

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดเคลือบเอนเตอริค
โดคลอฟีแนค โซเดียม ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

นายอิทธิตน์ อำนวยผล



ศูนย์วิทยุทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

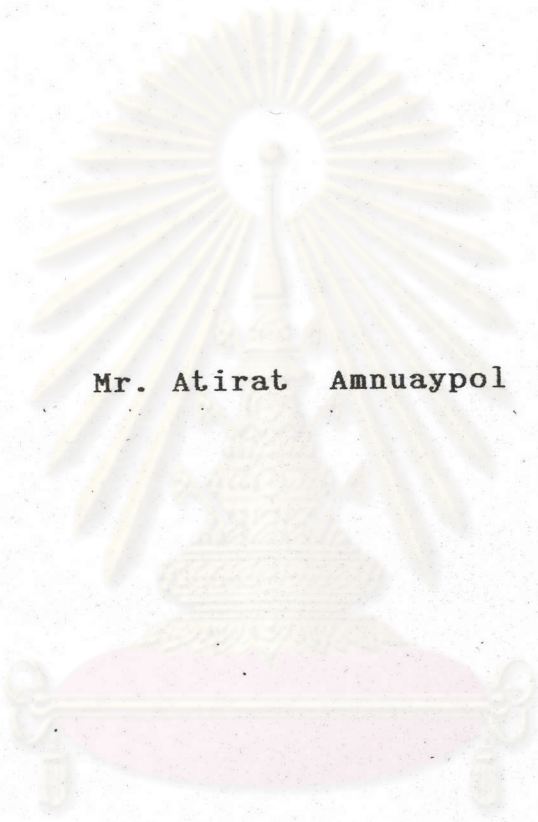
พ.ศ. 2535

ISBN 974-581-652-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018663 ๑๑๑๑๑๑๑๑

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF DICLOFENAC
SODIUM ENTERIC-COATED TABLETS COMMERCIALY
AVAILABLE IN THAILAND



Mr. Atirat Amnuaypol

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 974-581-652-3

Thesis Title Comparative Bioavailability of Diclofenac
Sodium Enteric-Coated Tablets Commercially
Available in Thailand.
By Mr. Atirat Amnuaypol
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 Vajrabhaya

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

Thesis Committee

.....*R. Dhumma-upakorn*.....Chairman

(Associate Professor Rawadee Dhumma-upakorn, M.Eng.
in Nuclear Tech.)

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

Phensri Thongnopnua.....Member

(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)

Sarinee Krittiyanunt.....Member

(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.Sc.
in Clin. Pharm.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

อริรัตน์ อำนวยผล : การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดเคลือบ
เอนเทอริกไดคลอฟีแนค โซเดียม ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (COMPARATIVE BIO-
AVAILABILITY OF DICLOFENAC SODIUM ENTERIC-COATED TABLETS COMMERCIALY
AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ. ดร. อุทัย สุวรรณภูมิ, 118 หน้า ISBN
974-581-652-3



การประเมินผลยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกไดคลอฟีแนค โซเดียม ขนาด 25 มก. จำนวน 8
บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดของทุกบริษัทยกเว้นยาเม็ดของบริษัท F มีการแตกกระจาย
ตัวได้มาตรฐานที่กำหนดใน USP XXII ค่าอัตราเร็วคงที่ของการละลายของยาจากยาเม็ดของทุกบริษัท
ในของเหลวเลียนแบบสารละลายในลำไส้เล็กที่ปราศจากเอนไซม์ pH 7.5 \pm 0.1 มีค่าตั้งแต่ 0.06 ถึง
0.22 ต่อนาที ค่าอัตราเร็วคงที่ของการละลายของยาจากยาเม็ดของบริษัท A ที่เป็นผลิตภัณฑ์ต้นแบบมีค่า
สูงกว่าค่าเดียวกันจากยาเม็ดของบริษัท C, D, E และ H อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกไดคลอฟีแนค
โซเดียมของ 4 บริษัทที่มีคุณลักษณะของการละลายแตกต่างกันกระทำในอาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี
จำนวน 12 คน โดยใช้แบบแผนการทดลองข้าม อาสาสมัครได้รับยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกไดคลอฟีแนค
โซเดียม ขนาด 25 มก. 2 เม็ดครั้งเดียว วัดระดับยาในพลาสมาโดยวิธี HPLC แล้วนำข้อมูลมา
วิเคราะห์เพื่อหาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ผลการวิเคราะห์ข้อมูลไม่พบความแตกต่าง
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของค่าความเข้มข้นยาสูงสุดในพลาสมา, เวลาที่ความเข้มข้นของ
ยาสูงสุดในพลาสมา และพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่าง ความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาของยาเม็ดทั้ง 4
บริษัท แสดงว่ายาเม็ดของทั้ง 4 บริษัท มีความสมมูลกันในร่างกาย การเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ในร่างกาย
ของยาเม็ดของบริษัท B, D และ H เมื่อเทียบกับยาเม็ดของบริษัท A มีค่าเท่ากับ 114.91, 112.26
และ 98.80 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกไดคลอฟีแนค โซเดียม สามารถอธิบายได้ด้วย
แบบจำลองชนิด one compartment open model ค่าอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมยามีค่าระหว่าง
0.9085 ถึง 1.8850 ต่อชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของยามีค่าระหว่าง 1.40 ถึง 2.52 ชั่วโมง

การศึกษาความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในร่างกาย พบว่าค่า
เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวของยาเม็ด มีความสัมพันธ์กับค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา
ในขณะที่ค่าอัตราเร็วคงที่ของการละลายของยาเม็ดมีความสัมพันธ์กับ เวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดใน
พลาสมา ซึ่งหมายความว่าสามารถใช้ข้อมูลในหลอดทดลองคาดคะเนการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของ
ยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกไดคลอฟีแนค โซเดียม ในส่วนของอัตราเร็วของการดูดซึมยาเข้าสู่ระบบการ
ไหลเวียนของโลหิต

ภาควิชา เภสัชกรรม.....
สาขาวิชา เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....
ปีการศึกษา 2534.....

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C375017 : PHARMACY

KEY WORD : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY/DICLOFENAC SODIUM/PHARMACOKINETIC

ATIRAT AMNUAYPOL : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF DICLOFENAC

SODIUM ENTERIC-COATED TABLETS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND.

THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D. 118 pp.

ISBN 974-581-652-3

Eight brands of 25 mg. diclofenac sodium enteric-coated tablet were evaluated. In vitro studies indicated that all brands except brand F, met the requirement of the USP XXII for disintegration of enteric-coated tablets. The dissolution rate constants of all brands in simulated intestinal fluid TS without enzyme (pH 7.5 \pm 0.1) ranged from 0.06 to 0.22 min.⁻¹. The value of brand A, which was the innovator's product, showed statistically significant (p<0.05) higher than those of brands C, D, E and H.

The comparative bioavailability of four brands of diclofenac sodium enteric-coated tablet with difference in dissolution properties were studied in 12 healthy Thai male subjects using a single dose of two 25 mg. tablets in a crossover design. Plasma diclofenac sodium concentrations were determined via HPLC technique. Individual plasma concentration-time profile was analyzed for relevant pharmacokinetic parameters. Data analysis revealed that there were no statistically significant differences (p>0.05) for the C_{max}, t_{max} and AUC values. These implied that all four brands were bioequivalent with each other. The relative bioavailability of brands B, D and H with respect to brand A were 114.91, 112.26 and 98.80%, respectively.

Correlative studies between the in vitro and the in vivo data indicated that the disintegration time exhibited statistically significant correlation with the C_{max} meanwhile the dissolution rate constants were correlative with the t_{max}. This meant that the in-vitro data could be used to predict the bioavailability of diclofenac sodium enteric-coated tablet with respect to only the rate of drug absorption into systemic circulation.

