

ชีวสมมูลของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟโทรอะโซน



นางสาวอรรพรรณ ศรีสกุลชัย

คณบดีวิทยาลัย  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-628-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I16659843

BIOEQUIVALENCE OF CEFTRIAXONE  
INTRAMUSCULAR INJECTIONS

MISS ORAWAN SRISAKULCHAI

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-628-1



Thesis Title Bioequivalence of Ceftriaxone Intramuscular Injections  
By Miss Orawan Srisakulchai  
Department Pharmacy  
Thesis Advisor Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.  
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.Sc.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfilment of the Requirements for the Master's Degree.

*Santi Thoongsuwan*  
..... Dean of Graduate School  
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

*Prapapuck Silapachote* Chairman  
.....  
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc.)

*Uthai Suvanakoot*  
..... Thesis Advisor  
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

*Sarinee Krittiyanunt*  
..... Thesis Co-Advisor  
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.Sc.)

*R. Dhumma-upakorn*  
..... Member  
(Associate Professor Rawadee Dhumma-upakorn, M.Eng. in Nuclear Tech.)

*Withaya Janthasoot*  
..... Member  
(Assistant Professor Withaya Janthasoot, M.Sc.)



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

อรรถวรรณ ศรีสกุลชัย : ชีวสมมูลของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟโทรอะโซน (BIOEQUIVALENCE OF CEFTRIAXONE INTRAMUSCULAR INJECTIONS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณภักย์  
อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.สาริณีย์ กฤตยานันต์, 97หน้า ISBN 974-631-628-1

ประเมินผลผลิตภัณฑ์ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟโทรอะโซนขนาดความแรง 1 กรัม ของ 3 บริษัท การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าผงยาฉีดของทุกบริษัทมีค่าเบี่ยงเบนของน้ำหนักและปริมาณตัวยาสำคัญได้มาตรฐานที่กำหนดใน the United States Pharmacopoeia XXIII แสดงว่าผลิตภัณฑ์ยาฉีดทุกตัวรับมีความสมมูลทางเภสัชกรรม สารละลายยาฉีดของทั้ง 3 บริษัทมีความคงตัวประมาณ 1 สัปดาห์ เมื่อเก็บไว้ในตู้เย็นที่ 4 องศาเซลเซียส แต่ไม่คงตัวเมื่อเก็บไว้ในอุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ผลิตภัณฑ์ยาฉีดของบริษัท B มีความคงตัวน้อยที่สุด

ศึกษาชีวสมมูลของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟโทรอะโซนขนาดความแรง 1 กรัมของทั้ง 3 บริษัท ในอาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี จำนวน 12 คน โดยใช้แบบแผนการทดลองข้าม อาสาสมัครได้รับยาฉีดเซฟโทรอะโซนขนาดความแรง 1 กรัม เข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียว วัดระดับยาในพลาสมาโดยใช้ HPLC วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ PCNONLIN ผลปรากฏว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา, ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา, ค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ระหว่างยาทั้ง 3 ตัวรับ ( $p > 0.05$ ) แสดงว่าผลิตภัณฑ์ยาทั้ง 3 บริษัทมีชีวสมมูลกันทั้งในเชิงอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย

เภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเซฟโทรอะโซนขนาดความแรง 1 กรัมเป็นแบบ one compartment open model ที่มีการดูดซึมยาและการขจัดยาเป็นแบบจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง อัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมยาและการขจัดยามีค่าระหว่าง 2.34 ถึง 3.30 ช.ม.<sup>-1</sup> และ 0.09 ถึง 0.12 ช.ม.<sup>-1</sup> ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของยาคือ 6.36 ถึง 8.18 ช.ม.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา ..เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา ..เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....  
ปีการศึกษา ..2537.....

ลายมือชื่อนิติ .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....



##C675129 : MAJOR HOSPITAL AND CLINICAL PHARMACY  
KEY WORD: BIOEQUIVALENCE/CEFTRIAXONE/POWDER FOR INTRAMUSCULAR INJECTIONS  
ORAWAN SRISAKULCHAI : BIOEQUIVALENCE OF CEFTRIAXONE INTRAMUSCULAR  
INJECTIONS. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF.UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D.,  
THESIS CO-ADVISOR : ASSIST.PROF.SARINEE KRITTIYANUNT,M.Sc., 97 PP,  
ISBN 974-631-628-1

Three brands of 1 g. ceftriaxone intramuscular injections were evaluated. The in vitro studies showed that all brands met the requirements of the United States Pharmacopoeia XXIII for weight variations and content of active ingredients, indicating they were pharmaceutically equivalent. Reconstituted products of all brands were stable for about one week when refrigerated at 4° C, while at 30° C they were not. Brand B was the least stable products.

The bioequivalence of all three brands of 1 g. ceftriaxone intramuscular injections were conducted in twelve Thai male healthy volunteers using a single dose in a crossover design. Blood samples were determined for ceftriaxone contents by HPLC technique. Individual plasma profile was analyzed by PCNONLIN computer program. Results demonstrated that there were no statistically significant differences ( $p > 0.05$ ) among the corresponding pharmacokinetic parameters of all brands, ie. the mean peak plasma concentration, the time to attain the peak plasma concentration and the area under the plasma concentration-time curve, referring all brands were bioequivalent in terms of both the rate and extent of drug absorption into systemic circulations.

Pharmacokinetics of ceftriaxone following intramuscular injection 1 g. of the drug was best described by mean of one compartment open model with first order input and first order output. The absorption rate constants and the elimination rate constants were in the range of 2.34 to 3.30 hr.<sup>-1</sup> and 0.09 to 0.12 hr.<sup>-1</sup>, respectively. The biological half-lives were found to be between 6.36 to 8.18 hr.

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา...เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา...เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา 2537.....

ลายมือชื่อนิติ..... *Orawan Srisakulchai*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *Uthai Suvanakoot*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Sarinee Krittiyanunt*





## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my gratitude to my kind advisors, Assoc. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot and Assist. Prof. Sarinee Krittiyanunt, for their guidance and assistance.

Sincere thanks to all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Science, and Graduate School, Chulalongkorn University for partly financial support to this project.

Special thank is given to Mrs. Sunan Rungsrikansong for her valuable advice in the HPLC techniques.

I also thank chief of plasma and fractionation section, Mrs. Aroonrat Chantanakajornfung, National Blood Center, Thai Red Cross Society for the pooled plasma.

Finally, I am most grateful to my parents, my sisters and brother for their love and valuable encouragement.

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT .....	IV
ENGLISH ABSTRACT .....	V
ACKNOWLEDGEMENT .....	VI
CONTENTS .....	VII
LIST OF TABLES .....	VIII
LIST OF FIGURES .....	X
LIST OF ABBREVIATIONS .....	XII
CHAPTER	
I INTRODUCTION .....	1
II REVIEW OF CEFTRIAXONE .....	3
III MATERIALS AND METHODS .....	17
MATERIALS .....	17
METHODS .....	19
IN VITRO STUDIES .....	19
IN VIVO STUDIES .....	22
IV RESULTS AND DISCUSSION .....	28
IN VITRO STUDIES .....	28
IN VIVO STUDIES .....	36
V CONCLUSIONS .....	75
REFERENCES .....	77
APPENDICES .....	80
VITAE .....	97



