ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของของเหลวคีโตโปรเฟนที่บรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งเคลือบที่ให้ทางทวารหนักในกระต่าย

นางสาวมัลลิกา เหล่าวีระธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-2658-9

BIOAVAILABILITY OF KETOPROFEN LIQUID FILLED IN COATED HARD GELATIN CAPSULE FOR RECTAL USE IN RABBITS

Miss Mallika Laoweerathum

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

Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Academic Year 2002
ISBN 974-17-2658-9

Thesis Title	Bioavailability of Ketoprofen Liquid Filled in Coated Hard Gelatin Capsule for Rectal Use in Rabbits.
By	Miss Mallika Laoweerathum
Field of Study	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Associate Professor Porntip Nimmannitya, M.Sc. in Pharm.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Parkpoom Tengamnuay, Ph.D.)

..... Member

(Assistant Professor Pol. Lt. Col. Somsong Lawanprasert, Ph.D.)

มัลลิกา เหล่าวีระธรรม : ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของของเหลวคีโตโปรเฟนที่บรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งเคลือบที่ให้ทางทวารหนักในกระต่าย (BIOAVAILABILITY OF KETOPROFEN LIQUID FILLED IN COATED HARD GELATIN CAPSULE FOR RECTAL USE IN RABBITS) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ดร. อุทัย สุวรรณกูฏ, อ.ที่ปรึกษาร่วม: รศ.ดร. พจน์ กุลวานิช,106 หน้า. ISBN 974-17-2658-9

ศึกษาการตั้งตำรับและชีวปริมาณออกฤทธิ์ของของเหลวคีโตโปรเฟนที่บรรจุในแคปซูลเจลาตินชนิดแข็งเคลือบ การตั้งตำรับคีโตโปรเฟน 100 มิลลิกรัมดำเนินการโดยใช้ตัวทำละลายร่วม 3 ชนิด (PEG 1500 PG และ ตัวใดตัวหนึ่งของ Tween 60® Tween 80® หรือ Dimethyl isosorbide) การปลดปล่อยตัวยาออกจากทุกตำรับเพิ่มมากขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของTween 60® Tween 80® หรือ Dimethyl isosorbide จาก 10 เปอร์เซ็นต์ถึง 30 เปอร์เซ็นต์

ได้คัดเลือกตำรับที่ประกอบด้วย 20 เปอร์เซ็นต์ของ Tween 80®และตำรับที่ประกอบด้วย 2 เปอร์เซ็นต์ของ Dimethyl isosorbide เพื่อนำมาศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง จากการประเมินผลในหลอดทดลองพบว่าทั้ง 2 ตำรับได้มาตรฐานความสม่ำเสมอของปริมาณตัวยาสำคัญตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับอังกฤษ 1993 การเคลือบแคปซูลชนิดแข็งทำให้ใช้เวลาในการละลายและการแตกตัวมากกว่าแคปซูลชนิดแข็งที่ไม่ได้เคลือบ สำหรับการศึกษาความคงตัวของผลิตภัณฑ์พบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บไว้ในอุณหภูมิ 40 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75 เปอร์เซ็นต์เป็นเวลา 3 เดือนมีปริมาณตัวยาสำคัญลดลงและสีของตำรับเหลืองเข้มขึ้น

ดำเนินการศึกษาชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเหน็บทวารหนักคีโตโปรเฟน 2 ตำรับที่ได้รับคัดเลือกร่วมกับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ Oruvail® ในกระต่ายพันธุ์นิวซีแลนด์สีขาวจำนวน 12 ตัว กระต่ายแต่ละตัวได้รับแต่ละตำรับคีโตโปรเฟนเพียงครั้งเดียว เก็บตัวอย่างเลือดตามเวลาที่กำหนดไว้หลังการให้ยาและตรวจหาความเข้มข้นของคีโตโปรเฟนโดยวิธี HPLC พบว่าตัวยาคีโตโปรเฟนที่บรรจุในแคปซูลชนิดแข็งเคลือบที่ให้ทางทวารหนักถูกดูดซึมได้ดีเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต ยาเหน็บทวารหนักคีโตโปรเฟนทั้ง 2 ตำรับมีค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยกเว้นค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาและมีชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมพัทธ์เทียบกับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ Oruvail® เท่ากับ 127 และ 107 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ

ภาควิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต.....มัลลิกา เหล่าวีระธรรม.....
สาขาวิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา	2545	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4376602833 MAJOR: PHARMACY

KEYWORD: BIOAVAILABILITY/ KETOPROFEN/ LIQUID FILLED COATED HARD GELATIN CAPSULE/ RECTAL

MALLIKA LAOWEERATHUM: BIOAVAILABILITY OF KETOPROFEN LIQUID FILLED IN COATED HARD GELATIN CAPSULE FOR RECTAL USE IN RABBITS. THESIS ADVISOR: ASSOC.PROF UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC.PROF POJ KULVANICH, Ph.D. 106 pp. ISBN 974-17-2658-9

Formulation and bioavailability of ketoprofen liquid filled in coated hard gelatin capsule were studied. Formulation of 100 mg ketoprofen was conducted using the combination of three cosolvents (PEG 1500, PG and either Tween 60®, Tween 80® or Dimethyl isosorbide). The dissolution from all formulations were increased by using higher concentration of Tween 60® Tween 80® or Dimethyl isosorbide from 10% to 30%.

The formulation with 20% Tween 80® and that with 20% Dimethyl isosorbide were subsequently selected for further *in vitro* and *in vivo* studies. *In vitro* evaluation showed that both formulations met the requirement for uniformity of content according to British Pharmacopoeia 1993. Dissolution and disintegration times of coated rectal capsule were longer than those without coating. For stability study, it was found that amount of drug in formulation was decreased after 3 months storage at 40°C with 75% RH and deep yellow formulation was observed.

Bioavailability of the two selected formulations and Oruvail® were performed using twelve white New Zealand rabbits. Each rabbit received a single dose of each ketoprofen formulation. Blood samples were collected at predetermined time intervals post dose and determined for ketoprofen concentrations by HPLC. Result demonstrated that ketoprofen was well absorbed from rectal coated capsule into systemic circulation. The relevant pharmacokinetic parameters of both ketoprofen rectal formulations were not statistically significant differences except the C_{max} values. Relative bioavailability of each formulation with respect to Oruvail® was found to be 127 and 107%, respectively.

Department	Pharmacy	Student's signature Mallika Laoweerathum
Field of study	Pharmacy	Advisor's signature
Academic year	2002	Co-ad Advisor's signature

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my deepest gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Uthai Suvanakoot, for his helpful suggestion of many problems, good guidance, extremely valuable encouragement and understanding throughout course of my study.

I am very grateful to Associate Professor Dr. Poj Kulvanich, my co-advisor for his kindness, helpful comments, and attention to my work for giving valuable advice and correction of this thesis.

Sincere thank goes to all staff members of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Graduated School, Chulalongkorn University for granting partly financial support to fulfill this study. I would like to express my thank to those whose names have not been mentioned but their assistance and encouragement firmly deserve acknowledgements.

My greatful appreciation is expressed to Capsule Product Co., Ltd. for supporting hard gelatin capsules and to Rama Production Co., Ltd for providing Methocel® E5.

Special thank goes to my lovely friends for their love and cheerfulness. Greatest thank and love go to my family for their love, inspiration, encouragement and continued support throughout these past years.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA	=	analysis of variance
AUC	=	area under the plasma concentration-time curve
BP	=	British Pharmacopoeia
C_{max}	=	peak plasma concentration
Conc.	=	concentration
C.V.	=	coefficient of variation
°C	=	degree Celsius
d.f.	=	degree of freedom
DMI	=	dimethyl isosorbide
F_{rel}	=	relative bioavailability
g	=	gram
GI	=	gastrointestinal tract
HPLC	=	high performance liquid chromatography
HPMC	=	hydroxypropylmethyl cellulose
hr	=	hour
kg	=	kilogram
L	=	liter
L.A.	=	labeled amount
mg	=	milligram
min	=	minute
mL	=	milliliter
MS	=	mean square
µg	=	microgram
µL	=	microliter
NSAIDs	=	non-steroidal antiinflammatory drugs
PAR	=	peak area ratio
PEG	=	polyethylene glycol
PG	=	propylene glycol

LIST OF ABBREVIATIONS (cont.)

r^2	=	coefficient of determination
S.D.	=	standard deviation
SS	=	sum of square
TEC	=	triethylcitrate
T_{max}	=	time to peak plasma concentration
$t_{½}$	=	elimination half-life
USP	=	United States Pharmacopoeia
UV	=	ultraviolet
λ	=	wavelength