

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดนอร์ฟลีสอกซาซิน
ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



นางสาว อนงค์ เตชานุกุลชัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533


ISBN 974-577-399-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016494

i 10306055

BIOAVAILABILITY OF NORFLOXACIN TABLETS
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND



Miss Anong Taechanukulchai

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

1990

ISBN 974-577-399-9

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



อนงค์ เตชานุกุลชัย : การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา เม็ดนอร์ฟล็อกซาซินที่มีจำหน่าย
ในประเทศไทย (BIOAVAILABILITY OF NORFLOXACIN TABLETS COMMERCIALY
AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณภูมิ, 118 หน้า.
ISBN 974-577-399-9

การประเมินผลยาเม็ดนอร์ฟล็อกซาซิน ขนาด 400 มก. จำนวน 6 บริษัท ผลการศึกษาใน
หลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดของทุกบริษัทยกเว้นของบริษัท C, มีเวลาการแตกกระจายตัวได้มาตรฐานที่
กำหนดใน British Pharmacopoeia 1988 และการละลายเป็นไปตามข้อกำหนด ใน United
State Pharmacopoeia XXII ค่าอัตราการละลายคงที่ของยาเม็ดในสารละลายบัฟเฟอร์ pH 4.0
มีค่าตั้งแต่ 0.52 ถึง 13.97 ต่อชั่วโมง ค่าอัตราการละลายคงที่ของยาเม็ดบริษัท A มีค่าสูงกว่าที่ได้รับ
จากยาเม็ดของบริษัท C และ E อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยา เม็ดนอร์ฟล็อกซาซิน 4 บริษัทที่มีอัตราการละลายแตกต่างกัน
กันกระทำในอาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี 12 คน อาสาสมัครได้รับประทานยาเม็ดขนาด 400 มก.
1 เม็ด ครั้งเดียว ตามแบบแผนการทดลองข้าม วัดระดับยาในพลาสมาโดยวิธี HPLC แล้วนำข้อมูลมา
วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ CSTRIP ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ
ทางสถิติ ของค่าระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาขึ้นถึงจุดยอดของยา เม็ดทั้ง 4 บริษัท ยกเว้นค่าเฉลี่ย
ของระดับยาสูงสุด และค่าของพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้น-เวลา ($p > 0.05$) การเอื้อ
ประโยชน์สัมพันธ์ในร่างกายของยาเม็ดจากบริษัท B, C, D เมื่อเปรียบเทียบกับบริษัท A มีค่าเท่ากับ
120.88, 50.46 และ 115.77% ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดนอร์ฟล็อกซาซินสามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองชนิด Two
compartment open model มีการดูดซึมและการขจัดยาแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง ค่าอัตราเร็วคงที่
ของการดูดซึมระหว่าง 1.46 ถึง 1.96 ต่อชั่วโมง และค่ากึ่งชีพของยารวดได้ระหว่าง 3.98 ถึง
5.36 ชั่วโมง

การศึกษาความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในร่างกาย พบว่ามี
เพียงค่าเวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวเท่านั้นที่แสดงแนวโน้มมีความสัมพันธ์ กับค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุด

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ANONG TAECHANUKULCHAI : BIOAVAILABILITY OF NORFLOXACIN TABLETS
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF.
UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D. 118 PP. ISBN 974-577-399-9

Six brands of 400 mg norfloxacin tablets were evaluated. In vitro studies indicated that all brands except brand C met the requirements of the British Pharmacopoeia 1988 and the United State Pharmacopoeia XXII for disintegration time and dissolution test, respectively. The dissolution rate constants of all brands in buffer pH 4.0 ranged from 0.52 to 13.97 hr⁻¹. The value of brand A was statistically significant difference (p < 0.05) from those of brands C and E.

