

เภสัชจลนศาสตร์ของยาแอมพิซิลลินและยาแบคแอมพิซิลลิน

ในอาสาสมัครคนไทยที่มีสุขภาพดี



นางสาวสุพร จารุณี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2528

(ISBN 974-564-024-7)

008968

i 18004982

PHARMACOKINETICS OF AMPICILLIN AND BACAMPICILLIN

IN HEALTHY THAI VOLUNTEERS .

MISS SUPORN CHARUMANEE

A thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1985

(ISBN 974-564-024-7)

Sarinee Krittiyanunt Member

(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt,
M.Sc. in Clinical Pharmacy)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ เกษัชจลนศาสตร์ของยาแอมพิซิลลินและยาแบคแอมพิซิลลิน
 ในอาสาสมัครคนไทยที่มีสุขภาพดี

ชื่อนิสิต นางสาวสุพร จารุมณี

อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมศักดิ์ โล่ห์เลขา, M.D., Ph.D.
 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, Ph.D.

ภาควิชา เกษัชกรรม

ปีการศึกษา 2527

บทคัดย่อ

ในการศึกษาเกษัชจลนศาสตร์ของยาแอมพิซิลลินและยาแบคแอมพิซิลลินในอาสาสมัครคนไทยที่มีสุขภาพดี จำนวน 14 คน ใช้แบบแผนการทดลองข้าม (Crossover Design) และวิเคราะห์ข้อมูลทางเกษัชจลนศาสตร์โดยใช้ตัวแบบหนึ่งสภาคห้อง (One-compartment model) พบว่า ความเข้มข้นของยาที่จุดยอด หลังจากที่ให้อาสาสมัครรับประทานยาแบคแอมพิซิลลิน 400 มิลลิกรัม ยาแอมพิซิลลิน 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ 5.98 ± 0.38 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร 2.04 ± 0.23 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และ 3.93 ± 0.49 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ เวลาที่ความเข้มข้นของยาอยู่ที่จุดยอดเท่ากับ 0.82 ± 0.07 ชั่วโมง 1.68 ± 0.16 ชั่วโมง และ 1.71 ± 0.70 ชั่วโมง ตามลำดับ นอกจากนี้ค่าพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลาและค่าร้อยละของยาที่ขับถ่ายทางปัสสาวะหลังจากที่รับประทานยาแบคแอมพิซิลลินมีค่ามากกว่าเมื่อรับประทานยาแอมพิซิลลิน แสดงว่าการดูดซึมยาแบคแอมพิซิลลินเกิดขึ้นสมบูรณ์กว่ายาแอมพิซิลลิน ค่าพารามิเตอร์ทางเกษัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการกระจายตัวของยาในร่างกาย และการขจัดยาออกจากร่างกายหลังจากรับประทานยาชนิดใดชนิดหนึ่งในยาสองชนิดนี้ มีค่าที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาถึงผลของการเพิ่มขนาดรับประทานต่อเกษัชจลนศาสตร์ของยาแอมพิซิลลินและยาแบคแอมพิซิลลิน พบว่าเมื่อให้อาสาสมัครรับประทานยาแอมพิซิลลิน 2 ขนาด คือ 250 มิลลิกรัม และ 500 มิลลิกรัม

และยาแอมพิซิลลิน 2 ขนาด คือ 400 มิลลิกรัม และ 800 มิลลิกรัม พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีการเปลี่ยนแปลงคือ ความเข้มข้นของยาที่จุดยอด และพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลา ซึ่งเพิ่มขึ้นในลักษณะที่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดรับประทานที่เพิ่มขึ้น ส่วนค่าพารามิเตอร์อื่น ๆ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาถึงผลของอาหารต่อการดูดซึมของยาแอมพิซิลลินพบว่าอาหารไม่ทำให้การดูดซึมของยาแอมพิซิลลินลดลงไม่ว่าจะเป็นปริมาณหรืออัตราเร็ว โดยพบว่าค่าความเข้มข้นของยาที่จุดยอดหลังจากรับประทานยาขณะท้องว่างเท่ากับ 6.33 ± 0.48 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และหลังจากรับประทานยาพร้อมอาหารเท่ากับ 7.07 ± 1.34 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เวลาที่มีความเข้มข้นของยาที่จุดยอดหลังจากรับประทานยาขณะท้องว่างเท่ากับ 0.89 ± 0.05 ชั่วโมง และหลังจากรับประทานยาพร้อมอาหารเท่ากับ 0.96 ± 0.10 ชั่วโมง พื้นที่ภายใต้เส้นโค้งความเข้มข้นของยาในเลือดและเวลาหลังจากรับประทานยาขณะท้องว่างเท่ากับ 10.59 ± 0.89 ชั่วโมง ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และหลังจากรับประทานยาพร้อมอาหารเท่ากับ 11.46 ± 1.31 ชั่วโมง ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และค่าร้อยละของยาที่ขับถ่ายทางปัสสาวะหลังจากรับประทานยาขณะท้องว่างเท่ากับ 58.22 ± 6.68 และหลังจากรับประทานยาพร้อมอาหารเท่ากับ 57.32 ± 8.09 ค่าเหล่านี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และจากการเปรียบเทียบ พบว่า ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ที่คำนวณได้จากการใช้ข้อมูลตัวอย่างเลือด และข้อมูลตัวอย่างปัสสาวะ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาแอมพิซิลลิน และยาแอมพิซิลลิน สามารถทำได้โดยการเก็บปัสสาวะแทนการเจาะเลือดได้

