

1-1-1989

Bioavailability of Amoxicillin for Oral Suspension Marketed in Thailand in Healthy Volunteers(การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแขวนตะกอน อะมอกซิซิลลิน ...

วารสารฉบับ สิวกุล

สุชาติดา ประเสริฐวิทยาการ

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps>

 Part of the [Pharmacology Commons](#)

Recommended Citation

สิวกุล, วราภรณ์ and ประเสริฐวิทยาการ, สุชาติดา (1989) "Bioavailability of Amoxicillin for Oral Suspension Marketed in Thailand in Healthy Volunteers(การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแขวนตะกอน อะมอกซิซิลลิน ...," *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*: Vol. 14: Iss. 2, Article 2.
Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/tjps/vol14/iss2/2>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.



ปฐมนิพนธ์

ORIGINAL ARTICLE

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาแวนตะกอน อะมอกซิซิลลิน ที่จำหน่ายในประเทศไทยในคนปกติ

วารภรณ์ สุวกุล ภ.ม.*

สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ วท.ม. (เภสัชศาสตร์)*

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เพื่อศึกษาความสมมูลในร่างกายของผลิตภัณฑ์ยาแวนตะกอนอะมอกซิซิลลินขนาด 125 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร ที่ผลิตในประเทศไทย จำนวน 11 บริษัท เทียบกับอะมอกซิล-เบนคาร์ด ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ต้นตำรับ ในการศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายนี้ได้อาศัยอาสาสมัครคนไทยเพศชายที่มีสุขภาพดี จำนวน 12 คน โดยใช้แบบแผนการศึกษาแบบ Change-over design และวัดปริมาณยาที่ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะที่เวลาต่าง ๆ หลังจากรับประทานยาขนาด 250 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้การวิเคราะห์โดย open one-compartment model พบว่า ปริมาณสะสมของยาอะมอกซิซิลลินที่ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะภายใน 48 ชั่วโมง มีค่าประมาณ 92.66 ± 4.48 เปอร์เซ็นต์ ของขนาดยาที่รับประทาน ค่าคงที่อัตราการดูดซึมและค่าคงที่อัตราการกำจัดของยาอะมอกซิซิลลิน มีค่า 2.7360 ถึง 4.5287 และ 0.5084 ถึง 0.6530 ชั่วโมง⁻¹ ตามลำดับ และค่ากึ่งชีพของยาอะมอกซิซิลลิน มีค่า 1.12 ถึง 1.39 ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่า การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของผลิตภัณฑ์ยาแวนตะกอนอะมอกซิซิลลินทั้ง 11 บริษัท เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์บริษัทต้นตำรับไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) (ไทยเภสัชสาร ปีที่ 14 (2): หน้า 97-108 (2532))

* ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทนำ

การเอื้อประโยชน์ในร่างกาย (bioavailability) ของยา หมายถึง ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และ/หรืออัตราที่ยาเข้าสู่กระแสเลือด (1)

อะมอกซิซิลลินเป็นยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ซึ่งนิยมใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อสามารถทำลายแบคทีเรีย โดยมีขอบเขตการออกฤทธิ์กว้าง (broad-spectrum) คล้ายกับแอมพิซิลลิน แต่มีความคงตัวต่อกรดได้สูงกว่า จึงนิยมให้ยาโดยการรับประทาน (2-4) เนื่องจากยาในกลุ่มเพนิซิลลินไม่คงตัวในรูปแบบสารละลายและยาแขวนตะกอน เพราะเกิดไฮโดรลิซิส (hydrolysis) ได้ง่าย ผู้ผลิตจึงนิยมผลิตเป็นผงแห้ง ซึ่งอาจเรียกว่า ทรายไซรัป (dry syrup) เพื่อให้ผู้ใช้ผสมน้ำก่อนใช้ หลังจากผสมน้ำแล้วเก็บไว้ได้คงตัวนาน 1 สัปดาห์ ที่ อุณหภูมิห้องและนาน 2 สัปดาห์เมื่อเก็บในตู้เย็น (2, 3)

เมื่อรับประทานยาอะมอกซิซิลลิน ระดับยาในเลือดจะขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดใช้ยาและถูกขับถ่าย ออกในปัสสาวะในรูปแบบเดิมประมาณ 60 เปอร์เซ็นต์ ภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา (2, 4, 5, 6)

ในประเทศไทยมีการแข่งขันในการผลิตยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินออกมาจำหน่ายมากมายหลาย บริษัท ราคาของผลิตภัณฑ์แตกต่างกันตั้งแต่ถูกที่สุดขวดละ 12 บาท จนถึงราคาแพงที่สุด คือ ผลิตภัณฑ์ ต้นตำรับ (original products) ราคาขวดละ 55 บาท (7) ในปัจจุบันแม้มีการควบคุมมาตรฐานของผลิตภัณฑ์ ในด้านหลอดทดลอง (in vitro) แต่ยังไม่มีการควบคุมมาตรฐานด้านการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย

การวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของผลิตภัณฑ์ยาแขวน-ตะกอนอะมอกซิซิลลินที่จำหน่ายในประเทศไทย ซึ่งมีส่วนผสมในสูตรตำรับ ขั้นตอนการผลิต สภาพการ บรรจุและเก็บรักษาและสภาพการขนส่งจนถึงผู้บริโภคแตกต่างกัน และที่สำคัญคือ ราคาผลิตภัณฑ์มีความ แตกต่างกันอย่างเห็นได้ชัด จึงน่าที่จะมีการศึกษาเปรียบเทียบถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกายเพื่อเป็นแนวทาง ในการตัดสินใจเลือกใช้ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่มีประสิทธิภาพดี และ/หรือราคาประหยัดต่อไป ในต่างประเทศมีผู้ศึกษาถึงการเอื้อประโยชน์ในร่างกายและเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยานี้ ไว้บ้าง (8-11) แต่ยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้ในคนไทย ดังนั้นจึงน่าจะมีการศึกษาเพื่อให้ได้ข้อมูลทาง เภสัชจลนศาสตร์ของยาอะมอกซิซิลลินในคนไทย

วัตถุประสงค์และวิธีการทดลอง

วัตถุประสงค์

ยาที่ใช้ในการทดลอง

ผลิตภัณฑ์ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน ขนาด 125 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตรที่จำหน่ายในประเทศไทย จำนวน 12 บริษัท บริษัทละ 12 ขวด ซึ่งผลิตในล็อตเดียวกัน

ยาแขวนตะกอน 11 ตำรับ เป็นผลิตภัณฑ์ที่ผลิตโดยโรงงานภายในประเทศไทย และผลิตภัณฑ์อีก 1 ตำรับ คือผลิตภัณฑ์หมายเลข 1 (อะมอกซิล-เบนคาร์บ) เป็นผลิตภัณฑ์ที่นำส่งจากต่างประเทศซึ่งจะ ใช้เป็นผลิตภัณฑ์ต้นตำรับ

สารเคมี

สารเคมีที่ใช้ทั้งหมดเป็นชนิดเกรดวิเคราะห์

วิธีการทดลอง

1. การเตรียมยาแขวนตะกอน โดยผสมน้ำกลั่นจนถึงขีดที่ผู้ผลิตกำหนดไว้ และเขย่าจนตัวยาระจายตัวสม่ำเสมอ

2. การสร้างกราฟมาตรฐาน โดยละลาย amoxicillin trihydrate reference standard ในตัวทำละลาย 2 ชนิด คือ น้ำกลั่นและปัสสาวะของอาสาสมัครทั้งหมดซึ่งนำมาผสมรวมกัน (pooled urine) แล้วเจือจางด้วยสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 5.2 (เตรียมจากสารละลายของกรดซัลฟูริก 0.1 โมลาร์ และไดโซเดียมไฮโดรเจนฟอสเฟตแอนไฮดรัส 0.2 โมลาร์ ซึ่งมีเกลือทองแดงซัลเฟตผสมอยู่ 15 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ให้ได้สารละลายที่มีความเข้มข้นของอะม็อกซิซิลลินระหว่าง 2-35 ไมโครกรัม/ไมโครลิตร ซึ่งเป็นช่วงที่มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับค่าการดูดกลืนแสงตาม Beer's Law แบ่งสารละลายที่ได้จำนวน 10 มิลลิลิตรนำไปไฮโดรไลส์ที่อุณหภูมิ 75 องศาเซลเซียส นาน 30 นาที แล้วทำให้เย็น นำไปวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ความยาวคลื่น 320 นาโนเมตร เทียบกับแบล็ก (Blank) ซึ่งเป็นสารละลายอะม็อกซิซิลลินในบัฟเฟอร์ซึ่งไม่ได้ไฮโดรไลส์ เขียนกราฟมาตรฐานระหว่างค่าการดูดกลืนแสงและความเข้มข้นของอะม็อกซิซิลลิน

3. การวิเคราะห์หาปริมาณตัวยาสำคัญในยาแขวนตะกอน

ผลิตภัณฑ์ยาแขวนตะกอนที่นำมาศึกษาทั้ง 12 ตำรับแต่ละตำรับประกอบด้วยตัวยาสำคัญ คือ อะม็อกซิซิลลิน 125 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร การวิเคราะห์ปริมาณตัวยาสำคัญ ทำโดยนำตัวอย่างยาแขวนตะกอนที่ต้องการศึกษามาละลายและเจือจางให้มีความเข้มข้นเหมาะสมด้วยน้ำและบัฟเฟอร์ แล้วไฮโดรไลส์ตามวิธีเดียวกับข้อ 2 วัดค่าการดูดกลืนแสงแล้วเทียบหาปริมาณอะม็อกซิซิลลินจากกราฟมาตรฐาน

4. การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย

4.1 อาสาสมัครและแบบแผนการให้ยา

การศึกษาการเอื้อประโยชน์ในร่างกายทำโดยใช้อาสาสมัครเพศชาย จำนวน 12 คน มีอายุ 21-23 ปี ส่วนสูง 160-180 เซนติเมตร และน้ำหนัก 50-62 กิโลกรัม อาสาสมัครทุกคนได้รับการตรวจสุขภาพก่อนทำการทดลองแล้วว่ามีสุขภาพสมบูรณ์ไม่เป็นโรคเกี่ยวกับตับและไต และระบบทางเดินอาหาร และไม่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มเพนิซิลลิน ทุกคนต้องไม่ใช้ยาใด ๆ ก่อนการทดลอง 1 สัปดาห์ และในระหว่างการทดลอง ไม่ดื่มเครื่องดื่มที่ผสมแอลกอฮอล์ ชา กาแฟ และสูบบุหรี่ อาสาสมัครรับประทานยาแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลินแต่ละตำรับห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ เพื่อให้แน่ใจว่ายาถูกขับถ่ายออกจากร่างกายหมดก่อนรับประทานยาแขวนตะกอนตำรับถัดไป แบบแผนการรับประทานยาเป็นแบบ change-over design

