

การประเมินผลยาเม็ดรีโอฟิลินชนิดออกฤทธิ์นาน
ที่เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคต่าง ๆ ในกระด้าย



นาย ชัยชนะ เตชะวัชรเทพ

ศูนย์วิทยพัทยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-617-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Evaluation of Theophylline Sustained-release Tablets
Prepared by Different Techniques in Rabbits

Mr. Chaichana Techawatcharatep



ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Graduate School

1995

ISBN 974-631-617-6

Thesis Title Evaluation of Theophylline Sustained-release Tablets
Prepared by Different Techniques in Rabbits
By Mr. Chaichana Techawatcharatep
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

Santi Thoongsuwan
..... Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

Garnpimol C. Ritthidej
..... Chairman
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

P. Kulvanich
..... Thesis Advisor
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph. D.)

Uthai Suvanakoot
..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

Busba Chindavijak
..... Member
(Assistant Professor Busba Chindavijak, Doct.Sc.Pharm.)

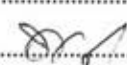
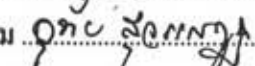
พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ชัชชนะ เตชะวัชรเทพ : การประเมินผลยาเม็คธีโอฟิลินชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคต่าง ๆ ในกระต่าย (EVALUATION OF THEOPHYLLINE SUSTAINED-RELEASE TABLETS PREPARED BY DIFFERENT TECHNIQUES IN RABBITS) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. พจน์ ภูวานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณภู, 139 หน้า. ISBN 974-631-617-6

การวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อประเมินความสมมูลในร่างกายของยา เม็คธีโอฟิลินชนิดออกฤทธิ์นานที่เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคต่าง ๆ เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาดสองชนิดคือ ซีโอเตอร์และนิวลิน ในการศึกษานี้ได้พัฒนายาเม็คธีโอฟิลินที่เตรียมโดยวิธีการทำแกรนูลแบบเปียกโดยศึกษาผลของตัวแปรในสูตรตำรับอันได้แก่ ปริมาณของโพลีเมอร์ที่ใช้ชะลอการปลดปล่อยตัวยาและปริมาณของแล็กโทส รวมทั้งผลของค่าความเป็นกรดต่างของตัวกลางการละลายที่มีต่อลักษณะการปลดปล่อยตัวยา แล้วคัดเลือกสูตรตำรับที่มีการปลดปล่อยตัวยาเหมาะสมที่สุดพร้อมด้วยสูตรตำรับซึ่งได้มีผู้ศึกษาเตรียมขึ้นด้วยเทคนิคสเปรย์ทรายและการเคลือบแกรนูลของยาด้วยเทคนิคฟลูอิดไดซ์เบด นำมาประเมินผลในกระต่ายเพศผู้จำนวน 20 ตัว ในสภาวะอดอาหาร ผลปรากฏว่าด้วยการทดสอบทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ทั้งอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าร่างกายของยาเม็คธีโอฟิลินทั้งหมดที่นำมาศึกษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นโดยการทำแกรนูลแบบเปียก มีค่าคงที่การขจัดยามากกว่านิวลินและผลิตภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคฟลูอิดไดซ์เบด อย่างไรก็ตามค่ากึ่งชีวิตของยาเม็คธีโอฟิลินทุกตำรับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของปริมาณซีโอฟิลินในพลาสมากับเวลากับค่าคงที่อัตราการละลาย พบว่ามีความสัมพันธ์ในเชิงเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาและเวลาที่ระดับยาดังกล่าว ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าคงที่อัตราการละลาย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม.....
สาขาวิชา -
ปีการศึกษา 2537

ลายมือชื่อนิติ โพนะ เตชะวัชรเทพ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา 
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม 

##C475018 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: THEOPHYLLINE/ SUSTAINED-RELEASE TABLETS/ IN VIVO EVALUATION

CHAICHANA TECHAWATCHARATEP : EVALUATION OF THEOPHYLLINE SUSTAINED-RELEASE TABLETS PREPARED BY DIFFERENT TECHNIQUES IN RABBITS.

