

**PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF
200-MG NEVIRAPINE TABLET
IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS**

KANNIKA PONGTHRANGGOON

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(CLINICAL PHARMACY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2003**

**ISBN 974-04-3412-6
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลของยาเม็ดเนวิราพีนขนาด 200 มิลลิกรัมในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี (PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF 200-MG NEVIRAPINE TABLET IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS)

กรรณิกา พงศ์ทรงกูร 4237169 PYCP/M

ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สุวัฒนา จุฬาววัฒนทล, Ph.D., บุษบา จินดาวิจักษณ์, Ph.D., อัญญา วิกากุล, พ.บ., M.A.C.P., วินัย วนานุกูล, พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์).

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลของยาเม็ดเนวิราพีนขนาด 200 มิลลิกรัม ซึ่งผลิตขึ้นในประเทศและยาเม็ดของบริษัทต้นแบบ ผลการประเมินคุณสมบัติทางเภสัชกรรม ได้แก่ ค่า content of active ingredient ค่า content uniformity การแตกตัวของยาเม็ดและการละลายของยาเม็ด พบว่า ยาของทั้งสองบริษัทผ่านเกณฑ์มาตรฐานทั่วไปของ USP 24/NF 19

ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี จำนวน 30 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ๆ ละ 15 คน โดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น randomized และ parallel ค่าอายุเฉลี่ยและดัชนีมวลร่างกายเฉลี่ยของอาสาสมัครทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มรับประทานยาหลังอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ทำการเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละ 5 มิลลิลิตรก่อนรับประทานยาและที่เวลา 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 และ 168 ชั่วโมงหลังรับประทานยา วิเคราะห์ความเข้มข้นของยาเนวิราพีนในพลาสมาด้วย high-performance liquid chromatography ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเนวิราพีนเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของบริษัทต้นแบบเปรียบเทียบกับยาสามัญตามลำดับดังนี้ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมา (C_{max}) เท่ากับ 2.31 ± 0.32 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 2.32 ± 0.44 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมามีค่าสูงสุด (t_{max}) มีค่าเท่ากับ 2.27 ± 1.33 ชั่วโมง และ 3.27 ± 1.07 ชั่วโมง ค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาที่เวลา 0 – 168 ชั่วโมง (AUC_{0-168}) และ 0 – ∞ ชั่วโมง ($AUC_{0-\infty}$) มีค่าเท่ากับ 147.37 ± 23.72 ไมโครกรัม \times ชั่วโมง/มิลลิลิตร 159.19 ± 25.99 ไมโครกรัม \times ชั่วโมง/มิลลิลิตร 155.16 ± 27.77 ไมโครกรัม \times ชั่วโมง/มิลลิลิตร และ 170.55 ± 37.52 ไมโครกรัม \times ชั่วโมง/มิลลิลิตรตามลำดับ โดยค่าทั้งหมดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ระหว่างยาของทั้งสองบริษัทยกเว้น t_{max} ชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์ของยาเม็ดสามัญเนวิราพีนมีค่าเป็นร้อยละ 105.29 และ 107.14 ของยาจากบริษัทยาต้นแบบเมื่อคำนวณจากค่า AUC_{0-168} และ $AUC_{0-\infty}$ ตามลำดับ ช่วงความเชื่อมั่นที่ 90% ของความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของค่า C_{max} , AUC_{0-168} และ $AUC_{0-\infty}$ ของยาเม็ดสามัญและยาเม็ดของบริษัทต้นแบบเท่ากับ 89.15% – 110.50%, 93.85% – 117.50% และ 93.38% – 120.59% ตามลำดับ อำนาจการทดสอบของค่าพารามิเตอร์ทั้งสามในการศึกษานี้มากกว่า 80% จึงสรุปได้ว่า ยาเม็ดสามัญเนวิราพีนขนาด 200 มิลลิกรัมมีชีวสมมูลกับยาเม็ดเนวิราพีนขนาด 200 มิลลิกรัมของบริษัทต้นแบบ

PHARMACOKINETICS AND BIOEQUIVALENCE OF 200-MG NEVIRAPINE TABLET IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS.

KANNIKA PONGTHRANGGOON 4237169 PYCP/M

M.Sc. in Pharm. (CLINICAL PHARMACY)

THESIS ADVISORS: SUVATNA CHULAVATNATOL, Ph.D., BUSBA CHINDAVIJAK, Ph.D., ASDA VIBHAGOOL, M.D., M.A.C.P., WINAI WANANUKUL, M.D., Board of Internal Medicine.

ABSTRACT

This study was performed to investigate the pharmacokinetics and bioequivalence of the 200-mg innovator's nevirapine (NVP) tablet and those of the generic NVP tablet of the same strength after a single-dose oral administration in healthy Thai male volunteers. Pharmaceutical evaluation of each NVP preparation revealed that pharmaceutical properties of the two products, such as content of active ingredient, content uniformity, disintegration and dissolution, met the general standard requirement of USP 24/NF 19.

A Pharmacokinetics and bioequivalence study was performed as a randomized, parallel, single dose trial. Thirty healthy Thai male volunteers were enrolled and randomly divided into 2 groups. Each was assigned to receive a single dose of one tablet of either the 200-mg innovator's or the generic NVP tablet after 8 hours fasting. Mean \pm SD of age and BMI between each group were not significantly different ($p > 0.05$). Serial sampling of venous blood (5 mL) was obtained before and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 and 168 hours after drug administration. All plasma samples were analyzed for NVP concentration by validated high-performance liquid chromatography. There were no statistically significant differences between the two products regarding all pharmacokinetic parameters ($p > 0.05$) except for t_{max} . Mean \pm SD of pharmacokinetic parameters of 200-mg innovator's NVP tablet and 200-mg generic NVP tablet were as follows: peak plasma concentrations (C_{max}) and times to peak plasma concentration (t_{max}) were 2.31 ± 0.32 mcg/mL at 2.27 ± 1.33 hr and 2.32 ± 0.44 mcg/mL at 3.27 ± 1.07 hr, respectively. Area under the plasma concentration–time curve from time zero to 168 hr (AUC_{0-168}) and from time zero extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$) were 147.37 ± 23.72 mcg \times hr/mL and 159.19 ± 25.99 mcg \times hr/mL for the innovator's tablet and 155.16 ± 27.77 mcg \times hr/mL and 170.55 ± 37.52 mcg \times hr/mL for the generic tablet. The relative bioavailability of the generic product was 105.29% and 107.14% of that of the innovator's product in terms of AUC_{0-168} and $AUC_{0-\infty}$, respectively. The 90% confidence intervals of the differences of log-transformed data of C_{max} , AUC_{0-168} and $AUC_{0-\infty}$ were 89.15 – 110.50%, 93.85 – 117.50% and 93.38 – 120.59%, respectively. The powers in statistical tests for these parameters were higher than 80%. Accordingly, it could be concluded that 200-mg generic NVP tablet was bioequivalent to the innovator's NVP tablet of the same strength.

KEY WORDS: NEVIRAPINE / PHARMACOKINETICS / BIOEQUIVALENCE

141 P. ISBN 974-04-3412-6