การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแคปซูลดอกซีไซคลิน ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

นางสาวสมศรี เหรียญนิยม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2533

ISBN 974-577-855-9

BIOAVAILABILITY OF DOXYCYCLINE CAPSULES COMMERCIALLY AVAILABLE IN THAILAND

MISS SOMSRI RIENNIYOM

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
1990

ISBN 974-577-855-9

Thesis Title Bioavailability of Doxycycline Capsules Commercially Available in Thailand

By Miss Somsri Rienniyom

Department Pharmacy

Thesis Advisor Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.

Thesis Co-Advisor Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirement of the Master's Degree

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

Thesis Committee

R. Dhumma-Upakorn ..... Chairman
(Associate Professor Rawadee Dhummaupakorn, M.Eng. in Nuclear Tech.)

Duangchit Panomvana ..... Thesis Advisor
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya , Ph.D.)

Phensri Thongnopnua ..... Thesis Co-Advisor
(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)

P. Kulvanich ..... Member
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Member
(Assistant Professor Waraporn Suwakul M.Sc. in Pharm.)

สมศรี เหรียญนิยม : การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแคปซูลดอกซีไซคลินที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (BIOAVAILABILITY OF DOXYCYCLINE CAPSULES COMMERCIALLY AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ, 182 หน้า. ISBN 974-577-855-9

การวิจัยครั้งนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อเปรียบเทียบความสมมูลในร่างกายของยาแคปซูลดอกซีไซคลินขนาด 100 มิลลิกรัมที่ผลิตในประเทศกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (ไวบรามัยซิน) โดยจะมีการประเมินคุณภาพทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย

การศึกษาในหลอดทดลองได้ทดสอบการแตกกระจายตัวและการละลายของยาดอกซีไซคลินแคปซูลทั้งหมด 8 บริษัท ที่ทำการศึกษาเข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา

แคปซูลดอกซีไซคลิน 4 บริษัท ซึ่งมีค่าคงที่อัตราการละลายต่าง ๆ กัน ได้ถูกเลือกมาศึกษาถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกายโดยใช้อาสาสมัครชายไทย 20 คน ที่มีสุขภาพสมบูรณ์ และมีอายุระหว่าง 18-24 ปี รับประทานยาแคปซูลดอกซีไซคลิน 100 มิลลิกรัม 1 เม็ดต่อบริษัท หลังจากอดอาหารตลอดคืน และจะได้รับยาแคปซูลบริษัทอื่นถัดไปทุก 2 สัปดาห์ แบบแผนการรับประทานยาเป็นแบบการทดลองอย่างข้ามสมบูรณ์ ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บก่อนรับประทานยา และหลังรับประทานยาทันทีจนถึง 33 ชั่วโมง ตัวอย่างพลาสมาถูกแยกออกทันที เพื่อนำไปหาปริมาณดอกซีไซคลิน โดยใช้วิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟฟี่ ผลปรากฏว่า ยาดอกซีไซคลินแคปซูลต้นฉบับ มีปริมาณยาที่ถูกดูดซึมน้อยกว่ายาบริษัทอื่น ๆ อีก 3 ตำรับที่ผลิตในประเทศ แต่อัตราเร็วในการดูดซึมไม่แตกต่างกัน

การศึกษานี้พบว่าเวลาในการแตกกระจายตัว กับค่าคงที่อัตราการละลายไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ทำนองเดียวกัน เวลาในการแตกกระจายตัวและค่าคงที่อัตราการละลายก็ไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 95% กับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (AUC_o^t, AUC_o^∞, และ C_{pmax})

ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมาอยู่ระหว่าง 1.53 ถึง 2.15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนเวลาที่พบระดับยาสูงสุดในร่างกายมีค่าตั้งแต่ 1.55 ถึง 2.25 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีพของดอกซีไซคลินในคนไทยโดยเฉลี่ยคือ 15.09 (12.88 ถึง 16.67) ชั่วโมง ซึ่งค่าดังกล่าวนี้ใกล้เคียงกับค่าที่มีรายงานไว้ในวารสารต่างประเทศ