THESIS ADVISOR : ASSI. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR

: ASSO. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D. 139 pp. ISBN 974-631-617-6

This investigation was to assess the bioequivalences among the three experimental theophylline sustained-release tablets prepared by different techniques relative to the commercial products, Theo-Dur^R (Product A) and Nuelin^R (Product B). In this work, the theophylline sustained-release tablets prepared by conventional wet granulation method were developed and studied for the effect of formulation variables including quantity of retarding polymer and lactose as well as the effect of pH of dissolution medium on drug release characteristics. The present formulation (product E) which provided the most suitable release profile together with other two experimental products previously developed by other reserchers using techniques of spray drying (product C) and fluidized-bed coating of drug granule (product D) were selected for further in vivo evaluation in twenty male rabbits under fasting conditions. No significant difference ($p > 0.05$) in terms of the rate and extent of absorption could be observed among the five formulations of theophylline studied. Although the elimination rate constant of product E was significantly more than that of Nuelin^R and product D ($p < 0.05$), the biological half-lives of all products were not significantly different ($p > 0.05$). The AUC_0^∞ was found to have statistically significant correlation with the dissolution rate constant ($p < 0.05$) whereas t_{max} or c_{max} did not show this relationship ($p > 0.05$).

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม

ลายมือชื่อนิสิต.....โพชนะ เทชวาทะเทพ

สาขาวิชา.....-

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2537

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....Uthai Suvanakoot



Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D. and Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D., my thesis advisors, for their invaluable advice and guidance throughout the investigation. Their patience, kindness, and understanding are also deeply appreciated.

A special grateful thanks is also due to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this research.

To the staff in the Department of Manufacturing Pharmacy, their cooperation has been very useful indeed.

Last but not least, I would like to express my tremendous gratitude to my beloved parents for their immeasurable love, care and encouragement.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Contents

	Page
Thai Abstract	IV
English Abstract	V
Acknowledgements	VI
List of Tables	VIII
List of Figures	XIV
Abbreviations	XVII
Chapter	
I General Background	1
II Materials and Methods	21
III Results and Discussion	40
IV Conclusions	100
References	103
Appendices	112
Biography	139

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Table		Page
1	Classification of Hydroxypropyl Methylcellulose	12
2	Formulations of Theophylline Granules with Methocel E4M	25
3	Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets with Lactose as Channeling Agent	30
4	Dosing Schedule in a Balanced Incomplete Block Design	33
5	Moisture Content of Theophylline Granules Prepared by Wet Granulation Method	42
6	Particle Size Distribution of Granules Prepared by Wet Granulation Method	43
7	Angle of Repose, Bulk Density, Tap Density and Compressibility of Theophylline Granules Prepared by Wet Granulation Method	45
8	Theophylline Content of Granules Prepared by Wet Granulation Method	47
9	Physical Properties of Theophylline Sustained-release Tablets Prepared by Wet Granulation Method	48
10	Dissolution Profiles of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets Test by pH Change Method	58
11	Dissolution Rate Constant (Kd) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	65

Table (cont.)	Page
12 ANOVA for Dissolution Rate Constant of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	66
13 Comparison of Dissolution Rate Constant between Formulations by Duncan's New Multiple Range Test	67
14 Plasma Theophylline Concentration (mcg/mL) from 8 Subjects after Oral Administration of Product A (Theo-Dur [®])	70
15 Plasma Theophylline Concentration (mcg/mL) from 8 Subjects after Oral Administration of Product B (Nuelin [®])	71
16 Plasma Theophylline Concentration (mcg/mL) from 8 Subjects after Oral Administration of Product C	72
17 Plasma Theophylline Concentration (mcg/mL) from 8 Subjects after Oral Administration of Product D	73
18 Plasma Theophylline Concentration (mcg/mL) from 8 Subjects after Oral Administration of Product E	74
19 Area under the Plasma Concentration-Time Curve (AUC ₀ [∞]) of Theophylline Following Oral Administration of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	81

Table (cont.)	Page
20 ANOVA for Area under the Plasma Concentration-Time Curve (AUC_0^∞) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets.....	82
21 Time to Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Theophylline Following Oral Administration of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	84
22 ANOVA for Time to Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	85
23 Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Theophylline Following Oral Administration of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	86
24 ANOVA for Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	87
25 Absorption Rate Constant (K_a) of Theophylline Following Oral Administration of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	89
26 ANOVA for Absorption Rate Constant (K_a) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	90

Table (cont.)	Page
27 Elimination Rate Constant (K_{el}) of Theophylline Following Oral Administration of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	92
28 ANOVA for Elimination Rate Constant (K_{el}) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	93
29 Comparison of Elimination Rate Constant (K_{el}) between Formulations by Duncan's New Multiple Range Test	94
30 Biological Half-life ($t_{1/2}$) of Theophylline Following Oral Administration of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	95
31 ANOVA for Biological Half-life ($t_{1/2}$) of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	96
32 Estimated Pharmacokinetic Parameters of Theophylline from 8 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets	97
33 In Vitro-In Vivo Correlations	99
34 Absorbance of Theophylline in 0.1 N HCl at 268.5 nm	117
35 Absorbance of Theophylline in pH 6.8 Buffer at 270.3 nm	118