The pharmacokinetic of diclofenac sodium enteric-coated tablet was well described by one compartment open model. The absorption rate constants ranged from 0.9085 to 1.8850 hr.⁻¹. The biological half-lives varied between 1.40 to 2.52 hr.

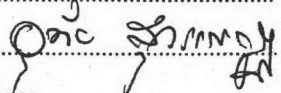
ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเภสัชกรรม.....

สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา2534.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes first to express his deep indebtedness and grateful thanks to his advisor, Associate Professor Dr. Uthai Suvanakoot, for his supervision of the research, helpful guidance, keen interest, useful suggestions and continual encouragement throughout the course of this study.

The author would like to express his sincere gratitude to Associate Professor Rawadee Dhumma-upakorn, the Head of the Department of Pharmacy and to all Staff members of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for their helpful guidance, useful suggestions and encouragement.

Special thank is given to Mrs. Sunan Rungsrikansong for her collaboration and useful advices in HPLC technique.

Finally, grateful thanks are due to Chulalongkorn University Graduate School for granting partial financial support.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGEMENT.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XIII
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XVI
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF DICLOFENAC SODIUM.....	5
III MATERIALS AND METHODS.....	19
MATERIALS.....	19
METHODS.....	21
IN VITRO STUDIES.....	21
IN VIVO STUDIES.....	25
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	33
IN VITRO STUDIES.....	33
IN VIVO STUDIES.....	43
IN VITRO - IN VIVO CORRELATIONS.....	87
V CONCLUSIONS.....	91
REFERENCES.....	95
APPENDICES.....	101
VITAE.....	118

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs.....	1
2	Reversible Inhibition of Platelet Cyclo-oxygenase Activity by Single Oral Doses of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Humans.....	10
3	Dosing Schedule.....	26
4	In Vitro Studies of Eight Commercial Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	35
5	Analysis of Variance for Disintegration Time of Seven Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	36
6	Comparison of Disintegration Time of Each Brand of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets with that of the Innovator's Product (Brand A)....	37
7	Dissolution Profiles of Eight Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets in Simulated Intestinal Fluid TS without Enzyme (pH 7.5 ± 0.1).....	38
8	Dissolution Rate Constant (k_d) for Eight Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets...	40
9	Analysis of Variance for Dissolution Rate Constant of Eight Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets in Simulated Intestinal Fluid TS without Enzyme (pH 7.5 ± 0.1).....	41

LIST OF TABLES (Con.)

Table		Page
10	Comparison of Dissolution Rate Constant of Each Brand of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets with that of the Innovator's Product (Brand A).....	42
11	In Vitro Parameters Correlation.....	44
12	Within-Run Precision of Diclofenac Sodium....	48
13	Between-Run Precision of Diclofenac Sodium...	49
14	Recovery of Diclofenac Sodium and Internal Standard.....	50
15	Plasma Diclofenac Sodium Concentration (mcg./ml.) from 12 Subject Following Oral Administration of two 25 mg Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets of Brand A.....	51
16	Plasma Diclofenac Sodium Concentration (mcg./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of two 25 mg Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets of Brand B.....	52
17	Plasma Diclofenac Sodium Concentration (mcg./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of two 25 mg Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets of Brand D.....	53
18	Plasma Diclofenac Sodium Concentration (mcg./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of two 25 mg Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets of Brand H.....	54

LIST OF TABLES (Con.)

Table		Page
19	Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Diclofenac Sodium Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	71
20	Analysis of Variance for Peak Plasma Concentration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	72
21	Time to Peak Plasma Concentration (t_{max}) of Diclofenac Sodium Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	73
22	Analysis of Variance of Time to Peak Plasma Concentration of Diclofenac Sodium of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	74
23	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve (AUC) of Diclofenac Sodium Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	75
24	Analysis of Variance for AUC of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	76

LIST OF TABLES (Con.)

Table		Page
25	Absorption Rate Constant (K_a) of Diclofenac Sodium Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	79
26	Analysis of Variance for Absorption Rate Constant of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	80
27	Comparison of Absorption Rate Constant of Each Brand of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets with that of the Innovator's Product (Brand A).....	81
28	Elimination Rate Constant (K_{e1}) of Diclofenac Sodium Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	82
29	Analysis of Variance for Elimination Rate Constant of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	83
30	Comparison of Elimination Rate Constant of Each Brand of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets with that of the Innovator's Product (Brand A).....	84
31	Biological Half-life ($t_{1/2}$) of Diclofenac Sodium Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	85

LIST OF TABLES (Con.)

Table		Page
32	Analysis of Variance for Biological Half-life of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	86
33	Estimated Pharmacokinetic Parameter (Mean \pm SEM.) of Diclofenac Sodium from Twelve Subjects Following Oral Administration of Four Different Brands of Diclofenac Sodium Enteric-Coated Tablets.....	88
34	In Vitro - In Vivo Correlations.....	89
35	Test Products.....	102
36	Typical Calibration Curve Data for Diclofenac Sodium Concentrations in Simulated Intestinal Fluid TS without Pancreatin (pH 7.5 \pm 0.1) Estimated Using Linear Regression.....	104
37	Typical Calibration Curve Data for Diclofenac Sodium Concentrations in 0.01 N Methanolic Sodium Hydroxide Solution Estimated Using Linear Regression.....	105
38	Typical Calibration Curve Data for Diclofenac Sodium Concentrations in Human Plasma Estimated Using Linear Regression.....	106
39	Demographic Data.....	111

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Chemical structure of diclofenac sodium.....	7
2	Arachidonic acid cascade.....	9
3	Dissolution profiles of eight commercial brands of 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets in simulated intestinal fluid T.S. without enzyme (pH 7.5 ± 0.1).....	39
4	High pressure liquid chromatography of diclofenac sodium (A) and internal standard (B).....	47
5	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.1 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	55
6	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.2 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	56
7	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.3 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	57
8	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.4 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	58

LIST OF FIGURES (Con.)

Figure		Page
9	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.5 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	59
10	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.6 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	60
11	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.7 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	61
12	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.8 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	62
13	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.9 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	63
14	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.10 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	64

LIST OF FIGURES (Con.)

Figure		Page
15	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.11 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	65
16	Plasma diclofenac sodium concentration-time profile of subject No.12 following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	66
17	Comparison of mean plasma diclofenac sodium concentration-time profile from 12 subjects following oral administration of two 25 mg diclofenac sodium enteric-coated tablets.....	67
18	Calibration curve of diclofenac sodium in simulated intestinal fluid T.S. without enzyme (pH 7.5 ± 0.1).....	107
19	Calibration curve of diclofenac sodium in 0.01 N methanolic sodium hydroxide.....	108
20	Calibration curve of diclofenac sodium in human plasma.....	109

LIST OF ABBREVIATIONS

$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celcius
mg	=	milligram
mcg	=	microgram
ng	=	nanogram
g	=	gram
kg	=	kilogram
mcL	=	microlitre
ml	=	millilitre
L	=	Litre
mm	=	millimetre
cm	=	centrimetre
nm	=	nanometre
min	=	minute
hr	=	hour
r.p.m.	=	revolutions per minute
M	=	molar
N	=	normal
U.S.P.	=	United States Pharmacopoeia
B.P.	=	British Pharmacopoeia
UV	=	ultraviolet
v/v	=	volume by volume
yr	=	year
C_{\max}	=	peak plasma concentration
t_{lag}	=	lag time
t_{\max}	=	time to peak plasma concentration

AUC	=	area under the plasma concentration-time curve
K_a	=	absorption rate constant
K_{e1}	=	elimination rate constant
$t_{1/2}$	=	half-life
S.D.	=	standard deviation
S.E.M.	=	standard error of the mean



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย