

การเอื้อประโยชน์สัมบูรณ์ของยาเม็ดโซเมททีดินในคนปกติ



นางสาว อุไรวรรณ พรทวีวุฒิ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2530

ISBN 974-567-760-4

012987

110245239

ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF CIMETIDINE TABLETS
IN HEALTHY VOLUNTEERS

MISS URAIWAN PORNTAVEEVUT

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

1987

ISBN 974-567-760-4

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Absolute Bioavailability of Cimetidine
Tablets in Healthy Volunteers
By Miss Uraiwan Porntaveevut
Department Pharmacy
Thesis Advisor Assistant 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. in Nuclear Tech.)
.....*Uthai Suvanakoot*.....Thesis Advisor
(Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)
.....*Sarinee Krittiyanunt*.....Member
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.Sc. in Clinical Pharm.)
.....*Kaisri Umprayn*.....Member
(Lecturer Kaisri Umprayn, Ph.D.)
.....*Arthit Kukreja*.....Member
(Arthit Kukreja, M.D., F.R.C.P.T.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การเอื้อประโยชน์สัมบูรณ์ของยาเม็ดไซเมทิดีนในคนปกติ
ชื่อนิสิต นางสาว อุไรวรรณ พรทวิวุฒิ
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุทัย สุวรรณบุญ
ภาควิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2529



บทคัดย่อ

การศึกษานี้ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน ในขั้นตอนแรกเป็นการศึกษาเพื่อประเมินผลยาเม็ดไซเมทิดีน ขนาด 400 มิลลิกรัม ของบริษัทต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย จำนวน 5 บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดของทุกบริษัทมีเวลาการแตกกระจายตัวได้มาตรฐานตามที่กำหนดใน British Pharmacopoeia 1980 และมียาเม็ดเพียง 3 คำรับ (A, B และ C) ที่มีค่าการละลายตัวได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของ United State Pharmacopoeia XXI, 3rd Supplement อัตราการละลายตัวคงที่ของยาเม็ดทั้ง 3 คำรับนี้ มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ จากนั้นได้คัดเลือกยาเม็ดของบริษัท B ซึ่งเป็นยาเม็ดที่ผลิตภายในประเทศและมีราคาถูกที่สุด มาศึกษาในร่างกาย เปรียบเทียบกับยาเม็ดของบริษัท A ซึ่งเป็นยาค้นคำรับ

ในขั้นตอนที่สอง เป็นการศึกษาการเอื้อประโยชน์สัมบูรณ์และการเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ในร่างกายของยาเม็ดไซเมทิดีน การศึกษากระทำในอาสาสมัครไทย สุขภาพดี จำนวน 9 คน โดยอาศัยแบบแผนการทดลองข้าม (Crossover design) ระดับยาไซเมทิดีนในพลาสมา วัดโดยวิธีเฉพาะด้วยไฮเพอร์สเซอร์ ลิวคิโดโครมาโตกราฟี การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ใช้แบบจำลองชนิด Noncompartmental method

ค่าครึ่งชีวิตของยาเม็ดไซเมทิดีนวัดได้เท่ากับ 1.31 ± 0.09 ชั่วโมง พื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นและเวลา หลังการให้ยาเม็ดไซเมทิดีน 200 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ 8.19 ± 0.39 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร และหลังการให้ยาเม็ด 400 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ 12.51 ± 0.83 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร สำหรับยาเม็ดของบริษัท A และ 11.24 ± 0.71 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร สำหรับยาเม็ดของบริษัท B ค่าเฉลี่ยอัตราการดูดซึมคงที่ มีค่าอยู่ในช่วง 0.67 ± 0.11 ถึง 0.90 ± 0.18 ต่อชั่วโมง และมี

ระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดมีค่ามากกว่า 0.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ประมาณ 6.3 ชั่วโมง พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสำหรับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง ยาเม็ดของบริษัท B และยาเม็ดของบริษัท A การเอื้อประโยชน์สัมบูรณ์สำหรับยาเม็ดของบริษัท A เท่ากับ 76.13 ± 3.54 เปอร์เซ็นต์ และของบริษัท B เท่ากับ 71.15 ± 4.62 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ สำหรับการเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ของยาเม็ดบริษัท B เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดของบริษัท A จะมีค่าเท่ากับ 94.23 ± 6.54 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ยาเม็ดไซเมทิดีนของบริษัท B และของบริษัท A ให้ผลในร่างกายได้ทัดเทียมกัน.

Thesis Title Absolute Bioavailability of Cimetidine
 Tablets in Healthy Volunteers

Name Miss Uraiwan Porntaveevut

Thesis Advisor Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.

Department Pharmacy

Academic Year 1986



ABSTRACT

This study consists of two parts. In the first part, five different brands of 400 mg cimetidine tablets marketed in Thailand were evaluated. In Vitro studies demonstrated that all products met the British Pharmacopoeia 1980 for disintegration time specifications, and only 3 brands (A, B and C) met the United State Pharmacopoeia XXI, 3rd Supplement for dissolution time specifications and no significant differences in dissolution rate constants among these 3 brands were observed. Only cimetidine tablet Brand B, the local manufactured brand with lowest retail price, were selected for In Vivo studies compared with the original brand (Brand A).

In the second part, the absolute and the relative bioavailabilities of 400 mg cimetidine tablets were studied in 9 Thai healthy volunteers using a crossover design. Plasma levels were determined by a specifically high pressure

liquid chromatographic method. Individual plasma profile was analyzed according to noncompartmental method. The effective plasma half-life of cimetidine was 1.31 ± 0.09 hours. The area under the plasma concentration-time profiles of cimetidine after administration of 200 mg injection was 8.19 ± 0.39 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ and those after administration of 400 mg tablets were 12.51 ± 0.83 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ for tablet Brand A and 11.24 ± 0.71 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ for tablet Brand B. The mean absorption rate constant ranged from 0.67 ± 0.11 to 0.90 ± 0.18 per hour and the time for which the plasma levels remained above 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ was approximately 6.3 hours. There were no statistically significant differences between these related pharmacokinetic parameters of Brands B and A. The absolute bioavailabilities were found to be 76.13 ± 3.54 percent for tablet Brand A and 71.15 ± 4.62 percent for tablet Brand B. The relative bioavailability of Brand B with respect to Brand A was 94.23 ± 6.54 percent, referring that cimetidine tablets of Brand B and Brand A were bio-equivalent.



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my kind advisor, Assist. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot, for his supervision, guidance and encouragement.

To my supervisory committees and Assoc. Prof. Pranom Pothiyant, I would like to thank for their valuable comments. My appreciation is also expressed to Dr. Arthit Kukreja, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Chulalongkorn Hospital for his guidance and valuable information.

Special thank is given to Mrs. Sunan Rungsrikansong for her collaboration and useful advices in HPLC techniques.

Sincere thanks are extended to all pharmaceutical manufacturers: Atlantic Laboratories Corp., Berlin Pharmaceutical Industry Ltd., Part., Biolab Co., Ltd. and Siam Bheasach Co., Ltd. for supplying cimetidine products to use in this study.

I am greatly indebted to Department of Medical Sciences and Chulalongkorn University for granting partly financial support to conduct this project.

Finally, I wish to express my appreciation to all of my parents, my sister and brothers, my friends, staffs and laboratory assistants of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.



CONTENTS

	Page
ABSTRACT (Thai).....	IV
ABSTRACT (English).....	VI
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VIII
CONTENTS.....	IX
LIST OF TABLES.....	XI
LIST OF FIGURES.....	XIII
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XV
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
Objectives.....	2
Significance of the Study.....	2
CHAPTER II REVIEW OF LITERATURE.....	3
CHAPTER III MATERIALS AND METHODS.....	15
Materials.....	15
Reagents.....	15
Apparatus.....	16
Methods.....	16
In Vitro Studies.....	16
Uniformity of Weight.....	17
Assay for Content of Active Ingredient.....	17
Disintegration Test.....	18
Dissolution Test.....	19
In Vivo Studies.....	20
Test Products.....	20

Subjects.....	20
Dose and Drug Administration.....	20
Experimental Design.....	21
Sample Collection.....	22
Determination of Cimetidine in Plasma...	22
Bioavailability and Statistical Analysis.....	25
CHAPTER IV RESULTS AND DISCUSSION.....	27
In Vitro Studies.....	27
In Vivo Studies.....	37
CHAPTER V CONCLUSION.....	57
REFERENCES.....	59
APPENDICES.....	68
VITAE.....	90

LIST OF TABLES

Table	Page
1 Dosing schedule.....	21
2 In Vitro studies of five commercial brands of cimetidine tablets.....	30
3 Dissolution profiles of five brands of cimetidine tablets.....	31
4 Dissolution rate constants for five brands of cimetidine tablets.....	33
5 Analysis of variance for dissolution rate constants of five commercial cimetidine tablets.....	35
6 Comparison of dissolution rate constants of local manufactured brands with original brand by Student's t-test.....	36
7 Individual plasma cimetidine concentrations from 9 subjects following intravenous and oral administration of cimetidine.....	41
8 Individual pharmacokinetic parameters of cimetidine from 9 subjects following 200 mg intravenous and 400 mg oral administrations...	49
9 Pharmacokinetic parameters (Mean \pm SE) of cimetidine from 9 subjects following 200 mg intravenous and 400 mg oral administrations...	50
10 Time for which blood level remains above 0.5 μ g per ml for cimetidine tablets and injection.....	53

Table	Page
11 Comparison of pharmacokinetic parameters after oral administration of Brand B with Brand A by Student's t-test.....	55
12 Typical standard curve data for cimetidine concentrations in 0.1 N sulfuric acid estimated using linear regression.....	71
13 Typical standard curve data for cimetidine concentrations in carbondioxide-free deionized water estimated using linear regression.....	73
14 Typical standard curve data for cimetidine concentrations in human plasma estimated using linear regression.....	75
15 Physical characteristics of the subjects.....	77
16 Biochemical laboratory results.....	78
17 Hematological laboratory results.....	79
18 Analysis of variance for completely randomized design.....	83

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Structure of cimetidine.....	6
2	Dissolution profiles of five brands of cimetidine tablets in carbondioxide-free deionized water.....	32
3	The first order plot between amount of undissolved cimetidine versus time for five brands of cimetidine tablets.....	34
4	High pressure liquid chromatogram of cimetidine and internal standard.....	38
5	Plasma cimetidine concentrations (Mean±SE) from 9 subjects following intravenous administration of 200 mg cimetidine.....	42
6	Plasma cimetidine concentrations (Mean±SE) from 9 subjects following intravenous administration of 200 mg cimetidine on semi-logarithmic scale.....	43
7	Plasma cimetidine concentration-time profiles of subjects 1-4 following oral administration of two different brands of cimetidine.....	45
8	Plasma cimetidine concentration-time profiles of subjects 5-9 following oral administration of two different brands of cimetidine.....	46

Figure		Page
9	Typical standard curve for cimetidine concentrations in 0.1 N sulfuric acid.....	72
10	Typical standard curve for cimetidine concentrations in carbondioxide-free deionized water.....	74
11	Typical standard curve for cimetidine concentrations in human plasma.....	76

LIST OF ABBREVIATIONS



$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celcius
g	=	gram
hr	=	hour
kg	=	kilogram
L or l	=	litre
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
rpm	=	revolutions per minute
%	=	percent
μg	=	microgram
$[\text{AUC}]_0^{\infty}$	=	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
K_a	=	absorption rate constant
$t_{1/2}$	=	half-life
CO_2	=	carbondioxide
A.P.	=	alkaline phosphatase
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	serum glutamic pyruvic transaminase
BUN	=	blood urea nitrogen
CREA	=	creatinine
B	=	bilirubin
DB	=	direct bilirubin
IB	=	indirect bilirubin