

Thesis Title A Study on The Bioavailability of
Diclofenac and Naproxen Preparations

Author Miss Poosadee Saksopit

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee :

| | |
|------------------------------------|----------|
| Assist. Prof. Dr. Chaichan Sangdee | CHAIRMAN |
| Dr. Wittaya Tonsuwannont | MEMBER |
| Assist. Prof. Duangsamorn Limpiti | MEMBER |
| Dr. Maleeya Manorot | MEMBER |

ABSTRACT

The bioavailability of four products of diclofenac sodium available in Thailand was studied in eight healthy Thai volunteers which compared DICLOFEN, DOSANAC and DICLOSIAN to the original product, VOLTAREN. The study was conducted by giving a three 25 mg tablets of four brands of diclofenac sodium in a four-way crossover design with one week wash out period in between. Serial venous blood samples were collected before each dose and during 8 hour period after drug administration. Plasma diclofenac sodium concentrations were analyzed by high pressure liquid chromatography (HPLC). The four brands were not found significantly different with respect to the extent of absorption as

indicated by the area under plasma concentration-time curve (AUC). However, they differed significantly in terms of their absorption rate as assessed by time to peak (T_{max}) and peak plasma concentration (C_{max}). DOSANAC had a significantly faster rate of absorption, as shown by significantly shorter T_{max} compared among four products. Among the four brands, DICLOSIAN had the lowest C_{max} and the slowest T_{max} values and the C_{max} values of DICLOSIAN were significantly lower than the other three products. T_{max} and C_{max} of DICLOFEN were not significantly different from VOLTAREN. In this study, T_{max} and C_{max} of diclofenac sodium ranged from 1.44 to 2.75 h and 1.47 to 2.84 ug/ml, respectively. The elimination half-life ($T_{1/2}$) of diclofenac sodium in Thai volunteers was 1.31 h (0.99-1.91 h). These pharmacokinetic parameters were similar to those previously reported in foreign literatures.

Four brands of naproxen tablets available in Thailand NAPROSYN, NAPROXEN (Utopian), SYNOGIN and NAPXEN were selected for the study of their relative bioavailability in eight healthy Thai volunteers using a four-way crossover design with one week washout period. After an eight hour overnight fast, subjects orally took two tablets, each containing naproxen 250 mg. Plasma naproxen levels were deter-

mined by an HPLC. NAPROSYN, NAPROXEN (Utopian), SYNOGIN and NAPXEN were bioequivalent as assessed by C_{max} and AUC although they differed in the T_{max} parameter. The T_{max} values of NAPROXEN(Utopian), SYNOGIN and NAPXEN were shorter than that of NAPROSYN but only the T_{max} values of NAPXEN and NAPROSYN were significantly different. The T_{max} and C_{max} of naproxen ranged from 1.88 to 3.00 h and 57.16 to 6.43 ug/ml, respectively. The $T_{1/2}$ of naproxen in Thai volunteer was 15.78 (15.03-16.84 h). These pharmacokinetic parameters were quite similar to those reported previously.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การศึกษาไบโอะอะไเวลาบิลิตีของยาเตรียม

โคโคลฟีแนก และ นาพรอกเซน

ชื่อผู้เขียน

น.ส. ผุสดี คักดีโสภิษฐ์

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

| | | |
|-------------------------------|---------------|---------------|
| ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชัยชาญ | แสงดี | ประธานกรรมการ |
| อาจารย์ นพ. วิทยา | ตันสุวรรณนันท | กรรมการ |
| ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดวงสมร | ลิมปิติ | กรรมการ |
| อาจารย์ พญ. มาลียา | มโนรณ | กรรมการ |

บทคัดย่อ

การศึกษาเปรียบเทียบไบโอะอะไเวลาบิลิตีของผลิตภัณฑ์ยาโคโคลฟีแนกที่มีจำหน่ายในประเทศไทย 4 บริษัท. ซึ่งมีชื่อการค้าคือ โวลทาเรน โคโคลฟีแนก และโคโคลฟีแนก. การศึกษาทำในอาสาสมัครไทยที่มีสุขภาพดีจำนวน 8 คน โดยให้รับประทานโคโคลฟีแนกของทั้ง 4 บริษัทในรูปของยาเม็ด 25 มิลลิกรัม (มก) จำนวน 3 เม็ดครั้งเดียว การศึกษาแต่ละครั้งจะมีช่วงห่างนานอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เพื่อให้ยาเดิมถูกขจัดออกจากร่างกายได้หมด หลังจากอาสาสมัครได้รับยาจะเก็บตัวอย่างเลือดที่ช่วงเวลาต่างๆ แล้วนำมาวิเคราะห์หาปริมาณยาโคโคลฟีแนกโดยวิธีไฮเพอร์ซเซอร์ลิควิดโครมาโตกราฟี. ผลปรากฏว่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยา-เวลา (AUC) ของยาทั้ง 4 บริษัทไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งบ่งชี้ว่าปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายของยาทั้ง 4 บริษัทที่นำมาศึกษาไม่แตกต่างกัน

ส่วนอัตราเร็วของการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายซึ่งบ่งชี้โดยค่าเวลาที่ความเข้มข้นยาถึงจุดสูงสุด (T_{max}) และค่าความเข้มข้นยาสูงสุด (C_{max}) ในพลาสมา มีความแตกต่างกันระหว่างตำรับอย่างมีนัยสำคัญ โคซาแนกมีค่า T_{max} สั้นกว่ายาโวลทาเรน ไดโคลเฟนและไดโคลเซียน แสดงว่าโคซาแนกมีอัตราการดูดซึมยาได้เร็วที่สุด ในการเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นของยาไดโคลฟีแนกในพลาสมา พบว่าไดโคลเซียนมีค่า T_{max} ยาวที่สุดและค่า C_{max} ต่ำที่สุด และค่า C_{max} ของไดโคลเซียนมีค่าต่ำกว่าตำรับอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ค่า T_{max} และ C_{max} ของไดโคลเฟนและโวลทาเรนไม่มีความแตกต่างกัน ในการทดลองนี้ค่าเฉลี่ยของ T_{max} อยู่ระหว่าง 1.44 ถึง 2.75 ชั่วโมง ส่วนค่าเฉลี่ยของ C_{max} อยู่ระหว่าง 1.47 ถึง 2.84 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (มคก/มล) ค่า $T_{1/2}$ ของยาไดโคลฟีแนกคือ 1.31 ชั่วโมง (0.99 ถึง 1.91 ชั่วโมง) ซึ่งค่าดังกล่าวนี้ใกล้เคียงกับค่าที่มีรายงานไว้ในวารสารต่างประเทศ

ยาเม็ดนาพรอกเซนที่มีจำหน่ายในประเทศไทย 4 ตำรับได้ถูกเลือกมาเพื่อศึกษาไบโอเอควิวาลานซ์สัมพัทธ์คือ นาโพรซิน นาพรอกเซน(ยูโทเปียน) ซินโนจิน และแนบเซน การศึกษาทำในอาสาสมัครไทยที่มีสุขภาพดีจำนวน 8 คน โดยให้รับประทานยาเม็ดนาพรอกเซน 250 มิลลิกรัมจำนวน 2 เม็ดครั้งเดียวหลังจากการอดอาหารในตอนกลางคืนเป็นเวลา 8 ชั่วโมง เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่างๆ เพื่อนำมาวิเคราะห์หาปริมาณนาพรอกเซนโดยวิธีไฮเพอร์เซอรัลลิควิดโครมาโตกราฟี ผลปรากฏว่านาโพรซิน นาพรอกเซน(ยูโทเปียน) ซินโนจิน และแนบเซนมีค่า C_{max} และ AUC ไม่แตกต่างกัน แสดงว่ายาทั้ง 4 บริษัทนี้มีไบโอเอควิวาลานซ์สัมพัทธ์เท่ากัน ถึงแม้ว่ายาทั้ง 4 บริษัทนี้จะมีค่า T_{max} แตกต่างกัน โดยค่า T_{max} ของนาพรอกเซน(ยูโทเปียน) และซินโนจินสั้นกว่าของนาโพรซิน ส่วนค่า T_{max} ของแนบเซนสั้นกว่าของนาโพรซินอย่างมีนัยสำคัญ ในผลการทดลองครั้งนี้ค่าเฉลี่ยของ T_{max} อยู่ระหว่าง

1.88 ถึง 3.00 ชั่วโมง ส่วนค่า C_{max} อยู่ระหว่าง 57.16 ถึง 76.43 มก/มล
ค่า $T_{1/2}$ ของยานาพรอกเซน คือ 15.78 ชั่วโมง (15.03 ถึง 16.84 ชั่วโมง)
ซึ่งค่าดังกล่าวนี้ใกล้เคียงกับค่าที่เคยมีรายงานไว้



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved