

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดรานิทิดีน  
ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



นางสาว สุอวง ฐิติสัตยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
ภาควิชาเภสัชกรรม  
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2532

ISBN 974-576-242-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

015330

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my kind advisors, Assoc. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot and Assist. Prof. Sarinee Krittiyanunt, for their supervision, guidance and encouragement.

My sincere appreciation is expressed to Dr. Darinee Thitisatthayakorn and her staff in Lertsin Hospital for their assistance in clinical work.

Particular thanks are given to Dr. Krisana Kraisintu, The Government Pharmaceutical Organization for her kindness allowance to use an evaporator, and I am thankful to Mrs. Sunan Rungsrikansong for her valuable advices in HPLC techniques.

Special thanks are also extend to Pond's Chemical, Ranbaxy Thailand and Siam Bhaesaj Co., Ltd. for supplying ranitidine products in this study.

I am greatly indebted to Food and Drug Administration, Siam Bhaesaj Co, Ltd., and Chulalongkorn University for granting partly financial support to conduct this research.

I also would like to thank all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Ms. Patcharin Kittipibul, Ms. Tippawan Assamongkol and my friends for their helpful cooperation.

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





ส่วาง วิถีสัตยากร : การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดรานิทิดีนที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (BIOAVAILABILITY OF RANITIDINE TABLETS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณภูมิ, อ.ที่ปรึกษาร่วม ผศ.สาริณีย์ กฤตยานันต์

การศึกษาเพื่อประเมินผลยาเม็ดรานิทิดีนขนาด 150 มิลลิกรัมของบริษัทต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย จำนวน 5 บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดของทุกบริษัทมีเวลาการแตกกระจายตัวตามมาตรฐานที่กำหนดใน British Pharmacopoeia 1980 ยาเม็ดเหล่านี้มีการละลายแตกต่างกันในสารละลายที่เป็นกรด แต่ไม่แตกต่างกันในสารละลายที่เป็นด่างที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

การศึกษาการเอื้อประโยชน์สัมบูรณ์และการเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ในร่างกายของยาเม็ดรานิทิดีน กระทำในอาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี จำนวน 12 คน อาสาสมัครได้รับยาฉีดขนาด 50 มิลลิกรัม และรับประทานยาเม็ดขนาด 150 มิลลิกรัม 2 เม็ดครั้งเดียวโดยใช้แบบแผนการทดลองข้าม (Crossover design) วัดระดับยารานิทิดีนในพลาสมา โดยวิธี HPLC การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้วิธี Noncompartmental analysis ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องในร่างกายระหว่างยาเม็ดทั้ง 5 บริษัท ยกเว้นค่าของพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นและเวลา ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ  $2.05 \pm 0.42$  และ  $1.19 \pm 0.17$  ไมโครกรัม/มิลลิลิตรหลังการให้ยาฉีด และยาเม็ดตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ระดับยาถึงค่าสูงสุดอยู่ระหว่าง 0.5 - 3.0 ชั่วโมง ค่ากึ่งชีงของยารานิทิดีนวัดได้เท่ากับ  $1.44 \pm 0.24$  ชั่วโมง การเอื้อประโยชน์สัมบูรณ์สำหรับยาเม็ดทั้ง 5 บริษัท มีค่าอยู่ระหว่าง  $42.27 \pm 12.44$  ถึง  $67.24 \pm 13.24\%$  และการเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ในร่างกายของยาเม็ดรานิทิดีนของบริษัท B, C, D และ E เมื่อเปรียบเทียบกับบริษัท A มีค่าเท่ากับ 97.36, 91.09, 94.33 และ 144.00% ตามลำดับ

การศึกษาความสัมพันธ์ เชิงเส้นระหว่างข้อมูลการศึกษาในหลอดทดลองและในร่างกาย พบว่าเฉพาะอัตราการละลายของยาในตัวกลางที่เป็นกรด กับเวลาที่ระดับยาถึงค่าสูงสุดมีความสัมพันธ์กันที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ส่วนความสัมพันธ์ของค่าพารามิเตอร์อื่น ๆ นั้น ไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการศึกษาี้ แสดงให้เห็นว่า ยาเม็ดรานิทิดีนของทั้ง 5 บริษัทที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ให้ผลในร่างกายได้เท่าเทียมกัน

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต อุทัย สุวรรณภูมิ  
สาขาวิชา เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อุทัย สุวรรณภูมิ  
ปีการศึกษา 2532





## 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 RANITIDINE .....       | 4    |
| III MATERIALS AND METHODS .....     | 10   |
| MATERIALS .....                     | 10   |
| METHODS .....                       | 12   |
| IN VITRO STUDIES .....              | 12   |
| IN VIVO STUDIES .....               | 16   |
| IV RESULTS AND DISCUSSION .....     | 24   |
| IN VITRO STUDIES .....              | 24   |
| IN VIVO STUDIES .....               | 37   |
| IN VITRO-IN VIVO CORRELATIONS ..... | 77   |
| V CONCLUSION .....                  | 79   |
| REFERENCES .....                    | 82   |
| APPENDICES .....                    | 90   |
| VITAE .....                         | 113  |



## LIST OF TABLES

| Table   | Page |
|---|------|
| 1. Dosing Schedule .....  | 18   |
| 2. Characteristics of Five Commercial Brands of Ranitidine Tablets form In Vitro Studies .....  | 25   |
| 3. Dissolution Profiles of Five Commercial Brands of Ranitidine Tablets in Simulated Gastric Fluid pH 1.2 .....                                       | 27   |
| 4. Dissolution Profiles of Five Commercial Brands of Ranitidine Tablets in Simulated Intertinal Fluid pH 7.5 .....                                    | 29   |
| 5. Average Percent Drugs Dissolved in Simulated Gastric Fluid and Simulated Intestinal Fluid at 30 minutes .....                                      | 31   |
| 6. Analysis of Variance for Dissolution Rate Constants of Five Commercial Ranitidine Tablets in Simulated Gastric Fluid pH 1.2 .....                  | 33   |
| 7. Comparison of Dissolution Rate Constants of Locally Manufactured Products with Innovator's (Brand A) in Simulated Gastric Fluid Using t-test ..... | 34   |
| 8. Analysis of Variance for Dissolution Rate Constants of Five Commercial Ranitidine Tablets in Simulated Intestinal Fluid pH 7.5 .....               | 35   |

| Table  | Page |
|--|------|
| 9. Comparison of Dissolution Rate Constants of Locally Manufactured Products with Innovator's (Brand A) Using t-test .....                     | 36   |
| 10. Plasma Ranitidine Concentration (mcg/ml) from 12 Subjects Following Intravenous Administration of 50 mg Ranitidine Injection .....         | 39   |
| 11. Plasma Ranitidine Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets of Brand A ..... | 42   |
| 12. Plasma Ranitidine Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets of Brand B ..... | 43   |
| 13. Plasma Ranitidine Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets of Brand C ..... | 44   |
| 14. Plasma Ranitidine Concentrations (mcg/ml) from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets of Brand D ..... | 45   |

| Table  | Page |
|--|------|
| 15. Plasma Ranitidine Concentrations<br>(mcg/ml) from 12 Subjects Following<br>Oral Administration of Two 150 mg<br>Ranitidine Tablets of Brand E .....                      | 46   |
| 16. Peak Plasma Concentration and Time<br>to Peak Concentration Data Following<br>Oral Administration of Two 150 mg<br>Ranitidine Tablets of Five Commercial<br>Brands ..... | 54   |
| 17. Analysis of Variance for Time to Peak<br>Plasma Concentration (Second) of Five<br>Commercial Ranitidine Tablets .....  | 56   |
| 18. Comparison of Time to Peak Plasma<br>Concentration (Second) of 4 Different<br>Brands (B, C, D and E) with the<br>Innovator's (Brand A) Using t-test .....                | 57   |
| 19. Analysis of Variance for Peak Plasma<br>Concentration (Second) of Five<br>Commercial Ranitidine Tablets .....  | 59   |
| 20. Comparison of Peak Plasma Concentration<br>(Second) of 4 Different Brands (B, C, D<br>and E) with the Innovator's (Brand A)<br>Using t-test .....                        | 60   |
| 21. Individual Pharmacokinetic Parameters of<br>Ranitidine from 12 Subjects Following 50<br>mg Intravenous and Two 150 mg Tablets Oral<br>Administration .....               | 61   |



| Table  | Page |
|--|------|
| 22. Analysis of Vairance for [AUC] of Five Commercial Ranitidine Tablets .....   | 66   |
| 23. Comparison of [AUC] of 4 Different Brands (B, C, D and E) with the Innovator's (Brand A) Using t-test .....                                  | 67   |
| 24. Analysis of Vairance for Absorption Rate Constants of Five Commercial Ranitidine Tablets ....  | 69   |
| 25. Comparison of Absorption Rate Constants of 4 Different Brands (B, C, D and E) with the Innovator's (Brand A) Using t-test .....              | 70   |
| 26. Analysis of Vairance for Absolute Bioavailability of Five Commercial Ranitidine Tablets .....  | 72   |
| 27. Comparison of Absolute Bioavailability of 4 Different Brands (B, C, D and E) with the Innovator's (Brand A) Using t-test .....               | 73   |
| 28. Estimated Pharmacokinetic Parameters (MEAN $\pm$ SD) of Ranitidine from 12 Subjects Following Two 150 mg Oral Administration .....           | 75   |
| 29. Estimated Pharmacokinetic Parameters of Ranitidine from 12 Subjects Following 50 mg Intravenous Administration .....                         | 76   |
| 30. In Vitro-In Vivo Bioavailability Correlations .....  | 78   |
| 31. Typical Standard Curve Data for Ranitidine Hydrochloride Concentrations in Carbondioxide Free Water. Estimated Using Linear Regression ..... | 92   |

| Table   | Page |
|---|------|
| 32. Typical Standard Curve Data for<br>Ranitidine Hydrochloride Concentrations<br>in Simulated Gastric Fluid pH 1.2<br>Estimated Using Linear Regression .....    | 94   |
| 33. Typical Standard Curve Data for<br>Ranitidine Hydrochloride Concentrations<br>in Simulated Intestinal Fluid pH 7.5<br>Estimated Using Linear Regression ..... | 96   |
| 34. Typical Standard Curve Data for<br>Ranitidine Hydrochloride Concentrations<br>in Pooled Human Plasma Estimated<br>Using Linear Regression .....               | 98   |
| 35. Subject Demographic Data .....  | 101  |

ศูนย์วิจัยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF FIGURES

| Figure   | Page |
|--|------|
| 1. Structural Formula of Ranitidine and Cimetidine .....   | 2    |
| 2. Dissolution Profiles of Five Commercial Brands of Ranitidine Tablets in Simulated Gastric Fluid pH 1.2 .....                              | 28   |
| 3. Dissolution Profiles of Five Commercial Brands of Ranitidine Tablets in Simulated Intestinal Fluid pH 7.5 .....                           | 30   |
| 4. High Pressure Liquid Chromatogram of Ranitidine and Internal Standard .....   | 38   |
| 5. Plasma Ranitidine Concentration (MEAN $\pm$ SD) from 12 Subjects Following Intravenous Administration of 50 mg Ranitidine Injection ..... | 40   |
| 6. Plasma Ranitidine Concentration-time Profiles of Subjects 1 and 2 Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets .....    | 47   |
| 7. Plasma Ranitidine Concentration-time Profiles of Subjects 3 and 4 Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets .....    | 48   |

| Figure   | Page |
|--|------|
| 8. Plasma Ranitidine Concentration-time Profiles of Subjects 5 and 6 Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets .....                      | 49   |
| 9. Plasma Ranitidine Concentration-time Profiles of Subjects 7 and 8 Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets .....                      | 50   |
| 10. Plasma Ranitidine Concentration-time Profiles of Subjects 9 and 10 Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets .....                    | 51   |
| 11. Plasma Ranitidine Concentration-time Profiles of Subjects 11 and 12 Following Oral Administration of Two 150 mg Ranitidine Tablets .....                   | 52   |
| 12. Comparison of Mean Plasma Ranitidine Concentration-time Curve from 12 Subjects Following Oral Administration of Two 150 mg of Five Commercial Brands ..... | 53   |
| 13. Typical Standard Curve for Ranitidine Hydrochloride in Carbondioxide Free Water .....  | 93   |
| 14. Typical Standard Curve for Ranitidine Hydrochloride in Simulated Gastric Fluid pH 1.2 .....  | 95   |

| Figure   | Page |
|--|------|
| 15. Typical Standard Curve for Ranitidine Hydrochloride in Simulated Intestinal Fluid pH 1.2 ..... | 97   |
| 16. Typical Standard Curve for Ranitidine Hydrochloride in Pooled Human Plasma .....               | 99   |



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF ABBREVIATIONS

|                            |   |  |
|----------------------------|---|--|
| $^{\circ}\text{C}$         | = | degree Celcius                                     |
| g                          | = | gram   |
| hr                         | = | hour   |
| kg                         | = | kilogram   |
| L                          | = | litre  |
| mcg                        | = | microgram  |
| mg                         | = | milligram  |
| min                        | = | minute   |
| ml                         | = | millilitre   |
| ng                         | = | nanogram   |
| nm                         | = | nanometre  |
| %                          | = | percent  |
| $[\text{AUC}]_0^{\infty}$  | = | area under the plasma concentration-time curve     |
| $[\text{AUMC}]_0^{\infty}$ | = | area under the (first) moment curve                |
| MAT                        | = | mean absorption time                               |
| MRT                        | = | mean residence time                                |
| F                          | = | fraction of an extravascular dose of drug absorbed |
| $F_{ab}$                   | = | absolute bioavailability                           |
| $F_{rel}$                  | = | relative bioavailability                           |
| $K_a$                      | = | absorption rate constant                           |
| $t_{1/2}$                  | = | half-life  |
| $\text{CO}_2$              | = | carbondioxide                                      |
| HPLC                       | = | High-Performance Liquid Chromatography             |