ก่อนรับประทานยา อาสาสมัครต้องงดอาหารทุกชนิด ตั้งแต่เที่ยงคืนเป็นต้นไป ดื่มได้แต่น้ำเปล่า อาสาสมัครแต่ละคนจะรับประทานยาแขวนตะกอนอะม็อกซิซิลลินตำรับที่กำหนดให้จำนวน 10 มิลลิลิตร (250 มิลลิกรัม) ครั้งเดียว (single dose) พร้อมกับดื่มน้ำเปล่า 1 แก้ว (200 มิลลิลิตร) หลังจากรับประทานยาแล้ว 2 ชั่วโมง จึงรับประทานอาหารได้ตามปกติ เก็บตัวอย่างปัสสาวะก่อนรับประทานยา และเมื่อเวลา 15, 30, 45 นาที, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, และ 48 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา หลังจากเก็บตัวอย่างปัสสาวะในช่วงการเก็บ 5 ช่วงแรกทุกครั้ง อาสาสมัครต้องดื่มน้ำเปล่า 1 แก้ว การเก็บปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาต้องเก็บปัสสาวะทั้งหมดอย่างสมบูรณ์ วัดปริมาตรปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเก็บตัวอย่างปัสสาวะ 10-15 มิลลิลิตรในหลอดทดลองปิดสนิท นำไปแช่แข็งในตู้เย็นจนกระทั่งนำไปวิเคราะห์

4.2 การวิเคราะห์ปริมาณอะมอกซิซิลลินในปัสสาวะ วิเคราะห์โดยวิธีสเปกโทรโฟโตเมตรีตามวิธีของ Smith, De Grey และ Patel (12) ดังนี้

ปีเปตตัวอย่างปัสสาวะ 3 มิลลิลิตร เจือจางด้วยสารละลายบัฟเฟอร์ พีเอช 5.2 ให้ได้ 25 มิลลิลิตร แบ่งสารละลาย 10 มิลลิลิตร นำไปไฮโดรไลส์ แล้ววัดค่าการดูดกลืนแสงเทียบกับแบลนก์ เช่นเดียวกับ ข้อ 2 จากนั้นนำค่าการดูดกลืนแสงเทียบหาปริมาณอะมอกซิซิลลินจากกราฟมาตรฐาน

ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

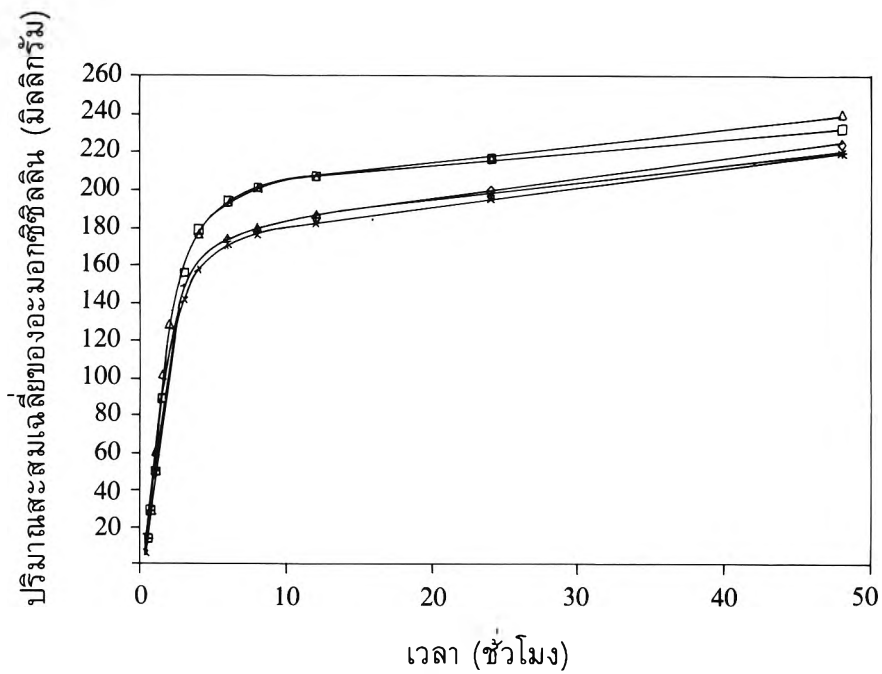
ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินทั้ง 12 ตำรับที่นำมาศึกษา มีปริมาณด้วยยาสำคัญเข้ามาตรฐานตาม USPXXI คือมีปริมาณด้วยยาสำคัญอยู่ในช่วง 90-120 เปอร์เซ็นต์ ของปริมาณที่บ่งไว้ในฉลากดังแสดงในตารางที่ 1

ปริมาณสะสมของอะมอกซิซิลลินในปัสสาวะที่ขับออกมาที่เวลาต่าง ๆ ภายหลังจากรับประทานยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน 12 ตำรับ ในขนาดรับประทาน 250 มิลลิกรัม ครั้งเดียว ได้แสดงไว้ในรูปที่ 1-3 เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์หมายเลข 1 (ผลิตภัณฑ์ต้นตำรับ)

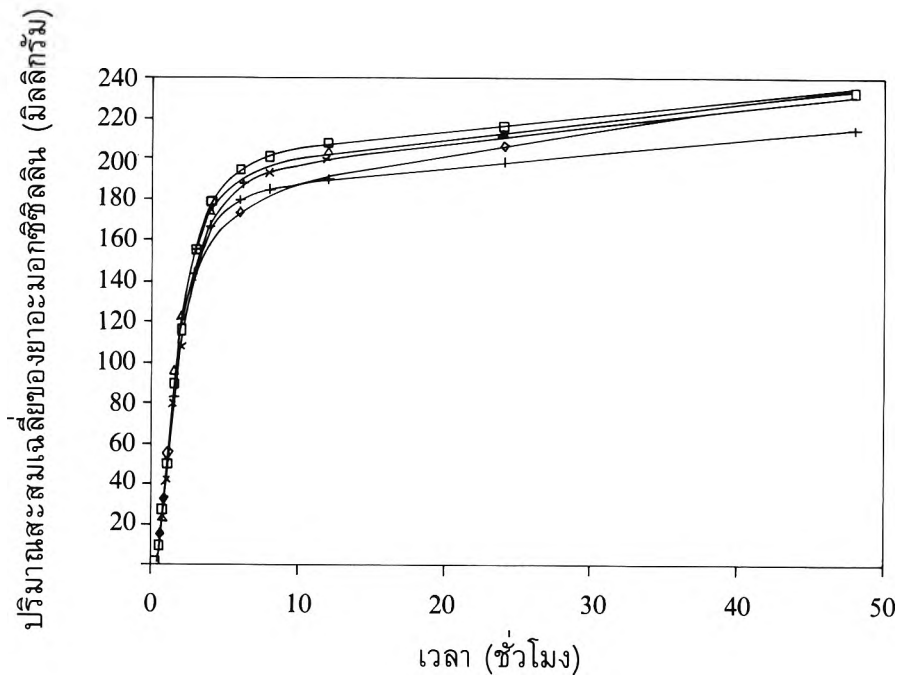
ตารางที่ 1 ปริมาณอะมอกซิซิลลิน และ % labeled amount (% LA) ของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน 12 บริษัท

ผลิตภัณฑ์	ปริมาณอะมอกซิซิลลิน (มก./5 มล.)	% LA*
1	142.01 ± 5.43	113.61 ± 4.45
2	136.15 ± 2.81	108.92 ± 1.04
3	145.05 ± 7.76	116.04 ± 5.69
4	140.71 ± 14.86	112.57 ± 10.76
5	138.25 ± 13.74	110.60 ± 12.59
6	145.41 ± 5.01	116.33 ± 2.91
7	143.49 ± 12.35	114.79 ± 10.24
8	148.89 ± 7.70	119.11 ± 5.94
9	147.34 ± 4.94	117.87 ± 2.74
10	142.83 ± 1.81	114.26 ± 0.71
11	129.65 ± 4.60	103.72 ± 3.44
12	147.65 ± 4.30	118.12 ± 2.42

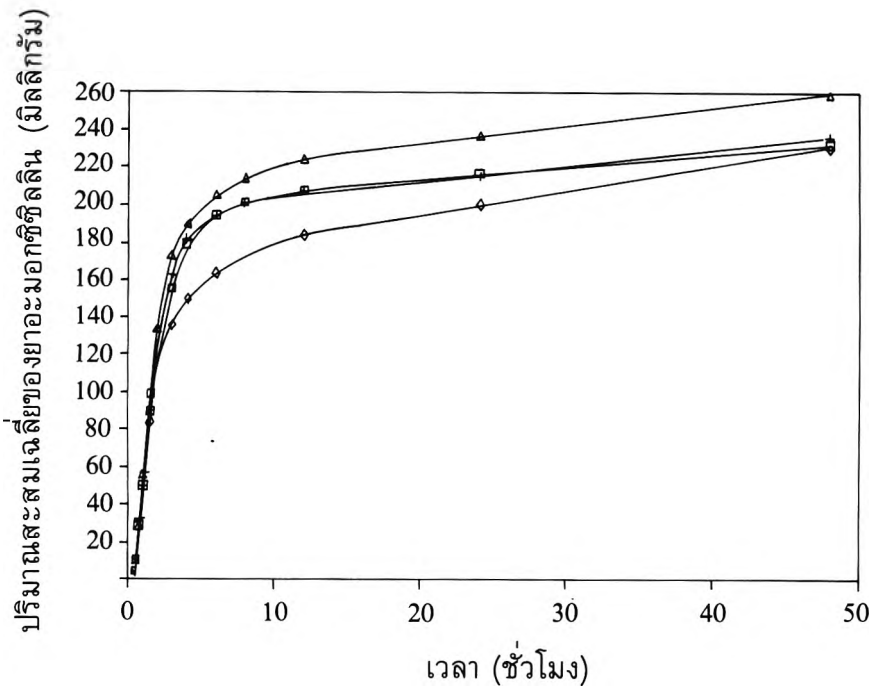
* Mean ± SEM จากการศึกษาดูอย่างยาบริษัทละ 6 ขวด



รูปที่ 1 ปริมาณสะสมเฉลี่ยของยาอะมอกซิซิลินของผลิตภัณฑ์ 2-5 เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ 1
 □ = ผลิตภัณฑ์ 1, + = ผลิตภัณฑ์ 2, ◇ = ผลิตภัณฑ์ 3, △ = ผลิตภัณฑ์ 4,
 × = ผลิตภัณฑ์ 5



รูปที่ 2 ปริมาณสะสมเฉลี่ยของยาอะมอกซิซิลินของผลิตภัณฑ์ 6-9 เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ 1
 □ = ผลิตภัณฑ์ 1, + = ผลิตภัณฑ์ 6, ◇ = ผลิตภัณฑ์ 7, △ = ผลิตภัณฑ์ 8,
 × = ผลิตภัณฑ์ 9



รูปที่ 3 ปริมาณสะสมเฉลี่ยของยาอะมอกซิซิลินของผลิตภัณฑ์ 10-12 เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ 1

□ = ผลิตภัณฑ์ 1, + = ผลิตภัณฑ์ 10, ◇ = ผลิตภัณฑ์ 11, △ = ผลิตภัณฑ์ 12

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะมอกซิซิลินในอาสาสมัครชายไทย สรุปไว้ในตารางที่ 2

ปริมาณสะสมของยาที่ถูกขับถ่ายในปัสสาวะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ค่าปริมาณสะสมสูงสุดของยาในปัสสาวะ, $[Du]_{\infty}$ ที่แสดงไว้ในตารางที่ 2 เป็นค่าที่พิจารณาจากข้อมูลโดยตรงของอาสาสมัครแต่ละคน แล้วนำมาเฉลี่ย ยาอะมอกซิซิลินถูกขับถ่ายทางปัสสาวะประมาณ 92.66 ± 4.48 เปอร์เซ็นต์ ของขนาดยาที่รับประทานหลังจากรับประทานยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลิน 250 มิลลิกรัม ในช่วงเวลา 48 ชั่วโมง และหลังจากรับประทานยาแล้ว 6 ชั่วโมง อะมอกซิซิลินถูกขับถ่ายในปัสสาวะประมาณ 73.29 ± 4.79 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยาที่รับประทาน ซึ่งค่านี้ใกล้เคียงกับผลการทดลองที่มีรายงานไว้ เช่น ผลการทดลองของ Bodey และ Nance (13) พบว่ายาอะมอกซิซิลินถูกขับถ่ายในปัสสาวะประมาณ 70 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยาที่รับประทาน หลังจากรับประทานยา 6 ชั่วโมง และ Neu และ Winshell (14) พบว่ายาอะมอกซิซิลินถูกขับถ่ายในปัสสาวะประมาณ 79 เปอร์เซ็นต์ของขนาดยาที่รับประทาน หลังจากรับประทานยาแล้ว 6 ชั่วโมง MacLeod และคณะ (9) พบว่ายาอะมอกซิซิลินถูกดูดซึมประมาณ 92 ± 4.7 เปอร์เซ็นต์ ของขนาดยาที่รับประทาน

รูปที่ 4-6 แสดงกราฟระหว่างค่า semilogarithmic ของอัตราการขับถ่ายของยาอะมอกซิซิลิน ในปัสสาวะและเวลาที่กึ่งกลางของคาบเวลา (midpoint of collection period) เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์หมายเลข 1

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่าง ๆ ที่คำนวณได้ของสารอาสาสมัครแต่ละคน ภายหลังจากรับประทานยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลินตำรับต่าง ๆ ในขนาด 250 มิลลิกรัม (ตัวเลขในวงเล็บหมายถึง SEM)

พารามิเตอร์ ผลิตภัณฑ์	$[Du]_{\infty}^a$	$\left(\frac{dDu}{dt}\right)_{\max}^b$	t_{\max}^c	K_a^d	K^e	$t_{1/2}^f$
1	232.73 (9.04)	88.59 (5.55)	1.00 (0.08)	4.0169 (0.6004)	0.5307 (0.0273)	1.33 (0.07)
2	220.10 (5.37)	86.09 (4.77)	0.88 (0.00)	4.5287 (0.5274)	0.5569 (0.0196)	1.25 (0.05)
3	225.31 (9.44)	92.05 (9.51)	0.94 (0.06)	2.9995 (0.4136)	0.6068 (0.0279)	1.16 (0.06)
4	240.14 (7.86)	104.88 (5.19)	0.88 (0.00)	2.7566 (0.3307)	0.5084 (0.0340)	1.39 (0.09)
5	219.94 (10.63)	82.50 (6.74)	1.07 (0.08)	4.3055 (0.7277)	0.6361 (0.0417)	1.12 (0.08)
6	214.31 (8.27)	83.10 (5.93)	1.07 (0.08)	2.9152 (0.1015)	0.6177 (0.0237)	1.13 (0.04)
7	233.99 (10.38)	91.20 (7.88)	0.94 (0.06)	3.1138 (0.4813)	0.6530 (0.0659)	1.13 (0.15)
8	235.98 (10.74)	110.02 (7.11)	0.94 (0.06)	3.5942 (0.5462)	0.5794 (0.0315)	1.25 (0.06)
9	229.19 (9.91)	85.11 (6.56)	1.21 (0.13)	2.9923 (0.5674)	0.5707 (0.0467)	1.26 (0.13)
10	236.73 (12.04)	101.14 (7.01)	0.94 (0.06)	3.4608 (0.4203)	0.5616 (0.0278)	1.25 (0.07)
11	231.30 (9.12)	87.03 (11.61)	0.88 (0.00)	2.7360 (0.2885)	0.5841 (0.0439)	1.22 (0.10)
12	259.39 (8.30)	98.07 (6.31)	0.94 (0.06)	3.7407 (0.3541)	0.6107 (0.0450)	1.17 (0.09)
การทดสอบ ความแตกต่าง ทางสถิติที่ระดับ ความเชื่อมั่น 95%	NS	NS	NS	NS	NS	NS

a ปริมาณยาสะสมสูงสุดในปัสสาวะ (มิลลิกรัม)

b อัตราการขับถ่ายสูงสุดของยา (มิลลิกรัม.ชั่วโมง⁻¹)

