

Thesis Title Comparative Studies of Quality and Bioavailability of Methotrexate in Thai Patients with Rheumatoid Arthritis

Author Mr. Prathan Somrith

M. Sc. Pharmacology

Examining Committee :

Assistant Prof. Dr. Maleeya Manorot Chairman

Dr. Noppamas Rojanasthien Member

Associate Prof. Dr. Woravit Louthrenoo Member

Abstract

Methotrexate (MTX) is a slow-acting antirheumatic agent useful for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). To evaluate the quality and bioavailability of the two generic MTX oral preparations marketed in Thailand (*Emtrexate[®], Pharmachemie Company, Holland and Remedica Methotrexate[®], Remedica, Cyprus as the test products*), the dissolution and bioequivalence testing of the two brands were conducted in comparison to the innovator (*Methotrexate Lederle[®], Lederle, USA as the reference*). The mean percentages dissolved at 45 minutes of 2.5 mg MTX Lederle[®], Emtrexate[®] and

MTX Remedica® tablet preparations were 119, 116, and 119 percent, respectively. The result demonstrated that the dissolution of the three brands were accomplished with the requirement of the USP acceptance criteria. The bioequivalence testing were therefore carried out in 10 patients with rheumatoid arthritis who received MTX chronically. A single 7.5 mg oral dose of each preparation was given to the subjects in a randomized balanced three-period crossover design with a 1 week washout period. Blood samples were collected before and at 15, 30 min, 1, 1.5, 2, 4, 6 and 8 hours after drug administration. Serum MTX concentrations were determined by using Fluorescence Polarization Immunoassay (Abbott TDx®). Individual concentration-time profiles were depicted and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental pharmacokinetic method [TOPFIT, a pharmacokinetic data analysis program]. Statistical analysis comparing the parameters between the tests and reference preparations was performed by three-way ANOVA, Wilcoxon's and Schuirmann's method and presented as the confidence intervals on the ratio of $\frac{\text{Test}}{\text{Reference}}$. No significant differences in area under the serum concentration -time curves (AUC), maximal MTX concentrations (C_{\max}) and time to the C_{\max} (T_{\max}) were observed between the test and reference

preparations. The mean and parametric 90% confidence intervals (90% CI) of the ratio $\frac{\text{Test}}{\text{Reference}}$ of the C_{\max} , AUC_{0-8} and $AUC_{0-\infty}$ were 0.93 (0.87-1.0), 0.9 (0.82-0.98), 0.88 (0.79-0.99) and 0.97 (0.93-1.02), 0.95 (0.9-0.99), 0.94 (0.86-1.02) for $\frac{\text{Emtrexate}}{\text{MTXLederle}}$ and $\frac{\text{MTX Remedica}}{\text{MTXLederle}}$, respectively. These values were well within the acceptable bioequivalence range of 0.8-1.25 proposed by the Food and Drug Administration (US.FDA). The parametric point estimate and 90 % CI of T_{\max} difference between Emtrexate® - MTX Lederle® and MTX Remedica ® - MTX Lederle® were -0.05 (-0.25-0.15) hour and -0.1 (-0.31-0.11) hour, respectively. These values were also overlapped the stipulated bioequivalence range of the T_{\max} differences (± 20 % of the T_{\max} of the reference formulation) of ± 0.25 hour. Thus, the test products (Emtrexate® and MTX Remedica®) were considered bioequivalence to the reference (MTX Lederle®) regarding the rate of absorption (C_{\max} and T_{\max}) and the extent of absorption (C_{\max} and AUC).

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพและไบโออะไเวลาบิลิตีของเตรียม เมโทเทรกเซทในผู้ป่วยคนไทยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	
ชื่อผู้เขียน	นาย ประธาน สมฤทธิ์	
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต	สาขาวิชาเภสัชวิทยา	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์		
	ผศ. พญ. มาลียา มโนรอด	ประธานกรรมการ
	อาจารย์ พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	กรรมการ
	รองศาสตราจารย์ นพ. วรวิทย์ เล่าห์เรณู	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณภาพและไบโออะไเวลาบิลิตีของยาเมโทเทรกเซทซึ่ง
เป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยจะทำการศึกษายาเมโทเทรกเซทชนิด
รับประทานขนาด 2.5 มิลลิกรัมที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (เอมเทรกเซท, บริษัทฟาร์มาเคมี
จำกัด, เมโทเทรกเซท เรเมดิกา; บริษัท เรเมดิกาจำกัด) เปรียบเทียบกับยาดั้รับประทาน
(เมโทเทรกเซท เลเดอเร, บริษัท เลเดอเร จำกัด) การศึกษาส่วนแรกเป็นการทดสอบคุณภาพ
การละลายของตัวยาเมโทเทรกเซทโดยใช้วิธีการตามเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษา

พบว่ายาเมโทเทรกเซท ชนิดเม็ดของบริษัททั้ง 3 บริษัทมีปริมาณตัวยาสำคัญ เข้ามาตรฐานที่กำหนดไว้ในเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา โดยมีค่าเฉลี่ยคิดเป็นร้อยละของการละลายตัวยามาเมโทเทรกเซท ที่ 45 นาที ของยาเตรียม เมโทเทรกเซท เลเดอเร (บริษัท เลเดอเร จำกัด), เอมเทรกเซท (บริษัทฟาร์มาเคมี จำกัด) และ เมโทเทรกเซท เรเมดิกา (บริษัท เรเมดิกา จำกัด) เป็นร้อยละ 119, 116 และ 119 ตามลำดับ ส่วนการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลของยาเมโทเทรกเซท ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ชาวไทยจำนวน 10 คน ผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการสุ่มไขว้ เพื่อที่จะได้รับยาเมโทเทรกเซทในขนาด 7.5 มิลลิกรัม จากทั้งสามบริษัทโดยการรับประทาน โดยผู้ศึกษาและผู้ป่วยจะไม่ทราบชนิดของยาที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละครั้ง การศึกษาแต่ละครั้งจะมีระยะห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บก่อนที่ผู้ป่วยได้รับยาและที่เวลา 15, 30 นาที, 1, 1.5, 2, 4, 6, และ 8 ชั่วโมงหลังได้รับยาและจะถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำ - 20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะถูกนำไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาเมโทเทรกเซท ด้วยวิธีฟลูออเรสเซนซ์ อิมมูโนเอสเส ความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆของผู้ป่วยแต่ละคนจะถูกนำมาประเมินหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยอาศัยการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองไม่ใช้ห้อง ผลการศึกษาพบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโทเทรกเซททั้ง 3 ตำรับในผู้ป่วยชาวไทยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด มีค่าเฉลี่ยและช่วงระยะความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของอัตราส่วนระหว่าง เอมเทรกเซท / เมโทเทรกเซท เลเดอเร และ เมโทเทรกเซท เรเมดิกา / เมโทเทรกเซท เลเดอเร มีค่าเท่ากับ 0.93 (0.87-1.0) และ 0.97 (0.93 -1.02) ตามลำดับ ส่วนไบโอเอะไวลาบิลิตีของยา หรือ

พื้นที่ใต้กราฟ ที่เวลา 0-8 ชั่วโมง และ พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-อสงไขย มีค่าเฉลี่ยและช่วง
 ระยะเวลาเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของอัตราส่วนระหว่าง เอมเทรกเซท / เมโธเทรกเซท เลเดอเร
 และ เมโธเทรกเซท เรเมดิกา / เมโธเทรกเซท เลเดอเร เท่ากับ 0.9 (0.82-0.98), 0.88 (0.79-
 0.99) และ 0.95 (0.9-0.99), 0.94 (0.86-1.02) ตามลำดับ ค่าต่างๆเหล่านี้อยู่ในช่วงของ
 ชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ 0.8-1.25 ซึ่งกำหนดโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา
 ค่าเฉลี่ยและช่วงระยะเวลาเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของความแตกต่างของเวลาที่ระดับยาสูงสุดใน
 เลือด [เอมเทรกเซท- เมโธเทรกเซท เลเดอเร] และ [เมโธเทรกเซท เรเมดิกา - เมโธเทรกเซท
 เลเดอเร] มีค่าเท่ากับ -0.05 (-0.25 - 0.15) ชั่วโมง และ -0.1 (-0.31 - 0.11) ชั่วโมง
 ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ ± 0.25 ชั่วโมง (\pm ร้อยละ 20 ของเวลาที่
 ระดับยาสูงสุดในเลือดของยาต้นตำรับ) จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ายาเตรียมเมโธเทรกเซ
 ทจากทั้งสามบริษัทนี้มีชีวสมมูลกันในด้านปริมาณการดูดซึมยาและในด้านอัตราการดูดซึมของยา