	0,154526	0,036632

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 62. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 60 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,891 [no significativo]	
Sujetos	15		2,527 [p<0,05]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,514375	0,141326	0,035331
2	16	0,571875	0,171356	0,042839

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 63. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 72 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0 [no significativo]	
Sujetos	15		5,508 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,571875	0,164204	0,041051
2	16	0,5725	0,182665	0,045666

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 64. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 84 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,172 [no significativo]	
Sujetos	15		2,923 [p<0,05]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,5025	0,150886	0,037722
2	16	0,55125	0,202217	0,050554

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 65. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 96 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,387 [no significativo]	
Sujetos	15		2,337 [no significativo]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,553750	0,169386	0,042347
2	16	0,586250	0,210075	0,052519

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.



Tabla 66. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 108 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,708 [no significativo]	
Sujetos	15		3,129 [p<0,05]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,51875	0,149572	0,037393
2	16	0,55125	0,164149	0,041037

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 67. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 120 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		0,927 [no significativo]	
Sujetos	15		1,204 [no significativo]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,524375	0,174317	0,043579
2	16	0,57625	0,144170	0,036043

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 68. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (mg/l) de 1,3-dimetilúrico a las 132 horas, observados tras la coadministración de teofilina con placebo (Tratamiento 1) y de teofilina con mizolastina (Tratamiento 2).

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Tratamiento	1		1,386 [no significativo]	
Sujetos	15		2,596 [ $p < 0,05$ ]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
TRATAMIENTO	N	Media	DE	EEM
1	16	0,516875	0,146138	0,036534
2	16	0,569375	0,189366	0,047342

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 69. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (ng/ml) de mizolastina sola, los Días 5 y 10.

ANOVA				
FUENTE	gl		F	
Día	1		0,369 [no significativo]	
Sujetos	15		4,380 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
DÍA	N	Media	DE	EEM
5	16	0,013469	0,004227	0,001057
10	16	0,014344	0,008458	0,002114

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 70. Comparación estadística de los valores de  $C_{\min}$  (ng/ml) de mizolastina, tras la administración de mizolastina sola (Día 5) y mizolastina con teofilina (Día 12).

ANOVA				
FUENTE	gl			
Día	1		3,897 [no significativo]	
Sujetos	15		4,989 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
DÍA	N	Media	DE	EEM
5	16	0,013469	0,004227	0,001057
12	16	0,011719	0,004449	0,001112

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 71. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (ng/ml) de mizolastina, tras la administración de mizolastina sola (Día 5) y mizolastina con teofilina (Día 14).

ANOVA				
FUENTE	gl			
Día	1		0,023 [no significativo]	
Sujetos	15		3,780 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
DÍA	N	Media	DE	EEM
5	16	0,013469	0,004227	0,001057
14	16	0,013313	0,004821	0,001205

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

Tabla 72. Comparación estadística de los valores de  $C_{min}$  (ng/ml) de mizolastina, tras la administración de mizolastina sola (Día 5) y mizolastina con teofilina (Día 15).

ANOVA				
FUENTE	gl			
Día	1		0,799 [no significativo]	
Sujetos	15		2,793 [p<0,01]	
Residual	15			
Total	31			
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				
DÍA	N	Media	DE	EEM
5	16	0,013469	0,004227	0,001057
15	16	0,012381	0,0052	0,0013

gl: grados de libertad.

F: cociente F.

N: tamaño de la muestra.

DE: desviación estándar.

EEM: error estándar de la media.

8.2. Anexo 2



**Figura 1.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas medias ( $\pm$  EEM) de teofilina en los 16 voluntarios sanos tras la última dosis de la misma, que fueron tratados concomitantemente con teofilina (300 mg/12 horas, durante 5 días) y mizolastina (M) o placebo (P).

**Figura 2.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas medias ( $\pm$  EEM) de 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en los 16 voluntarios sanos tras la última dosis de teofilina, que fueron tratados concomitantemente con teofilina (300 mg/12 horas, durante 5 días) y mizolastina (M) o placebo (P).

**Figura 3.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática media ( $\pm$  EEM) de la teofilina, en 16 voluntarios sanos tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 4.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática media ( $\pm$  EEM) de la 3-metilxantina (M1) y del ácido 1,3-dimetilúrico en 16 voluntarios sanos tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 5.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 1, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 6.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 2, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 7.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 3, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 8.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 4, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 9.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 5, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 10.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 6, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 11.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 7, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 12.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 8, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 13.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 10, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 14.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 12, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 15.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 13, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 16.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 14, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 17.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 15, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 18.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 16, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 19.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 17, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 20.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2), en el voluntario nº 20, en el último día de tratamiento (última dosis), y que previamente había sido tratado con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 21.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 1, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 22.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 2, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 23.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 3, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 24.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 4, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 25.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 5, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 26.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 6, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 27.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 7, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 28.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 8, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 29.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 10, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 30.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 12, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 31.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 13, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 32.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 14, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 33.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 15, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

---

**Figura 34.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 16, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 35.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 17, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

**Figura 36.** Curso temporal de la  $C_{\min}$  plasmática de teofilina (Teo), 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2) en el voluntario nº 20, tras el tratamiento con 300 mg de teofilina dos veces al día, en combinación con mizolastina o placebo, durante un período de 5 días.

# Concentraciones Plasmáticas Medias Teofilina

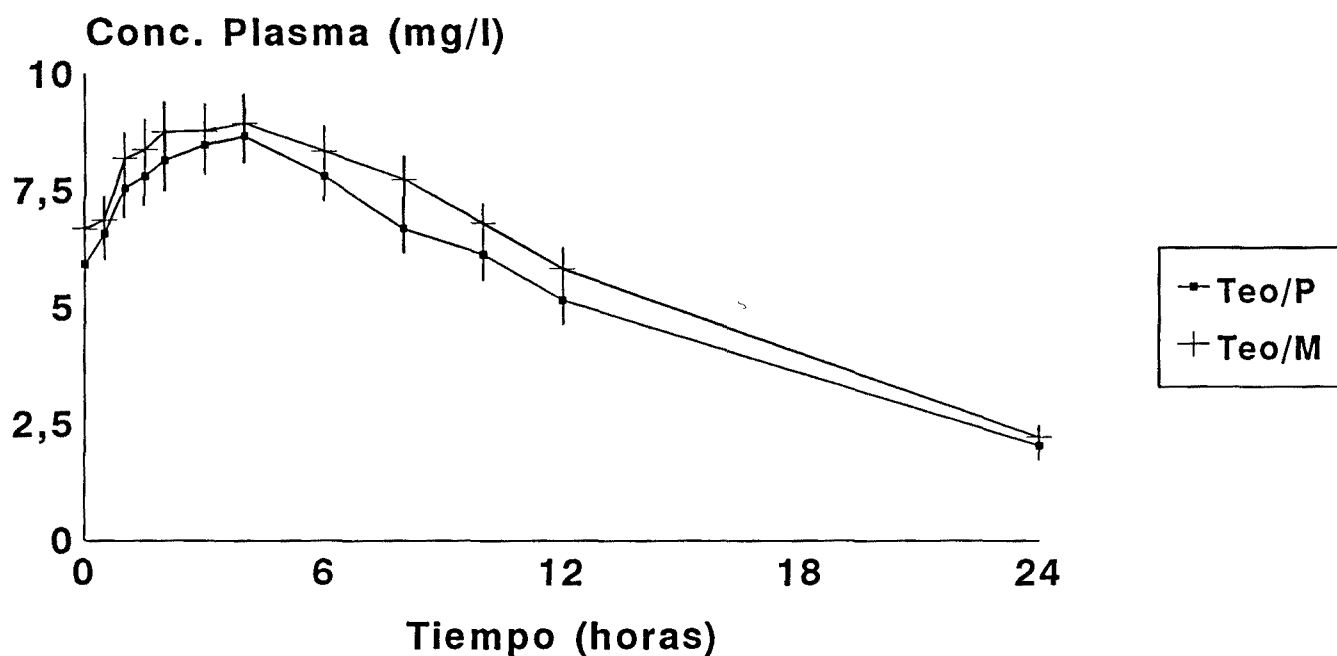


Figura 1

# Concentraciones Plasmáticas Medias 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2)

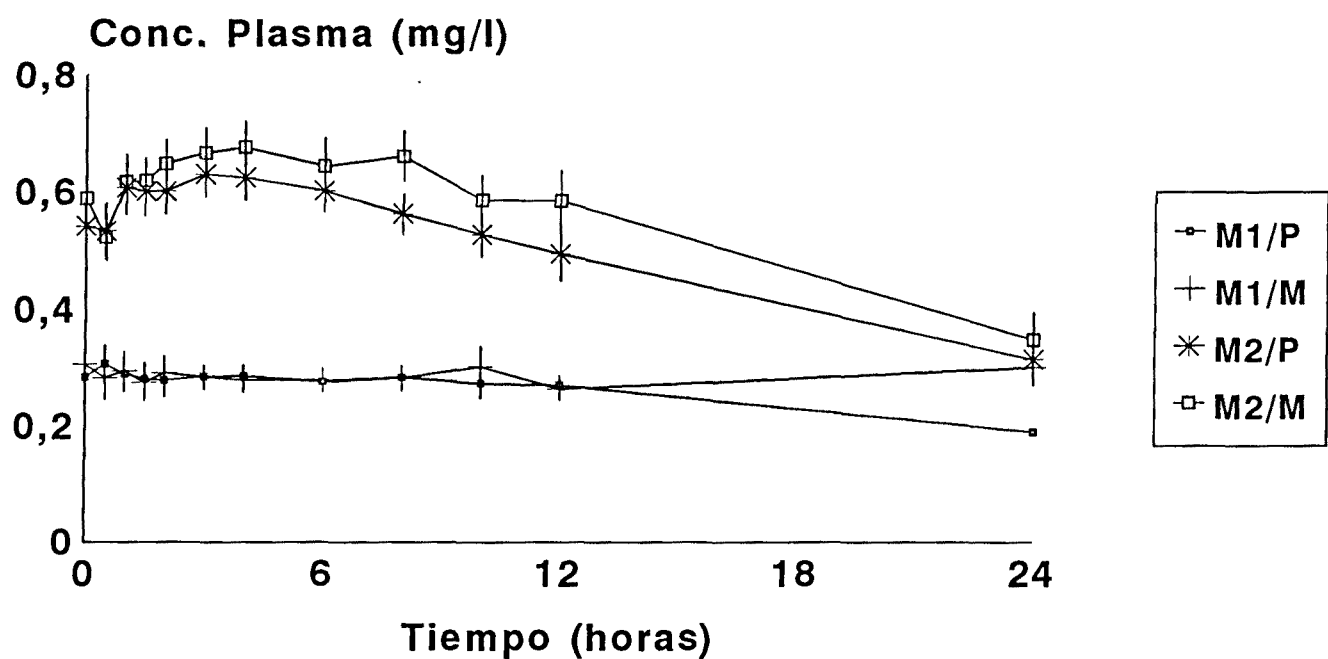


Figura 2

# C min Medias

## Teofilina

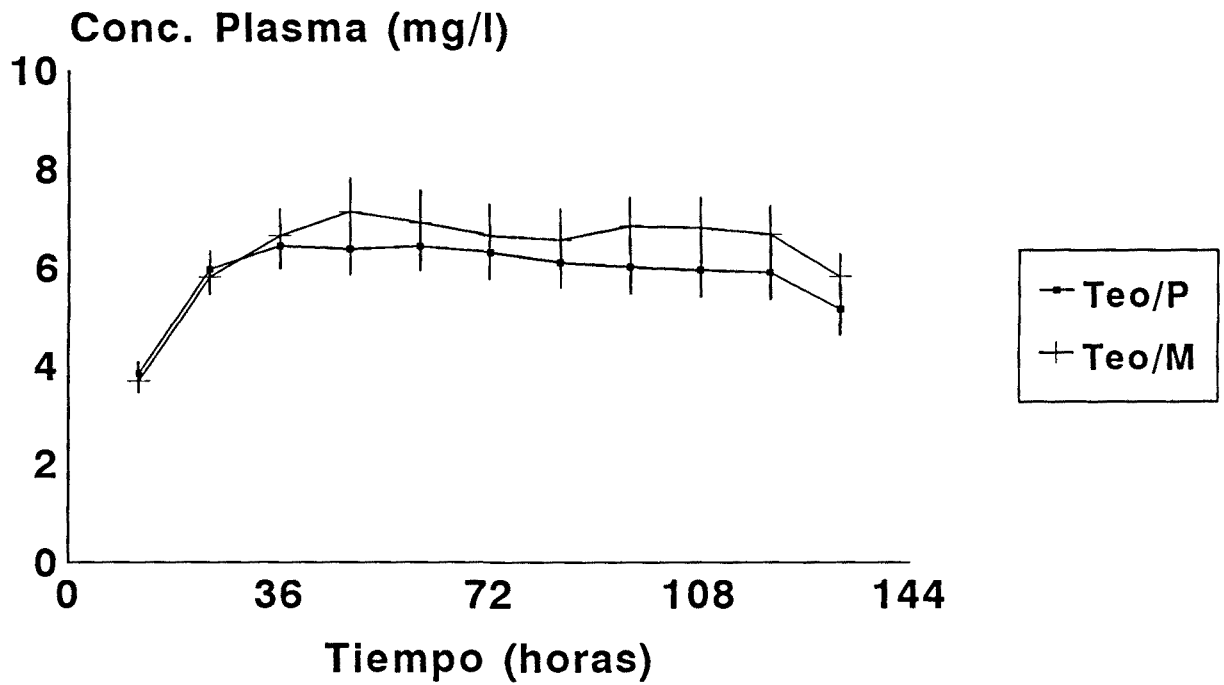


Figura 3

# C min Medias

## 3-metilxantina (M1) y ácido 1,3-dimetilúrico (M2)

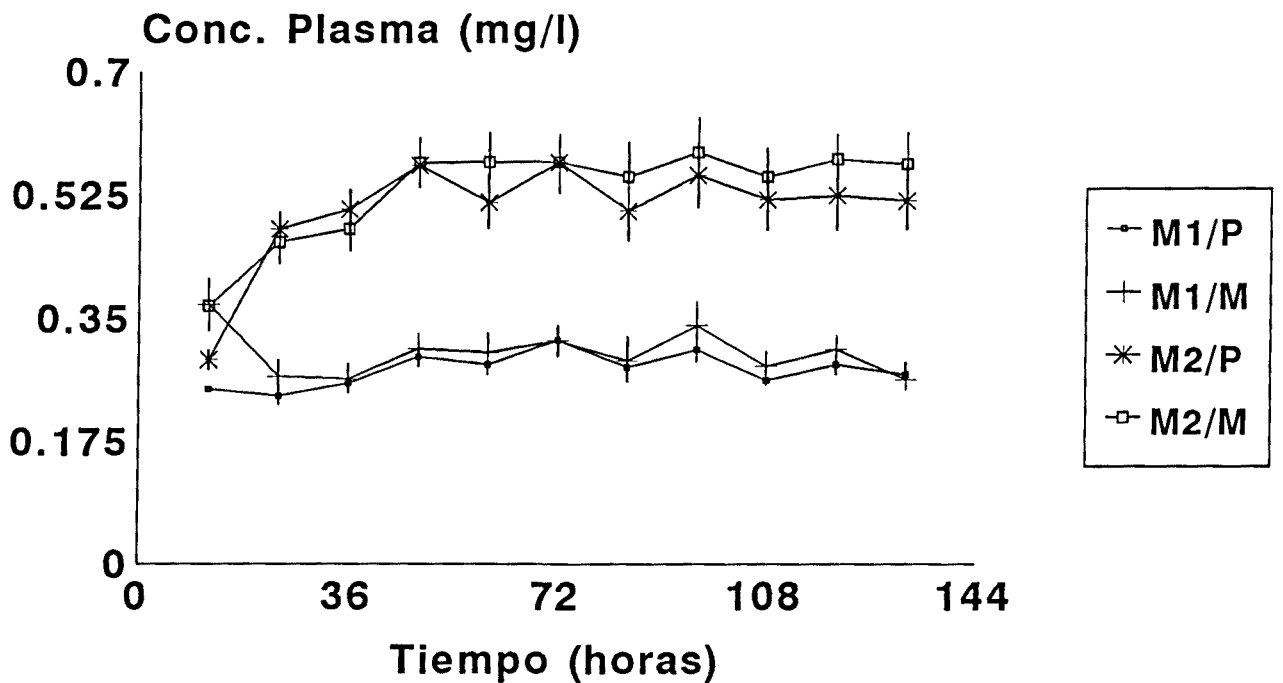


Figura 4

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

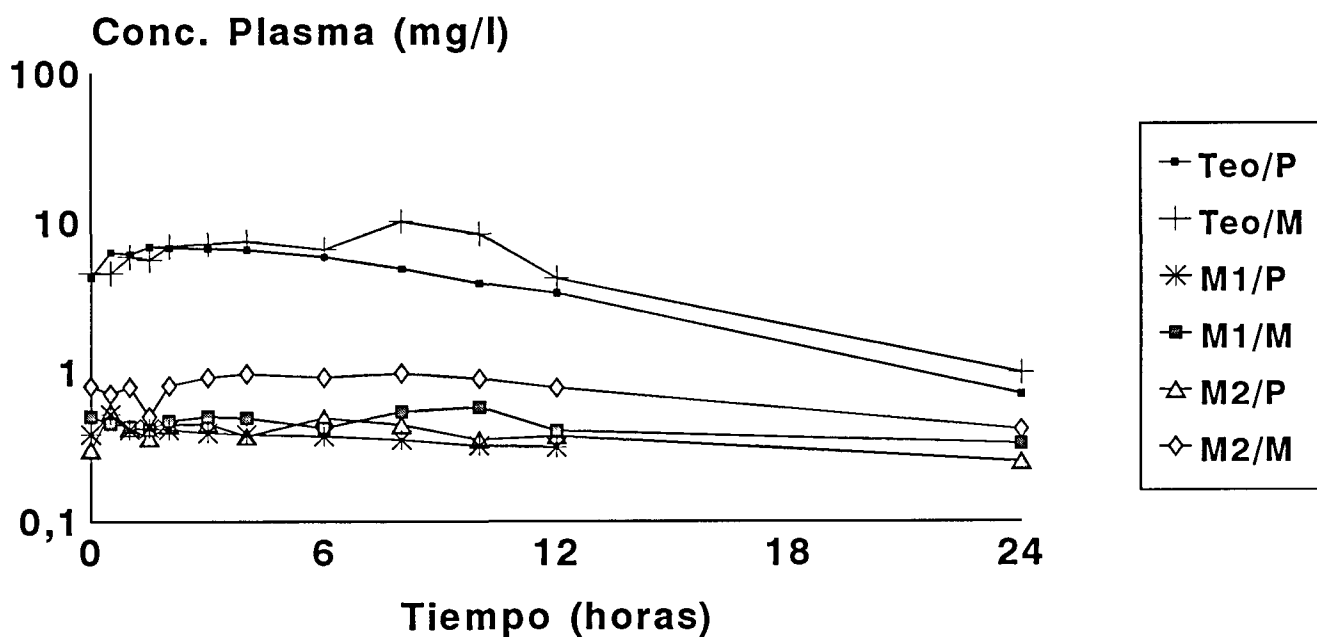


Figura 5

Voluntario 1

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

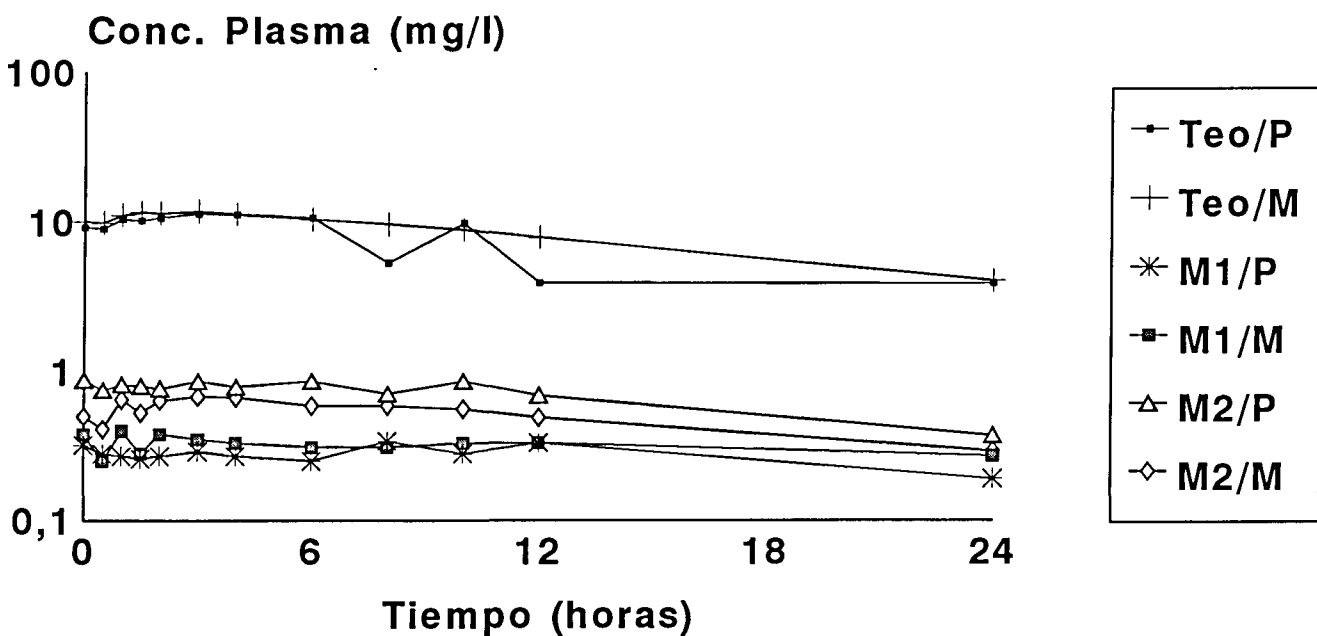


Figura 6

Voluntario 2



# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

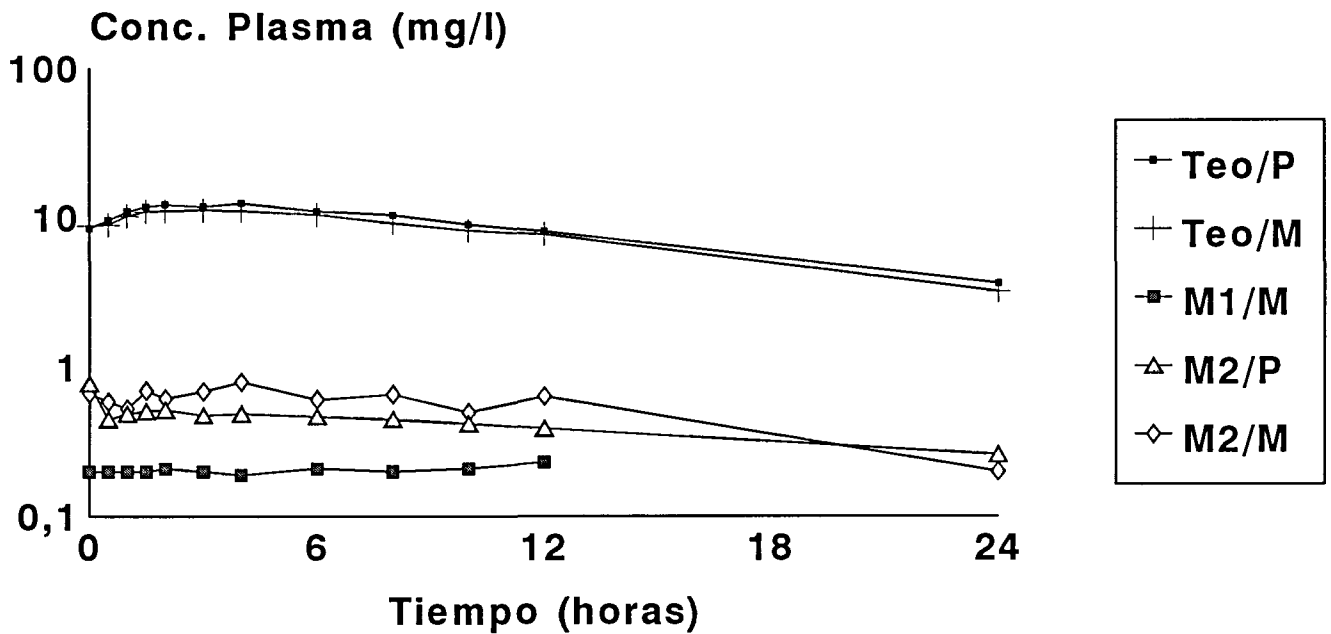


Figura 7

Voluntario 3

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

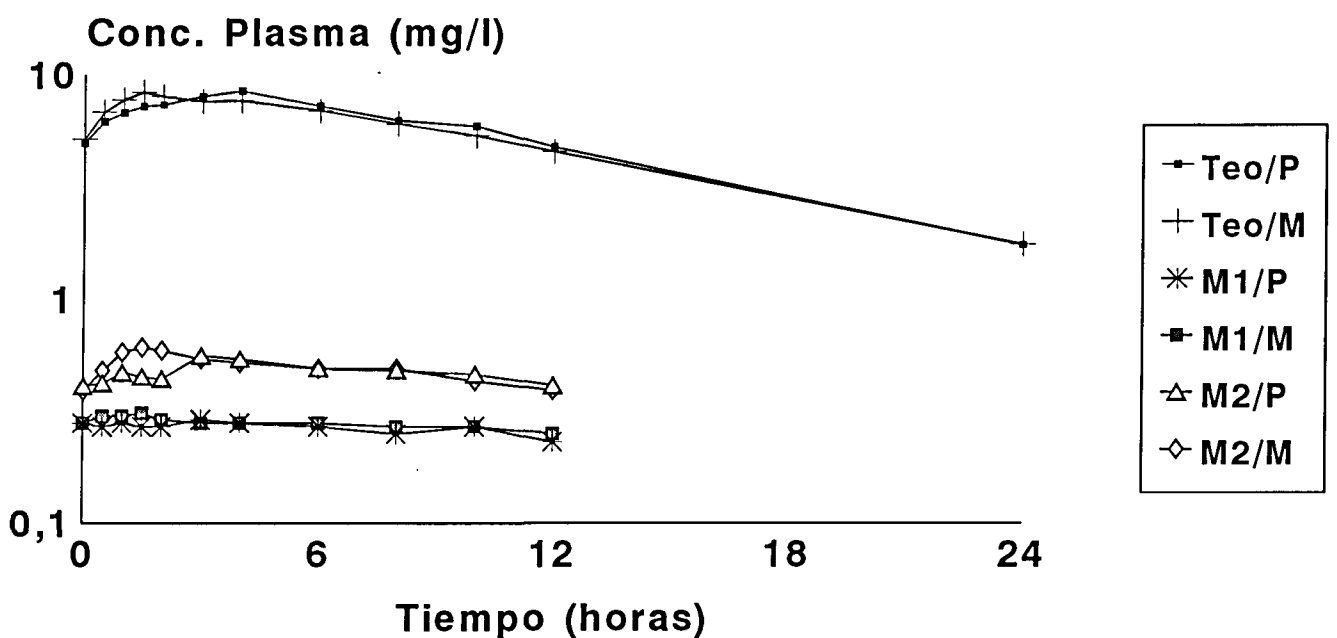


Figura 8

Voluntario 4

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

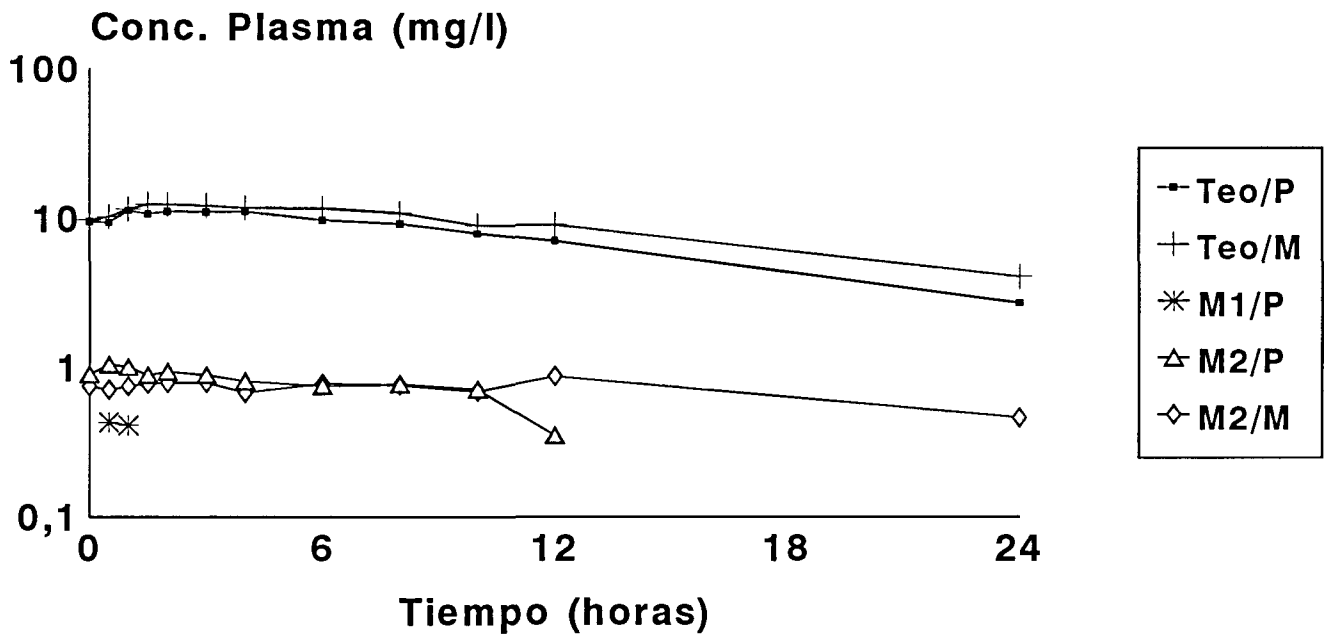


Figura 9

Voluntario 5

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

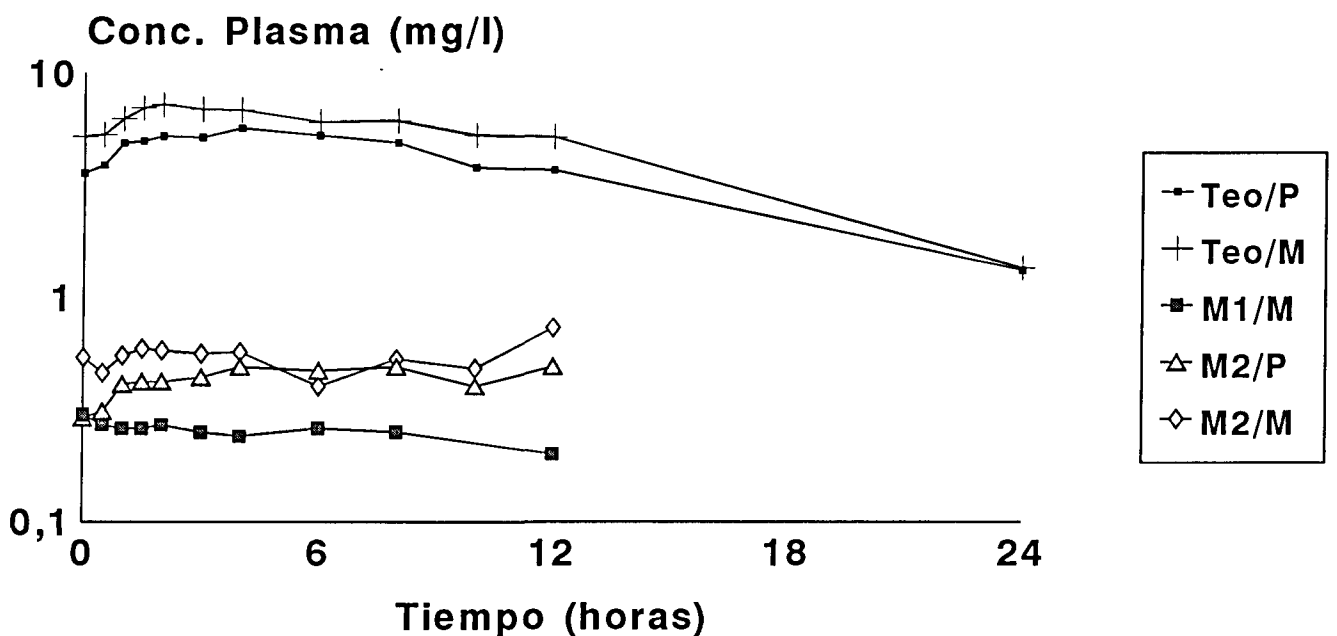


Figura 10

Voluntario 6

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

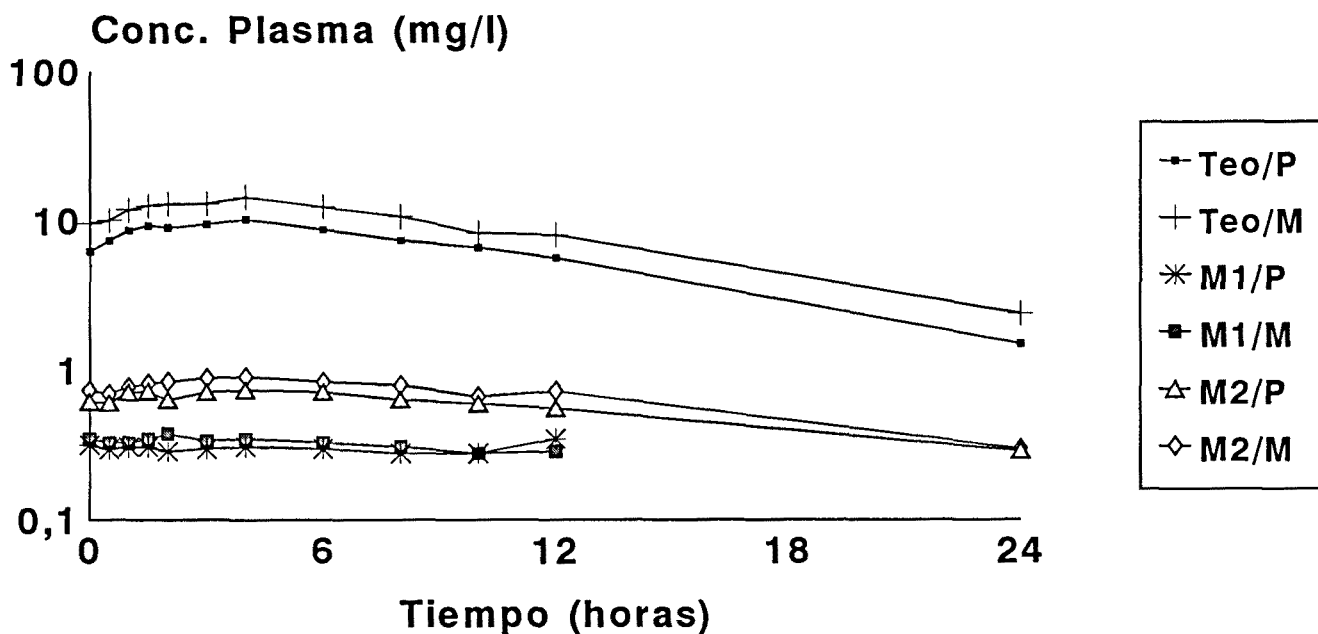


Figura 11

Voluntario 7

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

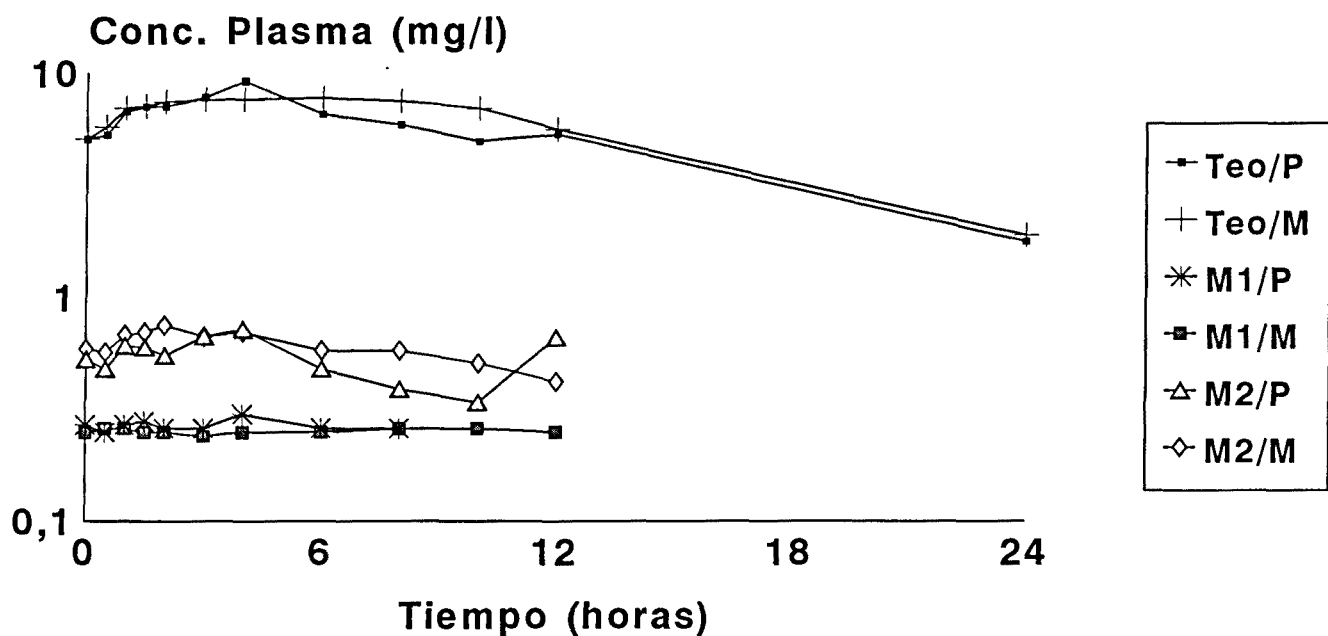


Figura 12

Voluntario 8

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

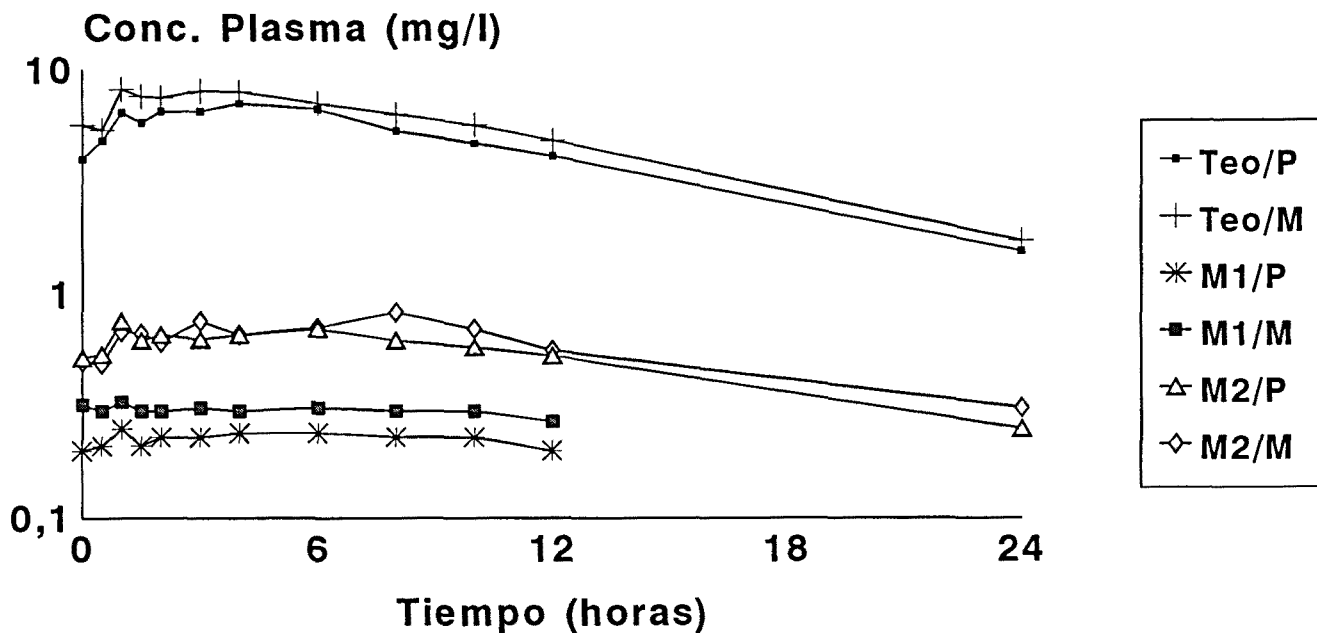


Figura 13

Voluntario 10

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

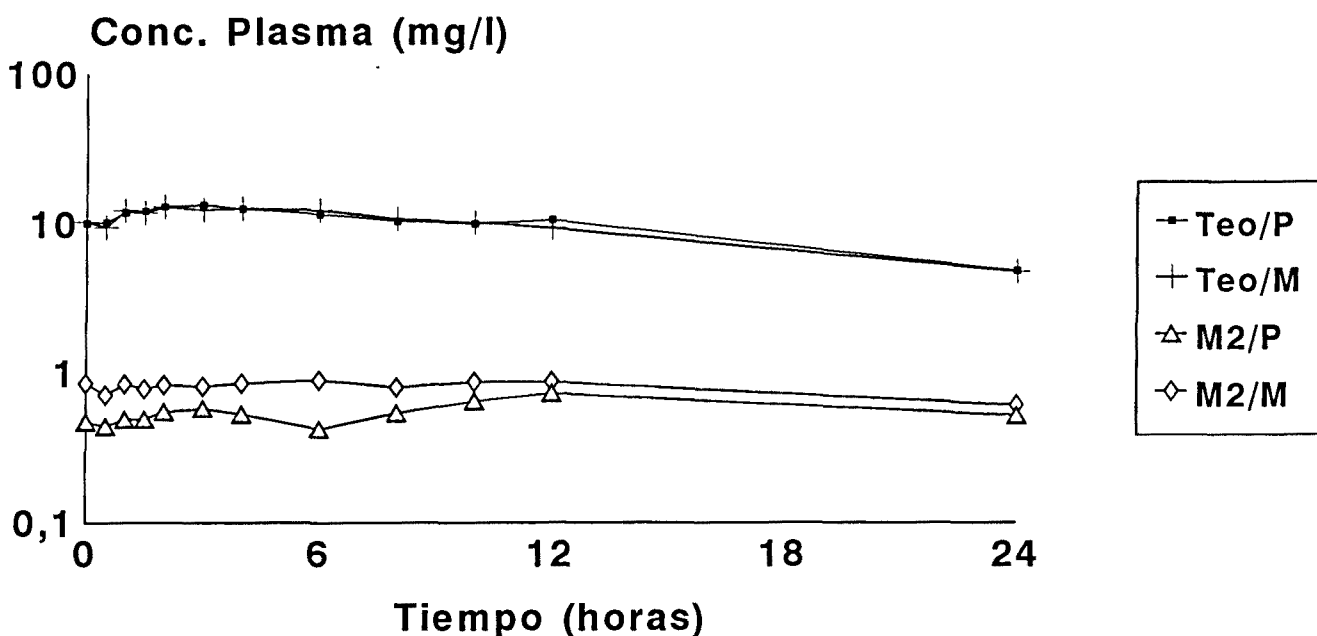


Figura 14

Voluntario 12

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

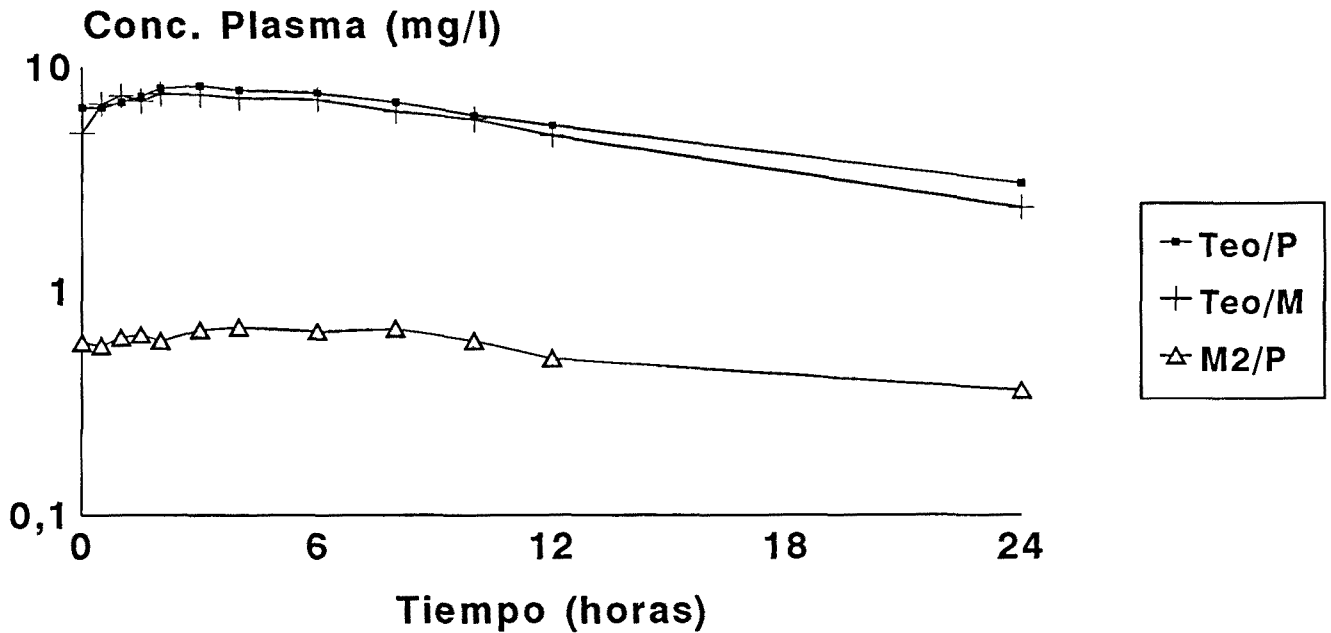


Figura 15

Voluntario 13

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

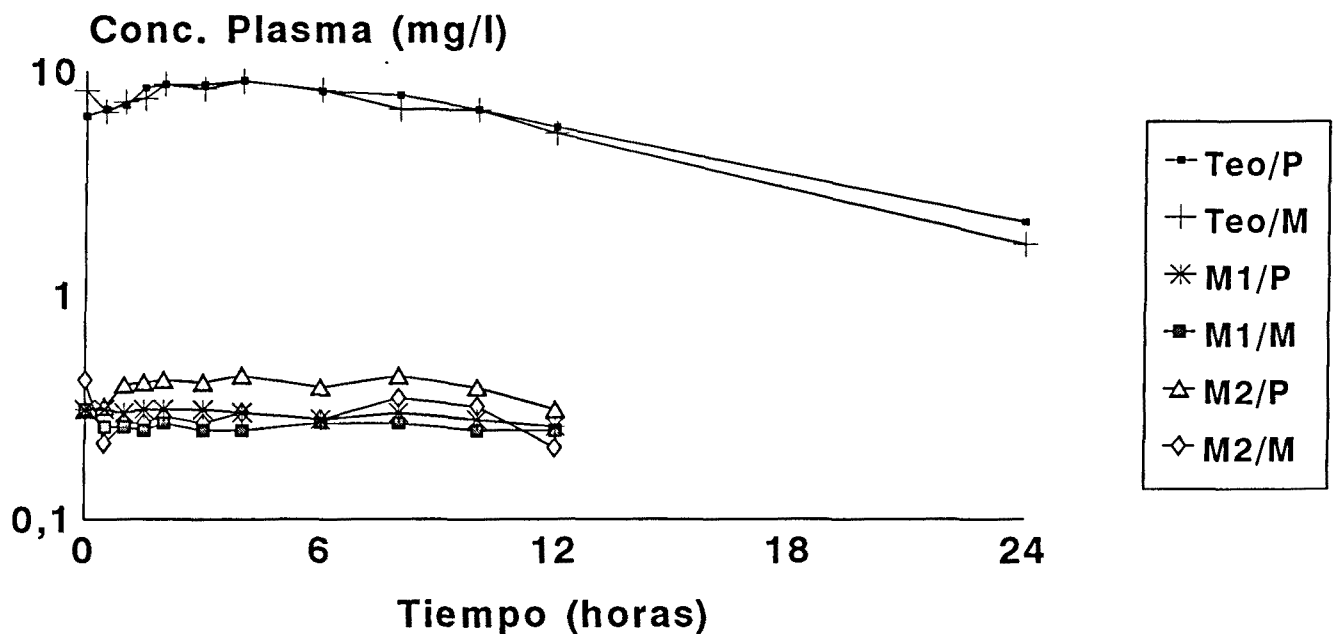


Figura 16

Voluntario 14

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

