การศึกษาการแตกกระจายตัว การละลายและชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

นางสาว วราภรณ์ ผิวเหลือง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2526

ISBN 974-562-004-1

010469

i 17227379

STUDIES OF THE DISINTEGRATION, DISSOLUTION AND BIOAVAILABILITY OF SULFISOXAZOLE TABLETS MARKETED IN THAILAND

Miss Waraporn Pewlaung

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

1983

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการแตกกระจายตัว การละลาย และชีวนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
โดย	นางสาว วราภรณ์ ผิวเหลือง
ภาควิชา	เภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุประดิษฐ์ บุนนาค)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุมาลี แสงธีระบีติกุล)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ประโยติ เปล่งวิทยา)

.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สุธี เวคะวากยานนท์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการแตกกระจายตัว การละลาย และชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
ชื่อนิสิต	นางสาว วราภรณ์ ผิวเหลือง
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา
ภาควิชา	เภสัชกรรม
ปีการศึกษา	2525

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การศึกษานี้ทำเพื่อประเมินผลยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลของบริษัทต่าง ๆ 5 บริษัท ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย โดยกำหนดให้ยาเม็ดของบริษัทต่างประเทศบริษัทหนึ่งซึ่งรู้จักกันแพร่หลายเป็นยาเม็ดมาตรฐาน การศึกษาทำทั้งในหลอดทดลอง และภายในร่างกาย โดยศึกษาถึงความแข็งของยาเม็ด เวลาในการแตกกระจายตัว อัตราการละลาย และชีวอนุเคราะห์ จากการเก็บข้อมูลทางปัสสาวะ ผลปรากฏว่า มียาเม็ดของหนึ่งบริษัทที่มีการแตกกระจายตัวไม่เข้ามาตรฐานที่กำหนด U.S.P.XVII และมียาเม็ดของสองบริษัทที่มีการละลายไม่เข้ามาตรฐานที่กำหนดใน U.S.P.XX ยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลของต่างบริษัทจะมีเวลาในการแตกกระจายตัวและอัตราการละลายต่างกัน เนื่องจากการตั้งตำรับและวิธีการผลิตต่างกัน ผลการศึกษาชีวอนุเคราะห์พบว่า อัตราเร็วของการดูดซึมของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโวลของสองบริษัทช้ากว่าของบริษัทที่กำหนดให้เป็นยาเม็ดมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และปริมาณสะสมของยาอิสระในปัสสาวะหลังจากรับประทานยาเม็ดแล้ว 48 ชั่วโมงของหนึ่งบริษัทน้อยกว่าของบริษัทมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ แต่ปริมาณสะสมของยาทั้งหมดในปัสสาวะหลังจากรับประทานยาเม็ดแล้ว 48 ชั่วโมงของทั้ง 4 บริษัท ไม่แตกต่างจากของบริษัทมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความแข็งกับเวลาในการแตกกระจายตัว และไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเวลาในการแตกกระจายตัว และอัตราการละลาย รวมทั้งไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างเวลาในการแตกกระจายตัว อัตราการละลาย และชีวอนุเคราะห์ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลอย่างเด่นชัด ยาเม็ดที่มีอัตราการละลายเร็วไม่ได้มีอัตราการดูดซึมเร็วตามไปด้วย อย่างไรก็ตาม ยาเม็ดที่มีอัตราการละลาย

เร็วกว่าในหลอดทดลอง มักจะให้ปริมาณละลายของซัลฟิซอกซาโซลอิสระในปัสสาวะสูงกว่า แม้ว่าปริมาณยาทั้งหมดที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายได้เกือบสมบูรณ์ทั้ง 5 บริษัท

Thesis Title Studies of the Disintegration Dissolution and Bioavailability of Sulfisoxazole Tablets marketed in Thailand

Name Miss Waraporn Pewlaung

Thesis Advisor Assistant Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.

Department Pharmacy

Academic Year 1982

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABSTRACT

Five brands of sulfisoxazole tablets marketed in Thailand were evaluated both in vitro and in vivo. One well known foreign manufactured brand of sulfisoxazole tablets was chosen as the standard against the other four local manufactured brands. All the products were tested for tablet hardness, disintegration time, dissolution rate and bioavailability through urine data. One brand failed to meet the U.S.P.XVII requirement for disintigration test and two brands failed to meet the U.S.P.XX requirement for dissolution test. Different brands of sulfisoxazole tablets gave different disintegration times and different dissolution rates due to different tablet formulation and manufacturing procedures. Comparative bioavailability studies showed that while the absorption rate of two brands was statistically significantly slower than the standard product and the cumulative 48-hour free sulfisoxazole urinary excretion of one brand was significantly lower than the standard tablets, the cumulative 48-hour total sulfisoxazole urinary excretion of all four local manufactured brands did not differ from the standard

brand significantly. There was no correlation between tablet hardness and disintegration time, the disintegration time and dissolution rate were not correlated and no obvious correlations between disintegration time, dissolution rate and bioavailability of sulfisoxazole tablets were observed. The more rapid dissolving brands did not show the more rapid absorption rate. However the more rapid dissolving brands in vitro tended to demonstrate higher cumulative free sulfisoxazole in urine, although nearly complete absorption was observed for all five brands.

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือจากอาจารย์ สำดวน เค่วตมาลย์ หัวหน้าภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปรียา อาตมียะนันต์ หัวหน้าภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา ได้กรุณาให้คำแนะนำ เป็นที่ปรึกษา และควบคุมการวิจัยอย่างใกล้ชิด ช่วยให้การวิจัยได้รับความสำเร็จ จึงขอขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่านที่ได้กล่าวมาแล้ว ไว้ ณ ที่นี้ด้วย

และขอขอบพระคุณต่อผู้ช่วยศาสตราจารย์ สุมาลี แล่งธีระปิติกุล หัวหน้าภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนให้ผู้วิจัยได้มีโอกาสทำการวิจัย

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณต่อบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาให้ทุนอุดหนุนในการวิจัยนี้ด้วย

วราภรณ์ ผิวเหลือง

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ฆ

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ช

รายการตารางประกอบ ..... ฌ

รายการภาพประกอบ ..... ฎ

บทที่

1. บทนำ 1

2. วิธีดำเนินการวิจัย 33

3. ผลการวิจัย 40

4. การอภิปรายผลการวิจัย 69

5. สรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ 80

เอกสารอ้างอิง 83

ภาคผนวก 92

ประวัติผู้เขียน 109

รายการตารางประกอบ

ตารางที่ หน้า

1. คุณสมบัติต่าง ๆ ของอาสาสมัครเพศชาย 8 คน 37

2. Cross-over design ของอาสาสมัคร 8 คน 38

3. แสดงค่าเฉลี่ยของความแข็งของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล 5 บริษัท 41

4. แสดง t-test ของความแข็งของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลเมื่อเทียบกับบริษัท ก. 41

5. แสดงค่าเฉลี่ยของเวลาของการกระจายตัวของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล 6 เม็ด ของแต่ละบริษัท 42

6. แสดง t-test ของเวลาการกระจายตัวของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล เมื่อเทียบกับบริษัท ก. 42

7. แสดงค่าเฉลี่ยเป็นเปอร์เซ็นต์ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล 5 บริษัท ใน 30 นาที ใน HCl (1 ต่อ 12.5) 45

8. แสดง t-test ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล ใน HCl (1 ต่อ 12.5) เมื่อเทียบกับบริษัท ก. 45

9. แสดงค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลทั้ง 5 บริษัท ใน Simulated Gastric Fluid 49

10. แสดง t-test ของค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของบริษัทต่าง ๆ เมื่อเทียบกับบริษัท ก. 49

11. แสดงค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated Intestinal Fluid 52

