

ชีวสมมูลของยาเม็ดรอกซิโทรมัยซิน

นายชัยยุทธ ทยาวิทิต



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2541

ISBN 974-639-489-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

BIOEQUIVALENCE OF ROXITHROMYCIN TABLETS

Mr. Chaiyut Tayavitit

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

Department of Pharmacy

Graduate School

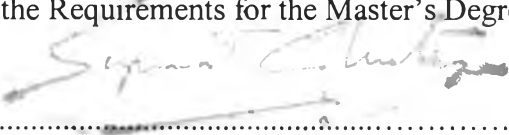
Chulalongkorn University

Academic Year 1998

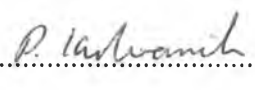
ISBN 974-639-489-4

Thesis Title Bioequivalence of Roxithromycin Tablets
By Mr. Chaiyut Tayavitit
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.
Thesis Co-advisor Assistant Professor Nongluksna Sriubolmas, 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 Poj Kulavanich, Ph.D.)


.....Thesis Advisor
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)


.....Thesis Co-advisor
(Assistant Professor Nongluksna Sriubolmas, Ph.D.)


.....Member
(Associate Professor Busba Chindavijak, Ph.D.)

ชื่อยุทธ ทยาวิทิต : ชีวสมมูลของยาเม็ดดรอกซิโทรมัยซิน (BIOEQUIVALENCE OF ROXITHROMYCIN TABLETS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. อุทัย สุวรรณบุญ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. นงลักษณ์ ศรีอุบลมาศ, 93 หน้า. ISBN 974-639-489-4.

ประเมินผลยาเม็ดดรอกซิโทรมัยซิน ขนาด 150 มิลลิกรัม 3 ผลิตรภัณฑ์ ผลการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่ายาเม็ดทุกผลิตรภัณฑ์มีเปอร์เซ็นต์ยาที่ระบุตามฉลาก ความสม่ำเสมอของเภสัชภัณฑ์และการแตกกระจายตัว ได้มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา อัตราเร็วคงที่ของการละลายของยาจากยาเม็ดทั้ง 3 ผลิตรภัณฑ์ในฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 7.4±0.1 มีค่าตั้งแต่ 1.31 ถึง 1.85 ต่อชั่วโมง อัตราเร็วคงที่ของการละลายของยาจากยาเม็ดผลิตรภัณฑ์ C มีค่าต่ำกว่าค่าเดียวกันของยาเม็ดผลิตรภัณฑ์ A และ B อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

เปรียบเทียบชีวประโยชน์ของยาเม็ดดรอกซิโทรมัยซินผลิตรภัณฑ์ B และ C เทียบกับผลิตรภัณฑ์ A กระทำในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี 12 คน โดยใช้แบบแผนการทดลองข้ามสลับ อาสาสมัครได้รับยาเม็ดขนาด 150 มิลลิกรัม 1 เม็ด ครั้งเดียว เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่างๆ ที่เหมาะสมหลังการให้ยา วัดระดับยาในพลาสมาโดยวิธีทางจุลชีววิทยา แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์ เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง การวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา และพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาของทั้ง 3 ผลิตรภัณฑ์ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และอัตราส่วนของแต่ละค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเม็ดผลิตรภัณฑ์ B และ C เทียบกับยาเม็ดผลิตรภัณฑ์ A อยู่ภายในช่วง 80-125 เปอร์เซ็นต์ของช่วงระยะความเชื่อมั่นที่ 90 เปอร์เซ็นต์ แสดงว่า ยาเม็ดผลิตรภัณฑ์ B และ C มีชีวสมมูลกับยาเม็ดผลิตรภัณฑ์ A ทั้งในด้านอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

เภสัชจลนพลศาสตร์ของยาเม็ดดรอกซิโทรมัยซินขนาด 150 มิลลิกรัม อธิบายได้ด้วยแบบจำลองชนิดเปิดสองห้อง มีการดูดซึมยาและการขจัดยาเป็นแบบอันดับหนึ่ง อัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมยามีค่าระหว่าง 0.54 ถึง 0.66 ต่อชั่วโมง อัตราเร็วคงที่ของการขจัดยามีค่าระหว่าง 0.10 ถึง 0.11 ต่อชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของยาวัดได้ระหว่าง 6.60 ถึง 7.01 ชั่วโมง

ภาควิชาเภสัชกรรม
สาขาวิชาเภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2541

ลายมือชื่อนิติกร ชื่อยุทธ ทยาวิทิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อุทัย สุวรรณบุญ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นงลักษณ์ ศรีอุบลมาศ

970419533: MAJOR

PHARMACY

KEY WORD:

BIOEQUIVALENCE / ROXITHROMYCIN / TABLETS

CHAIYUT TAYAVITIT : BIOEQUIVALENCE OF ROXITHROMYCIN

TABLETS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT,

Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : ASSIST. PROF. NONGLUKSNA

SRIUBOLMAS, Ph.D. 93 pp. ISBN 974-639-489-4.

Three brands of 150 mg roxithromycin tablets were evaluated. In vitro studies indicated that all brands met the general requirements of the United States Pharmacopoeia XXIII for content of active ingredient, uniformity of dosage units and disintegration test. The dissolution rate constants of all brands in phosphate buffer (pH 7.4±0.1) ranged from 1.31 to 1.85 hr⁻¹. The value of brand C showed statistically significant (p<0.05) lower than those of brands A and B.

Comparative bioavailability of brands B and C relative to brand A of 150 mg roxithromycin tablet were conducted in 12 healthy Thai male volunteers using a single dose of 150 mg tablets in a crossover design. Blood sample were collected at appropriate time interval post dose. Plasma roxithromycin concentrations were determined via microbiological technique. Individual plasma roxithromycin concentration-time profile was analyzed for relevant pharmacokinetic parameters. Data analysis revealed that there were no statistically significant differences (p>0.05) among the corresponding pharmacokinetic parameters; C_{max}, t_{max} and AUC values of all three brands. Also, the ratios of individual parameter of brands B and C to that of brand A were within 80-125% of 90% confidence interval. These implied that brands B and C were bioequivalent with brand A in terms of both the rate and the amount of drug absorption.

The pharmacokinetic of 150 mg roxithromycin tablet was described by two compartment open model with first order absorption and first order elimination. The absorption rate constants were between 0.54 to 0.66 hr⁻¹, the eliminate rate constants were between 0.10 to 0.11 hr⁻¹, and the elimination half-life varied between 6.60 to 7.01 hr.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม
2541
ปีการศึกษา

ลายมือชื่อนิสิต.....Chaiyut Tayavitit.
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....UTHAI SUVANAKOOT
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....NONGLUKSNA SRIUBOLMAS

ต้นฉบับ หน้าขาดหาย

ต้นฉบับ หน้าขาดหาย

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Dosing Schedule.....	21
2	Within-Run Precision of Roxithromycin for In Vitro Studies.....	28
3	Between-Run Precision of Roxithromycin for In Vitro Studies.....	29
4	Percent Recovery of Roxithromycin for In Vitro Studies Estimated Using Linear Regression.....	30
5	In Vitro Studies of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	31
6	Dissolution Profiles of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets in Phosphate Buffer Solution (pH 7.4±0.1).....	33
7	Dissolution Rate Constant(K_d) of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets in Phosphate Buffer Solution (pH 7.4±0.1).....	35
8	Analysis of Variance for Dissolution Rate Constant of Three Commercial Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets in Phosphate Buffer Solution (pH 7.4±0.1).....	36
9	Comparison of Dissolution Rate Constant of Each Brand of 150 mg Roxithromycin Tablet with that of the Innovator's Product (Brand A).....	37
10	Within-Run Precision of Roxithromycin for In Vivo Studies.....	38
11	Between-Run Precision of Roxithromycin for In Vivo Studies.....	39
12	Percent Recovery of Roxithromycin for In Vivo Studies Estimated Using Linear Regression.....	40
13	Plasma Roxithromycin Concentration ($\mu\text{g/mL}$) from 12 Subjects Following Oral Administration of 150 mg Roxithromycin Tablets of Brand A.....	42

LIST OF TABLES(CON.)

Table	Page
14 Plasma Roxithromycin Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$) from 12 Subjects Following Oral Administration of 150 mg Roxithromycin Tablets of Brand B.....	43
15 Plasma Roxithromycin Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$) from 12 Subjects Following Oral Administration of 150 mg Roxithromycin Tablets of Brand C.....	44
16 Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Roxithromycin Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets	59
17 Analysis of Variance for Peak Plasma Concentration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets for Three-Way Crossover Study.....	60
18 Time to Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Roxithromycin Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets	61
19 Analysis of Variance for Time to Peak Plasma Concentration of Roxithromycin of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets for Three-Way Crossover Study	63
20 Area Under the Plasma Concentration-Time Curve(AUC) of Roxithromycin Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	64
21 Analysis of Variance for AUC of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets for Three-Way Crossover Study.....	65
22 Principal Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm S.E.M.) of Roxithromycin from Twelve Subjects Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	66

LIST OF TABLES(CON.)

Table	Page
23 Absorption Rate Constant (K_a) of Roxithromycin Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	68
24 Analysis of Variance for Absorption Rate Constant of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	69
25 Elimination Rate Constant (K_e) of Roxithromycin Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	70
26 Analysis of Variance for Elimination Rate Constant of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	71
27 Biological Half-life ($t_{1/2}$) of Roxithromycin Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	73
28 Analysis of Variance for Biological Half-life of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	74
29 Estimated Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm S.E.M.) of Roxithromycin from Twelve Subjects Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets	75
30 Test Products.....	82
31 Typical Calibration Curve Data for Roxithromycin Concentration in Mobile Phase Estimated Using Linear Regression.....	84
32 Typical Calibration Curve Data for Roxithromycin Concentration in Phosphate Buffer Solution (pH 7.4 \pm 0.1) Estimated Using Linear Regression.....	86

LIST OF TABLES(CON.)

Table	Page
33 Typical Calibration Curve Data for Roxithromycin Concentration in Human Plasma Estimated Using Linear Regression.....	88
34 Demographic Data.....	91
35 Hematological and Blood Biochemical Tests of Subjects.....	92

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Chemical Structure of Roxithromycin.....	4
2 High Performance Liquid Chromatography of Roxithromycin (A) and Internal Standard (Clarithromycin:B) for In Vitro Studies.....	27
3 Dissolution Profiles of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets in Phosphate Buffer Solution (pH 7.4±0.1).....	34
4 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.1 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	45
5 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.2 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	46
6 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.3 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	47
7 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.4 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	48
8 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.5 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	49
9 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.6 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	50
10 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.7 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	51

LIST OF FIGURES(CON.)

Figure	Page
11 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.8 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	52
12 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.9 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	53
13 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.10 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	54
14 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.11 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	55
15 Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile of Subject No.12 Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	56
16 Comparison of Mean Plasma Roxithromycin Concentration-time Profile from 12 Subjects Following Oral Administration of Three Brands of 150 mg Roxithromycin Tablets.....	57
17 Calibration Curve of Roxithromycin in Mobile Phase.....	85
18 Calibration Curve of Roxithromycin in Phosphate Buffer Solution (pH 7.4 ± 0.1).....	87
19 Calibration Curve of Roxithromycin in Human Plasma.....	89

LIST OF ABBREVIATIONS

ATCC	=	American Type Culture Collection
°C	=	degree Celcius
µg	=	microgram
mg	=	milligram
kg	=	kilogram
µL	=	microlitre
mL	=	millilitre
L	=	litre
mm	=	millimetre
cm	=	centrimetre
nm	=	nanometre
min	=	minute
hr	=	hour
r.p.m.	=	revolution per minute
%L.A.	=	percent labeled amount
M	=	molar
U.S.P.	=	United States Pharmacopoeia
UV	=	ultraviolet
v/v	=	volume by volume
C _{max}	=	peak plasma concentration
t _{max}	=	time to peak plasma concentration
AUC	=	area under the plasma concentration-time curve
K _a	=	absorption rate constant
K _e	=	elimination rate constant
K _d	=	dissolution rate constant
t _{1/2}	=	half-life
S.D.	=	standard deviation
S.E.M.	=	standard error of the mean
C.V.	=	coefficient of variation
L.S.D.	=	least significant difference