การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์นานที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

นางสาวปนิจ สมหอม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2537

ISBN 974-583-987-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I15648825

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF THEOPHYLLINE SUSTAINED-RELEASE TABLETS COMMERCIALLY AVAILABLE IN THAILAND

Miss Panit Somhom

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1994

ISBN 974-583-987-6

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	Comparative Bioavailability of Theophylline Sustained-release Tablets Commercially Available in Thailand.
By	Miss Panit Somhom
Department	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Duangchit Panomvana-Na-Ayadhya, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Associate Professor Suchai Charoenratanakul, MD., FCCP., MRCP.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfilment of the Requirement for the Master's Degree.

.....Thavorn Vajrabhaya.....Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

.....Prapapuck Silapachote.....Chairman

(Associate Professor Prapapuck Silapachote, MS.)

.....Duangchit Panomvana.....Thesis Advisor

(Associate Professor Duangchit Panomvana-Na-Ayudhya, Ph.D.)

.....S. Charoenratanakul.....Thesis Co-Advisor

(Associate Professor Suchai Charoenratanakul, M.D., FCCP., MRCP.)

.....Renu Koysooko.....Member

(Ms.Renu Koysooko, Ph.D.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ปนิจ สมหอม : การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์นานที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF THEOPHYLLINE SUSTAINED-RELEASE TABLETS COMMERCIALLY AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.น.พ. สุชัย เจริญรัตนกุล, 135 หน้า, ISBN 974-583-987-6

การประเมินผลยาเม็ดธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์นานจำนวน 4 บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดของทุกบริษัท ผ่านเกณฑ์มาตรฐานตาม USP XXII กำหนด และมีค่าอัตราเร็วคงที่ของการละลายจากยาเม็ดในสารละลายเลียนแบบน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก มีค่าตั้งแต่ 0.0017 ถึง 0.019 ต่อนาที ค่าอัตราเร็วคงที่ของการละลายจากยาเม็ดของบริษัท C มีค่าสูงกว่าค่าเดียวกันจากยาเม็ดของบริษัท A, B และ D อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์นานของทั้ง 4 บริษัทกระทำในอาสาสมัครชาวไทยสุขภาพดี จำนวน 13 คน โดยใช้แบบแผนการทดลองข้าม อาสาสมัครได้รับยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน 1 เม็ด วันละ 1 หรือ 2 ครั้งตามที่บริษัทระบุไว้ที่ฉลาก ติดต่อกัน 1 สัปดาห์ วัดระดับยาในพลาสมาโดยวิธี HPLC แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา และค่าร้อยละของความไม่คงตัวของความเข้มข้นของยาในพลาสมา ของเฉพาะบริษัท D มีความแตกต่างกับค่าชนิดเดียวกันของยาบริษัท A, B และ C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แสดงว่ายาเม็ดของบริษัท A, B และ C มีความสมมูลกันในร่างกาย ในขณะที่เม็ดของบริษัท D ให้การเอื้อประโยชน์ในร่างกายน้อยกว่ายาเม็ดของบริษัท A, B และ C การเอื้อประโยชน์สัมพันธ์ในร่างกายของยาเม็ดบริษัท A, C และ D เมื่อเทียบกับยาเม็ดของบริษัท B มีค่าเท่ากับ 98.22, 105.04 และ 93.23 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ

การศึกษาความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในร่างกาย พบว่าค่าอัตราเร็วคงที่ของการละลายของยาจากยาเม็ดไม่มีความสัมพันธ์กับค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา, เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา, พื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา และค่าร้อยละของความไม่คงตัวของความเข้มข้นของยาในพลาสมา ซึ่งหมายความว่าไม่สามารถใช้ข้อมูลในหลอดทดลองมาคาดคะเนการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์นานได้

จากข้อมูลที่ได้ พบว่าขนาดยาที่ใช้ในการศึกษายังไม่เหมาะสม ซึ่งหลังจากหาตัวแปรเพื่อปรับขนาดยาเพื่อให้ได้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา พบว่ายาของบริษัท D ซึ่งมีค่าร้อยละของความไม่คงตัวของความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงเกิน 100 เปอร์เซ็นต์ มีจำนวนอาสาสมัครที่สามารถปรับระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาให้อยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษาได้ต่ำกว่าจำนวนอาสาสมัคร เมื่อทานยาของบริษัทอื่น ๆ อย่างชัดเจน นอกจากนั้น เนื่องจากความแปรผันในแต่ละบุคคลมีสูงมาก ดังนั้นในการพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมควรคำนึงถึงปัจจัยในแต่ละบุคคลเป็นสำคัญ

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

: MAJOR
KEY WORD:

C575068 : PHARMACY
KEY WORD : THEOPHYLLINE/SUSTAINED-RELEASE/BIOAVAILABILITY
PANIT SOMHOM : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF THEOPHYLLINE SUSTAINED-RELEASE TABLETS COMMERCIALLY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA-NA-AYUDHYA, Ph.D., CO. ADVISOR : ASSIST. PROF. SUCHAI CHAROENRATANAKUL, M.D., FCCP., MRCP., 135 pp., ISBN 974-583-987-6

Four brands of theophylline sustained-release were evaluated. In vitro studies indicated that all brands met the requirement of the USP XXII for identification and assay of tablets. The dissolution rate constants of all brands in simulated gastric and intestinal fluids ranged from 0.0017 to 0.019 min^{-1}. The value of brand C showed statistically significant ($P < 0.05$) higher than those of brands A, B and D.

