

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของ
ยาเม็ดไซโปรฟลอกซาซิน



นางสาว ศรีสุธา ปีมณี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2534


ISBN 974-578-724-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017447

i 10313126

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF CIPROFLOXACIN TABLETS



Miss Srisutha Peemanee

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

1991

ISBN 974-578-724-8

Thesis Title : Comparative Bioavailability of Ciprofloxacin
Tablets
By : Miss Srisutha Peemane
Department : Pharmacy
Thesis Advisor : Instructor Sridara Vijino, M.S.
Thesis Co-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

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

Thesis Committee

R. Dhumma-upakorn Chairman
(Associate professor Rawadee Dhumma-upakorn, M.Eng.)

Sridara Vijino Thesis Advisor
(Instructor Sridara Vijino, M.S.)

Uthai Suvanakoot Thesis Co-advisor
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

Withaya Jantarasoot Member
(Assistant Professor Withaya Jantarasoot, M.Sc.)

Waraporn Suwakul Member
(Associate Professor Waraporn Suwakul, M.Sc. (Pharm.))

SRISUTHA PEEMANEE : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF CIPROFLOXACIN TABLETS. THESIS ADVISOR : INSTRUCTOR SRIDARA VIGINO, M.S. THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT 107 pp. ISBN 974-578-724-8

Four brands of ciprofloxacin film-coated tablets were evaluated. In vitro studies indicated that all brands met the requirements of the British Pharmacopoeia 1988 and the United States Pharmacopoeia XXII for disintegration times and dissolution test, respectively. However, brand D disintegrated significantly slower than the innovator's product did meanwhile dissolution rates of all brands were about the same.

The comparative bioavailability of ciprofloxacin tablets were determined using crossover study in 12 healthy male volunteers. After receiving a single oral dose of 250 mg ciprofloxacin tablet, blood samples were collected at predetermined time intervals and they were analyzed employing the HPLC. Data analysis by CSTRIP computer program demonstrated that there were no statistically significant differences for the relevant pharmacokinetic parameters (C_{max} , t_{max} and AUC) among the four brands ($P > 0.05$). This referred that all brands were bioequivalent in terms of both the rate and the extent of drug absorption. The relative bioavailability of brands B, C, and D with respect to the innovator's product (brand A) were 95.92, 105.82 and 108.07%, respectively. No statistical correlation between the in vitro and the in vivo data were observed.

The pharmacokinetic of ciprofloxacin following oral administration of 250 mg tablet was well described by mean of a two-compartment open model with first order absorption and elimination and no lag time. The absorption rate constants ranged from 2.20-3.04 hr^{-1} . The peak plasma concentrations were from 1.86-2.13 mcg/ml established within 0.96-1.20 hr, and the biological half life was about 3.55-3.81 hr.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสัชกรรม
สาขาวิชา เกสัชกรรม
ปีการศึกษา 2533

ลายมือชื่อนิติ ๑๗/๑๘๗ ปีพช
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อธิระ ธีระวิ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อธิระ ธีระวิ

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ศรีสุธา ปีมณี : การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดไซโปรฟลอกซาซิน
(COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF CIPROFLOXACIN TABLETS) อ.ที่ปรึกษา :
อาจารย์ ศรีศารดา วิจิโน, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณภฏ, 107 หน้า ISBN
974-578-724-8

ประ เมินผลยาเม็ด เคลือบฟิล์มไซโปรฟลอกซาซินขนาด 250 มิลลิกรัม จำนวน 4 ชื่อทางการค้า
การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดทุกชื่อการค้ามีคุณสมบัติได้มาตรฐานตามข้อกำหนดใน British
Pharmacopoeia 1988 และ United State Pharmacopoeia XXII ว่าด้วยเวลาที่ใช้ในการแตก
กระจายตัวของยาเม็ดและการละลายของยา ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยาเม็ดชื่อทางการค้า แตกตัว
ได้ช้ากว่ายาเม็ดที่เป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อัตราการละลายของยาจากยา
เม็ดทุกชื่อการค้ามีค่าใกล้เคียงกัน

การเอื้อประโยชน์ของยาเม็ดไซโปรฟลอกซาซินในร่างกาย กระทำตามแบบแผนการทดลองข้าม
ใช้อาสาสมัครชายสุขภาพดีจำนวน 12 คน ภายหลังจากอาสาสมัครรับประทานยาเม็ดไซโปรฟลอกซาซิน
ขนาด 250 มิลลิกรัม จำนวน 1 เม็ดครั้งเดียว ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัคร ณ เวลาต่างๆที่
เหมาะสมแล้วนำมาวิเคราะห์ระดับยาโดยวิธี HPLC นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาพารามิเตอร์ทางเภสัช-
จลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง (ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด, เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด,
และพื้นที่ใต้เส้นโค้งของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลา) โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์
CSTRIP จากการแปลผลข้อมูลพบว่า ค่าพารามิเตอร์ภายในร่างกายของยาเม็ดทั้ง 4 ชื่อทางการค้าเหล่านี้
ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ซึ่งแสดงว่ายาเม็ดเคลือบฟิล์มไซโปร
ฟลอกซาซินขนาด 250 มิลลิกรัม ทุกชื่อการค้าให้ความสมมูลในร่างกายได้เท่าเทียมกัน การเอื้อประโยชน์
สัมพัทธ์ของยาเม็ดชื่อทางการค้า B, C, และ D เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ (ชื่อทางการค้า A)
มีค่าเท่ากับ 95.92, 105.82 และ 108.07% ตามลำดับ การทดสอบค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษา
ในหลอดทดลอง และในร่างกายทางสถิติไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดเคลือบฟิล์มไซโปรฟลอกซาซิน สามารถอธิบายได้ดีด้วยแบบจำลอง
ชนิด เปิดสองห้องที่มีการดูดซึมและการขจัดยาแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง และไม่มี เวลาหน่วงของการดูดซึมยา
(lag time) อัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมมีค่าอยู่ระหว่าง 2.2-3.04 ต่อชั่วโมง ความเข้มข้นของยาสูง
สุดในพลาสมามีค่า 1.86-2.13 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรภายในเวลา 0.96-1.20 ชั่วโมง และยามีค่าครึ่ง
ชีวิตประมาณ 3.55-3.81 ชั่วโมง

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2533

ลายมือชื่อนิสิต ศรีสุธา ปีมณี
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ.ศ.ดร. วิจิโน

0 กค 50/11/2534

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere thanks and appreciation to my advisor Instructor Sridara Vigino, M.S. and my coadvisor, associate professor Dr. Uthai Suvanakoot for their valuable suggestions, support and encouragement throughout this study.

Special thanks are expressed to Mrs. Sunan Rungsrikarnsong for her utmost assistance in HPLC instruments, also to all Pharmacy Faculty for help.

I also would like to thank Siam Pharmaceutical Co. Ltd., Biolab Co.Ltd., and Chulalongkorn University providing partly financial support.

To my special friends, I wish to extend my sincere thanks to Miss Sarunya Tharaswaeng, Miss Suwanna Champreeda, Mr.Werayut Kunasirirat for their encouragement and help.

Finally, I wish to express my appreciation to my parents for their love and encouragement throughout my graduate study.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
ENGLISH ABSTRACT.....	IV
THAI ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGEMENT.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XIV
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XVII
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	4
III MATERIALS AND METHODS.....	15
MATERIALS.....	15
METHODS.....	17
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	28
IN VITRO STUDIES.....	28
IN VIVO STUDIES.....	39
IN VITRO-IN VIVO CORRELATIONS.....	72
V CONCLUSION.....	83
REFERENCES.....	86
APPENDICES.....	92
VITAE.....	107

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Treatment Schedule.....	22
2. Weight Variation of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	29
3. Percent Labeled Amount of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	30
4. Disintegration Time of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	30
5. Analysis of Variance for Disintegration Time of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	31
6. Comparison of Disintegration Time of Locally Manufactured Products with Innovator's Product (Brand A) Using Student's t-test.....	32
7. Dissolution Data of Four Brands of Ciprofloxacin Tablet in Distilled Water...	34
8. Dissolution Rate Constant of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	36
9. Analysis of Variance for Dissolution Rate Constant of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	37

Table

Page

10.	Comparison of Dissolution Rate Constant of Locally Manufactured Products with Innovator's Product (Brand A) Using Student's t-test.....	38
11.	Physical Characteristics of In Vitro Studies of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	40
12.	Within-Run Precision for Ciprofloxacin From Three Replicated Plasma Standard Curves Obtained in the Same Day.....	42
13.	Between-Run Precision for Ciprofloxacin From Four Replicated Plasma Standard Curves Obtained From Different Days.....	43
14.	Recovery of Ciprofloxacin from Plasma at Various Concentrations (n=3) and Pipemedic Acid at concentration of 1.2 mcg/ml (n=15).....	45
15.	Plasma Ciprofloxacin Concentrations from 12 Subjects Following Administration of Ciprofloxacin Tablet of Brand A.....	46
16.	Plasma Ciprofloxacin Concentrations from 12 Subjects Following Administration of Ciprofloxacin Tablet of Brand B.....	46

Table

Page

17.	Plasma Ciprofloxacin Concentrations from 12 Subjects Following Administration of Ciprofloxacin Tablet of Brand C.....	47
18.	Plasma Ciprofloxacin Concentrations from 12 Subjects Following Administration of Ciprofloxacin Tablet of Brand D.....	47
19.	Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Ciprofloxacin Observed Directly from the Plasma Concentration-Time Curve of Each Individual Following Oral Administration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets..	62
20.	Analysis of Variance for Peak Plasma Concentration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	63
21.	Comparison of Peak Plasma Concentration of 3 Brands (B, C, and D) with the Innovator's Product (Brand A) Using Student t-test...	64
22.	Time to Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Ciprofloxacin Observed Directly From the Plasma Concentration-Time Curve of Each Individual Following Oral Administration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	65

Table	Page
23. Analysis of Variance for Time to Peak Plasma-Concentration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	66
24. Comparison of Time to Peak Plasma Concentration of 3 Brands (B, C, and D) with the Innovator's Product (Brand A). Using Sudent's t-test.....	67
25. Area Under the Plasma Concentration-Time Curve (AUC) of Ciprofloxacin Following Oral Administration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	69
26. Analysis of Variance For Area Under the Plasma of Four Concentration-Time Curve Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	70
27. Comparison of Area Under the Plasma Concentration-Time Curve of 3 Brands (B, C, and D) with the Innovator's Product (Brand A) Using Student's t-test.....	71
28. Absorption Rate Constant (K_a) of Ciprofloxacin from 12 Subjects Following Oral Administration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablet.....	74
29. Analysis of Variance for Absorption Rate Constant of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	75

Table	Page
30. Comparison of Absorption Rate Constant of 3 Brands (B, C, and D) with the Innovator's Product (Brand A) Using Student's t-test.....	76
31. Biological Half-Life ($t_{1/2}$) of Ciprofloxacin Following Oral Administration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	77
32. Analysis of Variance for Biological Half-Life of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	78
33. Comparison of Biological Half-Life of 3 Brands (B, C, and D) with the Innovator's Product (Brand A) Using Student's t-test.	79
34. Estimated Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm SD) from 12 Subjects Following Oral Administration of Four Brands of Ciprofloxacin Tablets.....	80
35. Comparison of Pharmacokinetic Parameters Following a Single Dose Oral Administration of Ciprofloxacin Tablet.....	81
36. In Vitro-In Vivo Correlations.....	82
37. Subject Demographic Data.....	93

Table	Page
38. Calibration Curve Data of Ciprofloxacin in Carbondioxide-Free Water.....	94
39. Calibration Curve Data of Ciprofloxacin Spiked in Drug Free Plasma.....	96



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Structural formula of ciprofloxacin.....	4
2. Percent of ciprofloxacin dissolved from four brands of ciprofloxacin tablets in carbondioxide-free water.....	35
3. Chromatogram of blank plasma (a) and ciprofloxacin (I) with pipemedic acid (II) in plasma sample (b).....	41
4. Plasma concentration-time profile of subject no.1 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	48
5. Plasma concentration-time profile of subject no.2 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	49
6. Plasma concentration-time profile of subject no.3 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	50
7. Plasma concentration-time profile of subject no.4 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	51
8. Plasma concentration-time profile of subject no.5 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	52

Figure		Page
9.	Plasma concentration-time profile of subject no.6 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	53
10.	Plasma concentration-time profile of subject no.7 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	54
11.	Plasma concentration-time profile of subject no.8 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	55
12.	Plasma concentration-time profile of subject no.9 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	56
13.	Plasma concentration-time profile of subject no.10 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	57
14.	Plasma concentration-time profile of subject no.11 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	58
15.	Plasma concentration-time profile of subject no.12 following oral administration of ciprofloxacin tablets.....	59

Figure	Page
16. Mean plasma concentration-time profile of 12 subjects following oral administration of ciprofloxacin tablets of brands A, B, C and D.....	60
17. Calibration curve of ciprofloxacin in carbondioxide-free water.....	95
18. Calibration curve of ciprofloxacin in drug-free plasma.....	97
19. Diagram of two compartment open model with first order absorption and elimination	99
20. The output of CSTRIP computer program for analysis of ciprofloxacin concentration time data.....	101

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

mcg	=	microgram
mg	=	milligram
gm	=	gram
kg	=	kilogram
mcL	=	microlitre
mL	=	millilitre
nm	=	nanometre
um	=	micrometre
mm	=	millimetre
cm	=	centimetre
cm ²	=	centimetre square
rpm	=	revolutions per minute
°C	=	degree celcius
%	=	percent
UV	=	ultraviolet
hr	=	hour
min	=	minute
HPLC	=	high performance liquid chromatograph
M	=	molar
SD	=	Standard deviation
ANOVA	=	analysis of variance
r	=	correlation coefficient
i.d.	=	internal diameter
C _{max}	=	maximum plasma concentration
t _{max}	=	time to peak plasma concentration
AUC	=	area under the curve
K _a	=	absorption rate constant
t _{1/2}	=	biological half-life
MIC	=	minimum inhibitory concentration