

Thesis Title Bioavailability and Dissolution of a Generic Preparation of Fluconazole and the Innovator Preparation in Healthy Thai Volunteers.

Author Mr. Udomchai Ajayutphokin

M. Sc. Pharmacology

Examining Committee :

Dr. Noppamas Rojanasthien Chairman

Assistant Prof. Dr. Maleeya Manorot Member

Associate Prof. Dr. Chaichan Sangdee Member

Associate Prof. Dr. Amphawan Apisariyakul Member

Associate Prof. Duangsamorn Limpiti Member

Abstract

This study was conducted to compare the quantity and quality of the generic preparation of 200 mg fluconazole capsule (Flunazole[®], Biolab Company, Thailand) with the innovator preparation (Diflucan[®], Pfizer Incorporation, USA). The first part involved dissolution testing while the second concerned with bioequivalence testing and pharmacokinetic study of fluconazole in Thai healthy

volunteers. Dissolution of fluconazole (6 capsules of Diflucan[®] and Flunazole[®]) was determined by the USP standard method. The pharmacokinetics and bioequivalence testing were conducted in 12 healthy subjects. A single oral dose of each preparation was given to the subjects in a randomized double-blind two period crossover design with 2 weeks washout period. Blood samples were collected before and at 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 24, 48, 56 and 72 hours after drug administration. Serum fluconazole concentrations were determined by using high performance liquid chromatography. Individual concentration-time profiles were depicted and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental pharmacokinetic method [TOPFIT, a pharmacokinetic data analysis program]. The means % dissolution of Diflucan[®] and Flunazole[®] at 45 minutes were 105.83 ± 2.61 and 116.97 ± 1.86 , respectively, which were well within the standard requirement of the USP. The pharmacokinetic parameters (T_{max} , C_{max} , AUC, V_d , CI) of fluconazole in Thai healthy volunteers were comparable to those values observed in Caucasian subjects. The relative bioavailability of the generic Flunazole[®] was 102.3 ± 9.7 % of Diflucan[®]. The means and 90 % confidence intervals (90 % CI) of the $\left[\frac{\text{Flunazole}}{\text{Diflucan}} \right]$ ratio of AUC_{0-72} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were 1.02 (0.98-1.06), 0.99 (0.95-1.03) and 1.13 (1.03-1.25), respectively. These values were well within the acceptable bioequivalence ranges of 0.8-1.25 proposed by

the US FDA. The means and 90 % CI of T_{max} differences [Flunazole[®] - Diflucan[®]] were -0.46 [(-1.03)-(0.12)]. This value was outside the stipulated bioequivalence range of ± 0.41 hrs (± 20 % of the T_{max} of the reference formulation). Both preparations were rapidly absorbed, however, the T_{max} of Flunazole[®] were less than Diflucan[®]. Hence, Flunazole[®] and Diflucan[®] were bioequivalent with respect to the extent of absorption (AUC), and the C_{max} , and could be used interchangeably.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ไบโอดีไวลาบิลิตีและความสามารถในการละลายของยาฟลูโคนาโซล
ที่ผลิตจากบริษัทต้นตำรับกับบริษัทอื่นในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทย

ชื่อผู้เขียน นาย อุดมชัย อัจจุตโกคิน

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

อาจารย์ พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
ผศ. พญ. มาลียามโนรถ	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ ดร. อัมพวัน อภิสริยะกุล	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ ดวงสมร ลิ้มปิติ	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบเชิงปริมาณและคุณภาพของยาฟลูโคนาโซลชนิด
รับประทานขนาด 200 มิลลิกรัมที่ผลิตโดยบริษัทภายในประเทศ (ฟลูนาโซล, บริษัทไบโอดีแลบ จำกัด)
กับยาต้นตำรับ (ไดฟลูแคน, บริษัทไฟเซอร์ จำกัด) การศึกษาส่วนแรกเป็นการทดสอบการละลายของ
ตัวยาฟลูโคนาโซลของยาเตรียมจากแต่ละบริษัทๆละ 6 แคปซูลโดยใช้วิธีการตามเภสัชตำรับของสหรัฐ

อเมริกา ส่วนการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลของยาทำในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทย จำนวน 12 คน อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการสุ่มไขว้เพื่อที่จะได้รับยาฟลูโคนาโซลจากทั้งสองบริษัทโดยการรับประทาน ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ทั้งผู้วัดระดับยาและอาสาสมัครจะไม่ทราบชนิดของยาที่อาสาสมัครได้รับในแต่ละครั้ง การศึกษาแต่ละครั้งจะมีระยะห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บก่อนที่อาสาสมัครได้รับยาและที่ 0.5, 1, 2, 2.5, 3, 4, 24, 48, 56 และ 72 ชั่วโมงหลังได้รับยา ตัวอย่างของเลือดจะถูกนำไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาฟลูโคนาโซลด้วยวิธีโครมาโตกราฟฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง ความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆของอาสาสมัครแต่ละคนจะนำมาประเมินหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอาศัยการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองไม่ใช้ห้อง ผลการศึกษาพบว่าเปอร์เซ็นต์การละลายของตัวยาฟลูโคนาโซลในยาไดฟลูแคนกับยาฟลูโคนาโซลที่เวลา 45 นาทีมีค่าเท่ากับ 105.83 ± 2.61 และ 116.97 ± 1.86 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทยของยาฟลูโคนาโซลจะมีความคล้ายคลึงกับชาวคอเคเชียน ไบโอะอะไวลาบิลิตีของยาฟลูโคนาโซลมีค่าเท่ากับ 102.3 ± 9.7 เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับยาไดฟลูแคน ค่าเฉลี่ยและช่วงระยะความเชื่อมั่น 90 เปอร์เซ็นต์ของอัตราส่วน [ยาฟลูโคนาโซล/ยาไดฟลูแคน] ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-72 ชั่วโมง, พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-อินฟินิตีและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดมีค่าเท่ากับ 1.02 (0.98-1.06), 0.99 (0.95 -1.03) และ 1.13 (1.03 -1.25) ตามลำดับ ค่าต่างๆเหล่านี้อยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้ คือ 0.8-1.25 (ยาทดสอบ/ยาต้นตำรับ) ค่าเฉลี่ยและช่วงระยะความเชื่อมั่น 90 เปอร์เซ็นต์ของความ

แตกต่างของเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือด [ยาฟลูนาโซล-ยาโดฟลูแคน] มีค่าเท่ากับ -0.46 [$(-1.03) - (0.12)$] ซึ่งอยู่นอกช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ ± 0.41 ชั่วโมง (± 20 เปอร์เซ็นต์ของเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือดของยาดันทำรับ) ยาทั้งสองถูกดูดซึมได้ดีและเวลาที่ระดับยาสูงสุดในเลือดของฟลูนาโซลจะสั้นกว่าโดฟลูแคน จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ายาทั้งสองชนิดนี้มีชีวสมมูลกันในด้านปริมาณการดูดซึมยาและในด้านอัตราการดูดซึมของยาโดยการวัดระดับยาสูงสุดในเลือด