

การเอื้อประโยชน์สัมพันธ์ของยาเจมไฟโบรซิลในชายไทยปกติ

นางสาว ชลธิชา รอดรักขวัญ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-637-037-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIVE BIOAVAILABILITY OF GEMFIBROZIL IN THAI MALE SUBJECTS



Miss Chonticha Rodragkwan

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Inter-Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1997

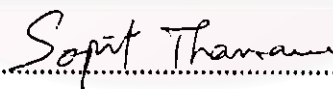
ISBN 974-637-037-5

Thesis Title Relative Bioavailability of Gemfibrozil in Thai Male
Subjects
By Miss Chonticha Rodragkwan
Department Inter-Department of Pharmacology
Thesis Advisor Associate Professor Supeecha Wittayalertpunya , M.Sc.
Thesis Co-advisor Associate Professor Pensri Thongnopnua , Ph.D.
 Associate Professor Sumana Chompootaweeep , M.D.


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

..... Dean of Graduate School
(Professor Supawat Chutivongse , M.D.)


THESIS COMMITTEE

..... Chairman


(Associate Professor Sopit Thamaree , M.Sc.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Supeecha Wittayalertpunya, M.Sc.)

..... Thesis Co-advisor

(Associate Professor Pensri Thongnopnua, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor

(Associate Professor Sumana Chompootaweeep, M.D.)

..... Member

(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

C845700 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: GEMFIBROZIL / BIOAVAILABILITY / PHARMACOKINETICS / HPLC

CHONTICHA RODRAGWAN : RELATIVE BIOAVAILABILITY OF GEMFIBROZIL IN THAI MALE SUBJECTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUPEECHA WITTAYALERTPUNYA , M.Sc. THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. PHENSRI THONGNOPNUA , Ph.D. ASSOC. PROF. SUMANA CHOMPOOTAWEEP , M.D. 133 pp. ISBN 974-637-037-5.

The relative bioavailability of gemfibrozil comparing between the local manufactured product and the original product was studied in Thai male subjects. Before start the experiment , the pharmaceutical equivalence of both products were determined in vitro and confirmed for the statistically nonsignificant differences of their contents of active ingredient , uniformity of dosage units , disintegration time and dissolution time ($p > 0.05$). A single oral 600 mg dose of gemfibrozil was given to twelve healthy male volunteers , age ranged from 18 to 40 years old via a randomized crossover design , elapsing one week as a washing period. The blood samples were collected just before drug administration and following the administration up to 12 hours. Serum was separated and kept frozen for subsequent analysis within one week. via the developed isocratic reversed - phase HPLC. The concentration-time profiles of gemfibrozil in Thai subjects exhibited the monoexponential declined in which the elimination rate constant (K_e) was determined to be $0.6307 \pm 0.1353 \text{ hr}^{-1}$. Gemfibrozil was absorbed at the rate constant (K_a) of $0.8415 \pm 0.1819 \text{ hr}^{-1}$. The maximum gemfibrozil concentration detected in serum (C_{max}) was $39.35 \pm 9.420 \text{ mg/L}$ at time (T_{max}) $1.99 \pm 0.364 \text{ hrs}$. The area under the concentration time curve from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) was $108.93 \pm 23.028 \text{ mg/L.hr}$. No statistically significant differences were observed for the K_a , C_{max} , T_{max} and $AUC_{0-\infty}$ values between the local manufactured and original product ($p > 0.05$). The relative bioavailability of gemfibrozil was calculated to be 1:1.09 . Therefore , it is possible to be concluded that gemfibrozil from either product was bioequivalence in term of rate and extent of absorption into systemic circulation.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... คณะเภสัชวิทยา
สาขาวิชา..... เภสัชวิทยา
2540
ปีการศึกษา.....