The comparative bioavailability of all four brands of theophylline sustained-release tablet were conducted in 13 healthy Thai subjects using a multiple dose in a crossover design. Plasma theophylline concentration-time profile was analyzed for relevant pharmacokinetic parameters. Data analysis revealed that there were no statistically significant differences ($P > 0.05$) for the C_{max}, t_{max}, AUC, and % fluctuation values of brands A and C with those of brand B while the differences were observed ($P < 0.05$) for t_{max} and % fluctuation values of brand D when compared with those of brand B. These implied that brands A, B and C were bioequivalent with each other while brand D was not. The relative bioavailability of brands A, C and D with respect to brand B were 98.22, 105.04 and 93.23 percent, respectively.

Correlative studies between the in vitro and the in vivo data of all brands indicated that there were no statistically significant correlation ($P > 0.05$) between the two data. This meant that the in vitro data could not be used to predict the bioavailability of theophylline sustained-release tablets.

The dose used was not therapeutically appropriate, however, it can be adjusted to therapeutic range by multiplying with an appropriate number. The number of subjects that can be normalized to therapeutic range of brand D was much less than the other brands since its % fluctuation was much higher. Significant variable among subjects was found, hence, dosage adjustment for each individual patient is recommended.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม O. Charoenratanakul

ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes first to express her deep indeptness and grateful thanks to her advisor, Assoc. Prof. Dr. Duangchit Panomvana-Na-Ayudhya and Assoc. Prof. Dr. Suchai Charoenratanakul for their supervision of the research, helpful guidance, keen interest, useful suggestions and continual encouragement throughout the course of this study.

The author would like to express her sincere gratitude to Mrs. Kobkool Varunaprabha,the Head of the Department of Pharmacy, Ms. Chaivanee Kaosayapandhu, Ms. Lapasri Janthapadchothe, and to all staff members of the department of Pharmacy, Siriraj Hospital, for their helpful guidance, useful suggestion and well communication.

Special thanks given to her family especially her brother for their kindness supports and encouragement.

Finally, grateful thanks are due to the Government Pharmaceutical Orgnaization of Thailand for granting partial financial support.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

page

THAI ABSTRACT.....IV

ENGLISH ABSTRACT.....V

ACKNOWLEDGEMENT.....VI

CONTENTS.....VII

LIST OF TABLES.....VIII

LIST OF FIGURES.....XII

LIST OF ABBREVIATIONS.....XV

CHAPTER

I INTRODUCTION.....1

II REVIEW OF THEOPHYLLINE.....4

III MATERIALS AND METHODS.....37

MATERIALS.....37

METHODS.....40

IN VITRO STUDIES.....41

IN VIVO STUDIES.....44

IV RESULTS AND DISCUSSION.....52

IN VITRO STUDIES.....52

IN VIVO STUDIES.....62

IN VITRO-IN VIVO CORRELATIONS.....89

V CONCLUSIONS.....102

REFERENCES.....111

APPENDICES.....115

VITAE.....135

LIST OF TABLES

Table page

1 Oral Dosing of Theophylline.....37

2 Dosing Schedule.....47

3 In Vitro Studies of Four Commercial Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....56

4 % Drug Dissolved of Four Branes of Theophylline Sustained-release Tablets in Simulated Gastric and Intestinal Fluid Followed by Modified Al-Angary et al. 's method.....57

5 Dissolution Rate Constants (K_d) of Four Brands of Theophylline Sustained-release Tablets in Simulated Gastric and Intestinal Fluids.....58

6 Analysis of Varience for Dissolution Rate Constant of Four Commercial Brands of Theophylline Sustained-release Tablets in Simulated Gastric and Intestinal Fluids.....60

7 Comparison of Dissolution Rate Constant of Each Brand of Theophylline Sustained-release Tablets with that of The Reference 's Product (Brand B).....61

8 Recoveries of Theophyliine and Internal Standard (Etofylline).....65

9 Plasma Theophylline Concentration (mcg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand A.....67

10 Plasma Theophylline Concentration (mg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand B.....68

11 Plasma Theophylline Concentration (mcg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand C.....69

12 Plasma Theophylline Concentration (mcg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand D.....70

13 Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Theophylline Following Oral Administration of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....90

14 Analysis of Varience for Peak Plasma Concentration of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....91

15 Comparison of Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Each Brand of Theophylline Sustained-release Tablets with that of The Reference 's Product (Brand B).....92

16 Time of Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Theophylline Following Oral Administration of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....93

17 Analysis of Varience for Time to Peak Plasma Concentration of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....94

18 Comparison of Time to Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Each Brand of Theophylline Sustained-release Tablets with that of The Reference 's Product (Brand B).....95

19 Percent Fluctuation of Theophylline Following Oral Administration of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....96

20 Analysis of Varience for Percent Fluctuation of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....97

21 Comparison of Percent Fluctuation of Each Brand of Theophylline Sustained-release Tablets with that of The Reference 's Product (Brand B).....98

22 Area Under the Plasma Concentration-Time Curve (AUC) of Theophylline Following Oral Administration of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....99

23 Analysis of Varience for Area Under the Plasma-Concentration Curve (AUC) of Four Difference Brands of Theophylline Sustained-release Tablets.....100

24 Comparison of Area Under the Plasma-Concentration Curve (AUC) of Each Brand of Theophylline Sustained-release Tablets with that of

The Reference 's Product (Brand B) 101

25 Recommended.Dosage Regimen for Brand A.....102

26 Recommended Dosage Regimen for Brand B.....103

27 Recommended Dosage Regimen for Brand C.....104

28 Recommended Dosage Regimen for Brand D.....105

29 Estimated Pharmacokinetic Parameters (Mean ± S.E.M.) of Theophylline from Thirteen Subjects Following Oral Administration of Four Different Brands of Theophylline Sustained-release.....106

30 In Vitro-In Vivo Correlations.....107

31 Test Products.....116

32 Typical Calibration Curve Data for Theophylline Concentrations in Simulated Gastric Fluid, pH 1.2 Estimated Using Linear Regression.....118

33 Typical Calibration Curve Data for Theophylline Concentrations in Simulated Intestinal Fluid, pH 7.5 Estimated Using Linear Regression.....120

34 Typical Calibration Curve Data for Theophylline Concentrations in Human Plasma Estimated Using Linear Regression.....122

35 Demographic Data.....125

36 Plasma Theophylline Concentration (mcg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand A.....131

37 Plasma Theophylline Concentration (mg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand B.....132

38 Plasma Theophylline Concentration (mcg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand C.....133

39 Plasma Theophylline Concentration (mcg/ml) from 13 Subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets of Brand D.....134

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURE

figure		page
1	Structural Formula of Theophylline	4
2	Infrared Spectra of Theophylline	5
3	Suspected mechanism of action	7
4	The generally Accepted Metabolic Scheme of Theophylline	13
5	UV Absorption Profile	54
6	Dissolution Profiles of Four Commercial Brands of Theophylline Sustained-release Tablets in Simulated Gastric and Intestinal Fluids	58
7	High Permance Liquid Chromatogram of Blank Plasma Sample Extracted with Zinc Sulfate and Methanol	63
8	High Performance Liquid Chromatogram of Theophylline (A) and internal Standard (Etofylline) (B)	63
9	High Performance Liquid Chromatogram of Theophylline (A) and internal Standard (Etofylline) (B) at Different Concentration	64
10	Plasma Theophylline Concentration-Time Profile of Subject No.1 Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets	71
11	Plasma Theophylline Concentration-Time Profile of Subject No.2 Following	

Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....72

12 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.3 Following
Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....73

13 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.4 Following
Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....74

14 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.5 Following
Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....75

15 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.6 Following
Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....76

16 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.7 Following
Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....77

17 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.8 Following
Oral Administration of Theophylline
Sustained-release Tablets.....78

18 Plasma Theophylline Concentration-Time
Profile of Subject No.9 Following
Oral Administration of Theophylline

Sustained-release Tablets.....79

19 Plasma Theophylline Concentration-Time Profile of Subject No.10 Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets.....80

20 Plasma Theophylline Concentration-Time Profile of Subject No.11 Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets.....81

21 Plasma Theophylline Concentration-Time Profile of Subject No.12 Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets.....82

22 Plasma Theophylline Concentration-Time Profile of Subject No.13 Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets.....83

23 Comparison of Mean Plasma Theophylline Concentration-time Profile from 13 subjects Following Oral Administration of Theophylline Sustained-release Tablets.....84

24 Calibration Curve of Theophylline in Simulated Gastric Fluid, pH 1.2.....119

25 Calibration Curve of Theophylline in Simulated Intestinal Fluid, pH 7.5.....121

26 Calibration Curve of Theophylline in Human Plasma.....123

LIST OF ABBREVIATIONS

^{0}C	=	degree celcius
mg	=	milligram
mcg	=	microgram
ng	=	nanogram
g	=	gram
kg	=	kilogram
mcl	=	microlitre
ml	=	millilitre
L	=	litre
mcm	=	micrometre
mm	=	millimetre
cm	=	centimetre
nm	=	millimetre
min	=	minute
hr	=	hour
rpm	=	revolutions per minute
M	=	molar
N	=	normal
U.S.P.	=	United States Pharmacopoeia
B.P.	=	British Pharmacopoeia
UV	=	ultraviolet
V/V	=	volume by volume
yr	=	year
C_{max}	=	peak plasma concentration
T_{max}	=	time to peak plasma concentration
AUC	=	area under the plasma concentration-time curve

$t_{1/2}$	=	half-life
K_d	=	dissolution rate constant
S.D.	=	standard deviation
S.E.M.	=	standard error of the mean
C.V.	=	coefficient of variation

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย