Thesis Title Comparative Studies of the Pharmacokinetics and Bioavailability of a Generic Preparation of Cefoxitin and Ceftazidime, Manufactured in Thailand, and the Innovator Preparations.

Author Mr. Prasit Faipenkhong

M. Sc. Pharmacology

Examining Committee:

Dr. Noppamas Rojanasthien	Chairman
Dr. Maleeya Manorot	Member
Associate Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
Associate Prof. Dr. Siri Chiewchanwit	Member

Abstract

This study was conducted to compare the quality of the generic preparations of cefoxitin and ceftazidime with the innovator preparations. The first part of this study involved *in vitro* quantitative studies of cefoxitin and ceftazidime in 1000 mg intramuscular dosage forms. Amount of cefoxitin (in 6 vials of Cefoxin® and 6 vials of Cefxitin®) and ceftazidime (in 6 vials of Fortum® and 6 vials of Cef-4®) were assayed by high performance liquid chromatography. The second part of this study involved bioequivalent testing and pharmacokinetic studies of cefoxitin and ceftazidime in healthy Thai volunteers. Twenty four healthy volunteers, twelve in each group participated in the studies. The two studies were randomized double-

blind two period crossover studies with 1 week washout period between each visit. Cefoxitin (Cefoxin® and Cefxitin®) and ceftazidime (Fortum® and Cef-4®) were given intramuscularly to subjects in each group. Blood samples were collected before and at 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 and 360 min after dosing in the group received cefoxitin; before and at 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 and 480 min after dosing in the group received ceftazidime. Plasma concentrations of cefoxitin and ceftazidime were determined by high performance liquid chromatography. Individual concentration-time profiles of both drugs were fitted with one compartment to determine the pharmacokinetic parameters. Mean amount of cefoxitin was slightly lower for the generic Cefxitin® with the mean value of 1061.43 ± 28.42 mg compared to 1077.05 ± 17.10 mg for Cefoxin® (P = 0.28). Mean amount of ceftazidime was slightly lower for the generic Cef-4® with the mean value of 1030.16 ± 24.37 mg compared to 1056.00 ± 14.99 mg for Fortum® (P = 0.05). There was no statistically significant difference between the pharmacokinetic parameters of Cefoxin® and Cefxitin® and the relative bioavailability of the generic Cefxitin® was 98 ± 15 % of Cefoxin®. No statistically significant difference between the pharmacokinetic parameters of Fortum® and Cef-4® was observed and the relative bioavailability of the generic Cef-4® was 98 ± 12 % of Fortum®. It was concluded that: 1) the mean amounts of cefoxitin and ceftazidime in both formulations (Cefxitin® vs Cefoxin® and Cef-4® vs Fortum®) were insignificant difference and were up to the standard of the Thai FDA; 2) the two preparations of both drugs were considered to be bioequivalent; 3) the pharmacokinetics of intramuscular cefoxitin and ceftazidime in healthy Thai volunteers were similar to that reported from other studies in Caucasian subjects.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และไบโอออะไวลาบิลิตีของยาเซพฟอกซิตินและเซพตาซิดีมที่ผลิตในประเทศไทยกับยาต้นตำรับ

ชื่อผู้เขียน นาย ประสิทธิ์ ไฝเป็นคง

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

อาจารย์ พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
อาจารย์ พญ. มาลียา มโนรถ	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
รองศาสตราจารย์ น.พ. สิริ เชี่ยวชาญวิทย์	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพของยาเซพฟอกซิตินและเซพตาซิดีมชนิดฉีดเข้ากล้ามที่ผลิตโดยบริษัทภายในประเทศกับยาต้นตำรับ ซึ่งส่วนแรกเกี่ยวข้องกับการศึกษาปริมาณของตัวยาเซพฟอกซิตินและเซพตาซิดีมของยาเตรียมชนิดฉีดเข้ากล้ามขนาด 1000 มิลลิกรัมจากบริษัทที่ใช้ในการศึกษาในส่วนที่สอง โดยจะใช้ยาเตรียมจากแต่ละบริษัทๆละ 6 ขวดและจะวิเคราะห์หาปริมาณโดยวิธีการทางโครมาโตกราฟฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง และการศึกษาในส่วนที่สองเกี่ยวข้องกับการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลของยาในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทย การศึกษาทำในอาสาสมัครจำนวนทั้งสิ้น 24 คน โดยแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มๆละ 12 คนเพื่อใช้ในการศึกษายาแต่ละตัว อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการสุ่มเพื่อได้รับยาเซพฟอกซิตินจากทั้งสองบริษัทโดยการฉีดเข้ากล้ามคือเซพฟอกซินหรือเซพซิติน และยาเซพตาซิดีมคือฟอร์ตุ้มหรือเซพ-โฟร์ ซึ่งการศึกษาครั้งนี้ทั้งผู้วัดระดับยาและอาสาสมัครจะไม่ทราบชนิด

ของยาที่อาสาสมัครได้รับแต่ละครั้ง การศึกษาแต่ละครั้งจะมีระยะห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาเซพฟอกซิตินตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บก่อนที่อาสาสมัครได้รับยาและที่ 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 และ 360 นาทีหลังได้รับยา ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาเซพตาซิดีมจะเก็บก่อนได้รับยาและที่ 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 360 และ 480 นาทีหลังได้รับยา ตัวอย่างของเลือดจะถูกนำไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาเซพฟอกซิตินหรือเซพตาซิดีมด้วยวิธีการโครมาโตกราฟฟี่ชนิดของเหลวสมรรถนะสูง ความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆของอาสาสมัครแต่ละคนจะนำมาประเมินหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอาศัยการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองห้องเดียว ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณตัวยาเซพฟอกซิตินในยาเซพฟอกซินกับยาเซพซิติน(1077.05 ±17.10 มิลลิกรัม, 1061.43 ± 28.42 มิลลิกรัม, ตามลำดับ) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณตัวยาเซพตาซิดีมในยาฟอร์ตุ้มกับยาเซพ-โฟร์ (1056.00 ± 14.99 มิลลิกรัม, 1030.16 ± 24.37 มิลลิกรัม, ตามลำดับ) และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซพฟอกซินกับยาเซพซิตินและไบโออะไวลาบิลิตีของยาเซพซิตินมีค่าเท่ากับ 98 ± 15 เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับยาเซพฟอกซิน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาฟอร์ตุ้มกับยาเซพ-โฟร์และไบโออะไวลาบิลิตีของยาเซพ-โฟร์มีค่าเท่ากับ 98 ± 12 เปอร์เซ็นต์เมื่อเทียบกับยาฟอร์ตุ้ม ข้อสรุปที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้มีดังนี้ 1) ปริมาณของตัวยาเซพฟอกซิตินและเซพตาซิดีมในยาทั้งสองตำหรับ (เซพฟอกซินกับเซพซิติน และฟอร์ตุ้มกับเซพ-โฟร์) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและเข้ามาตรฐานของคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทย 2) ยาตรียมเซพฟอกซินกับเซพซิติน และฟอร์ตุ้มกับเซพ-โฟร์มีชีวสมมูล 3) เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซพฟอกซิตินและเซพตาซิดีมเมื่อให้โดยฉีดเข้ากล้ามจะมีความคล้ายคลึงกันระหว่างอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทยกับชาวต่างชาติ