ลายมือชื่อนิสิต..... *Chonticha*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *Supecha*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Phensri*

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ชลธิชา รอดรักขวัญ :การเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ของยาเจมไฟโบรซิลในชายไทยปกติ (RELATIVE BIOAVAILABILITY OF GEMFIBROZIL IN THAI MALE SUBJECTS) อ.ที่ปรึกษา : รศ. สุพิชา วิทยาลัยปัญญา, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ , รศ. พญ. สุมณา ชมพุกทวีป ; 133 หน้า. ISBN 974-637-037-5.

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเจมไฟโบรซิลระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในประเทศและผลิตภัณฑ์ต้นแบบ ได้มีการศึกษาขึ้นในอาสาสมัครชายไทย การศึกษาก่อนเริ่มการทดลองเพื่อยืนยันความเท่าเทียมกันทางด้านเภสัชกรรมของผลิตภัณฑ์ทั้งสอง พบว่าปริมาณตัวยาสำคัญ ความสม่ำเสมอของน้ำหนักร่างกายในแต่ละแคปซูล เวลาที่ใช้ในการแตกตัวและการละลายตัวระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ผลิตภายในประเทศและผลิตภัณฑ์ต้นแบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) อาสาสมัครชายไทยที่มีสุขภาพแข็งแรงอายุระหว่าง 18 ถึง 40 ปี จำนวน 12 คน ได้รับยาเจมไฟโบรซิล 600 มิลลิกรัมครั้งเดียว จากผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในประเทศและผลิตภัณฑ์ต้นแบบ โดยเว้นช่วงห่างในแต่ละครั้งของการได้รับยา 1 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดถูกเก็บก่อนได้รับยาและหลังจากได้รับยาจนถึง 12 ชั่วโมง ซึ่รุ่มถูกแยกออกและเก็บแช่แข็งเพื่อทำการวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาโดยวิธีไฮเปอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโทกราฟีที่ได้พัฒนาขึ้น ในคนไทยพบว่าระดับยาเจมไฟโบรซิลมีการลดลงแบบไม่โนเอ็กซ์โปเนนเชียล โดยมีค่าคงที่ของการขจัดยาเท่ากับ 0.6307 ± 0.1353 ต่อชั่วโมง ค่าคงที่ของการดูดซึมยาเท่ากับ 0.8415 ± 0.1819 ต่อชั่วโมง ค่าความเข้มข้นสูงสุดและเวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 39.35 ± 9.425 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 1.99 ± 0.364 ชั่วโมง ตามลำดับ ค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นจนถึงอนันต์เท่ากับ 108.93 ± 23.028 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร จากการทดสอบทางสถิติพบว่าค่าคงที่ของการดูดซึมยา ค่าความเข้มข้นสูงสุด เวลาที่ยามีความเข้มข้นสูงสุด และค่าพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาระหว่างผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในประเทศและผลิตภัณฑ์ต้นแบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) การเอื้อประโยชน์สัมพัทธ์ระหว่างผลิตภัณฑ์ทั้งสองมีค่าเท่ากับ 1:1.09 จากข้อมูลเหล่านี้จึงสามารถสรุปได้ว่ายาเจมไฟโบรซิลแคปซูลที่ผลิตในประเทศและผลิตภัณฑ์ต้นแบบมีการดูดซึมเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิตในอัตราและปริมาณเท่าเทียมกัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา สาขาเภสัชวิทยา
สาขาวิชา เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2540

ลายมือชื่อนิติ *Kan Sun*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *[Signature]*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *[Signature]*



Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Assoc. Prof. Supeecha Wittayaertpanya and co-advisor, Assoc. Prof. Phensri Thongnopnua, Ph.D., Assoc. Prof. Sumana Chompootawee, M.D. for their valuable advise and guidance, kindness, encouragement during the course of experimental work and presentation of this study.

Special thank are due to Heads of Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Assoc. Prof. Sopit Thamaree for kindly provided the HPLC equipments.

Similary, I am indebted to all staff members of the Inter-Department of Pharmacology, Chulalongkorn University, for theirs valuable help.

I would like to thank Chulalongkorn University Graduate School for granting my financial support to conduct this research.