The bioavailability of four brands of norfloxacin tablets with difference in dissolution rates were studied in twelve healthy Thai male subjects using, a single dose of 400 mg in a crossover design. Plasma norfloxacin concentrations were determined using HPLC. Data analysis by CSTRIP computer program revealed that there were no statistically significant differences (p > 0.05) for the T_{max} values among the four brands except for the C_{max} and AUC values. Brands A, B and D were bioequivalent. The relative bioavailability with respect to brand A for brands B, C and D were 120.88, 50.46 and 115.77% respectively.

Pharmacokinetics of norfloxacin tablet was best described by a two-compartment open model with first order absorption and elimination. The absorption rate constants ranged from 1.46 to 1.96 hr⁻¹. The biological half-life varied between 3.98 to 5.36 hr.

Correlation studies between the in vitro with the in vivo data showed that only the disintegration times was likely to be correlative with the maximum concentration.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรม.....
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



ACKNOWLEDGEMENTS

I am greatly and sincerely indebted to my kind advisor, Assoc. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot for his meaningful supervision, guidance and encouragement.

To my supervisory committees and Assoc. Prof. Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya, I would like to thank for their valuable suggestions and comments.

My special thanks is also expressed to Assoc. Prof. Dr. Phensri Thongnopnua and Mrs. Sunan Rungsrikansong for their valuable advice in the HPLC techniques.

A special appreciation is extended to Mr. Pongsak Tunvisudjh for his assistance, attention and encouragement.

I am greatly indebted to Siam Bhaesaj Co, Ltd., M & H Manufacturing Co, Ltd. and Chulalongkorn University for granting partly financial support to conduct this research.

I also would like to express my frank thanks for all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and my friends for their warm friendship and helpful cooperation.

Finally, I am most grateful to my beloved parents and my family for their eternal love, encouragement and support throughout my graduate study.



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGEMENT.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XIII
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XVII
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	4
III MATERIALS AND METHODS	14
MATERIALS.....	14
METHODS.....	16
IN VITRO STUDIES.....	16
IN VIVO STUDIES.....	21
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	29
IN VITRO STUDIES.....	29
IN VIVO STUDIES.....	40
IN VITRO-IN VIVO CORRELATIONS.....	79
V CONCLUSION.....	86
REFERENCES.....	90
APPENDICES.....	99
VITAE.....	118

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Treatment schedule.....	23
2	Physical characteristics of in vitro studies of six commercial brands of norfloxacin tablets.....	31
3	Analysis of variance for disintegration time (min) of six brands of norfloxacin tablets.....	32
4	Comparison of disintegration time (min) of locally manufactured products with innovator's product (brand A) in buffer pH 4.0 using student's t-test	33
5	Dissolution data of six brands of norfloxacin tablets in buffer pH 4.0.....	36
6	Analysis of variance for dissolution rate constant (hr^{-1}) of six commercial brands of norfloxacin tablets in buffer pH 4.0.....	38
7	Comparison of dissolution rate constant (hr^{-1}) of locally manufactured products with innovator's product (brand A) in buffer pH 4.0 using student's t-test	39

Table		Page
8	Plasma norfloxacin concentrations from 12 subjects following oral administration of 400 mg norfloxacin tablet of brand A.....	44
9	Plasma norfloxacin concentrations from 12 subjects following oral administration of 400 mg norfloxacin tablet of brand B.....	45
10	Plasma norfloxacin concentrations from 12 subjects following oral administration of 400 mg norfloxacin tablet of brand C.....	46
11	Plasma norfloxacin concentrations from 12 subjects following oral administration of 400 mg norfloxacin tablet of brand D.....	47
12	Peak plasma concentration (C_{max}) of norfloxacin observed directly from the plasma concentration time curve of each individual following 400 mg oral administration of four different brands of norfloxacin tablets.....	63

Table		Page
13	Analysis of variance for peak plasma concentration of four commercial norfloxacin tablets.....	64
14	Comparison of peak plasma concentration of 3 different brands (B,C,D) with the innovator's product (brand A) using student's t-test.....	65
15	Time to peak plasma concentration (T_{max}) of norfloxacin observed directly from the plasma concentration time curve of each individual following 400 mg oral administration of four different brands of norfloxacin tablets.....	67
16	Analysis of variance for time to peak plasma concentration of four commercial norfloxacin tablets.....	68
17	Comparison of time to peak plasma concentration of 3 different brands (B,C,D) with the innovator's product (brand A) using student's t-test.....	69
18	Area under the plasma concentration-time curve (AUC_0^{∞}) of norfloxacin from 12 subjects following 400 mg oral administration of four different brands of norfloxacin tablets.....	70
19	Analysis of variance for (AUC_0^{∞}) of four commercial norfloxacin tablets.....	71

Table		Page
20	Comparison of (AUC_0^∞) of 3 different brands (B,C,D) with the innovator's product (brand A) using student's t-test.....	72
21	Absorption rate constant (K_a) of norfloxacin from 12 subjects following 400 mg oral administration of four different brands of norfloxacin tablets	76
22	Analysis of variance for absorption rate constants of four commercial norfloxacin tablets	77
23	Comparison of absorption rate constants of 3 different brands (B,C,D) with the innovator's product (brand A) using student's t-test.....	78
24	Plasma half-life ($t_{1/2}$) from 12 subjects following 400 mg oral administration of four different brands of norfloxacin tablets.....	80
25	Analysis of variance for plasma half-life of four commercial norfloxacin tablets.....	81
26	Comparison of plasma half-life of 3 different brands (B,C,D) with the innovator's product (brand A) using student's t-test.....	82

Table		Page
27	Estimated pharmacokinetic parameters of norfloxacin from 12 subjects following oral administration of 400 mg of 4 different brands of tablets.....	83
28	In Vitro-In Vivo correlations (I).....	84
29	In Vitro-In Vivo correlations (II).....	85
30	Subject demographic data.....	101
31	Typical calibration curve data for norfloxacin concentrations in buffer pH 4.0 estimated using linear regression.....	103
32	Typical calibration curve data for norfloxacin concentrations in human plasma estimated using linear regression	104

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Structural formula of norfloxacin.....	4
2	Dissolution profiles of six commercial brands of norfloxacin tablets in buffer pH 4.0.....	35
3	High pressure liquid chromatogram of norfloxacin (A) and internal standard (B).....	42
4	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 1 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	48
5	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 2 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	49
6	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 3 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	50
7	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 4 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	51

Figure		Page
8	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 5 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	52
9	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 6 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	53
10	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 7 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	54
11	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 8 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	55
12	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 9 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	56
13	Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 10 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	57

Figure	Page
14 Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 11 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	58
15 Plasma norfloxacin concentration-time profile of subject # 12 following oral administration of 400 mg norfloxacin tablets.....	59
16 Comparison of the mean plasma norfloxacin concentration-time profile from 12 subjects following oral administration of 400 mg of four commercial norfloxacin tablets.....	60
17 Semilogarithmic plot of comparison of the mean plasma norfloxacin concentration-time profile from 12 subjects following oral administration of 400 mg of four commercial norfloxacin tablets.....	61
18 Typical calibration curve for norfloxacin concentrations in buffer pH 4.0.....	105
19 Typical calibration curve for norfloxacin concentrations in human plasma.....	106

Figure		Page
20	Diagram of two compartment open model with first order absorption and first order elimination.....	110
21	The output of CSTRIP analysis of norfloxacin concentration and time data.....	111



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celcius
µg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
kg	=	kilogram
µl	=	microlitre
ml	=	millilitre
L	=	Litre
nm	=	nanometre
µm	=	micrometre
mm	=	millimetre
cm	=	centimetre
m ²	=	square metre
min	=	minute
r.p.m.	=	revolutions per minute
M	=	molar
N	=	normal
RS	=	reference standard
U.S.P.	=	United State Pharmacopoeia
B.P.	=	British Pharmacopoeia
UV	=	ultra violet
C _{max}	=	peak plasma level
T _{max}	=	time to peak plasma level

$[AUC]_0^{\infty}$	=	area under the plasma concentration-time curve
K_a	=	absorption rate constant
$t_{1/2}$	=	half-life
S.D.	=	Standard deviation
S.E.M.	=	Standard error of the mean



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย