

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายและ เภสัชจลนศาสตร์
ของยา เม็ดฟูโรซีไมด์ที่จำหน่ายในประเทศไทย

นางสาวอรอุมา ภูประเสริฐ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาระดับปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๓๑

ISBN 974-569-283-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

014213

1174548712

BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS
OF
FUROSEMIDE TABLETS MARKETED IN THAILAND

MISS ONOMAR POBRASERT

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

ISBN 974-569-283-2

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Bioavailability and Pharmacokinetics of
Furosemide Tablets Marketed in Thailand
By Miss Onoomar Poobrasert
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Sming Kaojarern, M.D.
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Achara Utiswannakul, M.Sc. in
Pharm.

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

Thavorn Vajrabhaya Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

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

Sming Kaojarern Thesis Advisor
(Associate Professor Sming Kaojarern, M.D.)

Achara Utiswannakul Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Achara Utiswannakul, M.Sc. in Pharm.)

Aphirudee Hemachudha Member
(Instructor Aphirudee Hemachudha, M.Sc. in Pharm.)



อรอุมา ภูประเสริฐ : การเอื้อประโยชน์ในร่างกายและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดฟูโรซีไมด์
ที่จำหน่ายในประเทศไทย (BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF
FUROSEMIDE TABLETS MARKETED IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.นพ.สมิง เก้าเจริญ
อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศศ.อัจฉรา อุทิศวรรณกุล, ๔๑ หน้า

การศึกษาเพื่อประเมินผลยาเม็ดฟูโรซีไมด์ ขนาด ๔๐ มิลลิกรัมของบริษัทต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายใน
ประเทศไทย จำนวน ๑๓ บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายาเม็ดของทุกบริษัทมีการแตกตัว เข้า
มาตรฐานที่กำหนดใน United States Pharmacopia XX และมีเพียง ๔ บริษัทที่มีการละลายของยาเม็ด
เข้ามาตรฐาน จากนั้นได้เลือกยาเม็ดของบริษัท A ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบและยาเม็ดของบริษัท B, C และ D
ที่มีคุณสมบัติของการละลายที่แตกต่างกันมาศึกษาในร่างกาย

การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดฟูโรซีไมด์กระทำในอาสาสมัคร
ชายไทยสุขภาพดี จำนวน ๔ คน โดยอาศัยแบบแผนการทดลองข้าม (Crossover design) วัดระดับยา
ฟูโรซีไมด์ในพลาสมาโดยวิธี HPLC และศึกษาผลการออกฤทธิ์ของยาโดยวัดปริมาณ การขับปัสสาวะและ
อิเล็กโทรไลต์บางตัว การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้แบบจำลอง ชนิด One-compartment
open model โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ PCNONLIN ไม่พบความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ใน
ร่างกายระหว่างยาเม็ดบริษัทต่าง ๆ ที่นำมาศึกษา (ณ ระดับ ๐.๐๕) การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของ
ยาเม็ดฟูโรซีไมด์ จากบริษัท B, C และ D มีค่าเท่ากับ ๗๐.๒๔, ๑๑๓.๔๑ และ ๔๔.๔๓ เปอร์เซ็นต์ตาม
ลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับบริษัท A ซึ่งค่าที่ได้นี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับ ๐.๐๕ นอกจากนี้
ยังพบว่าข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองและในร่างกายไม่มีความสัมพันธ์กัน ค่าครึ่งชีวิตของยาฟูโรซีไมด์
วัดได้ ๑.๒๗ ชั่วโมง (๑.๐๐-๑.๗๖ ชั่วโมง) เมื่อรับประทานยา ขนาด ๔๐ มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ยของระดับยา
สูงสุดในพลาสมาอยู่ระหว่าง ๐.๖๑-๑.๑๒ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเวลาที่ระดับยาถึงค่าสูงสุดอยู่ระหว่าง
๑.๖๓ ถึง ๒.๐๐ ชั่วโมง