of ampicillin obtained after the administration of either one of the two drugs were not significantly different. The study of dose-drug concentration relationship by giving two progressive doses of ampicillin 250 and 500 mg and bacampicillin 400 and 800 mg showed a linear increase in the peak serum levels and the AUC_0^∞ with the increased dose. Food neither delayed nor decreased the oral absorption of bacampicillin as evidenced by the insignificant differences in the peak serum levels (6.33 ± 0.48 mcg/ml, 7.07 ± 1.34 mcg/ml for fasting and non-fasting), the peak time (0.89 ± 0.05 hr, 0.96 ± 0.10 hr for fasting and non-fasting), The AUC_0^∞ (10.59 ± 0.89 hr.mcg/ml, 11.46 ± 1.31 hr.mcg/ml for fasting and non-fasting), and the percentage urinary recovery of ampicillin (58.22 ± 6.68 , 57.32 ± 8.09 for fasting and non-fasting). The pharmacokinetic parameters obtained from urinary excretion data corresponded very well with those obtained from serum data, it is therefore suggested that one can describe the pharmacokinetic appearance of ampicillin and bacampicillin by means of complete urine collection instead of obtaining the serum samples.



I wish to express my sincere gratitude and thanks to my thesis advisor, Professor Dr. Somsak Lolekha, Division of Infectious Disease and Immunology, Department of Pediatrics, Ramathibodi Hospital, for his supervision, guidance and encouragement throughout the course of this study including excellent suggestions and criticism of this manuscript.

My deep appreciation and thanks are also extended to my thesis co-advisor, Assistant Professor Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya for her interest, guidance, invaluable suggestions and encouragement during the course of this study including criticism and reviewing this manuscript.

I desire to express my special gratitude to Associate Professor Porntip Lolekha, Head of General Chemistry Clinic Division, Department of Pathology, Ramathibodi Hospital, for her kind cooperation in biochemical laboratory techniques.

I am also greatly indebted to Miss Dusadee Charoenpipop, Miss Suwapee deancham and Miss Wantha Vasu, staffs of microbiological laboratory of Reserch Center, Ramathibodi Hospital, for their kind assistances and helpful suggestions in laboratory techniques.

My sincere thanks are also due to Miss Nonthima Vardhana-bhuti, graduate student of Mahidol University, and Miss Rachanee Rojwiroj, graduate student of Chulalongkorn University, for

their assistances.

Finally, a grateful acknowledgement is extended to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partly financial support to conduct this project.



Table of contents

	page
Thai Abstract	v
English Abstract	vii
Acknowledgements	ix
Contents	
List of Abbreviations	xv
List of Tables	xvi
List of Figures	xx
Chapter I Introduction	1
Background and Rationale	1
Objectives	11
Materials and Methods	11
Significance of the Study	14
Chapter II Review of Bacampicillin	16
Physicochemical Properties	16
Antibacterial Activities	18
Preclinical Studies	18
Clinical Evaluations	19
Adversed Drug Reactions	22
Tolerance	24
Pharmacokinetics	25
Chapter III Materials and Methods	32
A. Materials	32
Medications	32
Reagents	32

	page
Culture Medium	32
Test Organism	34
B. Methods	34
1. Subjects	34
2. Drug Administration	35
3. Experimental Design	35
4. Sample Collection	37
5. Determination of Ampicillin Concentrations in Serum and Urine Samples ..	38
5.1 Preparation of the Standard	38
5.1.1 Preparation of Diluting Solution	39
5.1.2 Dilution of Standard Solutions	39
5.2 Preparation of Test Organism	40
5.3 Preparation of Assay Medium	41
5.4 Preparation of Plates	41
5.5 Preparation of Samples	41
5.6 Assay Procedure	42
Chapter IV Results	46
1. Physiological Characteristics of the Subjects ..	46
2. The Assay of Ampicillin in Capsules	47
3. Comparison of Pharmacokinetic Parameters of Ampicillin Obtained after Oral Administration of Ampicillin with Those Obtained after Oral Administration of Bacampicillin	47

	page
3.1 Non-compartmental Modeling	
Pharmacokinetic Parameters	47
3.2 Compartmental Modeling Pharma-	
cokinetic parameters	48
4. The Dose-drug concentration Response	63
4.1 Non-compartmental Modeling	
Pharmacokinetic Parameters	63
4.2 Compartmental Modeling Pharma-	
cokinetic Parameters	64
5. Effect of Food on Oral Absorption of	
Bacampicillin	76
5.1 Non-compartmental Modeling	
Pharmacokinetic parameters	76
5.2 Compartmental Modeling Pharma-	
cokinetic Parameters	76
6. Comparison of the Pharmacokinetic Parameters	
Obtained from Serum Concentration Profiles with	
Those Obtained from Urinary Excretion Data	86
Chapter V Discussion	89
1. Comparison of Some Bioavailability Parameters	
and Pharmacokinetic Parameters Obtained from	
This Study with Those Previously Reported	89
1.1 Bioavailability Parameters	89
1.2 Pharmacokinetic Parameters	92
2. Comparison of Ampicillin Serum Concentration	
Profiles and Pharmacokinetic Parameters	
Obtained after Oral Administration of Ampicillin	
250 and 500 mg and Bacampicillin 400 mg .	94

	page
3. Dose-Drug Concentration Response	97
4. Effect of Food on Oral Absorption of Bacampicillin	98
5. Comparison of Some Pharmacokinetic Parameters Obtained from Serum Data with Those Obtained from Urinary Excretion Data	100
Chapter VI Conclusion	103
References	105
Appendix	118
Vita	125

LIST OF ABBREVIATIONS

AUC_0^{∞}	=	area under the serum concentration-time curve from time zero to infinity
$^{\circ}C$	=	degree celcius
Cl_T	=	total clearance
g	=	gram
hr	=	hour
i.p.	=	intraperitoneal
i.v.	=	intravenous
K_a	=	absorption rate constant
K_e	=	overall elimination rate constant
k_e	=	urinary excretion rate constant
Kg	=	kilogram
lit.	=	litre
M	=	molar
m^2	=	metre square
mcg	=	microgram
MIC	=	minimal inhibitory concentration
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mm.	=	millimetre
m.p.	=	melting point
nm.	=	nanometer
q.i.d	=	four times a day
s.c.	=	subcutaneous
t.i.d	=	three times a day
V_d	=	apparent volume of distribution
yr	=	year

Na ⁺	=	sodium ion
Ka ⁺	=	potassium ion
Cl ⁻	=	chloride ion
CO ₂	=	carbondioxide
A.P.	=	alkaline phosphatase
LDH	=	lactic dehydrogenase
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	=	serum glutamic pyruvic transaminase
CPK	=	creatine phosphokinase
T.P.	=	total protein
ALB	=	albumin
Ca ⁺⁺	=	calcium ion
In. P.	=	inorganic phosphate
Glu OX	=	glucose oxidase
BUN	=	blood urea nitrogen
CREA	=	creatinine
U.A.	=	uric acid
Trig	=	triglycerides

LIST OF TABLES

Table		page
1	Treatment schedule	37
2	Physiological Characteristics of the Subjects	46
3	Serum Concentrations of ampicillin after oral administration of bacampicillin 400 mg, fasted condition in 14 subjects	51
4	Serum concentrations of ampicillin after oral administration of ampicillin 250 mg, fasted condition in 14 subjects	52
5	Serum concentrations of ampicillin after oral administration of ampicillin 500 mg, fasted condition in 14 subjects	53
6	Cumulative urinary excretion of ampicillin at the end of 8 hours after single oral administration of ampicillin 250 mg, ampicillin 500 mg and bacampicillin 400 mg; fasted condition in 14 subjects expressed as the percentage of the dose ..	58
7	Non-modeling pharmacokinetic parameters after oral administration of ampicillin 250 mg; ampicillin 500 mg and bacampicillin 400 mg; fasted condition in 14 subjects	60

Table

8	Serum Pharmacokinetic data of ampicillin (Mean \pm SEM) after oral administration of ampicillin 250 mg, ampicillin 500 mg and bacampicillin 400 mg; fasted condition in 14 subjects	61
9	Pharmacokinetic parameters calculated from urinary excretion data (Mean \pm SEM) after oral adminis- tration of ampicillin 250 and 500 mg and bacampi- cillin 400 mg in 14 fasting subjects	62
10	Serum concentrations of ampicillin after oral administration of bacampicillin 800 mg in 7 fasting subjects	67
11	Cumulative urinary excretion of ampicillin at the end of 8 hours after oral administration of bacampicillin 400 mg and bacampicillin 800 mg; fasted condition in 7 subjects expressed as the percentage of dose	70
12	Non-modeling pharmacokinetic parameters after oral administration of bacampicillin 400 mg and bacampicillin 800 mg; fasted condition in 7 subjects	72
13	Dose-bioavailability response of two progressive doses of ampicillin 250, 500 mg in 14 subjects and bacampicillin 400, 800 mg in 7 subjects	73

Table

14	Serum pharmacokinetic data of ampicillin (Mean \pm SEM) after oral administration of bacampicillin 400 mg and bacampicillin 800 mg; fasted condition in 7 subjects	74
15	Pharmacokinetic parameters calculated from urinary excretion data (Mean \pm SEM) after oral administration of bacampicillin 400 and 800 mg in 7 fasting subjects	75
16	Serum concentrations of ampicillin after oral administration of bacampicillin 400 mg with meal in 7 subjects	78
17	Cumulative urinary excretion of ampicillin at the end of 8 hours after single oral adminis- tration of bacampicillin 400 mg fasted and non-fasted condition in 7 subjects expressed as the percentage of dose	81
18	Non-modeling pharmacokinetic parameters after oral administration of bacampicillin 400 mg fasted and non-fasted condition in 7 subjects	83
19	Serum pharmacokinetic data of ampicillin (Mean \pm SEM) after oral administration of bacampicillin 400 mg fasted and non-fasted condition in 7 subjects	84

Table

20	Pharmacokinetic parameters calculated from urinary excretion data (Mean \pm SEM) after oral administration of bacampicillin 400 mg in fasting and non-fasting states in 7 subjects	85
21	Statistical comparison of some pharmacokinetic parameters obtained from serum data with those obtained from urinary excretion data	87
22	Stripping Biexponentials from Set of the Mean Ampicillin Serum Concentrations of 14 Subjects after Oral Administration of Bacampicillin 400 mg, in fasting state	121
23	Stripping Three Exponentials from Set of the Mean Ampicillin Serum Concentrations of 14 Subjects after Oral Administration of Bacampicillin 400 mg in fasting state	123

LISTS OF FIGURES

Figure	page
1	3
Structural formulae of benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin, 6-aminopenicillanic acid and penicilloic acid	
2	5
Structure of ampicillin and amoxycillin	
3	7
Structures of some ampicillin derivatives compared with ampicillin	
4	16
Structure of bacampicillin hydrochloride	
5	17
Enzymatic hydrolysis of bacampicillin	
6	54
Mean serum levels of ampicillin following oral administration of bacampicillin 400 mg in 14 fasting subjects	
7	55
Mean ampicillin serum concentrations (\pm SEM) after oral administration of ampicillin 250 mg in 14 fasting subjects	
8	56
Mean ampicillin serum concentrations (\pm SEM) after oral administration of ampicillin 500 mg in 14 fasting subjects	
9	57
Mean ampicillin serum concentrations after oral administration of bacampicillin 400 mg, ampicillin 250 mg and 500 mg in 14 fasting subjects	

Figure

10 Cumulative urinary excretion of ampicillin following oral administration of bacampicillin 400 mg, ampicillin 250 mg and 500 mg in 14 fasting subjects 59

11 Mean ampicillin concentration profiles following oral administration of ampicillin 250 mg and 500 mg in 14 fasting subjects 66

12 Mean ampicillin serum concentrations (\pm SEM) after oral administration of bacampicillin 800 mg in 7 fasting subjects 68

13 Mean ampicillin concentration profiles following oral administration of bacampicillin 400 mg and 800 mg in 7 fasting subjects 69

14 Cumulative urinary excretion of ampicillin after oral administration of bacampicillin 400 mg and 800 mg in 7 subjects 71

15 Mean ampicillin serum concentrations (\pm SEM) after oral administration of bacampicillin 400 mg with meal in 7 subjects 79

16 Mean ampicillin serum concentrations after oral administration of bacampicillin 400 mg in fasting and non-fasting states in 7 subjects 80

Figure

17	Cumulative urinary excretion of ampicillin after oral administration of bacampicillin 400 mg in fasting and non-fasting states in 7 subjects	82
----	---	----