

การเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ของยาแวนตะกอน
หาราเซตามอลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

นางสาว ยุทา จรรย์วงศ์วรกุล



วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย : จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๓๑


ISBN 974-568-979-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย : จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

014214

11701166X

RELATIVE BIOAVAILABILITY OF PARACETAMOL SUSPENSIONS
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND



MISS EUPAR CHANYONGVORAKUL

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

1988

ISBN 974-568-979-3

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Relative Bioavailability of Paracetamol Suspensions
 Commercially Available in Thailand
By Miss Eupar Chanyongvorakul
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.

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

Thesis Committee

Pranom Pothiyant
.....Chairman
(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc. in Pharm.)

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

Sarinee Krittiyanunt
.....Member
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.Sc. in
Clinical Pharmacy)

Garnpimol C. Ritthidej
.....Member
(Assistant Professor Garnpimol Ritthidej, Ph.D.)



ยา จรรยาวัชรกุล : การเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ของยาแขวนตะกอนพาราเซตามอลที่มีจำหน่าย
ในประเทศไทย (RELATIVE BIOAVAILABILITY OF PARACETAMOL SUSPENSIONS
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณภูษ.
๑๐๑ หน้า

การวิจัยครั้งนี้ ได้นำยาแขวนตะกอนพาราเซตามอลตำรับต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
และยาพาราเซตามอลอิลิก เซอร์ตันตำรับ มาศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย

การศึกษาในหลอดทดลองได้เปรียบเทียบ การดูดซึมของยาม่านเยื่อเซลล์ โดยใช้เครื่อง
Sartorius Absorption Simulator SM 16750 ซึ่งจำลองขึ้น โดยเลียนแบบสภาวะภายในกระเพาะ
อาหารและลำไส้ ผลการทดลองพบว่า ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมของพาราเซตามอลจากยาแขวนตะกอนและ
ยาอิลิก เซอร์ตัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$)

การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาพาราเซตามอลจากยาเตรียมทั้งสองชนิดได้กระทำ
ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี จำนวน ๔ คน เป็นเพศหญิง ๔ คน และเพศชาย ๔ คน โดยใช้ แบบแผนการ
ทดลองข้าม (CROSSOVER DESIGN) และวัดปริมาณยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะที่เวลาต่าง ๆ หลังจาก
รับประทานขนาด ๖๐๐ มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียว การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชศาสตร์ ใช้โปรแกรม
คอมพิวเตอร์ CSTRIP ผลการวิจัยพบว่า การเอื้อประโยชน์ในร่างกาย ของยาแขวนตะกอนพาราเซตามอล
ตำรับต่าง ๆ ที่นำมาศึกษา กับยาพาราเซตามอลอิลิก เซอร์ตัน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p > 0.05$)

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแขวนตะกอนพาราเซตามอล ตำรับ S1, S2, S3 และ S4
เปรียบเทียบกับยาพาราเซตามอลอิลิก เซอร์ตัน มีค่า 104.31, 98.35, 104.12 และ 106.74 เปอร์เซ็นต์
ตามลำดับ ปริมาณสะสมของพาราเซตามอลที่ถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน ๓๒ ชั่วโมง มีค่าประมาณ ๗๐-๗๕
เปอร์เซ็นต์ ของขนาดยาที่รับประทาน และค่ากึ่งชีพของพาราเซตามอลจากการคำนวณ มีค่า ๔.๓๒ ชั่วโมง
(๔.๑๔-๔.๔๓ ชั่วโมง) นอกจากนี้พบว่า ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมของพาราเซตามอลที่ทำนายจากเครื่อง
Sartorius Absorption Simulator SM 16750 ไม่สัมพันธ์กับ ค่าคงที่ของอัตราการดูดซึมของ
พาราเซตามอล ในอาสาสมัคร ($p > 0.05$)

ภาควิชาเภสัชกรรม
สาขาวิชาเภสัชกรรม
ปีการศึกษา2530

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
Dr. Somya

EUPAR CHANYONGVORAKUL : RELATIVE BIOAVAILABILITY OF PARACETAMOL
SUSPENSIONS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR :
ASSO. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D. 101 PP.

Paracetamol suspensions commercially available in Thailand and an original brand of paracetamol elixir were evaluated both in vitro and in vivo studies.

The in vitro absorption study was conducted using the Sartorius Absorption Simulator SM 16750 in which the in vivo transport of the drug was simulated. Results demonstrated that the in vitro absorption rate constants of paracetamol from suspension and from elixir dosage forms were not statistically significant difference ($p > 0.05$).

