

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแคปซูลเจมไฟโบรซิล
ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

นางสาว รัตนเรขา ยมะสมิต



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2535


ISBN 974-581-181-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018702

117016515

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF GEMFIBROZIL CAPSULES
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND



MISS RATANAREKA YAMASMIT

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

Graduate School

Chulalongkorn University

1992

ISBN 974-581-181-5

Thesis Title Comparative Bioavailability of Gemfibrozil
 Capsules Commercially Available in Thailand
By Miss Ratanareka Yamesmit
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.

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

Thavorn Vajjarabhaya

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

Thesis Committee

R. Dhumma-upakorn
..... Chairman

(Associate Professor Rawadee Dhummaupakorn, M.Eng.
in Nuclear Tech.)

Uthai Suvanakoot

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

Duangchit Panomvana

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

Busba Chindavijak
..... Member

(Assistant Professor Busba Chindavijak, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

C375099 : เภสัชกรรมโรงพยาบาลและเภสัชกรรมคลินิก



รัตนเรขา ยมะสมิต : การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแคปซูล
เจมไฟโบรซิลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF
GEMFIBROZIL CAPSULES COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND)

อาจารย์ที่ปรึกษา : รศ.ดร. อุทัย สุวรรณกฎ, 103 หน้า. ISBN 974-581-181-5

การประเมินผลยาแคปซูลเจมไฟโบรซิลขนาด 300 มิลลิกรัม ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
จำนวน 4 บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาแคปซูลของทุกบริษัทได้มาตรฐานตามที่กำหนดใน
United States Pharmacopoeia XXII ค่าอัตราการละลายคงที่ของยาแคปซูลในสารละลาย
ฟอสเฟตมีค่าตั้งแต่ 1.89 ถึง 8.78 ต่อชั่วโมง ค่าอัตราการละลายคงที่ของยาแคปซูลบริษัท A ซึ่งเป็น
ผลิตภัณฑ์ต้นแบบ มีค่าต่ำกว่าค่าเดียวกันของบริษัท C และ D อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)
ส่วนค่าของบริษัท B ไม่แตกต่างกับค่าของบริษัท A ($p > 0.05$)

การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแคปซูลเจมไฟโบรซิลกระทำในอาสาสมัครชาย
ไทย ซึ่งมีสุขภาพดี จำนวน 12 คน โดยใช้แบบแผนการทดลองข้าม ให้อาสาสมัครรับประทานยาแคปซูล
เจมไฟโบรซิลขนาด 300 มิลลิกรัม 2 แคปซูล ครั้งเดียว วัดระดับยาในพลาสมาโดยวิธี HPLC แล้วนำ
ข้อมูลมาวิเคราะห์หาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่าง
มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดของยา
ทั้ง 4 บริษัท แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ของค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของ
ยาในพลาสมาสูงสุด และค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาของยาแคปซูล
เจมไฟโบรซิลของบริษัท A กับค่าเดียวกันของผลิตภัณฑ์ยาของบริษัท B และ C ยาแคปซูลเจมไฟโบรซิล
ของบริษัท D ให้ความสมมูลในร่างกายกับยาของบริษัท A ทั้งในเชิงอัตราเร็วและปริมาณตัวยาที่ถูกดูดซึม
เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตทั่วไป การเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ในร่างกายของยาแคปซูลเจมไฟโบรซิลจาก
บริษัท B, C และ D เมื่อเปรียบเทียบกับบริษัท A มีค่าเท่ากับ 77.55, 83.74 และ 97.90%
ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์ของยาแคปซูลเจมไฟโบรซิลสามารถอธิบายได้ด้วย One compartment
open model ค่าอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมยามีค่าอยู่ระหว่าง 1.24 ถึง 1.80 ต่อชั่วโมง ค่า
อัตราเร็วคงที่ของการกำจัดยามีค่าอยู่ระหว่าง 0.42 ถึง 0.51 ต่อชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของยาคือ
ระหว่าง 1.40 ถึง 1.67 ชั่วโมง

ไม่พบความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในร่างกาย

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรมโรงพยาบาลและเภสัชกรรมคลินิก
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิติบัตร รัตนเรขา ยมะสมิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา รศ.ดร. อุทัย สุวรรณกฎ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C375099 : HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY
KEY WORD : BIOAVAILABILITY, GEMFIBROZIL, CAPSULES
RATANAREKA YAMASMIT : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF GEMFIBROZIL
CAPSULES COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR :
ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D., 103 pp. ISBN 974-581-181-5

Four brands of gemfibrozil capsules commercially available in Thailand were evaluated. In vitro studies indicated that all brands met the requirement of the United States Pharmacopoeia XXII. The dissolution rate constants of all brands in phosphate buffer (pH 7.5 ± 0.1) ranged from 1.89 to 8.78 hr^{-1} . The value of brand A, which was the innovator's product, was statistically significant ($p < 0.05$) lower than those of brands C and D except that of brand B.

The bioavailability of all four brands of gemfibrozil capsules were studied in 12 Thai healthy male volunteers using, a single dose of two 300 mg capsules in a crossover design. Plasma gemfibrozil concentrations were determined using HPLC. Data analysis for relevant pharmacokinetic parameters revealed that there were no statistically significant difference ($p > 0.05$) for the t_{max} values among the four brands except the C_{max} and AUC values of brand A and those of brands B and C. Brands A and D were bioequivalent in terms of both the rate and the extent of drug absorption into general blood circulation. The relative bioavailability with respect to brand A for brands B, C and D were 77.55, 83.74 and 97.90%, respectively.

Pharmacokinetic of gemfibrozil capsule was well described by one compartment open model. The absorption rate constants ranged from 1.24 to 1.80 hr^{-1} . The elimination rate constant ranged from 0.42 to 0.51 hr^{-1} . The biological half-life varied between 1.40 to 1.67 hr.

No statistical correlation ($p > 0.05$) was found between the in vitro and the in vivo data.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา PHARMACY
สาขาวิชา HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY
ปีการศึกษา 1991

ลายมือชื่อนิสิต Ratanareka Yamasmit
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Uthai Sunf
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Assoc. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot, for his supervision, guidance and encouragement.

My sincere appreciation is expressed to Miss Suwanna Champreeda for her valuable advice in laboratory techniques and to Mr. Somchai Methaprapa for his assistance in computer work.

Finally, I am deeply grateful to my parents and my sister for understanding, encouragement and support throughout my graduate study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	I
ENGLISH ABSTRACT.....	II
ACKNOWLEDGEMENT.....	III
CONTENTS.....	IV
LIST OF TABLES.....	V
LIST OF FIGURES.....	X
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XIII
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF GEMFIBROZIL.....	4
III MATERIALS AND METHODS.....	9
MATERIALS.....	9
METHODS.....	11
IN VITRO STUDIES.....	11
IN VIVO STUDIES.....	15
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	25
IN VITRO STUDIES.....	25
IN VIVO STUDIES.....	36
IN VITRO-IN VIVO CORRELATION.....	79
V CONCLUSIONS.....	81
REFERENCES.....	85
APPENDIXES.....	89
VITAE.....	103

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Dosing Schedule.....	18
2. In Vitro Studies of Four Commercial Brands of Gemfibrozil Capsules.....	27
3. Analysis of Variance for Disintegration Time of Four Commercial Brands of Gemfibrozil Capsules.....	28
4. Comparison of Disintegration Time of Locally Manufactured Brands with that of Innovator's Product (Brand A) Using t-test.....	29
5. Dissolution Profiles of Four Commercial Brands of Gemfibrozil Capsules in Phosphate Buffer (pH 7.5 \pm 0.1).....	31
6. Dissolution Rate Constants of Four Commercial Brands of Gemfibrozil Capsules in Phosphate Buffer (pH 7.5 \pm 0.1).....	32
7. Analysis of Variance for Dissolution Rate Constants of Four Commercial Brands of Gemfibrozil Capsules in Phosphate Buffer (pH 7.5 \pm 0.1).....	33
8. Comparison of Dissolution Rate Constants of Locally Manufactured Brands with that of Innovator's Product (Brand A) Using t-test.....	34

Table	Page
9. In Vitro Parameter Correlation.....	35
10. Within-run Precision of Gemfibrozil from Three Replicated Plasma Calibration Curves Obtained in the Same Day.....	42
11. Between-run Precision of Gemfibrozil from Three Replicated Plasma Calibration Curves Obtained in Three Different Day.	43
12. Recovery of Gemfibrozil and Internal Standard at Various Concentrations.....	44
13. Plasma Gemfibrozil Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Brand A.....	45
14. Plasma Gemfibrozil Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Brand B.....	46
15. Plasma Gemfibrozil Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Brand C.....	47
16. Plasma Gemfibrozil Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Brand D.....	48

Table	Page
17. Peak Plasma Gemfibrozil Concentrations (C_{max}) Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	62
18. Analysis of Variance for Peak Plasma Gemfibrozil Concentrations of Four Commercial Brands.....	63
19. Comparison of Peak Plasma Gemfibrozil Concentrations of Locally Manufactured Brands with that of Innovator's Product (Brand A) Using t-test.....	64
20. Time to Peak Plasma Gemfibrozil Concentrations (t_{max}) Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	65
21. Analysis of Variance for Time to Peak Plasma Gemfibrozil Concentrations of Four Commercial Brands.....	66
22. Area Under the Plasma Gemfibrozil Concentration Versus Time Curve (AUC) Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	67
23. Analysis of Variance for Area Under the Plasma Gemfibrozil Concentration Versus Time Curve of Four Commercial Brands...	68

Table	Page
24. Comparison of Area Under the Plasma Gemfibrozil Concentration Versus Time Curve of Locally Manufactured Brands with that of Innovator's Product (Brand A) Using t-test.....	69
25. Absorption Rate Constants (K_a) of Gemfibrozil Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	72
26. Analysis of Variance for Absorption Rate Constants of Four Commercial Brands....	73
27. Elimination Rate Constants (K_{e1}) of Gemfibrozil Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	74
28. Analysis of Variance for Elimination Rate Constants of Four Commercial Brands	75
29. Biological Half-life ($t_{1/2}$) of Gemfibrozil Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	76
30. Analysis of Variance for Biological Half-life of Four Commercial Brands....	77
31. Estimated Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm SEM) From Twelve Healthy Volunteers Following Oral Administration of Two 300 mg Gemfibrozil Capsules of Four Commercial Brands.....	78

Table	Page
32. In Vitro-In Vivo Correlations.....	80
33. Test Products.....	89
34. Typical Calibration Curve Data for Gemfibrozil Concentrations in Phosphate Buffer (pH 7.5 ± 0.1) Estimated Using Linear Regression.....	92
35. Typical Calibration Curve Data for Gemfibrozil Concentrations in Pooled Human Plasma Estimated Using Linear Regression.....	94
36. Demographic Data.....	96

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Chemical structure of gemfibrozil.....	4
2	Dissolution profile of four commercial brands of gemfibrozil capsules in phosphate buffer (pH 7.5 \pm 0.1).....	30
3	High pressure liquid chromatogram of plasma control (A) High pressure liquid chromatogram of gemfibrozil and ibuprofen (internal standard) (B).....	41
4	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.1 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	49
5	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.2 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	50
6	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.3 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	51
7	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.4 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	52

Figure

Page

8	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.5 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	53
9	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.6 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	54
10	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.7 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	55
11	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.8 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	56
12	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.9 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	57
13	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.10 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	58

Figure		Page
14	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.11 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	59
15	Plasma gemfibrozil concentration-time profile of subject No.12 following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules.....	60
16	Comparison of mean plasma gemfibrozil concentration-time profile from 12 subjects following oral administration of two 300 mg gemfibrozil capsules of four commercial brands.....	61
17	Calibration curve of gemfibrozil in phosphate buffer (pH 7.5 \pm 0.1).....	93
18	Calibration curve of gemfibrozil in pooled human plasma.....	95

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celcius
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
kg	=	kilogram
mcl	=	microlitre
ml	=	millilitre
L	=	litre
nm	=	nanometre
mm	=	millimetre
cm	=	centimetre
min	=	minute
hr	=	hour
r.p.m.	=	revolution per minute
M	=	molar
N	=	normal
V/V	=	volume by volume
UV	=	ultra violet
C_{max}	=	peak plasma drug concentration
t_{max}	=	time to peak plasma drug concentration
AUC	=	area under the plasma drug concentration versus time curve
K_{a}	=	absorption rate constant
K_{e1}	=	elimination rate constant
$t_{1/2}$	=	biological half-life
S.D.	=	standard deviation
S.E.M.	=	standard error of the mean