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิสิต .....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

SOMSRI RIENNIYOM : BIOAVAILABILITY OF DOXYCYCLINE CAPSULES COMMERCIALLY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSO. PROF. PHENSRI THONGNOPNUA, Ph.D. 182 PP. ISBN 974-577-855-9

This research study was proposed to compare the rate and extent of absorption of the local manufactured brands of 100 mg doxycycline capsules relative to the original brand, Vibramycin®, according to both the in vitro and in vivo results. The disintegration time and dissolution rate of doxycycline capsules were determined from the in vitro studies. All eight brands studied met the United State Pharmacopoeia XXI specification.

Four brands of doxycycline capsules which showed the differences in their dissolution rate constants were selected for bioequivalent study in 20 Thai healthy male volunteers, age ranged from 18 to 24 years. The 100 mg single dose of doxycycline capsule from four selected brands was administered to individual overnight fasted volunteer following a complete crossover design. Blood samples of every subject were collected before the administration of a drug and immediately after drug administration up to 33 hours. Plasma samples were separated and doxycycline levels were determined using a high performance liquid chromatographic technique. The innovator's product (brand A) significantly ($p < 0.05$) showed the lower of extent of doxycycline absorption than those from the local manufactured products (band B, C, D) while the rate of drug absorbed into the body was not different.

There were no statistically significant linear correlation between the disintegration time and the dissolution rate constants. Also no correlation between the in vitro and the in vivo parameters (AUC_o^t, AUC_o^∞ and C_{pmax}) were observed ($p > 0.05$).

The mean peak plasma doxycycline concentrations were ranged from 1.53 to 2.15 µg/ml and the time to peak plasma level ranged from 1.55 to 2.25 hours. The mean biological half-life of doxycycline in Thai male was 15.09 (12.88-16.67) hours which was similar to the other previously reported.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต Somsri Rienyom

สาขาวิชา เภสัชกรรม

ปีการศึกษา 2532 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Duangchit Panomvana

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Phensri Thongnopnua

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my profound gratitude to my excellent advisors, Asso.Prof. Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya and Asso. Prof. Dr. Phensri Thongnopnua for their patience, constant guidance, encouragement, invaluable supervision and kindness. Their helpful advices in providing me with the facilities throughout this research study were deeply appreciated.

My special appreciation is also extended to Asso. Prof. Sakchai Limthongkul and his staff of Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University Hospital for their assitance in clinical work.

I am greatly indebted to World Health Organization and Dr. Renu Koysuko for granting financial support to conduct this investigation and the Food and Drug Administration, Ministry of Public Health for supporting in part in this Master degree's study.

Special thanks are given to all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their helpful cooperation.

The friendship, understanding and encouragement of my friends is also appreciated.

Finally, I am deeply grateful to my parents, sisters and brothers for their endless love and encouragement.

CONTENTS

APPENDICES (cont.) Page

LIST OF TABLES

TABLE (cont) PAGE

TABLE (cont) PAGE

TABLE (cont)

PAGE

TABLE (cont)

PAGE

TABLE (cont) PAGE

TABLE (cont)

PAGE

TABLE (cont)

PAGE

TABLE (cont)

PAGE

TABLE (cont)

PAGE

LIST OF FIGURES

Figure (cont) Page

Figure (cont) Page

Figure (cont)

Page

ABBREVIATIONS

g	gram
ml	millilitre
min	minute
mg	milligram
µg	microgram
µl	microlitre
kg	kilogram
cm	centrimetre
IV	intravenous
mv	millivolt
µm	micrometre
mm	millimetre
id	internal diameter
M	Molar
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
°C	degree celcius
rpm	revolutions per minute
nm	nanometre
S.D.	Standard Deviation
hr.	hour
conc.	concentration
Cpmax	peak plasma level
Tmax	Time to peak plasma level
Ka	Absorption rate constant
AUC_0^∞	area under the plasma concentration time curve
t_o	lag time
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvic Transaminase
SEM	Standard error of the mean