The bioavailability of paracetamol suspensions and an original brand of paracetamol elixir were studied in 8 healthy volunteers, 4 females and 4 males, using a cross over design. A single dose of each dosage form equivalent to 600 milligrams of paracetamol was given to the subjects following an over night fast. Urine samples were collected for total paracetamol determination at appropriate time interval for 32 hours. The urinary excretion data were analyzed using CSTRIP computer program. Results indicated that paracetamol suspensions and paracetamol elixir were bioequivalent ($p > 0.05$).

Relative bioavailability of paracetamol suspensions with respect to paracetamol elixir were 104.31, 98.35, 104.12 and 106.74 % for Brands S1, S2, S3 and S4, respectively. The cumulative amount of paracetamol excreted into the urine was about 70-75 % of the administered dose and the average half-life of paracetamol was 4.32 hours (4.14-4.43 hours). The correlation coefficient test showed that the in vitro absorption rate constants and the in vivo absorption rate constants were not related ($p > 0.05$).

ภาควิชา เกษัชกรรรม
สาขาวิชา เกษัชกรรรม
ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิสิต *Eupar C. Vorakul*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *U. Lert*

ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes to express her profound gratitude to Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D., who patiently gave her continuous guidance, valuable suggestions, encouragement and assistance from the beginning until the finalization of this thesis. Sincere appreciation is due to her supervisory committees for their valuable comments.

Special thanks are expressed to the Ramathibodhi Hospital and Chulalongkorn University for providing the opportunity to study and partly of financial support for her thesis.

Sincere thanks are also extended to staffs of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and her friends for their cooperation during this project.

Finally to her beloved mother, brothers and sisters, for their constant love and encouragement, to them this piece of work is dedicated.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	IV
ABSTRACT (ENGLISH).....	V
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XIII
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XV
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
CHAPTER II MATERIALS AND METHODS.....	4
Materials.....	4
Methods.....	6
In Vitro Study.....	6
In Vivo Study.....	11
CHAPTER III RESULTS AND DISCUSSION.....	15
In Vitro Study.....	15
In Vivo Study.....	25
In Vitro - In Vivo Correlations.....	56
CHAPTER IV CONCLUSION.....	59
REFERENCES.....	62
APPENDICES.....	66
VITAE.....	101

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Dosing Schedule.....	12
2	In Vitro Study of the Paracetamol Elixir and the Paracetamol Suspensions.....	16
3	In Vitro Absorption Study of the Paracetamol Elixir, Brand E Using the Sartorius Absorption Simulator SM16750.....	18
4	In Vitro Absorption Study of the Paracetamol Suspension, Brand S1 Using the Sartorius Absorption Simulator SM16750.....	19
5	In Vitro Absorption Study of Paracetamol Suspension, Brand S2 Using Sartorius Absorption Simulator SM16750.....	20
6	In Vitro Absorption Study of Paracetamol Suspension, Brand S4 Using Sartorius Absorption Simulator SM16750.....	21
7	Analysis of Variance for In Vitro Absorption Rate Constant (K_i) of the Paracetamol Elixir (Brand E) and Paracetamol Suspensions (Brands S1, S2, and S4).....	23
8	Comparison of In Vitro Absorption Rate Constants, K_i of Commercial Brands of Paracetamol Suspensions with Paracetamol Elixir, Brand E and the Original Brand of Paracetamol Suspension, Brand S1 Using t-test.....	24

Table	Page
9 Individual Amount of Paracetamol Excreted into the Urine from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	26
10 Individual Cumulative Amount of Paracetamol Excreted into the Urine from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	29
11 Individual Maximum Cumulative Amount of Paracetamol Excreted into the Urine, $[Du]_{\infty}$ from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	33
12 Analysis of Variance for Maximum Cumulative Amount of Paracetamol Excreted into the Urine, $[Du]_{\infty}$ of Paracetamol Elixir (Brand E) and Paracetamol Suspensions (Brands S1, S2, S3 and S4).....	34
13 Comparison of Maximum Amount of Paracetamol Excreted into the Urine, $[Du]_{\infty}$ of Commercial Brands of Paracetamol Suspensions with Paracetamol Elixir, Brand E and the Original Brand of Paracetamol Suspension, Brand S1 Using t-test.....	35

Table		Page
14	Individual Rate of Paracetamol Excretion from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	37
15	Individual Maximum Rate of Paracetamol Excretion, (dDu/dt)max from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	41
16	Analysis of Variance for Maximum Rate of Paracetamol Excretion, (dDu/dt)max of Paracetamol Elixir (Brand E) and Paracetamol Suspensions (Brands S1, S2, S3 and S4).....	42
17	Comparison of Maximum Rate of Paracetamol Excretion, (dDu/dt)max of Commercial Brands of Paracetamol Suspensions with Paracetamol Elixir, Brand E, and the Original Brand of Paracetamol Suspension, Brand S1, Using t-test.....	43
18	Individual Absorption Rate Constant (Ka) of Paracetamol from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	45
19	Analysis of Variance for Absorption Rate Constant, Ka, of Paracetamol Elixir (Brand E) and Paracetamol Suspensions (Brands S1, S2, S3 and S4).....	46