## LIST OF TABLES

Table	Page
1 Minimum inhibitory concentration (MIC) of ceftriaxone.....	14
2 Treatment schedule .....	27
3 In vitro studies of three commercial brands of ceftriaxone intramuscular injections ...	30
4 Physical appearances of reconstituted ceftriaxone intramuscular injections.....	31
5 Content of active ingredient for stability tests .....	32
6 Analysis of variance for stability tests of three brands of ceftriaxone intramuscular injections stored at 4°C .....	33
7 Comparison of stability tests of each brand of ceftriaxone intramuscular injections with that of the innovator's product (brand A) stored at 4°C.....	34
8 Analysis of variance for stability test of three brands of ceftriaxone intramuscular injections stored at 30°C .....	35
9 Within-run precision of ceftriaxone.....	38
10 Between-run precision of ceftriaxone .....	39
11 Recoveries of ceftriaxone and internal standard (ciprofloxacin).....	40
12 Plasma ceftriaxone concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) from 12 subjects following intramuscular injections of brand A .....	42
13 Plasma ceftriaxone concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) from 12 subjects following intramuscular injections of brand B .....	43
14 Plasma ceftriaxone concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ) from 12 subjects following intramuscular injections of brand C .....	44
15 Peak plasma concentrations ( $C_{\text{max}}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections .....	59
16 Analysis of variance for peak plasma concentrations of three brands of ceftriaxone intramuscular injections .....	60
17 Time to peak plasma concentrations ( $T_{\text{max}}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections.....	62



Table	Page
18	Analysis of variance for peak plasma concentrations ( $T_{max}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections..... 63
19	Area under the plasma concentration-time curves (AUC) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections ..... 64
20	Analysis of variance for area under the plasma concentration-time curves (AUC) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections ..... 65
21	Absorption rate constants ( $K_a$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections 68
22	Analysis of variance for absorption rate constants ( $K_a$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections ..... 69
23	Elimination rate constants ( $K_{e1}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections70
24	Analysis of variance for elimination rate constants ( $K_{e1}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections ..... 71
25	Biological half-life ( $t_{1/2}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections. .... 72
26	Analysis of variance for biological half-life ( $t_{1/2}$ ) of three brands of ceftriaxone intramuscular injections ..... 73
27	Estimated pharmacokinetic parameters (Mean $\pm$ S.E.M.) of three brands of ceftriaxone from 12 subjects following intramuscular injections ..... 74
28	Test products ..... 81
29	Typical calibration curve data for ceftriaxone concentration in mobile phase (pH $7.0 \pm 0.1$ ). Estimated using linear regression..... 84
30	Typical calibration curve data for ceftriaxone concentration in human plasma. Estimated using linear regression ..... 86
31	Demographic data..... 88
32	Biochemical laboratory results ..... 89
33	Haematological laboratory results ..... 90



## LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Chemical structure of ceftriaxone .....	3
2 High performance liquid chromatography of ceftriaxone (A) for in vitro studies.....	29
3 High performance liquid chromatography of ceftriaxone (A) and internal standard (ciprofloxacin : B) .....	37
4 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 1 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	45
5 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 2 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	46
6 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 3 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	47
7 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 4 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	48
8 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 5 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	49
9 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 6 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	50
10 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 7 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	51
11 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 8 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	52
12 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 9 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	53
13 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 10 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone.....	54
14 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 11 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	55
15 Plasma ceftriaxone concentration-time profile of subject number 12 following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	56



Figure	Page
16 Comparison of mean plasma ceftriaxone concentration-time profile from 12 subjects following intramuscular injections of 1 g. ceftriaxone .....	57
17 Calibration curve of ceftriaxone in mobile phase (pH 7.0±0.1).....	85
18 Calibration curve of ceftriaxone in human plasma .....	87
19 PCNONLIN computer program output .....	92



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree celcius
µg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
Kg	=	kilogram
µl	=	microlitre
ml	=	millilitre
L	=	Litre
mm	=	millimetre
cm	=	centimetre
nm	=	nanometre
min	=	minute
hr	=	hour
r.p.m.	=	revolutions per minute
M	=	molar
N	=	normal
U.S.P.	=	United States Pharmacopoeia
UV	=	ultra violet
v/v	=	volume by volume
yr	=	year
C <sub>max</sub>	=	maximum peak plasma concentration
T <sub>max</sub>	=	time to peak plasma concentration
AUC	=	area under the concentration-time curve
K <sub>a</sub>	=	absorption rate constant
K <sub>el</sub>	=	elimination rate constant
t <sub>1/2</sub>	=	half-life
S.D.	=	standard deviation
S.E.M.	=	standard error of the mean
IV	=	intravenous injection
IM	=	intramuscular injection



i.u. = international unit  
cfu = colony-forming units



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย