

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดคีโตโคนาโซล
ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



นายสงวน ลือเกียรติบัณฑิต

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2533

ISBN 974-577-506-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016479

10307436

BIOAVAILABILITY OF KETOCONAZOLE TABLETS
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND

Mr. Sanguan Lerkeithbundith

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 974-577-506-1

Thesis Title Bioavailability of Ketoconazole Tablets
 Commercially Available in Thailand
By Mr. Sanguan Lerkeithbundith
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn
University in Partial Fulfillment 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.)

Uthai Suvanakoot
..... Thesis Advisor

(Associated Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

Withaya Janthasoot
..... Member

(Assistant Professor Withaya Janthasoot, M.Sc.)

Panida Vayumhasuwan
..... Member

(Instructor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)



สงวน สิทธิบัตร : การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดคีโตโคนาโซลที่มีจำหน่าย
ในประเทศไทย (BIOAVAILABILITY OF KETOCONAZOLE TABLETS COMMERCIALY
AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : ร.ศ.ดร.อุทัย สุวรรณภูมิ, 116 หน้า.
ISBN 974-577-506-1

การประเมินผลยาเม็ดคีโตโคนาโซลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย 9 ชื่อการค้าพบว่ายาทั้ง 9 ชื่อการค้ามีปริมาณยาในยาเม็ด, ความสม่ำเสมอของปริมาณยาและเวลาในการแตก กระจายตัวตรงตามที่กำหนดไว้ในเอกสารกำกับของสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 22 แต่พบว่ายาทั้ง 9 ชื่อการค้ามีอัตราการละลายแตกต่างกันเมื่อใช้ของเหลวเลียนแบบสารละลายในกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กเป็นตัวกลาง จากนั้นได้คัดเลือกยามา 5 ชื่อการค้า เพื่อนำมาประเมินผลในร่างกาย ได้แก่ยาชื่อการค้า A ซึ่งเป็นยาต้นแบบและใช้เป็นตำรับมาตรฐาน ยาอีกสี่ชื่อการค้า คือ B, C, D และ E ซึ่งมีอัตราการละลายแตกต่างกันในของเหลวเลียนแบบสารละลายกระเพาะอาหาร

การประเมินผลการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย ทำในอาสาสมัครชายสุขภาพดี 12 คน โดยใช้แบบแผนการทดลองข้าม เมื่ออาสาสมัครรับประทานยาเม็ดคีโตโคนาโซล ขนาด 200 มิลลิกรัม แล้วอาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือด ณ เวลาต่าง ๆ และระดับยาในเลือดจะถูกวัดโดยใช้วิธีไฮเพอร์สเซอร์ลิควิดโครมาโตกราฟี ผลการวิเคราะห์ข้อมูลโดยโปรแกรม CSTRIP และ SAP พบว่า ยาทั้งห้าตำรับที่ทดสอบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในค่าของระดับยาสูงสุดในเลือด, เวลาที่ใช้เพื่อให้ระดับยาในเลือดถึงระดับสูงสุด และค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นและเวลาซึ่งแสดงว่ายาทั้ง 5 มีความสมมูลกันทุกประการ ค่าเฉลี่ยของการเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ของยา B,C,D, และ E เมื่อเทียบกับ A คือ 104.00, 99.47, 108.69, และ 101.76 เปอร์เซ็นต์ เมื่อนำค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการศึกษาในหลอดทดลองและในร่างกายมาศึกษาความสัมพันธ์พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดคีโตโคนาโซล สามารถอธิบายได้ดีที่สุดด้วย แบบจำลองชนิดเปิดประเภทห้องเดียว ชนิดที่มีการดูดซึมและการขจัดยา แบบอันดับแรกและไม่มีเวลาชลอของการดูดซึม (lag time) โดยพบว่ายาสามารถดูดซึมได้รวดเร็ว ระดับยาในเลือดถึงระดับสูงสุดในเวลา 1.12 ถึง 1.64 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 2.28 ถึง 2.80 ชั่วโมง

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา ๒๕๓๒

ลายมือชื่อนิติกร สงวน สิทธิบัตร
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ.อุทัย สุวรรณภูมิ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาช่วย



หนังสือฉบับนี้ขอจัดพิมพ์โดยคณะเภสัชศาสตร์ วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

SANGUAN LERKEITHBUNDITH : BIOAVAILABILITY OF KETOCONAZOLE
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR :
ASSO. PROF.UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D. 116 pp.
ISBN 974-577-506-1

Nine brands of 200 mg ketoconazole tablets commercially available in Thailand were evaluated. *In vitro* studies revealed that each brand met the United State Pharmacopoeia XXII specification for drug content, content uniformity and disintegration times. However, major differences were observed among brands in their rates of dissolution in both simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid .

Only five brands of 200 mg ketoconazole tablets were selected for *in vivo* evaluation. One was an innovator's product(A) which was assigned to be as a reference standard and others were those having different dissolution rates in simulated gastric fluid (B, C, D and E). The study was conducted using a single dose(200 mg) cross over design in 12 healthy volunteers. Blood samples were collected at appropriate times and were assayed using HPLC. Data analysis computed by the computer programs CSTRIP&SAP demonstrated that there were no statistically significant differences of the relevant pharmacokinetic parameters (C_{max} , t_{max} and AUC) among the five brands and between each other indicating that all brands tested were completely bioequivalent. The relative bioavailabilities of brands B, C, D and E with respect to brand A were 104.00, 99.47, 108.69, and 101.76 % ,respectively.

No statistically significant correlation were observed between the *in vivo* and the *in vitro* parameters studied.

The pharmacokinetics of 200 mg ketoconazole tablets were well described by one compartment open model with first order absorption and elimination and no lag time. The drug was rapidly absorbed, with the absorptive rate constant ranged from 1.12 to 1.64 hr^{-1} , and the biologic half-life were between 2.28 to 2.80 hr.

ภาควิชา Pharmacy
สาขาวิชา Pharmacy
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิสิต สงวน ลีวงศ์เกษรรัตน์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ.อู๋ สุวานคูต



ACKNOWLEDGMENTS

I would like to express my sincere appreciation and thanks to my advisor, Dr. Uthai Suvanakoot, for his support, guidance, and consistent help throughout the course of this work.

A special note of thanks are extended to those who assisted me in this thesis. I realized that without their help this thesis would not have been possible.

To all Pharmacy Faculty for giving me knowledge.

To my thesis committee members for completing my work.

To my fellow graduate students for sharing their friendship and time.

To my family for their love and support.

To Lang, Lien, Nok and Nonn for their love and encouragement.



CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT (Thai)	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xiv
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xvi
CHAPTER I INTRODUCTION	1
CHAPTER II REVIEW OF KETOCONAZOLE	5
CHAPTER III MATERIALS AND METHODS.....	12
CHAPTER IV RESULTS AND DISCUSSION	27
In Vitro Studies.....	27
In Vivo Studies.....	41
In Vitro and In Vivo Correlations.....	54
CHAPTER V CONCLUSIONS	65
REFERENCES	68
APPENDICES	73
VITAE.....	101

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
1	Weight variation and tests required by the United State Pharmacopoeia XXII for ketoconazole tablets.	29
2	Mean percent dissolved of ketoconazole in simulated gastric fluid without pepsin, pH 1.2, at each sampling time.	31
3	Mean percent dissolved of ketoconazole in simulated intestinal fluid without pancreatin, pH 7.5, at each sampling time.	34
4	Dissolution rates of nine 200 mg ketoconazole tablets in simulated gastric fluid without pepsin (pH 1.2) and simulated intestinal fluid without pancreatin (pH 7.5) and disintegration time using carbon dioxide-free water as immersion fluid.	36
5	Statistical differences of dissolution rates in simulated gastric fluid without pepsin of ketoconazole tablets assessed by one-way analysis of	37

TABLE

PAGE

	variance and t-test ($\alpha=0.05$).	
6	Statistical differences of dissolution rates in simulated intestinal fluid without pancreatin of ketoconazole tablets assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	38
7	Statistical differences of disintegration times (using carbon dioxide-free water as immersion fluid) of ketoconazole tablets assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	39
8	Rank order of products in terms of dissolution rate in two media used and disintegration time.	40
9	Recovery of ketoconazole from plasma at various concentrations and quinidine at concentration of 4.8 mcg/ml.	44
10	Within-run precision for ketoconazole from three replicated plasma standard curves obtained in the same day.	45
11	Between-run precision for ketoconazole from four replicated plasma standard	46

