

**BIOEQUIVALENCE STUDY OF CARVEDILOL TABLETS IN
THAI HEALTHY VOLUNTEERS**

JITTAWEE SIRIWAT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2005**

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

การศึกษาชีวสมมูลของยาเม็ดคาร์เวดิลอลในอาสาสมัครไทยที่มีสุขภาพแข็งแรง
(BIOEQUIVALENCE STUDY OF CARVEDILOL TABLETS IN THAI HEALTHY
VOLUNTEERS)

จิตทิ ศิริวัฒน์ 4536875 PYPT/M

ภ.ม. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : กอบชัย สติรกุลม, Ph. D., วินัย วนานุกุลม พ.บ., Certificate of
clinical Pharmacology and toxicology

บทคัดย่อ

คาร์เวดิลอลจัดเป็นยากลุ่มต้านเบต้าแบบไม่เฉพาะเจาะจงรุ่นที่ 3 ดังนั้นจึงต้านแอลฟาและต้านอนุโมด
อิสระ คาร์เวดิลอลเป็นยาลดความดันแบบรับประทานที่มีฤทธิ์หลากหลาย การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อ
ทดสอบชีวสมมูลของยาเม็ดคาร์เวดิลอลที่ผลิตในประเทศเปรียบเทียบกับยาดันแบบ อาสาสมัครไทยสุขภาพดี
จำนวน 24 คนสมัครใจเข้าร่วมการศึกษาซึ่งมีแผนการศึกษาแบบข้ามสลับที่มีช่วงปลอดยา 1 สัปดาห์ อาสาสมัคร
ทุกคนอดอาหารข้ามคืนแล้วจึงรับประทานยาเม็ดคาร์เวดิลอลที่เป็นยาดันแบบหรือยาสามัญที่นำมาทดสอบขนาด
25 มก. ครั้งเดียว เก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 5 มล. ก่อนให้ยาและที่เวลา 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 9, 12 และ
24 ชั่วโมง หลังให้ยา แล้ววิเคราะห์ระดับยาในพลาสมาโดยใช้วิธี HPLC/fluorescence

ผลการศึกษาพบว่าค่าระดับยาสูงสุดของยาในพลาสมาอยู่ในช่วง 23.3 ถึง 96.9 และ 31.0 ถึง 101 นก./
มล. สำหรับยาดันแบบและยาสามัญตามลำดับ ค่าเฉลี่ย \pm ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของพื้นที่ใต้กราฟ
ระหว่างระดับยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นถึง 24 ชม.เท่ากับ 231 ± 15.2 และ 224 ± 17.2 ชม.*นก./มล. สำหรับ
ยาดันแบบและยาสามัญตามลำดับ สำหรับยาดันแบบและยาสามัญตามลำดับ ค่าเฉลี่ย \pm ค่าความคลาดเคลื่อน
มาตรฐานของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นถึงอินฟินิตี้เท่ากับ 246 ± 16.9 และ 238
 ± 19.8 ชม.*นก./มล. ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ระดับยาสูงสุด คือ 1.01 และ 1.03 ชม. สำหรับยาดันแบบและยาสามัญ
ตามลำดับ การวิเคราะห์ตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของคาร์เวดิลอลในอาสาสมัครทั้งหมด ทำโดยใช้
โปรแกรมที่มีชื่อว่า WinNonlin Professional edition version 3.1 ไม่พบความแตกต่างอย่างมี
นัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ยระดับยาสูงสุดของยาในพลาสมา, พื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยากับเวลาตั้งแต่เวลา
เริ่มต้นถึง 24 ชม., พื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยากับเวลาตั้งแต่เวลาเริ่มต้นถึงอินฟินิตี้ ระหว่างทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์
โดยมีค่าอัตราส่วนอยู่ในช่วง 99.6-107, 87.5-107 และ 85.5-108 ตามลำดับ ที่ช่วงความเชื่อมั่น 90% ในรูป
ของลอการิทึม

การศึกษานี้สรุปได้ว่ายาเม็ดคาร์เวดิลอลที่ผลิตในประเทศชีวสมมูลกับยาดันแบบ โดยดูได้จากค่าอยู่ใน
ในช่วงของค่าที่ยอมรับคืออัตราส่วนร้อยละ 80.00-125.00% ที่ความเชื่อมั่น 90%

BIOEQUIVALENCE STUDY OF CARVEDILOL TABLETS IN THAI HEALTHY VOLUNTEERS

JITTAWEE SIRIWAT 4536875 PYPT/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISOR : KORBTHAM SATHIRAKUL, Ph. D., WINAI WANANUKUL, M.D., CERTIFICATE OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY.

ABSTRACT

Carvedilol is a third-generation, nonselective β -blocker that also possesses α_1 -adrenergic blocking and antioxidants. Carvedilol is a multiple action oral antihypertensive drug. This study was performed to compare the bioequivalence of a locally made oral tablet (test product) of carvedilol with the innovator's product (reference product) by using data from plasma carvedilol concentration. Twenty-four Thai healthy volunteers participated in the study that was of a crossover design, with a one week wash-out period. After an overnight fast, a single 25 mg carvedilol tablet of either the reference product or the test product was orally administered to each subject. A venous blood sample of five milliliters was drawn prior to dosing and at 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 6, 9, 12 and 24 hours after dosing. HPLC/fluorescence was used to analyze the plasma sample for total carvedilol concentration.

The results showed that the maximum carvedilol concentration (C_{max}) of all subjects range from 23.3 to 96.9 and 31.0 to 101 ng/ml in reference and test product, respectively. Mean \pm SEM of area under the plasma concentration-time profile curve from time zero to last time (AUC_{0-last}) was 231 ± 15.2 and 224 ± 17.2 hr*ng/ml in reference and test product, respectively. Mean \pm SEM of area under the plasma concentration-time profile curve from time zero to infinity time from observed ($AUC_{0-inf (observed)}$) was 246 ± 16.9 and 238 ± 19.8 hr*ng/ml in reference and test product, respectively. Mean time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) was 1.01 and 1.03 hours in reference and test product, respectively. Pharmacokinetic parameters of carvedilol from all subjects were analyzed by the WinNonlin professional edition version 3.1. This program was used for noncompartmental and bioequivalence analysis. The difference mean C_{max} , AUC_{0-last} and $AUC_{0-inf (observed)}$ between the two products was not statistically significant. The 90% CL for logarithm transformation data of the ratio mean of C_{max} , AUC_{0-last} and $AUC_{0-inf (observed)}$ between those two treatments were 99.6-106.5, 87.5-106.9 and 85.5-108, respectively.

It can be concluded that the test product was bioequivalent to the reference product based on the criteria that the percent ratio of test parameters was within the range of 80.00-125.00% with a 90% level of confidence.

KEY WORDS : CARVEDILOL / BIOEQUIVALENCE

165 P. ISBN 974-04-5922-6