การศึกษาผลการออกฤทธิ์ของยาเม็ดฟูโรซีไมด์ทั้ง ๔ บริษัทในแง่การขับปัสสาวะและการขับ
อิเล็กโทรไลต์บางตัวออกทางปัสสาวะ ได้แก่ โซเดียม คลอไรด์ และโพแทสเซียม ไม่พบความแตกต่างในผล
การออกฤทธิ์ของยาทั้ง ๔ บริษัท ที่ระดับ ๐.๐๕ แสดงว่ายาเม็ดฟูโรซีไมด์ทั้ง ๔ บริษัทที่นำมาศึกษามีความ
สมมูลกันทางคลินิก

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิสิต อรอุมา ภูประเสริฐ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศศ. อัจฉรา อุทิศวรรณกุล

ONOOMAR POOBRASERT : BIOAVAILABILITY AND PHARMACOKINETICS OF
FUROSEMIDE TABLETS MARKETED IN THAILAND. THESIS ADVISOR :
ASSOC. PROF. SMING KAOJARERN, M.D. THESIS CO-ADVISOR : ASSIST. PROF.
ACHARA UTISWANNAKUL, 81 PP.

Thirteen different brands of 40 mg furosemide tablets available in Thailand were evaluated. In vitro studies revealed that all products met the requirement of United States Pharmacopia XX for disintegration time. However, there were only 4 brands that passed the dissolution test specification. Then the original brand (brand A) and the three local brands (brand B, C and D) with differences in dissolution characteristics were selected for in vivo studies.

The relative bioavailability of furosemide tablets were performed on eight healthy Thai males using a crossover design. Plasma furosemide concentrations were determined by high-performance liquid chromatographic method. Clinical response to these tablets were also studied by determination of urine output and electrolyte excretion. Individual plasma data was analyzed according to one-compartment open model using the PCNONLIN computer program. There were no statistically significant differences in parameters studied between the original and the local brands ($p > 0.05$). The relative bioavailability of furosemide with respect to brand A were 70.29, 113.41, and 94.93 % for brand B, C and D, respectively. However, in vitro studies and in vivo studies were independent. The biological half-life of furosemide was 1.27 hr (1.00-1.76 hr). Following oral administration of 40 mg furosemide tablet, the mean individual peak plasma levels and the time required to reach the peak ranged from 0.61-1.12 $\mu\text{g/ml}$ and 1.63-2.00 hr, respectively.

Clinical response, in terms of diuresis and electrolyte excretion, e.g., sodium, chloride and potassium, to the four brands of furosemide tablets were also not remarkably different ($p > 0.05$), indicating that the four brands are clinically equivalent.

ภาควิชา เกษัชกรวม
สาขาวิชา เกษัชกรวม
ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิติ อรุณมา สุประเสริฐ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ. อนุ

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my kind advisors, Assoc. Prof. Dr. Sming Kaojarern and Assist. Prof. Achara Utiswannakul, for their supervision and guidance.

To my supervisory committee and Assoc. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot, I would like to thank for their valuable comments.

My appreciation is also expressed to Assist. Prof. Dr. Chamnan Patarapanich, Ms. Sunan Rungsrikansong and Miss Anong Patmasiriwat for their valuable advices in HPLC techniques.

Special thanks are given to Ms. Jianjit Poobrasert , Miss Kwanjai Chalayonakupt and the staff of research center, Ramathibodi Hospital, for their collaboration.

Sincere thank is extended to Mr. Boonyasit Warachan for his useful advices in statistical evaluation.

I am greatly indebted to Chulalongkorn University for granting partly financial support to conduct this study.


I also would like to thank all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their helpful cooperation.

Finally, I am most grateful to my parents and my sister for their understanding and encouragement.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENT	vi
CONTENT	vii
LIST OF TABLES	ix
LIST OF FIGURES	xi
ABBREVIATIONS	xii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
BACKGROUND AND RATIONALE	1
REVIEW OF FUROSEMIDE	3
II MATERIALS AND METHODS.....	10
MATERIALS.....	10
METHODS.....	11
IN VITRO STUDIES	11
IN VIVO STUDIES	15
CLINICAL RESPONSE STUDIES	20
III RESULTS AND DISCUSSION	22
IN VITRO STUDIES	22
IN VIVO STUDIES	25
CLINICAL RESPONSE STUDIES	34