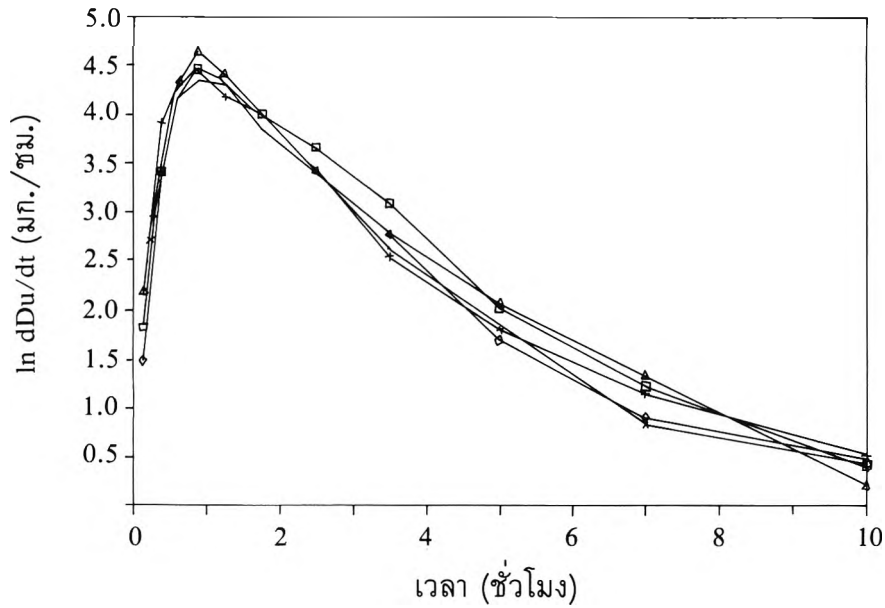
c เวลาที่อัตราการขับถ่ายสูงสุดของยา (ชั่วโมง)

d ค่าคงที่อัตราการดูดซึม (ชั่วโมง⁻¹)

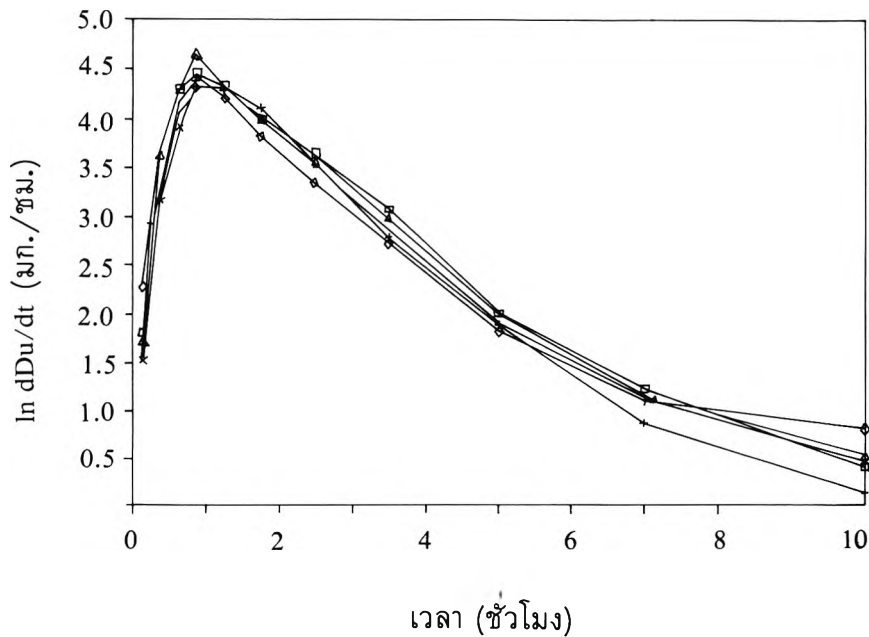
e ค่าคงที่อัตราการกำจัด (ชั่วโมง⁻¹)

f ค่าครึ่งชีพ (ชั่วโมง)

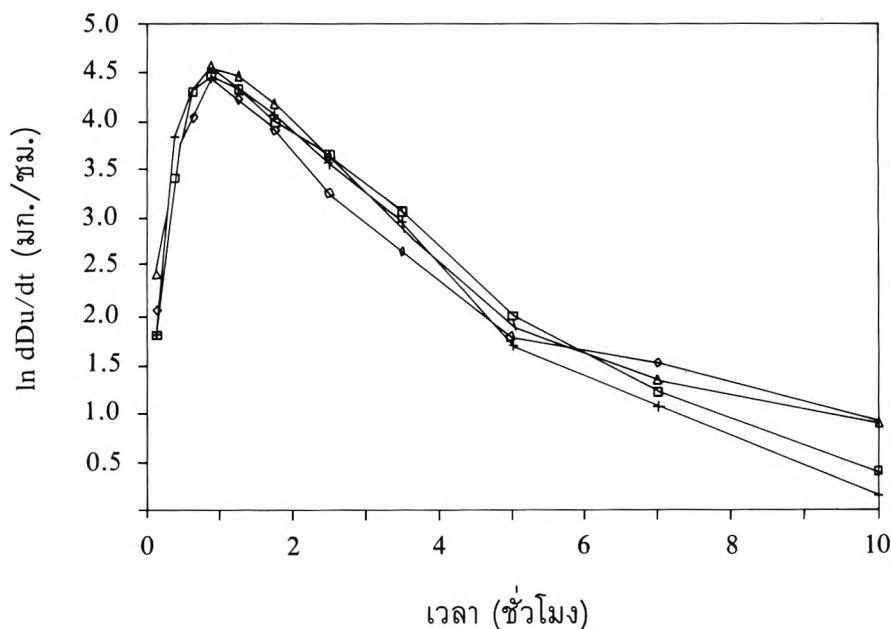
NS ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 4 อัตราการขับถ่ายของอะมอกซิซิลลินในปัสสาวะของผลิตภัณท์ 2-5 เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณท์ที่ 1
 □ = ผลิตภัณท์ 1, + = ผลิตภัณท์ 2, ◇ = ผลิตภัณท์ 3, △ = ผลิตภัณท์ 4,
 × = ผลิตภัณท์ 5



รูปที่ 5 อัตราการขับถ่ายของอะมอกซิซิลลินในปัสสาวะของผลิตภัณท์ 6-9 เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณท์ที่ 1
 □ = ผลิตภัณท์ 1, + = ผลิตภัณท์ 6, ◇ = ผลิตภัณท์ 7, △ = ผลิตภัณท์ 8,
 × = ผลิตภัณท์ 9



รูปที่ 6 อัตราการขับถ่ายของอะมอกซิซิลลินในปัสสาวะของผลผลิตภัณฑ์ 10-12 เมื่อเปรียบเทียบกับผลผลิตภัณฑ์ที่ 1 □ = ผลผลิตภัณฑ์ 1, + = ผลผลิตภัณฑ์ 10, ◇ = ผลผลิตภัณฑ์ 11, △ = ผลผลิตภัณฑ์ 12

เมื่อเปรียบเทียบปริมาณสะสมสูงสุดของยาในปัสสาวะของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินตำรับต่าง ๆ โดยใช้ ANOVA และ Student's t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์

ยาส่วนใหญ่ถูกขับถ่ายโดยกระบวนการอันดับหนึ่ง (first order elimination) ดังนั้นอัตราการขับถ่ายยาในปัสสาวะจึงขึ้นกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา (15) และอัตราการขับถ่ายสูงสุดของยาในปัสสาวะ, $(dDu/dt)_{max}$ จึงสอดคล้องกับความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา ($C_{p_{max}}$) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์หนึ่งที่ใช้บ่งชี้ถึงปริมาณและอัตราเร็วของการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย ค่า $(dDu/dt)_{max}$ ที่แสดงไว้ในตารางที่ 2 เป็นค่าที่พิจารณาจากข้อมูลโดยตรงของอาสาสมัครแต่ละคนแล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างอัตราการขับถ่ายสูงสุดของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน 12 ตำรับ โดยใช้ ANOVA และ Student's t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์ และเวลาที่อัตราการขับถ่ายสูงสุดของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินมีค่าประมาณ 0.97 ± 0.09 ชั่วโมง และพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์

จากการตั้งสมมติฐานว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินเป็น one-compartment model ได้คำนวณค่าคงที่อัตราการกำจัด (elimination rate constant, K) ค่ากึ่งชีวิต (elimination half-life, $t_{1/2}$) และค่าคงที่อัตราการดูดซึม (absorption rate constant, K_a) ของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินตำรับต่าง ๆ ออกมาได้

ค่าคงที่อัตราการดูดซึม (K_a) เป็นพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่บ่งชี้ถึงอัตราการดูดซึมของยาแต่ละตำรับ การคำนวณค่าคงที่อัตราการดูดซึมยาสามารถคำนวณได้หลายวิธี ในการศึกษานี้ได้ใช้วิธี residual (15, 16, 17) ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้กันอย่างแพร่หลายและทำได้ง่าย โดยนำข้อมูลอัตราการขั้บถ่ายของยาในปัสสาวะและเวลาที่กึ่งกลางของคาบเวลา (midpoint of collection time) เขียนลงบนกระดาษกราฟแบบ semi-logarithmic แล้วลากเส้นตรงต่อจาก elimination phase ไปตัดแกนตั้ง (ความลาดชันของเส้นตรงนี้คือค่าคงที่อัตราการกำจัด) หาความแตกต่างระหว่างอัตราการขั้บถ่ายยาบนเส้นโค้งส่วนที่เป็น absorption phase กับอัตราการขั้บถ่ายยาบนเส้นตรงที่ลากต่อจาก elimination phase ที่เวลาเดียวกัน เขียนค่าที่ได้ลงบนกระดาษกราฟแผ่นเดิม โดยใช้อัตราส่วนเดียวกัน จะได้เส้นตรงที่มีความลาดชันเท่ากับค่าคงที่อัตราการดูดซึม เมื่อเปรียบเทียบค่าคงที่อัตราการดูดซึมของยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลิน 12 ตำรับ โดยใช้ ANOVA และ Student's t-test พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 เปอร์เซ็นต์

ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่ายาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่นำมาศึกษาทั้ง 12 ตำรับไม่มีความแตกต่างกันในการเอื้อประโยชน์ในร่างกายหรือมีความสมมูลในร่างกาย (bioequivalence) เพราะมีอัตราเร็วและปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายเท่าเทียมกัน และมีค่าคงที่อัตราการดูดซึม 2.7360 ถึง 4.5287 ชั่วโมง⁻¹

สำหรับค่าคงที่อัตราการกำจัด, K , ของยาอะมอกซิซิลลินในชายไทย (ตารางที่ 2) มีค่า 0.5084 ถึง 0.6530 ชั่วโมง⁻¹ ค่ากึ่งชีฟมีค่า 1.12 ถึง 1.39 ชั่วโมง ค่าคงที่อัตราการกำจัดและค่ากึ่งชีฟที่ได้จากการทดลองนี้มีค่าใกล้เคียงกับรายงานการทดลองของ Welling และคณะ (8) ซึ่งได้ค่าคงที่อัตราการกำจัด 0.41 - 0.62 ชั่วโมง⁻¹ และค่ากึ่งชีฟ 1.2 - 1.8 ชั่วโมง และรายงานของ Mariane และคณะ (10) ได้ค่าคงที่อัตราการกำจัด 0.63 - 0.66 ชั่วโมง⁻¹ และค่ากึ่งชีฟ 1.1 - 1.5 ชั่วโมง

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาพบว่า อัตราและปริมาณการดูดซึมยาของผลิตภัณฑ์ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่จำหน่ายในประเทศไทยที่นำมาศึกษา จำนวน 12 ตำรับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงอาจกล่าวได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่ผลิตในประเทศไทย จำนวน 11 ตำรับ ซึ่งมีราคาค่อนข้างต่ำ เมื่อเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นตำรับซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง มีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายเท่าเทียมกัน หรือมีความสมมูลกันในร่างกาย ดังนั้นในภาวะที่ควรระมัดระวังจึงสามารถช้ยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่ผลิตในประเทศไทยซึ่งมีราคาถูกกว่า แต่มีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายเท่ากับยาแขวนตะกอนอะมอกซิซิลลินที่ผลิตจากต่างประเทศได้

สำหรับเภสัชจลนศาสตร์ของยาอะมอกซิซิลลินในคนไทย พบว่ามีค่าคงที่อัตราการกำจัด (K) เท่ากับ 0.5084 ถึง 0.6530 ชั่วโมง⁻¹ และค่ากึ่งชีฟเท่ากับ 1.12 ถึง 1.39 ชั่วโมง ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับผลการทดลองในต่างประเทศที่มีรายงานไว้

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ทำการวิจัยขอขอบคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้ให้การสนับสนุนให้ทุนอุดหนุนการวิจัย “เงินทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช” ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Ritschel, W.A. (1972) Bioavailability in the Clinical Evaluation of Drugs, *Drug Intell. Clin. Pharm.* 6:246-256.
2. The Extra Pharmacopoeia (1980), 28th ed, 1089-1091, The Pharmaceutical Press, London.
3. Martin, A.R. (1977). Wilson and Gisvold's Textbook of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 7th ed. (C.O. Wilson, O. Gisvold and R.F. Doerge, ed.), pp.273-284. J.B. Lippincott Co., Philadelphia.
4. Mandell, G.L. and Sande, M.A. (1980). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed. (A. Goodman Gelman, L.S. Goodman and A. Gilman, ed.), pp 1143-1145. Macmillan Publishing Co., Inc., New York.
5. Geral, K. McEvoy and Gary M. McQuarrie (1986). Drug Information., American Hospital Formulary Service., pp 225-227., The American Society of Hospital Pharmacists, Inc.
6. Brogden, RN., Speight, J.M. and Avery, G.S. (1974). Amoxicillin : A Preliminary Report of Its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*, 7, 326-336.
7. Thai Pharmaceutical Directory (1987), pp 228-240, Asian Communication Co., Ltd. Bangkok.
8. Welling P.G., Huang, H. Koch, P. A. Craig, W.A., and Madsen, P.O. (1977) Bioavailability of Ampicillin and Amoxicillin in Fasted and Nonfasted Subjects, *J. Pharm. Sci.*, 66, 549-552.
9. MacLeod, C., Zarowny, D., Tamblyn, D., Ogilvie, R. and Ruedy, J. (1973). Pharmacokinetics and Bioavailability of Amoxicillin, *Clinical Research*, 21, 1018.
10. Mariane, L., Julio, E., Aquiles, A., Magdalena, A., Isold, P., and Oscar, B. (1987). Effect of Structured Dietary Fiber on Bioavailability of Amoxicillin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 42, 220-224.
11. Mattie, H., Bins, J.W. and Hermans, J. (1980). Bioavailability of Oral Amoxicillin Preparation, *Pharm. Weekbl.*, 115, 1017-1020.
12. Smith, J.W.G., De Grey, G.E. and Patel, V.S. (1967). The Spectrophotometric Determination of Ampicillin, *Analyst*, 92, 247-252.
13. Bodey, G.P. and Nance, J. (1972). Amoxicillin : In Vitro and Pharmacological Studies. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp 358, American Society for Microbiology, Ann Arbor.
14. Neu H.C. and Winshell, Elaine B. (1971). Pharmacological Studies of 6[D(-1) α -amino-p-hydroxyphenylacetamido] penicillanic acid in Humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, pp 407-423, American Society of Microbiology, Ann Arbor.
15. Shargel, L. and A.B.C. YU (1985) One Compartment Open Model. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 2nd ed., pp 37-49, Appleton-Century-Crofts, Connecticut.
16. Gibaldi, M. and D. Perrier (1975). One-Compartment Model in Drugs and The Pharmaceutical Sciences : Pharmacokinetics, vol.1, pp 1-43, 267-672, New York, Marcel Dekker, Inc.
17. Notari, R.E. (1980). Principles of Pharmacokinetics in Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, 3rd ed., Revised and Expanded, pp 45-106, New Hork, Marcel Dekker, Inc.

Bioavailability of Amoxicillin for Oral Suspension Marketed in Thailand in Healthy Volunteers

*Waraporn Suwakul M.Sc. (Pharm)**
*Suchada Prasertvithyakarn M.Sc. (Pharm)**

Abstract

The in vivo study was to assess the bioequivalence of the eleven locally manufactured brands of 125 milligrams per 5 milliliters of reconstituted amoxicillin suspensions, compared with the original brand, Amoxil-Bencard^(R). The bioavailability was evaluated in twelve Thai male healthy volunteers, using a change-over design. A single dose of each amoxicillin product equivalent to 250 milligrams of amoxicillin was given to the subjects following an over night fast. Urine samples were collected for amoxicillin determination at appropriate time intervals for 48 hours.

An open one-compartment model was used for pharmacokinetic analysis. The results showed that the cumulative amount of amoxicillin excreted into the urine was about 92.66 ± 4.48 percent of the administered dose. The absorption and the elimination rate constants were 3.4300 ± 0.59 and 0.5847 ± 0.04 hour⁻¹, respectively. The average half-life of amoxicillin was 1.22 ± 0.08 hours. All eleven brands of amoxicillin for oral suspension and original product were bioequivalent ($p > 0.05$). (Th. J. Pharm. Sci., Vol. 14 No. 2, 97-108 (1989))

* Assistant Professor, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.