TABLE

PAGE

	curves obtained in the four different days.	
12	Mean plasma concentrations of ketoconazole following brands A, B, C, D and E administrations.	48
13	Mean pharmacokinetic parameters for five brands of ketoconazole tablets.	52
14	Statistical differences of C_{\max} for five ketoconazole formulation assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	55
15	Statistical differences of t_{\max} for five ketoconazole formulation assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	56
16	Statistical differences of AUC for five ketoconazole formulation assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	57
17	Statistical differences of K_a for five ketoconazole formulation assessed by one way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	58

TABLE		PAGE
18	Statistical differences of K_{el} for five ketoconazole formulations assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	59
19	Statistical differences of plasma half-life for five ketoconazole formulation assessed by one-way analysis of variance and t-test ($\alpha=0.05$).	60
20	Correlation of pharmacokinetic parameters and various <i>in vitro</i> parameters.	62
21	Test products.	74
22	Demographic data of 12 subjects .	75
23	Standard curve data of ketoconazole in simulated gastric fluid without pepsin.	76
24	Standard curve data of ketoconazole in simulated intestinal fluid without pancreatin.	78
25	Standard curve data of ketoconazole spiked in drug-free plasma.	80
26	Plasma ketoconazole concentrations (mcg/ml) in 12 subjects following oral administration of a single 200 mg dose	83

TABLE

PAGE

	of brand A .	
27	Pharmacokinetic parameters for ketoconazole in 12 individual subjects following oral administration of brand A.	84
28	Plasma ketoconazole concentrations (mcg/ml) in 12 subjects following oral administration of a single 200 mg dose of brand B.	85
29	Pharmacokinetic parameters for ketoconazole in 12 individual subjects following oral administration of brand B.	86
30	Plasma ketoconazole concentrations (mcg/ml) in 12 subjects following oral administration of a single 200 mg dose of brand C.	87
31	Pharmacokinetic parameters for ketoconazole in 12 individual subjects following oral administration of brand C.	88
32	Plasma ketoconazole concentrations (mcg/ml) in 12 subjects following oral	89

TABLE

PAGE

	administration of a single 200 mg dose of brand D.	
33	Pharmacokinetic parameters for ketoconazole in 12 individual subjects following oral administration of brand D.	90
34	Plasma ketoconazole concentrations (mcg/ml) in 12 subjects following oral administration of a single 200 mg dose of E.	91
35	Pharmacokinetic parameters for ketoconazole in 12 individual subjects following oral administration of brand E.	92
36	The computer output from the CSTRIP analysis of ketoconazole concentration - time data.	99
37	Mean plasma concentration of twelve subjects following brands A, B, C, D and E administrations calculated from CSTRIP-generated equation.	100

LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
1	Chemical structure of ketoconazole.	5
2	Chromatograms of standard solution containing ketoconazole and diazepam.	28
3	Dissolution profiles of nine commercial brands of ketoconazole tablets in simulated gastric fluid without pepsin.	32
4	Dissolution profiles of nine commercial brands of ketoconazole tablets in simulated intestinal fluid.	35
5	Chromatograms of ketoconazole and quinidine.	43
6	Mean plasma concentrations of ketoconazole in twelve healthy volunteers following administration of a single 200 mg oral doses.	49
7	Mean plasma concentrations of ketoconazole over twelve hr sampling time based on CSTRIP-generated equation.	50
8	Standard curve of ketoconazole in	77

TABLE		PAGE
	simulated gastric fluid without pepsin.	
9	Standard curve of ketoconazole in simulated intestinal fluid without pancreatin.	79
10	Standard curve of ketoconazole spiked in drug-free plasma .	81
11	Plasma ketoconazole concentration-time profiles of the twelve individual subjects.	93



LIST OF ABBREVIATIONS

S.D.	=	standard deviation
ANOVA	=	one-way analysis of variance
C_{\max}	=	maximum plasma concentration
t_{\max}	=	time to reach the peak
AUC	=	area under the curve
K_{el}	=	elimination rate constant
K_a	=	absorption rate constant
$t_{1/2}$	=	biologic half-live
hr.	=	hour
min.	=	minute
r	=	correlation coefficient
mcg	=	microgram
ml	=	milliliter
mg	=	milligram
$^{\circ}c$	=	degree celsius
%	=	percent
i.d.	=	internal diameter
nm	=	nanometer
mv	=	millivolt
kg	=	kilogram
cm^2	=	centimeter square
mc1	=	microliter
c.v.	=	coefficient of variation
UV	=	ultraviolet
HPLC	=	high pressure liquid chromatography