การตั้งตำรับและเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเหน็บทวารหนักออกฤทธิ์นาน

คีโตโปรเฟน

นางสาวนวรัตน์ อมรชีวิน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2541

ISBN 974-331-954-9

FORMULATIONS AND PHARMACOKINETICS OF PROLONGED RELEASE KETOPROFEN RECTAL SUPPOSITORIES

MISS NAWARUT AMONCHEEWIN

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
Academic year 1998

ISBN 974-331-954-9

Thesis Title	Formulations and Pharmacokinetics of Prolonged Release Ketoprofen Rectal Suppositories.
By	Miss Nawarut Amoncheewin
Department	Pharmacy
Thesis 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

.....Dean of Graduate School

(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis Committee

.....Chairman

(Associate Professor Pranom Pothiyanont, M.Sc.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

.....Member

(Associate Professor Parkpoom Tengumnuay, Ph.D.)

.....Member

(Assistant Professor Withaya Janthasoot, M.Sc.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

นวรัตน์ อมรชีวิน : การตั้งตำรับและเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเหน็บทวารหนักออกฤทธิ์นานคีโตโปรเฟน (FORMULATIONS AND PHARMACOKINETICS OF PROLONGED RELEASE KETOPROFEN RECTAL SUPPOSITORIES) อ.ที่ปรึกษา : รศ. ดร. อุทัย สุวรรณกูฏ ; 154 หน้า. ISBN 974-331-954-9.

ศึกษาการตั้งตำรับและเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเหน็บทวารหนักออกฤทธิ์นานคีโตโปรเฟน การตั้งตำรับดำเนินการโดยใช้ยาพื้นชนิดชอบน้ำ 3 สูตรร่วมกับสารทำให้ยาออกฤทธิ์นาน 2 ชนิด (ยูเดรจิต เอส 100 และ เอช พี 55) ปริมาณสารแต่ละชนิดที่ใช้ขึ้นอยู่กับสัดส่วนของยาต่อสารนั้น ๆ ยาพื้นแต่ละสูตรจะใช้หลายสัดส่วนของยาต่อยูเดรจิต เอส 100 หรือ เอช พี 55 นอกจากนี้ใช้ยาพื้นชนิดไม่ชอบน้ำที่ผลิตจำหน่ายทั่วไป (ซัพโพซายร์ เอ เอ็ม) ร่วมด้วยเพื่อการเปรียบเทียบ ทุกตำรับประกอบด้วยคีโตโปรเฟน 100 มิลลิกรัมและเตรียมโดยใช้วิธีการหลอมละลาย การประเมินผลในหลอดทดลองพบว่ายาเหน็บทุกตำรับได้มาตรฐานความสม่ำเสมอของน้ำหนักและปริมาณตัวยาสำคัญตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับอังกฤษ 1993 การปลดปล่อยตัวยาออกจากยาพื้นช้าและใช้เวลานานเมื่อเทียบกับตำรับที่เตรียมจากยาพื้นที่ปราศจากยูเดรจิต เอส 100 และ เอช พี 55 ตำรับที่ประกอบด้วยสัดส่วนของยาต่อยูเดรจิต เอส 100, 1:1 ในยาพื้นสูตรที่ 1 และตำรับที่มีสัดส่วนของยาต่อเอช พี 55, 1:4 ในยาพื้นสูตรที่ 3 ผ่านการพิจารณาคัดเลือกนำไปศึกษาในสัตว์ทดลอง

ดำเนินการศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเหน็บทวารหนักชนิดออกฤทธิ์นานคีโตโปรเฟน 2 ตำรับที่ได้รับการคัดเลือกร่วมกับอีก 1 ตำรับที่เตรียมโดยใช้ซัพโพซายร์ เอ เอ็ม ในกระต่ายพันธุ์นิวซีแลนด์สีขาวจำนวน 9 ตัว กระต่ายแต่ละตัวได้รับยาเหน็บทวารหนักออกฤทธิ์นานคีโตโปรเฟน 100 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว ตามวิธีการทดลองข้ามสลับ เก็บตัวอย่างเลือดตามเวลาที่กำหนดไว้หลังการให้ยาและตรวจหาความเข้มข้นของคีโตโปรเฟนโดยใช้เอชพีแอลซี ผลปรากฏว่าเภสัชจลนพลศาสตร์ของคีโตโปรเฟนจากยาเหน็บทั้ง 3 ตำรับมีลักษณะเหมือนกันเป็นแบบจำลองชนิดมัลติคอมพาร์ตเมนท์ การวิเคราะห์ความแปรปรวนตามวิธีการทดลองข้ามสลับแบบ 3 ทางพบว่าค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนพลศาสตร์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ยาเหน็บทวารหนักออกฤทธิ์นานคีโตโปรเฟนทั้ง 2 สูตรตำรับมีชีวสมมูลกับตำรับอ้างอิงทั้งในเชิงอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย สารทำให้ยาออกฤทธิ์นานทั้ง 2 ชนิดที่นำมาใช้มีประสิทธิผลเท่าเทียมกันแต่ยูเดรจิต เอส 100 มีคุณสมบัติเหนือกว่าเล็กน้อยพิจารณาจากปริมาณที่ใช้ในตำรับมีจำนวนน้อยกว่า และความง่ายในการเตรียมตำรับยาเหน็บ

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต นวรัตน์ อมรชีวิน

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อุทัย สุวรรณกูฏ

ปีการศึกษา 2541 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

#407 65133 33 :MAJOR PHARMACY
KEY WORD: FORMULATIONS / PHARMACOKINETICS / PROLONGED RELEASE / KETOPROFEN/ RECTAL SUPPOSITORIES

NAWARUT AMONCHEEWIN: FORMULATIONS AND PHARMACOKINETICS OF PROLONGED RELEASE KETOPROFEN RECTAL SUPPOSITORIES. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D. 154 pp. ISBN 974-331-954-9.

Formulations and pharmacokinetics of prolonged release ketoprofen rectal suppositories were studied. Formulations were conducted using three hydrophilic suppository bases and two prolonged release carriers (Eudragit S-100 and HP55). The amount of each carrier used was dependent on the drug to carrier ratios. Various ratios of the drug to Eudragit S-100 or HP55 were individually assigned to each base. A commercially available hydrophobic base (Suppocire ®AM) was also used for comparison. All formulations with 100 mg ketoprofen were prepared by fusion method. *In vitro* evaluations showed that they met the requirements for uniformity of weight and uniformity of content according to the British Pharmacopoeia 1993. All release profiles were slow and prolonged compared to those without the two carriers. The formulation with Eudragit S-100 at the ratio of 1:1 in Base 1 and that with HP55 at the ratio of 1:4 in Base 3 were subsequently selected for *in vivo* studies.

Pharmacokinetics of the two selected formulations and the one with Suppocire® AM were performed using nine New Zealand White rabbits. Each rabbit received a single rectal dose of 100 mg prolonged release ketoprofen rectal suppository in a crossover manner. Blood samples were collected at predetermined time intervals post dose and determined for ketoprofen concentrations by HPLC. Results demonstrated that the pharmacokinetic patterns of ketoprofen from all three formulations were similar and appeared to be multicompartment model. Analysis of variance for three way crossover design revealed that there were no significant differences ($p>0.05$) among all the corresponding relevant pharmacokinetic parameters obtained. Both formulated products were bioequivalent with the reference formulation with respect to the rate and the extent of drug absorption. The two carriers produced the same efficacies but Eudragit S-100 was slightly superior based on the amount being used was lesser and the ease of preparation.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต Nawarut Amoncheewin

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Uthai Suvanakoot

ปีการศึกษา 2541 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest gratitude and infinite thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Uthai Suvanakoot, for his invaluable advice, continual guidance, and encouragement during the entire course of this study.

I am greatly indebted to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partly financial support to fulfill this study. Special acknowledgements are also given to all staff members in the Department of Pharmacy. I would like to express my thanks to those whose names have not been mentioned but their assistance and encouragement firmly deserve acknowledgements.

Special thanks to my lovely friends for their love, cheerfulness, and encouragement. Greatest thanks and love go to my family for their kindness, love, and continued support throughout these past years.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Table (cont.) **Page**

Table (cont.) **Page**

Table (cont.) **Page**

Table (cont.) **Page**

Table (cont.) **Page**

LIST OF FIGURES

Figure(cont.) **Page**

Figure(cont.) **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS

NSAIDs	=	non-steroidal antiinflammatory drugs
PEG	=	polyethylene glycol
GI	=	gastrointestinal tract
°C	=	degree Celsius
°F	=	degree Fahrenheit
nm	=	nanometer
L.A.	=	labeled amount
μg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
Kg	=	kilogram
μL	=	microliter
mL	=	milliliter
L	=	liter
Conc.	=	concentration
min	=	minute
hr	=	hour
BP	=	British Pharmacopoeia
USP	=	United States Pharmacopoeia
HPLC	=	high performance liquid chromatography
UV	=	ultraviolet
λ	=	wavelength
PAR	=	peak area ratio
ANOVA	=	analysis of variance
d.f.	=	degree of freedom
SS	=	sum of squares
MS	=	mean square
S.D.	=	standard deviation

LIST OF ABBREVIATIONS (cont.)

C.V.	=	coefficient of variation
r^2	=	coefficient of determination
C_{max}	=	peak plasma concentration
t_{max}	=	time to peak plasma concentration
AUC	=	area under the plasma concentration-time curve
AUMC	=	area under the moment curve
K_{el}	=	elimination rate constant
$t_{1/2}$	=	elimination half-life
MRT	=	mean residence time
F	=	fraction of drug absorbed
V_d/F	=	volume of distribution divided by fraction of drug absorbed
CL / F	=	total plasma clearance divided by fraction of drug absorbed