Table (cont.)	Page
36 Peak Area Ratio of Theophylline to β -Hydroxyethyltheophylline in Rabbit Plasma	121
37 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 5 % Methocel E4M in 0.1 N HCl	124
38 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 5 % Methocel E4M in pH 6.8 Buffer	125
39 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 7 % Methocel E4M in 0.1 N HCl	126
40 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 7 % Methocel E4M in pH 6.8 Buffer	127
41 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 10 % Methocel E4M in 0.1 N HCl	128
42 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 10 % Methocel E4M in pH 6.8 Buffer	129
43 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 20 % Lactose in 0.1 N HCl	130

Table (cont.)	Page
44 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 20 % Lactose in pH 6.8 Buffer	131
45 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 20 % Lactose Tested by pH Change Method	132
46 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 30 % Lactose (Product E) Tested by pH Change Method	133
47 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets with 40 % Lactose Tested by pH Change Method	134
48 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets Prepared by Spray Drying (Product C)	135
49 Cumulative Percent Release of Theophylline from Sustained-release Tablets Prepared by Fluidized-bed Coating (Product D)	136
50 Cumulative Percent Release of Theophylline from Theo-Dur®	137
51 Cumulative Percent Release of Theophylline from Nuelin®	138

List of Figures

Figure		Page
1	Schematic Process for Plasma Sample Preparation	35
2	Particle Size Distribution of Theophylline Granules Prepared by Wet Granulation Method	44
3	Dissolution Profiles of Theophylline Sustained-release Tablets without Lactose in 0.1 N Hydrochloric Acid	49
4	Dissolution Profiles of Theophylline Sustained-release Tablets without Lactose in pH 6.8 Phosphate Buffer	50
5	Dissolution Profiles of Theophylline Sustained-release Tablets with 20 % Lactose in 0.1 N Hydrochloric Acid and pH 6.8 Phosphate Buffer	53
6	Dissolution Profiles of Six Theophylline Sustained- release Tablets with 20 % Lactose Tested by pH Change Method	54
7	Dissolution Profiles of Six Theophylline Sustained- release Tablets with 30 % Lactose Tested by pH Change Method	55
8	Dissolution Profiles of Six Theophylline Sustained- release Tablets with 40 % Lactose Tested by pH Change Method	56
9	Dissolution Profiles of Six Theophylline Sustained- release Tablets Prepared by Spray Drying Technique (pH Change)	59

Figure (cont.)	Page
10 Dissolution Profiles of Six Theophylline Sustained-release Tablets Prepared by Fluidization Coating (pH Change).....	60
11 Dissolution Profiles of Six Tablets of Theo-Dur® Tested by pH Change Method	61
12 Dissolution Profiles of Six Tablets of Nuelin® Tested by pH Change Method	62
13 Dissolution Profiles of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets Tested by pH Change Method	64
14 High Performance Liquid Chromatograms of : (a) Blank Plasma (b) Spiked Plasma and Internal Standard (IS) and (c) Mixture of Theophylline and IS in Mobile Phase	68
15 Plasma Theophylline Concentration-Time Profiles from Eight Subjects after Oral Administration of Product A ...	75
16 Plasma Theophylline Concentration-Time Profiles from Eight Subjects after Oral Administration of Product B ...	76
17 Plasma Theophylline Concentration-Time Profiles from Eight Subjects after Oral Administration of Product C ...	77
18 Plasma Theophylline Concentration-Time Profiles from Eight Subjects after Oral Administration of Product D ...	78
19 Plasma Theophylline Concentration-Time Profiles from Eight Subjects after Oral Administration of Product E ...	79

Figure (cont.)	Page
20 Mean Plasma Theophylline Concentration-Time Profiles of Five Formulations of Theophylline Sustained-release Tablets	80
21 Typical Calibration Curve of Theophylline in 0.1 N HCl at 268.5 nm	119
22 Typical Calibration Curve of Theophylline in pH 6.8 Buffer at 268.5 nm	120
23 Typical Calibration Curve of Theophylline in Rabbit Plasma	122



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abbreviations

° C	degree celsius
cm	centimeter
cP	centipoise
g	gram
hr	hour
id	internal diameter
IR	infrared
kp	kilopound
M	molar, mole per liter
mcg	microgram
mg	milligram
min	minute
mL	milliliter
mm	millimeter
N	normality
nm	nanometer
psi	pound per square inch
rpm	revolution per minute
sec	second
μL	microliter
μm	micrometer
UV	ultraviolet
w/v	weight by volume