

Thesis Title Bioequivalence Study of Generic Donepezil HCl 5-mg Tablet and the Innovator Aricept® in Healthy Thai Male Volunteers

Author Miss Siriluk Aunmuang

Degree Pharmacology

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Noppamas Rojanasthien, M.D.	Chairperson
Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
Assoc. Prof. Maleeya Manorot, M.D.	Member
Asst. Prof. Siwaporn Chankrachang, M.D.	Member
Asst. Prof. Dr. Wittaya Tonsuwonnont, M.D.	Member

ABSTRACT

The objective of the study was to assess the bioequivalence of two oral formulations of donepezil HCl, a cholinesterase inhibitor in 20 healthy Thai male volunteers. The study was conducted as a randomized, balance two-period, two-sequence crossover design with a three-week washout period. A single dose of 5-mg donepezil either the reference formulation (Aricept®) or the test formulation was given after overnight fast. Blood samples were collected before and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 and 216 h after drug administration. Plasma donepezil concentrations were determined by using high performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection. The linearity of the calibration curve (r^2) were ≥ 0.9988 and the lower limit of quantification was 2.0 ng/ml. The pharmacokinetic parameters were analyzed by non-compartmental analysis, thereafter the analysis of variance (ANOVA) was carried out using logarithmically transformed

data of the AUC, C_{\max} and untransformed T_{\max} for bioequivalence analysis. Bioequivalence was obtained according to 90% confidence interval (90%CI) of the difference between formulations within 0.8-1.25 for the AUC and C_{\max} . The results showed that the median T_{\max} of the test and the reference (2 h) were similar and the mean (90%CI) for the T_{\max} difference of 0.05 [(-0.19)-0.29] was within the bioequivalence range of ± 0.41 h ($\pm 20\%$ of the T_{\max} of the reference product). The mean (90% CI) for the ratios $\frac{\text{Test}}{\text{Reference}}$ were 1.07 (1.02-1.13), 1.08 (1.02-1.14) and 1.08 (0.99-1.17), respectively for AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{\max} . Since these values were within the bioequivalence range, this study demonstrated the bioequivalence of the two preparations.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญโคนิฟิซิลไฮโดรคลอไรด์ขนาด
ขนาด 5 มิลลิกรัมชนิดเม็ดเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ Aricept®
ในอาสาสมัครผู้ชายไทยสุขภาพดี

ผู้เขียน นางสาวศิริลักษณ์ อุ่นเมือง

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.พญ.นพมาศ	โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
รศ.ดร.ชัยชาญ	แสงดี	กรรมการ
รศ.พญ.มาลีษา	มโนรถ	กรรมการ
ผศ.พญ.ศิวพร	จันทร์กระจ่าง	กรรมการ
ผศ.ดร.นพ.วิทยา	ต้นสุวรรณนท์	กรรมการ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการวิจัยนี้ คือ การศึกษาชีวสมมูลของโคนิฟิซิลไฮโดรคลอไรด์ชนิดเม็ด 2
ตำรับ ซึ่งเป็นยาขับยั้งเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดีจำนวน 20
คน การศึกษาครั้งนี้อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยาโคนิฟิซิลจากทั้งสองบริษัท โดยวิธีสุ่มไขว้แบบ
สองช่วงและสองระยะ เว้นระยะห่างของการศึกษาแต่ละครั้งนาน 3 สัปดาห์ ในแต่ละช่วงของ
การศึกษาอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยาโคนิฟิซิลชนิดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาต้น
ตำรับ (อาร์เซพท์®) และยาทดสอบโดยการให้ยาแบบครั้งเดียวหลังจากงดน้ำและอาหารในคืนก่อน
การศึกษา อาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาเป็นเวลา 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8,
12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 และ 216 ชั่วโมงตามลำดับ นำตัวอย่างเลือดที่ได้ไปตรวจวัด
ระดับยาโคนิฟิซิลด้วยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูงที่เชื่อมต่อกับเครื่องวัดแสงยูวี
นำผลการวัดระดับยาโคนิฟิซิลของอาสาสมัครแต่ละคนมาประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยการ

วิเคราะห์ที่ใช้แบบจำลองไม่ใช่ห้อง (non-compartmental model) การวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาชีวสมมูลของยา จะเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาทดสอบและยาดั้งเดิมโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวน(อะโนวา) สองทาง ช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้ คือ ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของผลต่างของพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่างยาทดสอบและยาดั้งเดิมอยู่ในช่วง 0.8-1.25 ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดระหว่างยาทดสอบและยาดั้งเดิมมีค่าเท่ากัน (2 ชั่วโมง) และค่าเฉลี่ยของความแตกต่าง (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) มีค่าเท่ากับ 0.05 ชั่วโมง [(-0.19)-0.29 ชั่วโมง] ซึ่งอยู่ในช่วงชีวสมมูลที่ยอมรับได้ คือ ± 0.41 ชั่วโมง ส่วนค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-216 ชั่วโมง, 0-อนันต์และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่างยาทดสอบ/ยาดั้งเดิม มีค่าเท่ากับ 1.07 (1.02-1.13), 1.08 (1.02-1.14) และ 1.08 (0.99-1.17) ตามลำดับ ซึ่งค่าเหล่านี้อยู่ในช่วงค่าชีวสมมูลที่ยอมรับ ดังนั้นการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่ายาทั้งสองตำรับมีชีวสมมูลกัน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
 Copyright© by Chiang Mai University
 All rights reserved