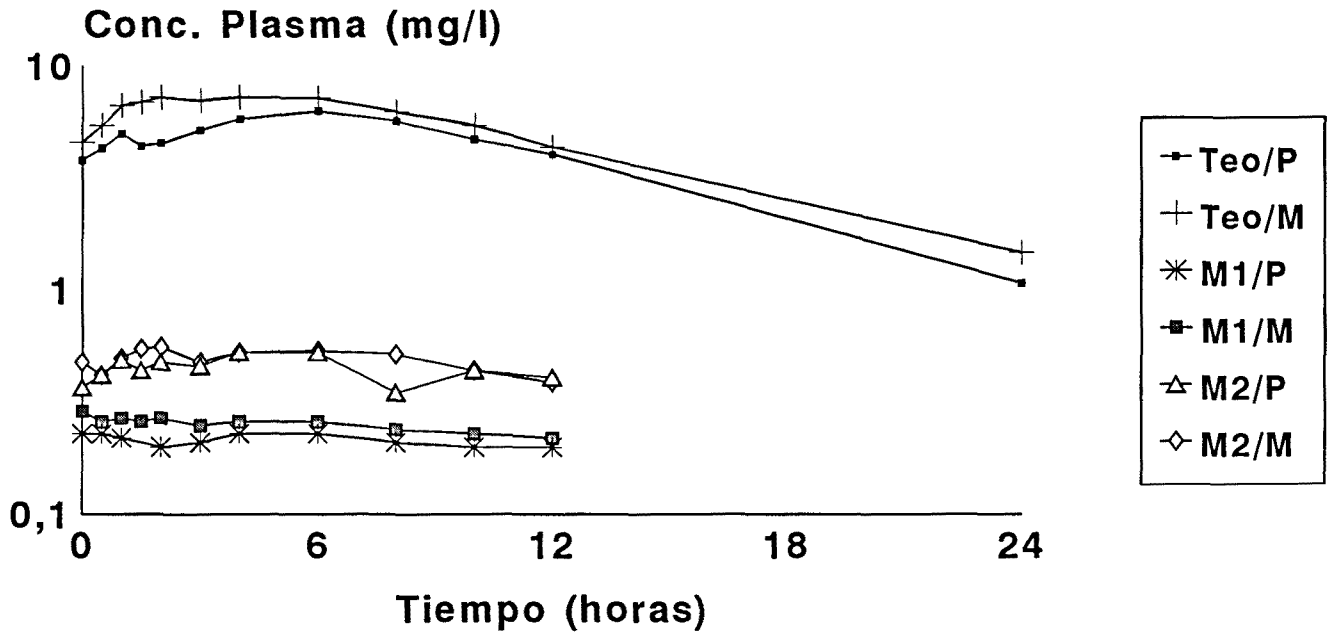


Figura 17

Voluntario 15

# Concentraciones Plasmáticas

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

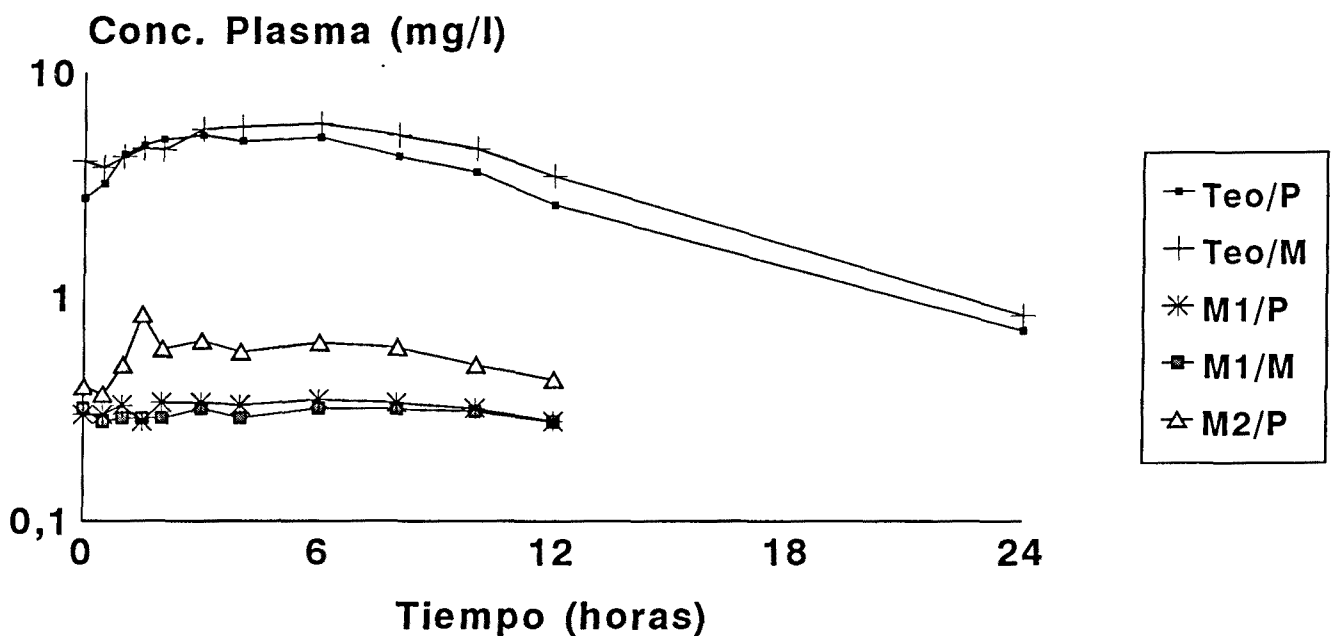


Figura 18

Voluntario 16

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

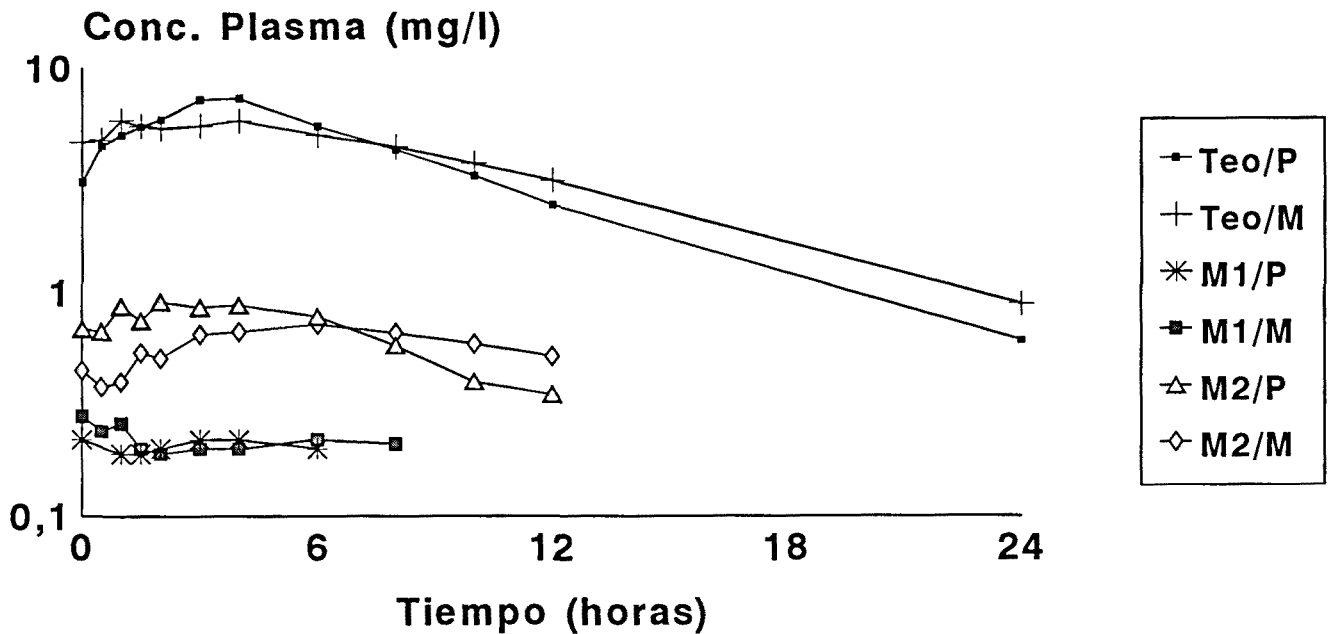


Figura 19

Voluntario 17

# Concentraciones Plasmáticas

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

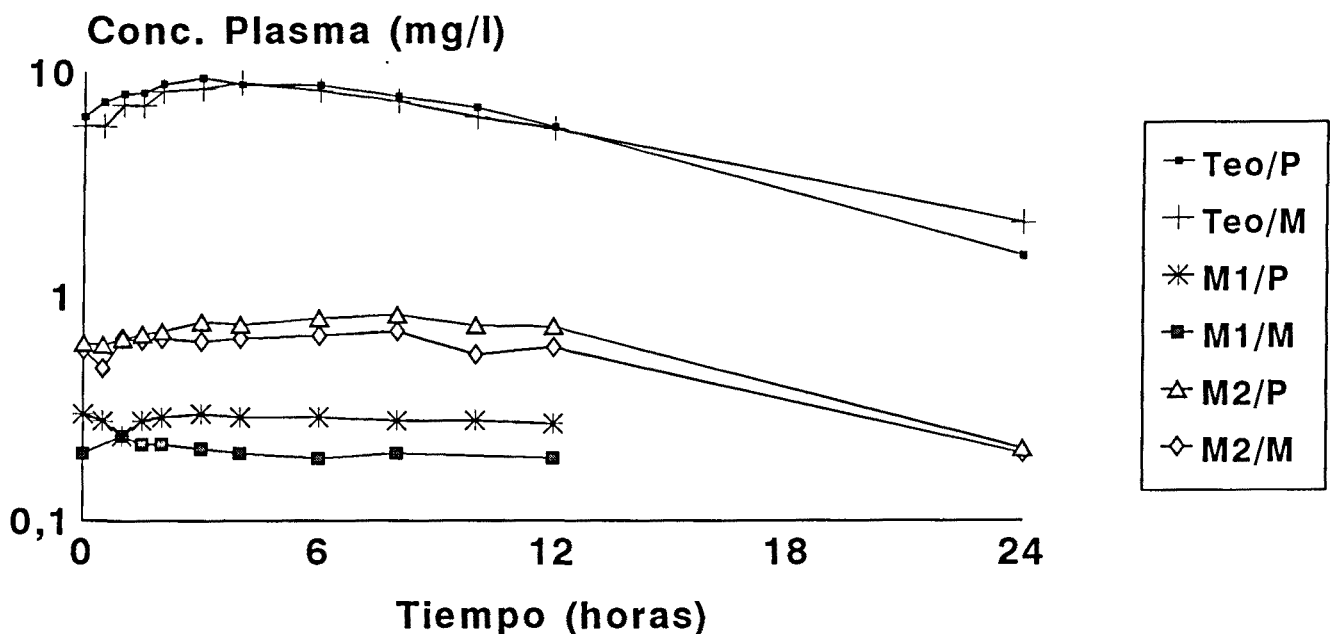


Figura 20

Voluntario 20

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

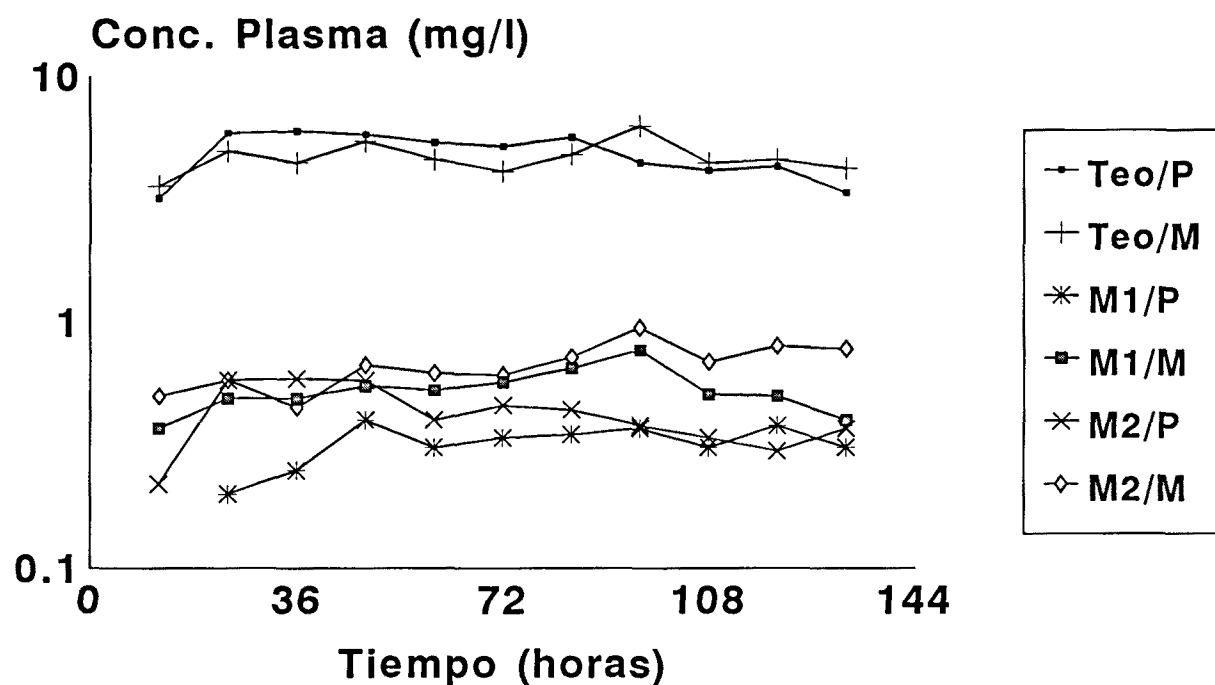


Figura 21

Voluntario 1

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

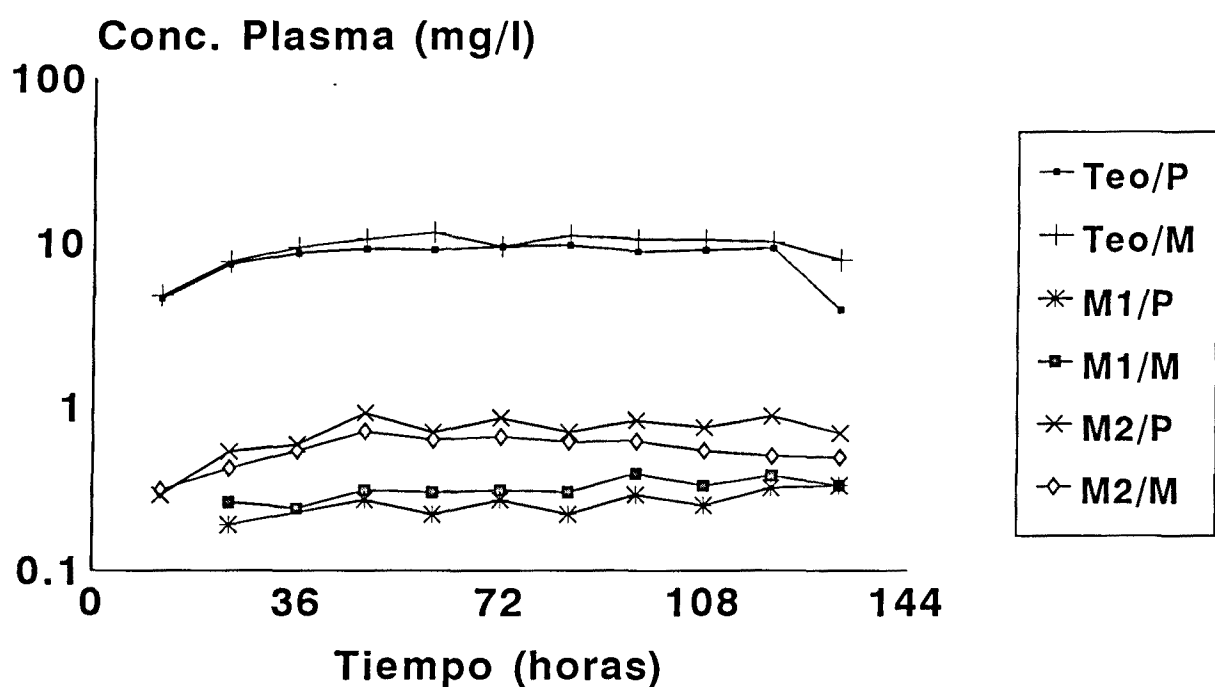


Figura 22

Voluntario 2



# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

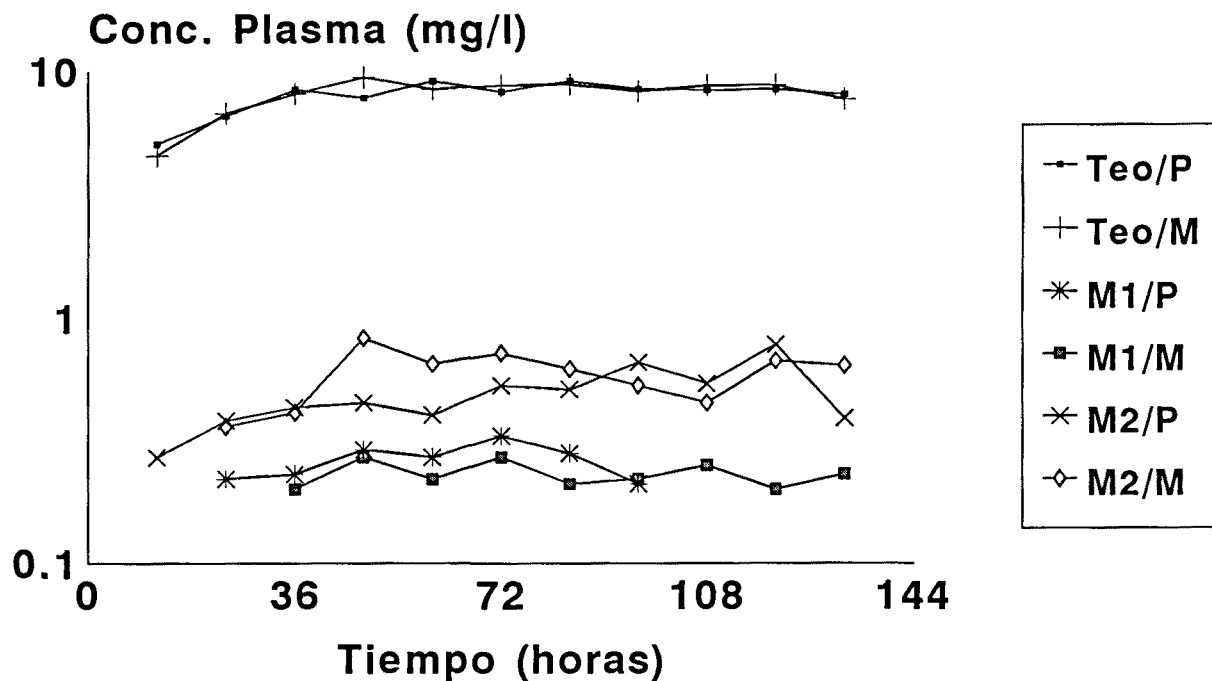


Figura 23

Voluntario 3

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

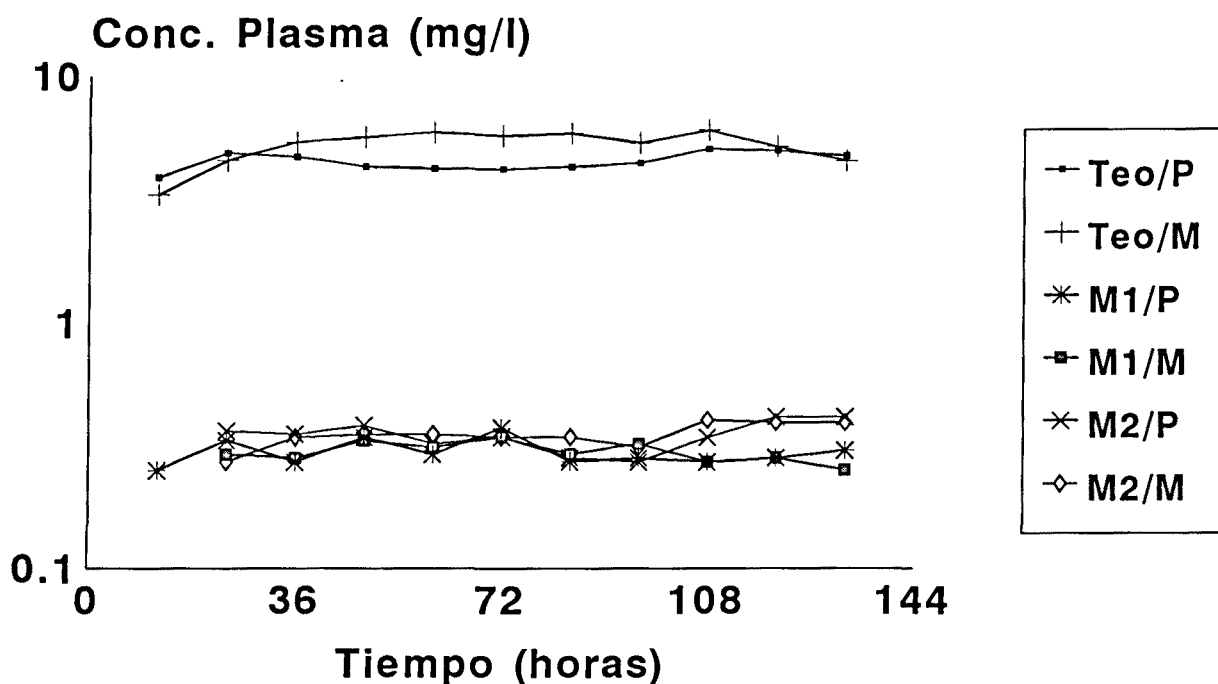


Figura 24

Voluntario 4

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

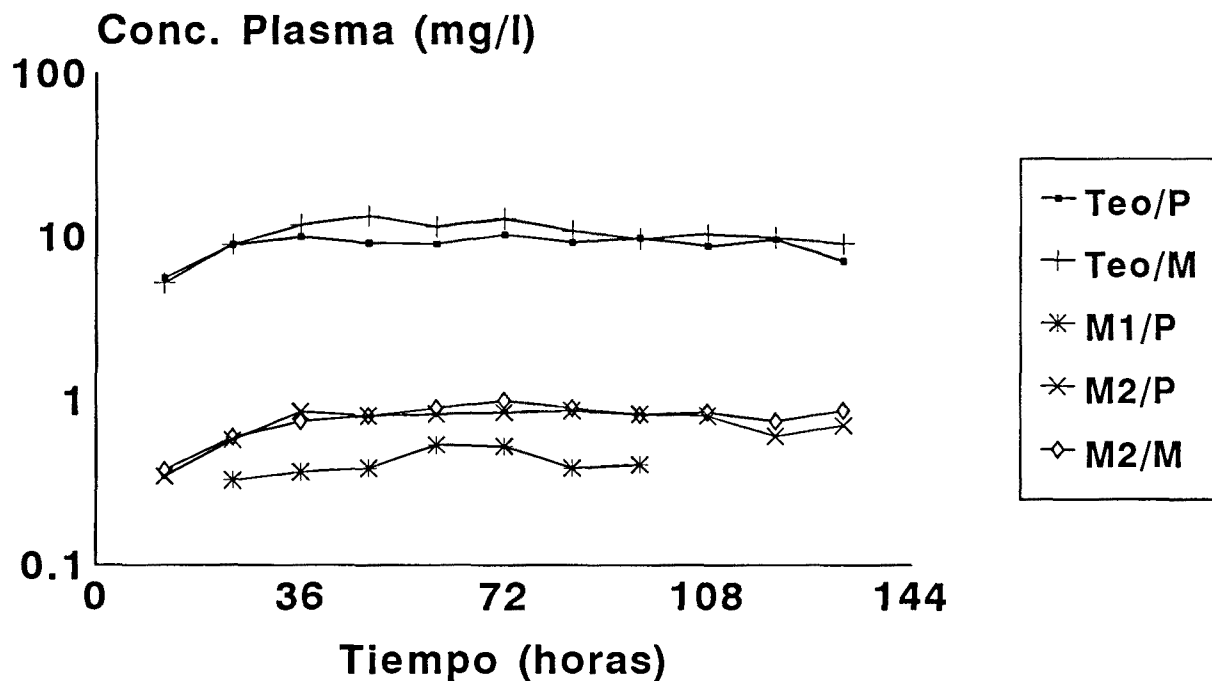


Figura 25

Voluntario 5

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

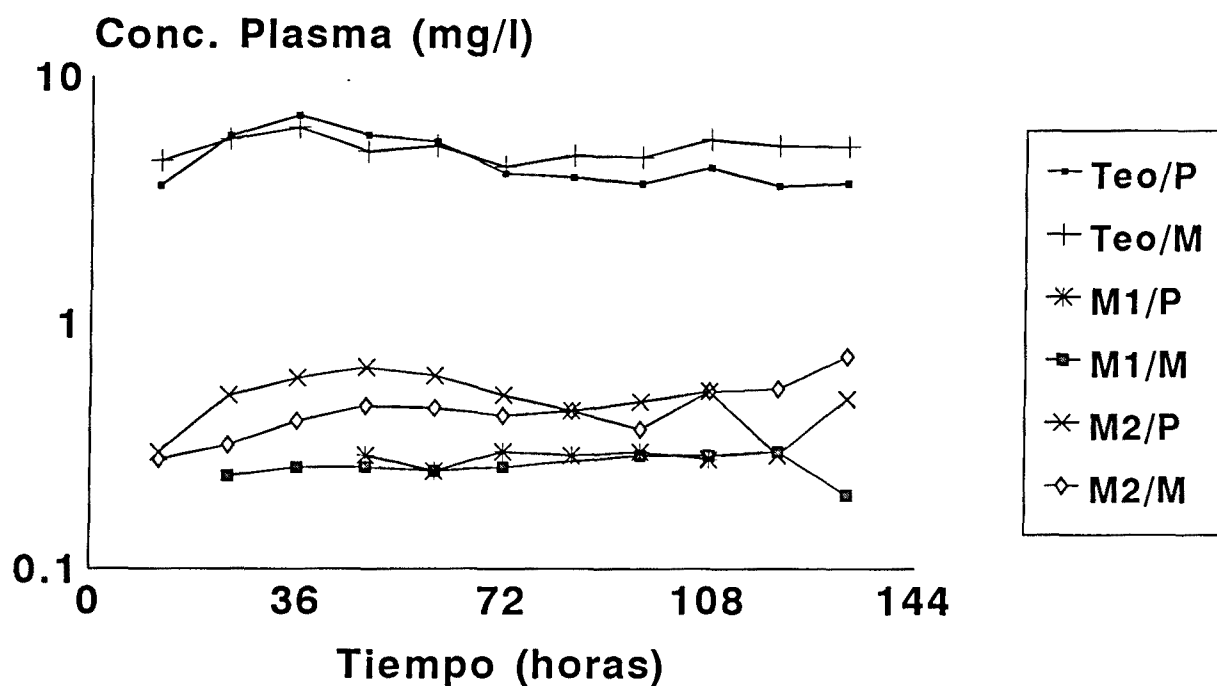


Figura 26

Voluntario 6

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

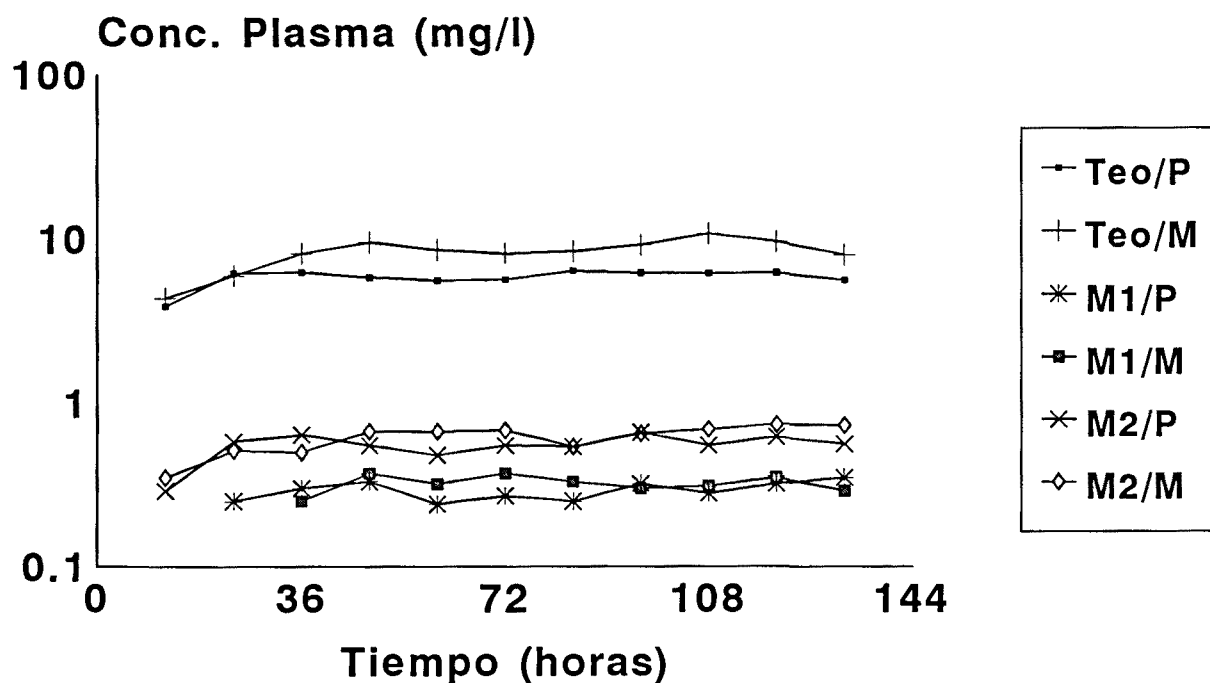


Figura 27

Voluntario 7

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

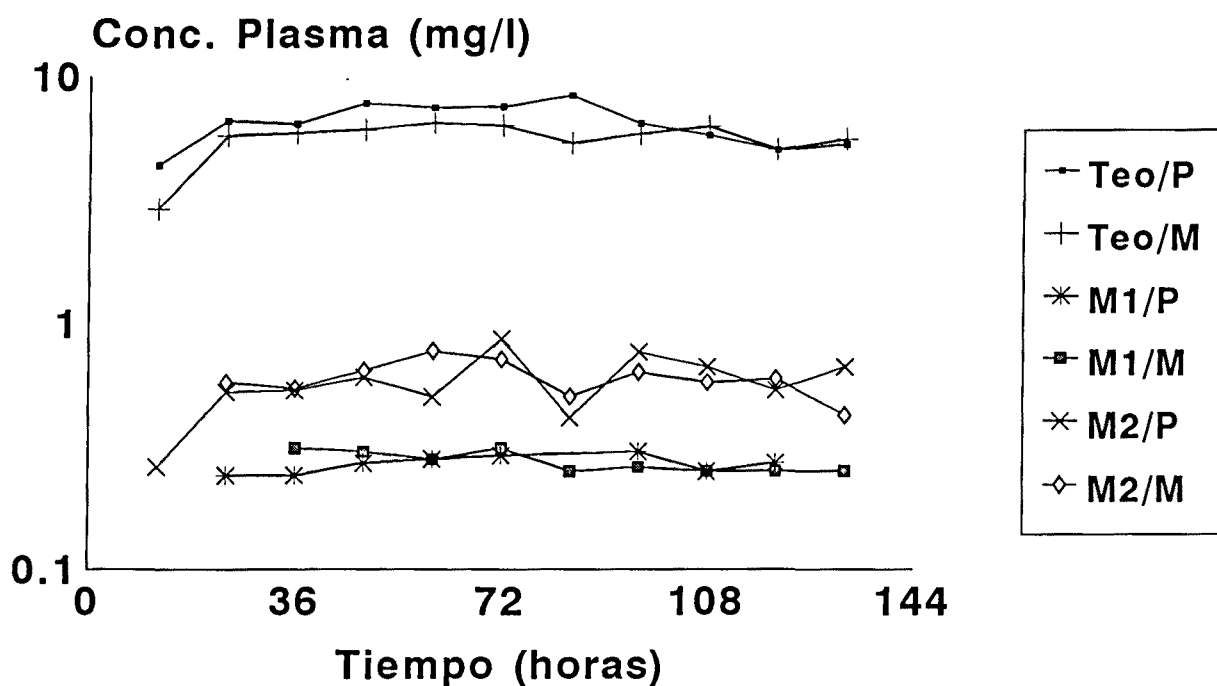


Figura 28

Voluntario 8

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

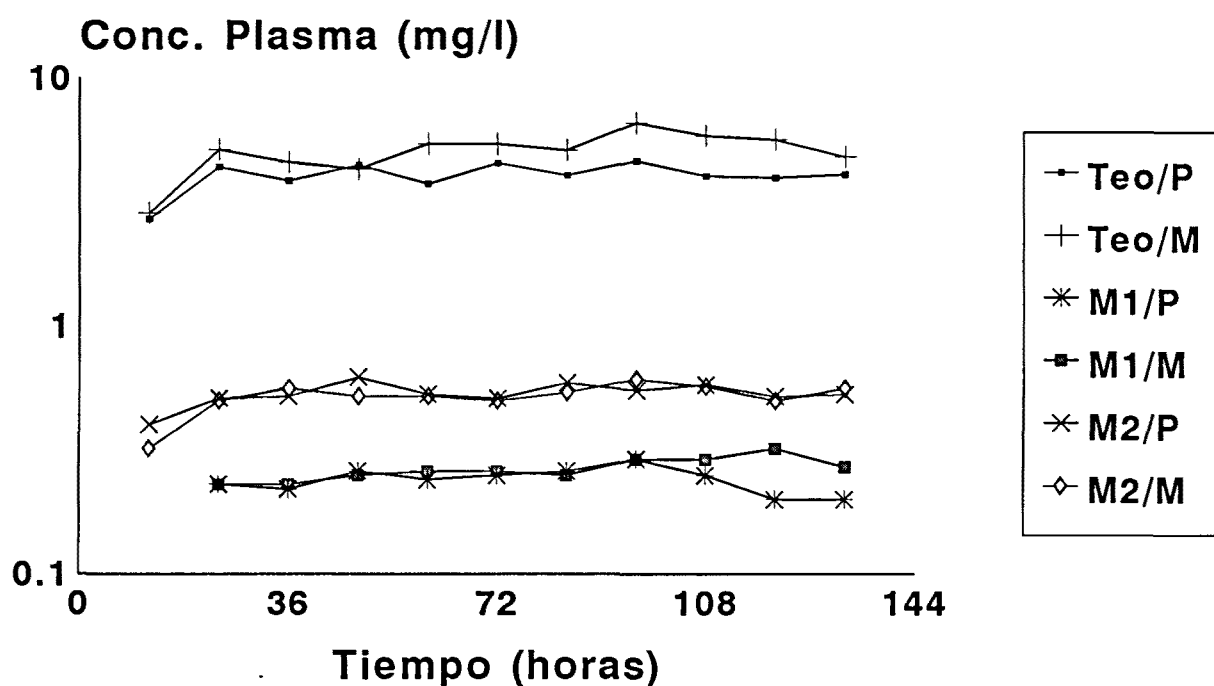


Figura 29

Voluntario 10

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

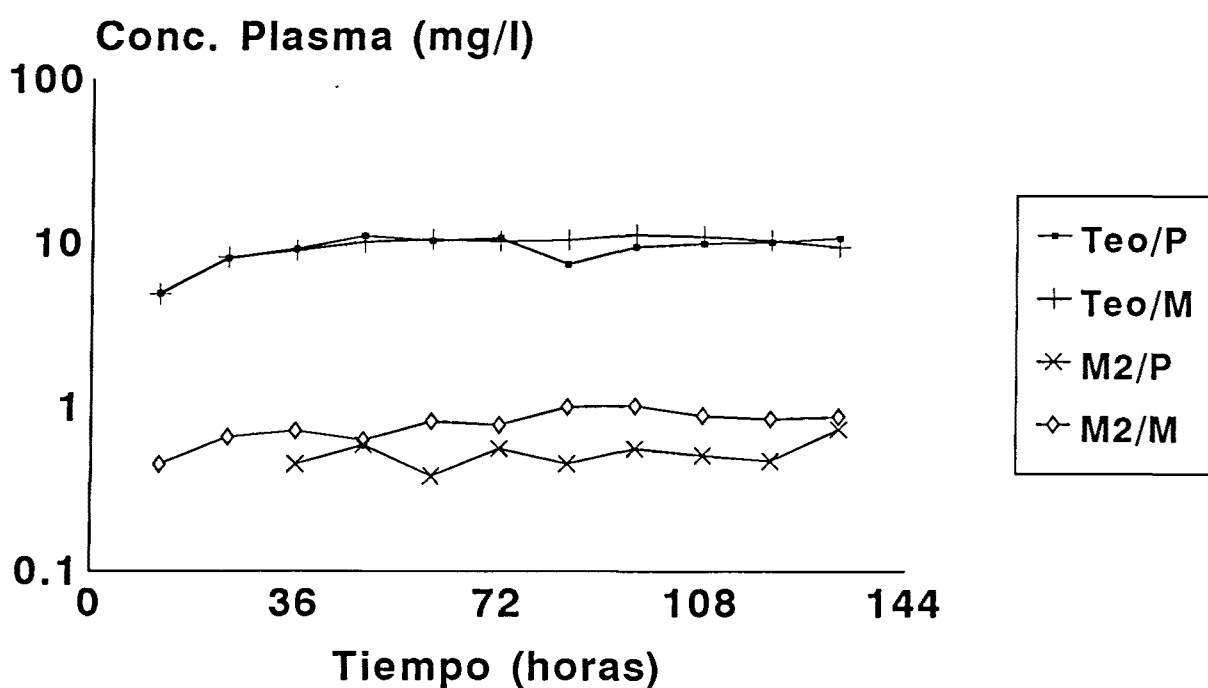


Figura 30

Voluntario 12

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

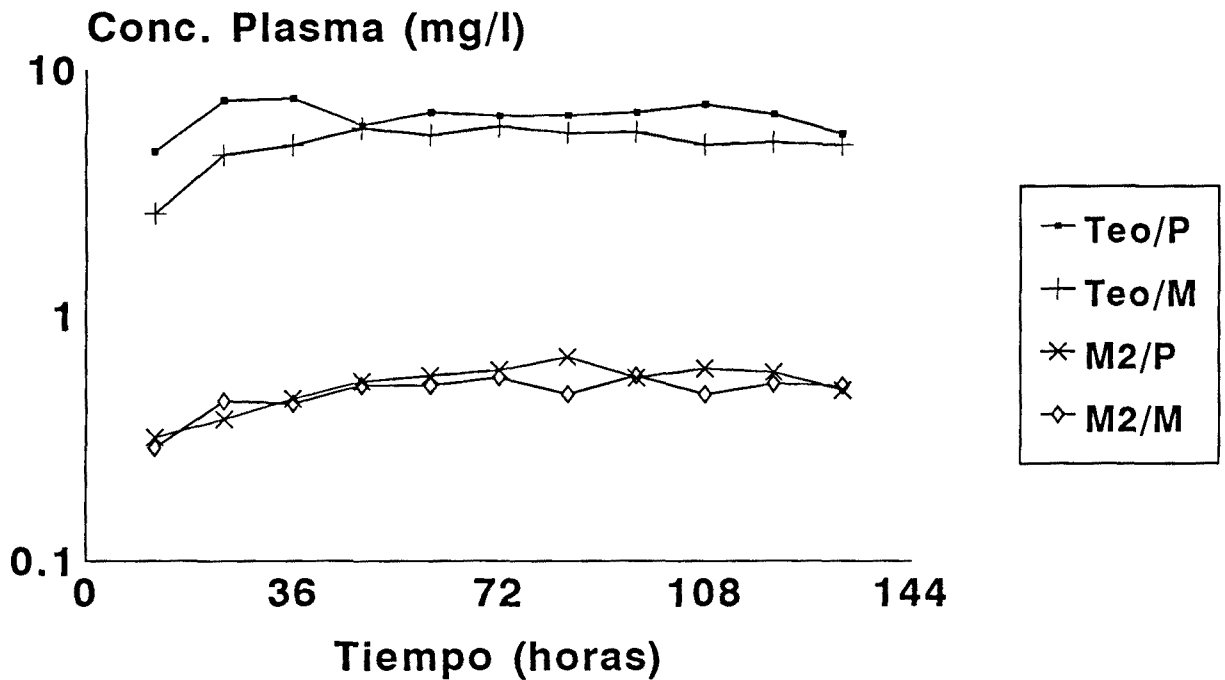


Figura 31

Voluntario 13

# C min

Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

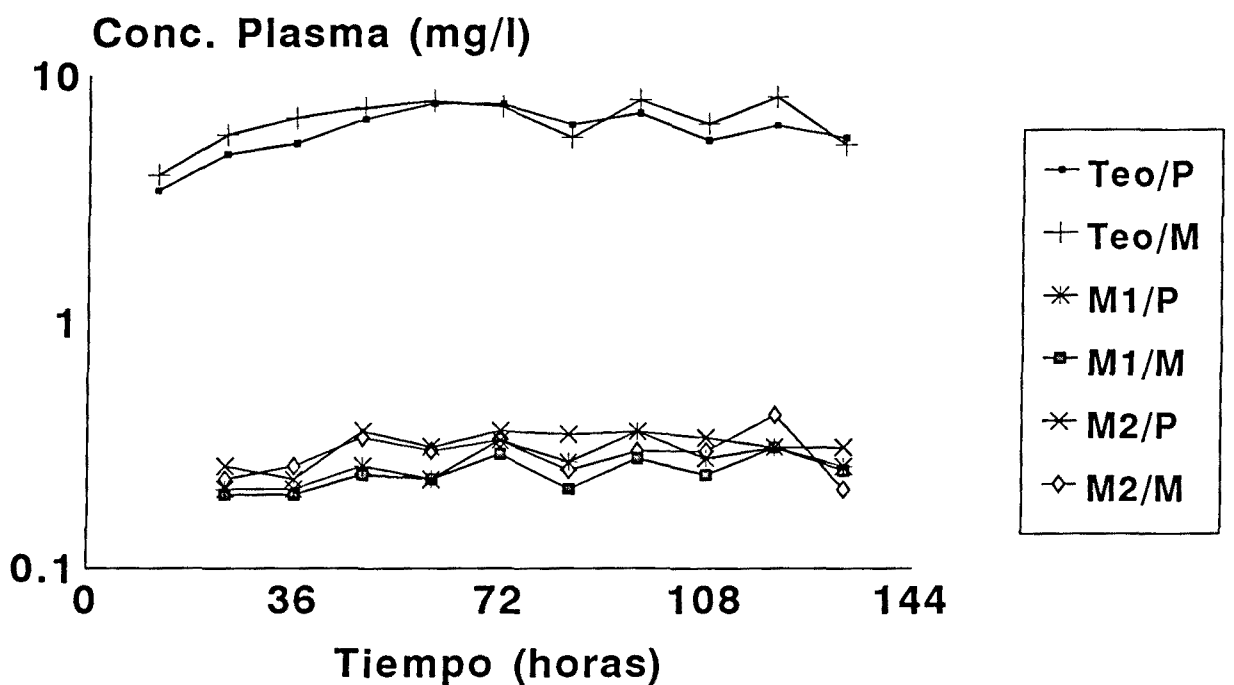


Figura 32

Voluntario 14

# C min

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

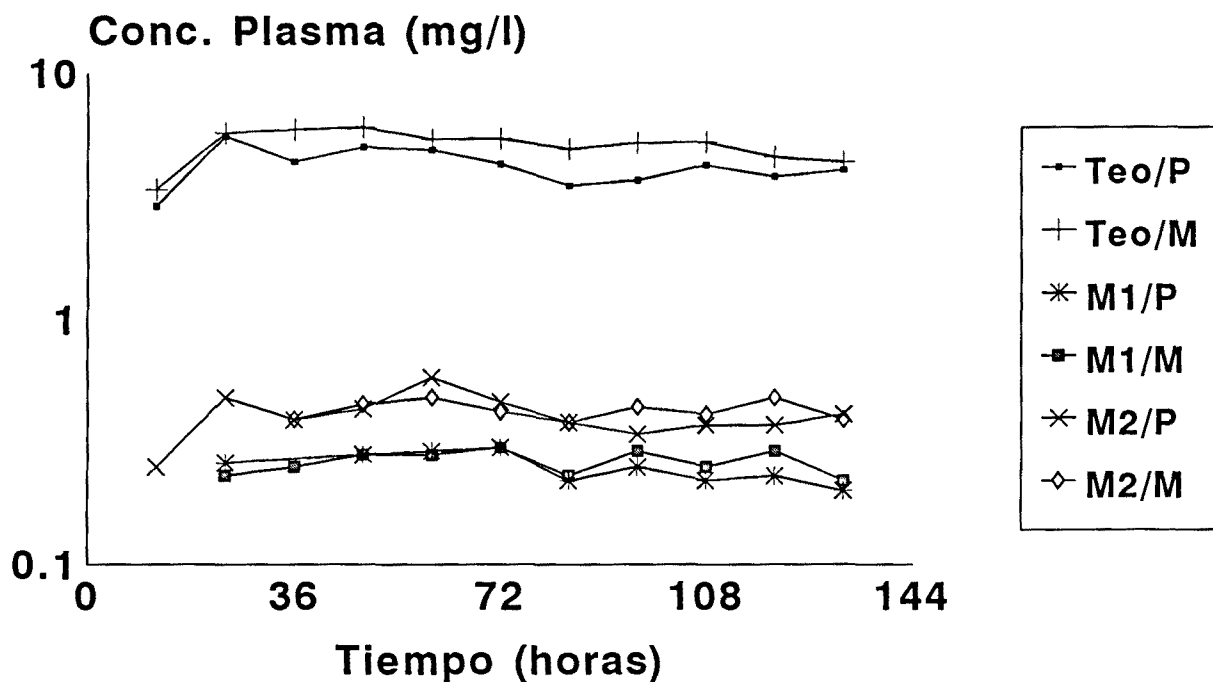


Figura 33

Voluntario 15

# C min

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

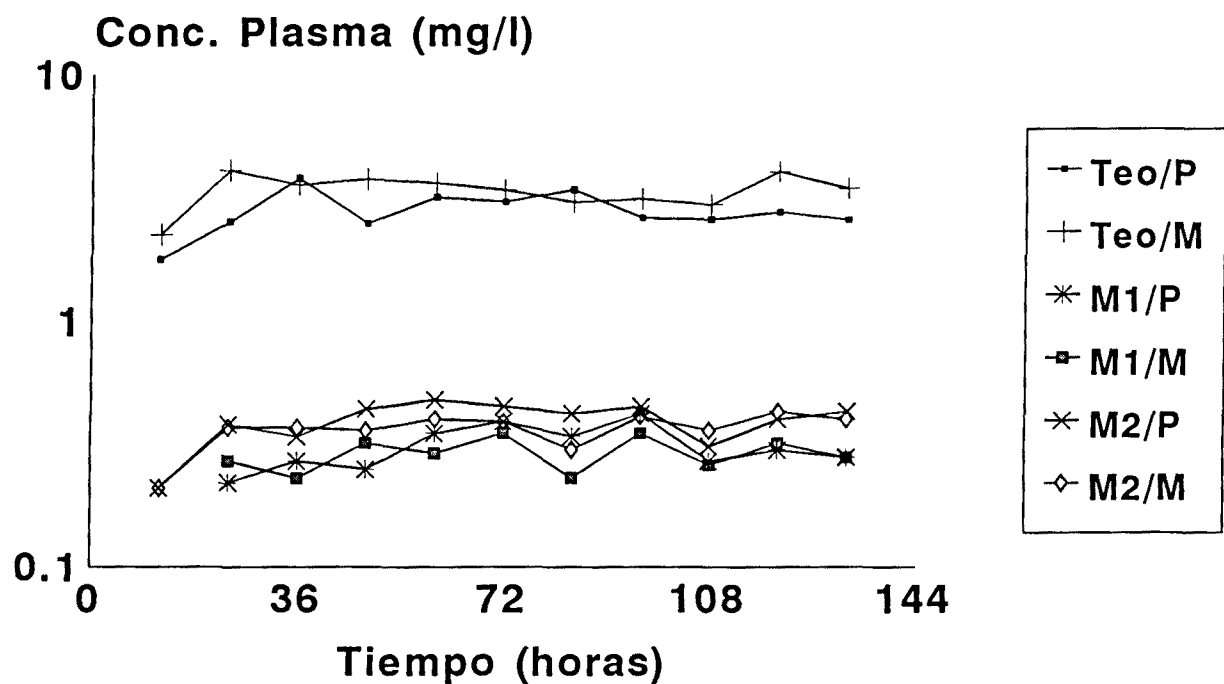


Figura 34

Voluntario 16

# C min

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

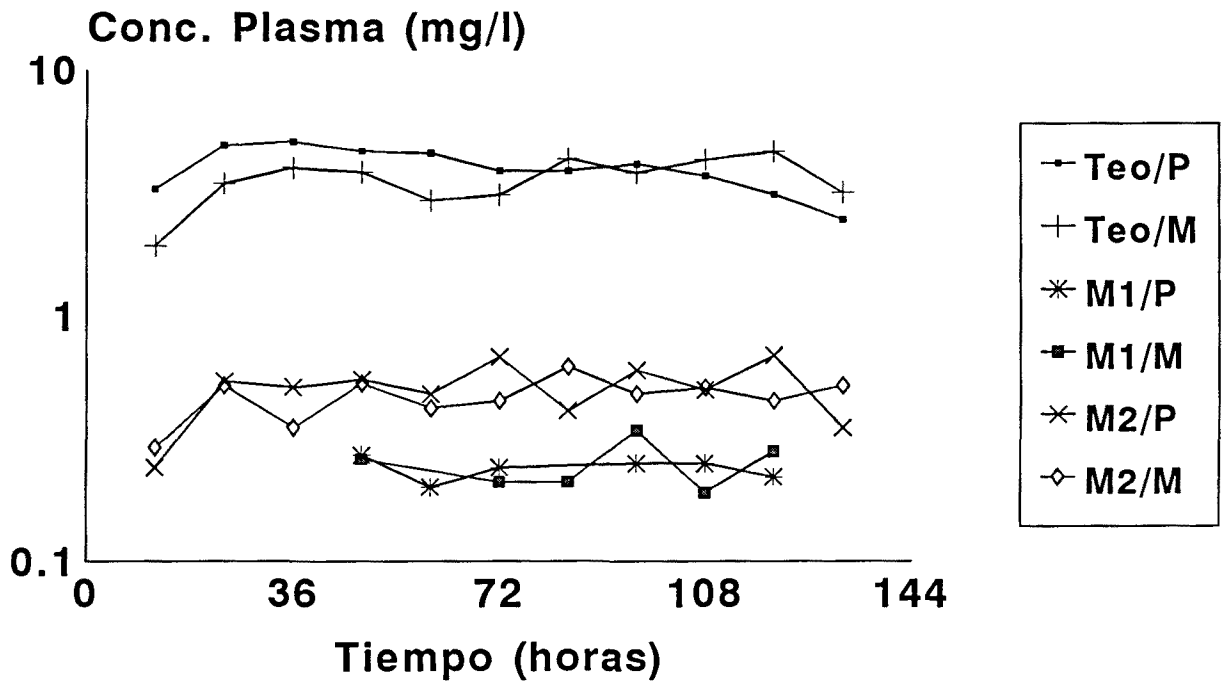


Figura 35

Voluntario 17

# C min

## Teofilina, 3-metilxantina y ácido 1,3-dimetilúrico

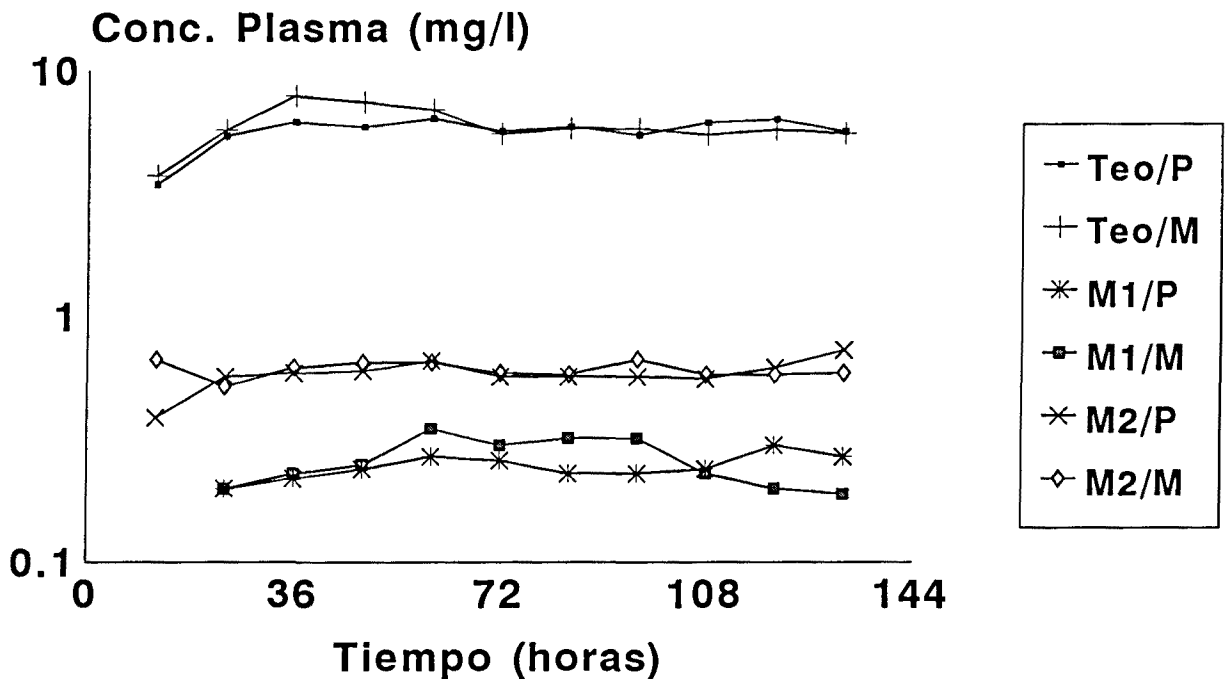


Figura 36

Voluntario 20



Universitat Autònoma de Barcelona

Servei de Biblioteques

Reg. 1500490002

Sig. T 770/3247

Ref. 12500