IN VITRO-IN VIVO BIOAVAILABILITY	
CORRELATIONS	38
IN VITRO-IN VIVO CLINICAL RESPONSE	
CORRELATIONS	41
IV CONCLUSION	43
REFERENCES	45
APPENDICES	50
VITA	81



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLE

Table	Page
1 Treatment Schedule	17
2 Physical Characteristics of 13 Brands of Furosemide Tablets from In Vitro Studies	23
3 Plasma Furosemide Concentrations($\mu\text{g/ml}$)(Mean \pm SEM) from 8 Subjects Following Oral Administration of 40 mg of 4 Different Brands	28
4 Pharmacokinetic Parameters for Furosemide from 8 Subjects Following Oral Administration of 40 mg of 4 Different Brands	32
5 Clinical Response from 8 Subjects after Oral Administration of 40 mg of 4 Different Brands of Furosemide Tablets	35
6 Estimated Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm SEM) for Furosemide from 8 Subjects Following Oral Administration of 40 mg of 4 Different Brands	38
7 In Vitro - In Vivo Bioavailability Correlations	40
8 In Vitro-In Vivo Clinical Response Correlations	42
9 Test Products Information	52
10 Typical Standard Curve Data for Furosemide Concentrations in Phosphate Buffer pH 5.8	56
11 Typical Standard Curve Data for Furosemide Concentrations in Human Plasma	57

Table (cont)	Page
12 Average Percent Furosemide Dissolved in Dissolution Medium from 13 Commercial Brands at Various Times	67
13 Stripping Biexponentials from Plasma Furosemide Data Following a Single Oral Dose of 40 mg Tablets	70
14 Urine Output from 8 Subjects Following Oral Administration of 4 Different Brands of Furosemide Tablets	77
15 Sodium Excretion from 8 Subjects after Oral Administration of 4 Different Brands of Furosemide Tablets	78
16 Chloride Excretion from 8 Subjects after Oral Administration of 4 Different Brands of Furosemide Tablets	79
17 Potassium Excretion from 8 Subjects after Oral Administration of 4 Different Brands of Furosemide Tablets	80

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Structural Formular of Furosemide	3
2 Dissolution Profiles of 13 Brands of Furosemide Tablets in Phosphate Buffer pH 5.8	24
3 High Performance Liquid Chromatographic Chromatogram of Furosemide (F) and Internal Standard (IS)	26
4 Plasma Furosemide Concentrations (Mean \pm SEM) from 8 Subjects Following Oral Administration of 40 mg of 4 Different Brands (Brands A, B, C, and D)	29
5 Comparison of Mean Plasma Furosemide Concentration-Time Curve from 8 Subjects Following Oral Administration of 40 mg of 4 Different Brands of Furosemide Tablets ..	30
6 Comparison of Clinical Response from 8 Subjects after Oral Administration of 4 Different Brands of Furosemide Tablets	36
7 Typical Standard Curve for Furosemide Concentration (a) in Dissolution Medium ,(b) in Human Plasma	56
8 The Output from The Statistical Program SPSS	57
9 Diagram of One-Compartment Open Model with First-Order Absorption, First-Order Elimination and The Lag Time	66
10 Graphical Technique of Calculating Estimated Parameters in Plasma Data by The Method of Residual	69
11 The Output of Fitting Data to Model 4 (one-compartment model-first order input and output, including a lag time) of The PCNONLIN Library	71

ABBREVIATIONS

g	gram
ml	millilitre
C	degree celcius
hr	hour
mg	milligram
N	normal
nm	nanometre
rpm	revolutions per minute
M	molar
μ g	microgram
μ l	microlitre
cm	centimetre
mm	millimetre
id	internal diameter
kg	kilogram
cm ²	square centimetre
C _p max	peak plasma level
T _{max}	time to peak plasma level
[AUC] ₀ [∞]	area under the plasma concentration-time curve
K _a	absorption rate constant

Na^+	sodium ion
Cl^-	chloride ion
K^+	potassium ion
to or T_{lag}	lag time
CL	renal clearance
S.D.	Standard Deviation
S.E.	Standard Error
conc	concentration
U.S.P.	United States Pharmacopoeia

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย