

ศรีสุกัศ เเดชพงษ์พิลาศ : การศึกษาเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของยาแคปซูล Fluconazole ในอาสาสมัครไทยสุขภาพดี (COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDY OF FLUCONAZOLE CAPSULES IN HEALTHY THAI VOLUNTEERS). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : จุฑามณี สุทธิสีสังข์, Ph.D., สุรจิต สุนทรธรรม, พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์). 114 หน้า. ISBN 974-662-994-8

Fluconazole เป็นยาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิภาพในการรักษา candidiasis และนอกจากนี้ยังใช้ในการป้องกันและรักษา cryptococcal meningitis โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสได้สูง ดังนั้นทางองค์การเกษตรกรรมจึงได้ทำการผลิต Fluconazole ชนิดแคปซูลขนาด 100 มิลลิกรัม เพื่อตอบสนองความต้องการทางการแพทย์ในปัจจุบัน การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบชีวประสิทธิผลของยาแคปซูล Fluconazole ในอาสาสมัครไทยเพศชายสุขภาพดี จำนวน 17 คน อายุเฉลี่ย 21.47 ± 1.18 ปี คชนิมวลร่างกาย 22.66 ± 3.04 กิโลกรัม/เมตร² แบบแผนการศึกษาเป็นแบบข้ามสลับและเว้นระยะห่างของการได้รับยาแต่ละตำรับเป็นเวลา 2 สัปดาห์ โดยอาสาสมัครทุกคนจะถูกสุ่มให้ได้รับยา Fluconazole ชนิดแคปซูลขนาด 100 มิลลิกรัม ของบริษัทต้นแบบ หรือที่ผลิตโดยองค์การเกษตรกรรม และอาสาสมัครต้องอดอาหารมาก่อนรับประทานยาเป็นเวลอย่างน้อย 10 ชั่วโมง ทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครครั้งละ 5 มิลลิตร ก่อนได้รับยาและที่เวลา 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 24.0, 48.0 และ 72.0 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ทำการวิเคราะห์ระดับยา Fluconazole ในพลาสมาด้วยวิธี high performance liquid chromatography ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ (mean \pm SD) ของยา Fluconazole ชนิดแคปซูลของบริษัทต้นแบบ และที่ผลิตโดยองค์การเกษตรกรรม เป็นดังนี้ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max}) เท่ากับ 1.4782 ± 0.1430 และ 1.4660 ± 0.2518 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมามีค่าสูงสุด (T_{max}) ทั้งสองผลิตภัณฑ์เท่ากับ 2 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) เท่ากับ 19.9005 ± 5.0208 และ 23.1944 ± 7.8699 ชั่วโมง ค่าคงที่ในการกำจัดยา (k) เท่ากับ 0.0366 ± 0.0077 และ 0.0327 ± 0.0094 ชั่วโมง⁻¹ พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาดังแต่ 0-48 ชั่วโมง (AUC_{0-48}) เท่ากับ 22.7668 ± 1.3415 และ 24.1360 ± 2.1478 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาดังแต่ 0- ∞ ($AUC_{0-\infty}$) เท่ากับ 27.3902 ± 2.9851 และ 31.1413 ± 5.9180 ไมโครกรัม-ชั่วโมง/มิลลิลิตร และช่วงระยะความเชื่อมั่น 90% ของอัตราส่วนค่าเฉลี่ย (สเกลลอกริทึม) C_{max} , AUC_{0-48} และ $AUC_{0-\infty}$ ของยาที่ผลิตโดยองค์การเกษตรกรรมและบริษัทต้นแบบมีค่าเท่ากับ 92.3905-105.8509, 101.5915-110.2476 และ 104.3094-121.6785 ตามลำดับ ค่าต่างๆ เหล่านี้อยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้ คือ 80-125 เปอร์เซ็นต์ จึงสามารถสรุปได้ว่า ยา Fluconazole ชนิดแคปซูล 100 มิลลิกรัม ที่ผลิตโดยองค์การเกษตรกรรมมีชีวสมมูลกับยารุ่นเดียวกันของบริษัทต้นแบบ และอาจใช้แทนกันได้เพื่อเป็นการลดค่าใช้จ่ายในการรักษาการติดเชื้อราในผู้ป่วยเอดส์

KEY WORDS : FLUCONAZOLE / BIOAVAILABILITY / BIOEQUIVALENCE

SRISUPHAK DECHPONGSAPILAS : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDY OF FLUCONAZOLE CAPSULES IN HEALTHY THAI VOLUNTEERS. THESIS ADVISORS : CHUTHAMANEE SUTHISISANG, Ph.D., SURAJIT SUNTORNTAM, M.D., BOARD CERTIFIED IN INTERNAL MEDICINE. 114 p. ISBN 974-662-994-8

Fluconazole is potentially an effective drug in the therapy of candidiasis. It is also approved for the treatment and prophylaxis of cryptococcal meningitis especially in AIDS patients who have high risk for opportunistic infections. The Research and Development Institute, Government Pharmaceutical Organization (GPO) has manufactured fluconazole capsules (100 mg) to support increasing use of fluconazole. This study was performed to compare bioavailability of fluconazole from the GPO product with that from the original product (Diflucan[®]) in healthy Thai volunteers. Seventeen Thai male volunteers were enrolled in this study. Their mean \pm SD of age and body mass index were 21.47 ± 1.18 years and 22.66 ± 3.04 kg/m², respectively. A 100 mg single oral dose of each preparation was given to the subjects in a randomized crossover design with 2 weeks washout period. All subjects had to fast overnight or at least 10 hr before drug administration. Five milliliters of blood samples were collected before and at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 24.0, 48.0 and 72.0 hr after drug administration. Plasma fluconazole concentrations were determined by high performance liquid chromatography. Mean \pm SD of pharmacokinetic parameters of fluconazole original and local (GPO) capsule, respectively, were as follow: The maximal plasma concentrations (C_{max}) were 1.4782 ± 0.1430 and 1.4660 ± 0.2518 $\mu\text{g/mL}$, time to reach maximal plasma concentration (T_{max}) were 2 hr for all subjects of both formulations, the elimination half-life ($t_{1/2}$) were 19.9005 ± 5.0208 and 23.1944 ± 7.8699 hr, the terminal elimination rate constants (k) were 0.0366 ± 0.0077 and 0.0327 ± 0.0094 hr⁻¹, areas under the plasma concentration versus time curves from 0 to 48 hr (AUC_{0-48}) were 22.7668 ± 1.3415 and 24.1360 ± 2.1478 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, areas under the curve extrapolate to infinity ($AUC_{0-\infty}$) were 27.3902 ± 2.9851 and 31.1413 ± 5.9180 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$. The 90% confidence interval (CI) for log transformed data of the ratio means of C_{max} , AUC_{0-48} and $AUC_{0-\infty}$ between those 2 formulations were 92.3905-105.8509, 101.5915-110.2476 and 104.3094-121.6785, respectively. These values were within the acceptable bioequivalence range of 80-125% for log transformed data. It can be concluded that the GPO product was bioequivalent to the original product of the same strength. Thus, it can be prescribed interchangeably with the original product in order to reduce the cost of treatment of fungal infections in AIDS patients.