12. แสดง t-test ของค่าคงที่ของอัตราการละลาย (k) ของบริษัทต่าง ๆ เมื่อเทียบกับบริษัท ก. 52

13. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลอิสระของบริษัท ก. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน 54

14. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลอิสระของบริษัท ข. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน 55

ตารางที่ หน้า

15. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลอิสระของบริษัท ค. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน 56

16. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลอิสระของบริษัท ง. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน 57

17. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลอิสระของบริษัท จ. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน 58

18. แสดงปริมาณสะสมเฉลี่ยของซัลฟิซอคซาโซลอิสระที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครเพศชาย 8 คน ของทั้ง 5 บริษัท ในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน 60

19. แสดง t-test ของปริมาณสะสมเฉลี่ยของซัลฟิซอคซาโซลอิสระใน 48 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาของบริษัทต่าง ๆ เทียบกับของบริษัท ก. 61

20. แสดงค่า k_a และ β พร้อมทั้ง Intercept (A และ B) ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลทั้ง 5 บริษัท ในอาสาสมัครเพศชาย 8 คน 64

21. แสดง t-test ของ k_a ของยาเม็ดซัลฟิซอคซาโซลบริษัทต่าง ๆ เมื่อเทียบกับบริษัท ก. 65

22. แสดงปริมาณสะสมเฉลี่ยของซัลฟิซอคซาโซลทั้งหมดในอาสาสมัครเพศชาย 8 คน ในช่วงเวลาต่าง ๆ 66

23. แสดง t-test ของปริมาณสะสมเฉลี่ยของซัลฟิซอคซาโซลทั้งหมดใน 48 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยาของบริษัทต่าง ๆ เทียบกับบริษัท ก. 67

24. แสดงปริมาณยาซัลฟิซอคซาโซลเมื่อยาเม็ดละลายหมดในของเหลวต่าง ๆ 102

25. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลทั้งหมดของบริษัท ก. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ 103

26. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลทั้งหมดของบริษัท ข. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ 104

27. แสดงปริมาณของซัลฟิซอคซาโซลทั้งหมดของบริษัท ค. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ 105

ตารางที่ หน้า

28. แสดงปริมาณของซัลฟิซ่อคซ่าโซ่ลทั้งหมดของบริษัท ง. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ 106

29. แสดงปริมาณของซัลฟิซ่อคซ่าโซ่ลทั้งหมดของบริษัท จ. ที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะของอาสาสมัครในช่วงเวลาต่าง ๆ 107

30. แสดงค่าความเข้มข้นของตัวยาซัลฟิซ่อคซ่าโซ่ล กับค่า Absorbance ที่ 550 nm. ของเส้นโค้งมาตรฐานของตัวยาซัลฟิซ่อคซ่าโซ่ล 108

รายการรูปประกอบ

รูปที่ หน้า

1. เครื่องมือหาการกระจายตัว พร้อมทั้งส่วนประกอบและขนาด 5
2. เครื่องมือหาการละลายของ U.S.P.XX แบบที่ 1 12
3. เส้นโค้งมาตรฐานระหว่าง Absorbance และความเข้มข้นของซัลฟิซ่อคซาโซล ที่ 550 nm. 44
4. การละลายของยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated Gastric Fluid 46
5. แสดง First order plot ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซล ทั้ง 5 บริษัท ใน Simulated Gastric Fluid 47
6. การละลายของยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซล 5 บริษัท ใน Simulated Intestinal Fluid 50
7. แสดง First order plot ของการละลายของยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซล ใน Simulated Intestinal Fluid 51
8. ปริมาณสะสมเฉลี่ยของซัลฟิซ่อคซาโซลในปัสสาวะของเพศชาย 8 คน 59
9. แสดง First order plot ของอัตราการขับถ่ายซัลฟิซ่อคซาโซลในปัสสาวะ กับเวลาของยาเม็ดซัลฟิซ่อคซาโซลทั้ง 5 บริษัท 63