Table		Page
20	Comparison of Absorption Rate Constant (K_a) of Commercial Brands of Paracetamol Suspensions with Paracetamol Elixir, Brand E and the Original Brand of Paracetamol Suspension, Brand S1 Using t-test.....	47
21	Individual Elimination Rate Constant (K) of Paracetamol from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	48
22	Individual Half Life ($t_{1/2}$) of Paracetamol from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	49
23	Individual Time for Maximum Urinary Excretion (t_{∞}) of Paracetamol from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	51
24	Analysis of Variance for Time for Maximum Urinary Excretion, t_{∞} of Paracetamol Elixir (Brand E) and Paracetamol Suspensions (Brands S1, S2, S3 and S4).....	52
25	Comparison of Time for Maximum Urinary Excretion, t_{∞} of Commercial Brands of Paracetamol Suspensions with Paracetamol Elixir, Brand E and the Original Brand of Paracetamol Suspension, Brand S1 Using t-test.....	53

Table		Page
26	Estimated Pharmacokinetic Parameters from 8 Subjects Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir and Paracetamol Suspensions.....	55
27	Typical Standard Curve Data for Paracetamol Concentrations in Artificial Gastric Fluid pH 3....	78
28	Typical Standard Curve Data for Paracetamol Concentrations in Artificial Plasma pH 7.5.....	80
29	Typical Standard Curve Data for Paracetamol Concentrations in Artificial Intestinal Fluid pH 6.....	82
30	Typical Standard Curve Data for Paracetamol Concentrations in Artificial Plasma pH 7.8.....	84
31	Typical Standard Curve Data for Paracetamol Concentrations in Pooled Urine.....	86
32	Physical Characteristics of the Subjects.....	88
33	Striping Biexponentials from Set of the Amount of Paracetamol Excreted into the Urine in Subject No.8 Following Oral Single Dose of 600 mg Paracetamol from Paracetamol Elixir, Brand E.....	93

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	In vitro representative increasing of mean paracetamol concentrations in phase II after 60 mg dose of paracetamol from paracetamol elixir and paracetamol suspensions using the Sartorius Absorption Simulator SM16750.....	22
2	Mean cumulative amount of paracetamol excreted into the urine from 8 subjects following oral single dose of 600 mg paracetamol from paracetamol elixir and paracetamol suspensions.....	32
3	Mean rate of paracetamol excretion from 8 subjects following oral single dose of 600 mg paracetamol from paracetamol elixir and paracetamol suspensions.....	40
4	Correlation between in vitro absorption rate constant, K_i , in simulated gastric condition and in vivo absorption rate constant, K_a	57
5	Correlation between in vitro absorption rate constant, K_i , in simulated intestinal condition and in vivo absorption rate constant, K_a	58
6	Schematic diagram of the SM 16750 Sartorius Absorption Model.....	70
7	Determination of the starting concentration, data set from the simulated intestinal absorption experiment 1 of paracetamol elixir, Brand E.....	72

Figure		Page
8	Paracetamol concentration in Phase II against time curve, data set from the simulated intestinal absorption experiment 1 of paracetamol, Brand E.....	73
9	Typical standard curve for paracetamol concentrations in artificial gastric fluid pH 3....	79
10	Typical standard curve for paracetamol concentrations in artificial plasma pH 7.5.....	81
11	Typical standard curve for paracetamol concentrations in artificial intestinal fluid pH6..	83
12	Typical standard curve for paracetamol concentrations in artificial plasma pH 7.8.....	85
13	Typical standard curve for paracetamol concentrations in pooled urine.....	87
14	One-compartment open model with first order absorption and first order elimination.....	89
15	Experimental values and calculated curve in subject No.8 after oral single dose of 600 mg paracetamol from paracetamol elixir, Brand E.....	94

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

C°	=	degree Celcius
conc.	=	concentration
$[Du]_{\infty}$	=	cumulative amount of drug excreted into the urine
F_{rel}	=	relative bioavailability
hr	=	hour
K	=	overall elimination rate constant
K_a	=	in vivo absorption rate constant
K_d	=	diffusion rate constant
K_i	=	in vitro absorption rate constant
Kg	=	kilogram
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
t_{∞}	=	time for maximum urinary excretion
$t_{1/2}$	=	half life
T_{lag}	=	lag time
V_d	=	apparent volume of distribution
yr	=	year
%	=	percent