

Thesis Title Comparative Studies of the Bioavailability and Dissolution of Atenolol from Six Different Pharmaceutical Preparations in Healthy Thai Volunteers

Author Mr. Rawisut Wonghawsuk

M.S. Pharmacology

Examining Committee :

Dr. Noppamas Rojanasthien	Chairman
Assistant Prof. Dr. Maleeya Manorot	Member
Associate Prof. Duangsamorn Limpiti	Member
Associate Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
Associate Prof. Dr. Amphawan Apisariyakul	Member

Abstract

Bioequivalence and dissolution testing of 50 mg and 100 mg of two generic atenolol tablets (Prenolol[®], Berlin Pharmaceutical and Tenolol[®], Siam Pharmaceutical) were compared to the innovative product (Tenormin[®], Zeneca [East Asiatic]). The first part involved dissolution testing. Six tablets of each preparation were randomly sampled to determine the dissolution compliance using the rotating paddle method

(the USP Apparatus II). The second part involved the pharmacokinetics and bioequivalence testing following a single oral administration. Each preparation was administered to twelve healthy Thai volunteers according to a randomized balance two-way crossover design with one week washout period. After drug administration, serial blood samples were collected over a period of 24 h and 30 h for 50 mg and 100 mg atenolol preparations, respectively. Atenolol plasma concentrations were measured using an HPLC technique. The results showed that means percents dissolution of all preparations at 45 minutes were more than 90% which complied with the standard requirement of the USP. The average pharmacokinetic parameters of $T_{1/2}$, V_d and Cl of all preparations were comparable. The parametric means (with 90% confidence intervals) for C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of $\frac{Pr\ enolol}{Tenormin}$ were 1.23 (1.07-1.38) and 1.16 (1.05-1.27) for 50 mg doses, as well as 1.13 (0.95-1.31) and 1.10 (1.00-1.20) for 100 mg doses, respectively. Similarly, the parametric means (with 90% confidence intervals) for C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of $\frac{Tenolol}{Tenormin}$ were 1.17 (1.00-1.34) and 1.08 (0.96-1.19), as well as 0.94 (0.77-1.12) and 0.98 (0.84-1.14) for 50 mg and 100 mg doses, respectively. These values complied with the acceptable bioequivalence range of 0.70-1.43 and 0.80-1.25 for ratios of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$, respectively. The parametric point estimates of the mean differences of T_{max} were 0.38 h and -0.33 h for 50 mg [Prenolol[®]-Tenormin[®]] and 50 mg [Tenolol[®]-Tenormin[®]], respectively. Likewise, the parametric point estimates of the mean differences of T_{max} between 100 mg [Prenolol[®]-Tenormin[®]] and 100 mg

[Tenolol[®]- Tenormin[®]] were 0.33 h and -0.06 h, respectively. These values were well within the stipulated bioequivalence ranges for the T_{max} differences ($\pm 20\%$ of the T_{max} of the reference formulation) of ± 0.58 h and ± 0.72 h for 50 mg and 100 mg preparations, respectively. Based on the result of this study, 50 mg and 100 mg of the two generic atenolol preparations [Prenolol[®] and Tenolol[®]] were bioequivalent to the innovator [Tenormin[®]] with respect to the extent and rate of absorption [$AUC_{0-\infty}$, C_{max} and T_{max}].

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบไบโออะไอลาบีลิตีและการละลายของ ยาอะทีโนลอลชนิดรับประทานที่ผลิตจากบริษัทต้นตำรับกับ บริษัทอื่นจำนวน 6 ตำรับ ในอาสาสมัครคนไทยที่มีสุขภาพดี	
ชื่อผู้นิพนธ์	นายวิสูตร วงษ์ห้าวศึก	
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต	สาขาวิชาเภสัชวิทยา	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
	ผศ.พญ. มาลียา มโนรณ	กรรมการ
	รศ.ภญ. ดวงสมร ลิ้มปิติ	กรรมการ
	รศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
	รศ.ดร. อัมพวัน อภิสรียะกุล	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพของยาอะทีโนลอลชนิดเม็ด
รับประทานขนาด 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัมที่ผลิตโดยบริษัทยาในประเทศไทย (ยาพรีโนลอล
ผลิตโดยบริษัทเบอร์ลิน ฟาร์มาซูติคอล จำกัด และยาทีโนลอล ผลิตโดยบริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล

จำกัด) กับยาต้นตำรับ ทินอร์มิน ที่ผลิตจากบริษัทซีนิกา (อิสเอเชียติก) จำกัด การวิจัยแบ่งออกเป็นสองส่วน ส่วนแรกศึกษาถึงการละลายของยาอะทีโนลอล โดยสุ่มตัวอย่างเม็ดยาจากแต่ละตำรับๆ ละ 6 เม็ด นำมาวิเคราะห์หาเปอร์เซ็นต์การละลายของตัวยาอะทีโนลอลโดยวิธีการทดสอบแบบใบพาย (วิธีแบบที่สองของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา) ส่วนที่สองศึกษาเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะทีโนลอลและการทดสอบชีวสมมูลของยาแต่ละตำรับ โดยให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 12 คนรับประทานยาแต่ละบริษัทเพียงครั้งเดียวแบบสุ่มและได้รับยาแต่ละตำรับห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เก็บตัวอย่างเลือดตามระยะเวลาที่กำหนด เป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง และ 30 ชั่วโมงหลังจากรับประทานขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัมตามลำดับ และนำไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาอะทีโนลอลโดยวิธีโครมาโตกราฟฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง ผลการศึกษาพบว่า การละลายโดยเฉลี่ยของตัวอย่างยาอะทีโนลอลที่สุ่มได้แต่ละตำรับใช้เวลา 45 นาที มีค่าสูงกว่า 90 เปอร์เซ็นต์ซึ่งเป็นระดับที่สูงกว่ามาตรฐาน (75 เปอร์เซ็นต์) ที่กำหนดไว้ในเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา ส่วนผลการศึกษาคูสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะทีโนลอล พบว่าครึ่งชีวิต ปริมาณการกระจายยา และอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกาย (เคลียแรนซ์) ของแต่ละตำรับมีค่าเฉลี่ยใกล้เคียงกัน และการทดสอบชีวสมมูลเมื่อให้ยารับประทานเพียงครั้งเดียว พบว่าค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่น 90 เปอร์เซ็นต์ของอัตราส่วนสำหรับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึงเวลาที่ไม้สิ้นสุด ของยาพรีโนลอล 50 มิลลิกรัมเทียบกับยาทินอร์มิน 50 มิลลิกรัม คือ 1.23 (1.07-1.38) และ 1.16 (1.05-1.27) ตามลำดับ ส่วนขนาด 100 มิลลิกรัม จะได้ค่า 1.13 (0.95-1.31) และ 1.10 (1.00-1.20) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่น 90 เปอร์เซ็นต์ของอัตราส่วนสำหรับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึงเวลาที่ไม้สิ้นสุด

สุด ของยาทีโนลอล 50 มิลลิกรัมเทียบกับยาทีนอร์มิน 50 มิลลิกรัม คือ 1.17 (1.00-1.34) และ 1.08 (0.96-1.19) ตามลำดับ ส่วนขนาด 100 มิลลิกรัม จะได้ค่า 0.94 (0.77-1.12) และ 0.98 (0.84-1.14) ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้อยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ 0.70-1.43 และ 0.80-1.25 สำหรับความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึงเวลาที่ไม้สิ้นสุด ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยความแตกต่างของเวลาที่ระดับยาสูงสุดในพลาสมาระหว่างยาทีโนลอลและยาทีนอร์มิน ขนาด 50 มิลลิกรัมมีค่าเท่ากับ 0.38 ชั่วโมง และระหว่างยาทีโนลอลและยาทีนอร์มิน ขนาด 50 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ -0.33 ชั่วโมง ซึ่งค่าที่ได้อยู่ในช่วงชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ ± 0.58 ชั่วโมง ส่วนค่าเฉลี่ยความแตกต่างของเวลาที่ระดับยาสูงสุดในพลาสมาระหว่างยาทีโนลอลและยาทีนอร์มิน ขนาด 100 มิลลิกรัมมีค่าเท่ากับ 0.33 ชั่วโมง และระหว่างยาทีโนลอลและยาทีนอร์มิน ขนาด 100 มิลลิกรัมมีค่าเท่ากับ -0.06 ชั่วโมง ซึ่งค่าที่ได้อยู่กับช่วงชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ ± 0.72 ชั่วโมง จากผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า ยาทีโนลอลและยาทีโนลอลซึ่งผลิตโดยบริษัทภายในประเทศ มีชีวสมมูลกับยาทีนอร์มินซึ่งผลิตจากบริษัทต้นตำรับเมื่อพิจารณาทั้งในด้านปริมาณและอัตราการดูดซึมของยา