Last, may grateful thanks are extented to my parent and my friends whose support, patience and encouragement made everything possible.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgements.....	vi
Contents.....	vii
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	xi
Abbreviations.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II MATERIALS AND METHODS.....	18
III RESULTS.....	39
IV DISCUSSION AND CONCLUSION.....	86
REFERENCES.....	95
APPENDICES	
Appendix A : Drug information.....	100
Appendix B : Physical examination and laboratory reports.....	101
Appendix C : Serum concentration time data.....	107
Appendix D : Chromatograms.....	110
Appendix E : RSTRIP program.....	114
Appendix F : Noncompartmental analysis.....	120
Appendix G : MKMODEL.....	124
Appendix H : Statistics.....	129
VITAE.....	133

List of Tables

Table	page
1 Randomized schedule crossover design for bioequivalent study of two brands gemfibrozil capsule in 12 healthy male volunteers.....	33
2 Contents of active ingredient of two brands gemfibrozil (n=3)....	46
3 Dosage form uniformity of gemfibrozil capsules.....	47
4 Disintegration data of two brands gemfibrozil.....	48
5 Dissolution data of two brands gemfibrozil.....	49
6 The recovery of spiked gemfibrozil in serum (n=3).....	50
7 Intra-day precision for gemfibrozil analysis in serum (n=3).....	51
8 Inter-day precision for gemfibrozil analysis in serum (n=10).....	51
9 Pharmacokinetic parameters of gemfibrozil ; K_a , K_e , obtained via RSTRIP program following 600 mg single oral administration of brand A and brand B gemfibrozil capsules.....	74
10 Pharmacokinetic parameters of gemfibrozil ; C_{max} , T_{max} , obtained from RSTRIP program following 600 mg single oral administration of brand A and brand B gemfibrozil capsules.....	75
11 Pharmacokinetic parameters of gemfibrozil ; $AUC_{0-\infty}$, $AUMC_{0-\infty}$, obtained from RSTRIP program following 600 mg single oral administration of brand A and brand B gemfibrozil capsules.....	76
12 Pharmacokinetic parameters of gemfibrozil ; MRT , half-life , obtained from RSTRIP program following 600 mg single oral administration of brand A and brand B gemfibrozil capsules.....	77
13 Pharmacokinetic parameters ; C_{max} , T_{max} , obtained from noncompartmental analysis by MKMODEL program following 600 mg single oral administration of brand A and B gemfibrozil capsules.	78

List of Tables (cont.)

Table	page
14 Pharmacokinetic parameters; $AUC_{0-\infty}$, $AUMC_{0-\infty}$, MRT, obtained from noncompartmental analysis by MKMODEL program following 600 mg single oral administration of brand A and brand B gemfibrozil capsules.....	79
15 Comparative $AUC_{0-\infty}$ determinations between the compartmental and noncompartmental analysis by student's t-test.....	80
16 Peak serum concentration (C_{max}) observed directly from serum concentration-time data for 12 subjects following 600 mg single administration of two brands gemfibrozil capsules.....	81
17 Time to peak serum concentration (T_{max}) observed directly from serum concentration-time data for 12 subjects following 600 mg single administration of two brands gemfibrozil capsules.	82
18 Absorption rate constant (K_a) of gemfibrozil following single oral dose of 600 mg of two brands gemfibrozil capsules.....	83
19 Area under the concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$) calculated according to noncompartmental analysis from 12 subjects following 600 mg single administration of two brands gemfibrozil capsules.....	84
20 Comparative pharmacokinetic parameters affect bioavailability of brand A and brand B gemfibrozil capsules.....	85
21 Physical characteristic of the 12 volunteers in bioavailability study	101
22 Physical examinations.....	102
23 Chemical laboratory results.....	103
24 Hematological laboratory results.....	104
25 Urinalysis results.....	105

List of Tables (cont.)

Table		page
26	Serum gemfibrozil concentration-time data for subject 01P-04P following single oral dose of 600 mg gemfibrozil in pilot study.....	107
27	Serum concentration-time data from 12 subjects following 600 mg oral administration of brand A gemfibrozil capsules.....	108
28	Serum concentration-time data from 12 subjects following 600 mg oral administration of brand B gemfibrozil capsules...	109
29	Example of stripping by RSTRIP program ; data from subject 5 following single oral dose of 600 mg brand A gemfibrozil.....	115

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figure		page
1	Chemical structure of gemfibrozil.....	4
2	Metabolic pathway of gemfibrozil.....	7
3	Chromatograms of serum extracts.....	52
4	Representative calibration curve for estimation of gemfibrozil in human serum.....	53
5	The relationship between mean concentration of spiked serum gemfibrozil concentration of 3 µg/ml and time up to 42 days.....	54
6	The relationship between mean concentration of spiked serum gemfibrozil concentration of 12 µg/ml and time up to 42 days.....	55
7	The relationship between mean concentration of spiked serum gemfibrozil concentration of 24 µg/ml and time up to 42 days.....	56
8	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A) to subject 01P in pilot study.....	57
9	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A) to subject 02P in pilot study.....	58
10	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand B) to subject 03P in pilot study.....	59
11	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand B) to subject 04P in pilot study.....	60
12	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 01.....	61
13	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 02	62
14	The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 03	63

List of Figures(cont.)

Figure	page
15 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 04.....	64
16 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 05	65
17 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 06.....	66
18 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 07	67
19 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 08	68
20 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 09	69
21 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 10	70
22 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 11	71
23 The serum concentration-time profile following single oral dose of 600 mg gemfibrozil (brand A and brand B) to subject 12	72
24 Comparative mean serum concentration-time profile from 12 subjects following single dose of 600 mg brand A and B gemfibrozil.....	73
25 Chromatograms of serum gemfibrozil at each sampling time point for brand A.....	111
26 Chromatograms of serum gemfibrozil at each sampling time point for brand B.....	112

List of Figures(cont.)

Figure	page
27 Chromatogram series of calibration curve.....	113
28 Example of pharmacokinetic parameters calculating by residual method via RSTRIP program ; data from subject 05 following single oral dose of 600 mg brand A gemfibrozil capsules.....	116
29 The output of RSTRIP program.....	117
30 Plot of drug concentration ($\mu\text{g/ml}$) and drug concentration-time ($\mu\text{g-hr/ml}$) vesus time.....	122
31 Area under the concentration-time curve calculating by trapezoidal rule.....	127
32 The output of MKMODEL program.....	128

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Abbreviations

AUC	=	area under the concentration-time curve
AUMC	=	area under the first moment curve
BUN	=	blood urea nitrogen
conc.	=	concentration
Cl	=	clearance
C _{max}	=	peak concentration
cm	=	centrimetre
Cr	=	creatinine
°C	=	degree celcius
g	=	gram
HDL	=	high density lipoprotein
HPLC	=	high performance liquid chromatography
hr	=	hour
id	=	internal diameter
IS	=	internal standard
K _a	=	absorption rate constant
K _e	=	elimination rate constant
kg	=	kilogram
L	=	litre
LDL	=	low density lipoprotein
LOQ	=	lowest limit of quantitation
M	=	molar
µg	=	microgram
µl	=	microlitre
µm	=	micrometre

Abbreviations (cont.)

mg	=	milligram
mv	=	millivolt
min	=	minute
ml	=	millilitre
MRT	=	mean residence time
nm	=	nanometre
N	=	normality
NS	=	non significant
PAR	=	peak area ratio
/	=	per
%	=	percent
rpm	=	revolutions per minute
RSD	=	relative standard deviation
SD	=	standard deviation
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	serum glutamic pyruvic transaminase
T _{1/2}	=	elimination half-life
T _{max}	=	time to peak concentration
UV	=	ultraviolet
VLDL	=	very low density lipoprotein
v/v	=	volume by volume
w/w	=	weigh by weigh