

Thesis Title Comparative Study of the Bioavailability and Stability of a Generic Preparation of Ceftriaxone and the Innovator Preparation in Healthy Volunteers .

Author Miss Jeeranut Sawattep

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee :

Assistant Prof. Dr. Chaichan Sangdee Chairman

Dr. Wittaya Tonsuwonnont Member

Dr. Sukanya Kanthawatana Member

Dr. Maleeya Manorot Member

Dr. Werawan Ruangyuttikarn Member

Abstract

The objective of this study was to evaluate the quality of a generic intramuscular preparation of ceftriaxone and the innovator preparation. The first part of this study involved the stability of the drugs when kept in different temperatures, as dry powder form and after reconstitution. The second part involved the pharmacokinetics and bioavailability of each dosage forms of these two different products for intramuscular administration in healthy Thai volunteers. The

stability of ceftriaxone as dry powder form of both ROCEPHIN and CEF-3 appeared to be quite stable at least up to 90 days at room (26-30°C), refrigerated (0-4°C) and freezing (-11°C) temperatures. However, after reconstitution with 1% lidocaine solution, the amount of ceftriaxone in both preparations decreased significantly when kept at room temperature on day 4 and afterwards, but not on day 1. The stability of both preparations after reconstitution was satisfactory at 0 and -11°C throughout 90 days. The pharmacokinetic study of ROCEPHIN and CEF-3 after single intramuscular administration was performed in twenty healthy Thai volunteers. The study was a double blind, two-period crossover design. Each subject was randomized to receive a single intramuscular preparation of either 250 or 1,000 mg dosage of ROCEPHIN and CEF-3 preparations. The time interval between each study day was at least 1 week. Blood samples were collected before and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8 and 24 hr after the drug administration. The urine samples were collected at intervals; during 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 and 12-24 hr after the drug administration. Plasma and urine concentrations of ceftriaxone were determined by high performance liquid chromatography(HPLC). The ceftriaxone concentration-time curves after single dose of each ceftriaxone preparations were constructed and used to determine the pharmacokinetic parameters. One compartment model with first order input and output, and no lag time for drug given by an intramuscular route, was used in this study. There was no statistical difference in the pharmacokinetic parameters between ROCEPHIN and CEF-3 except for the C_{max} and V_d after the 250 mg dosage. The C_{max} was slightly higher for the CEF-3 treatment comparing to the ROCEPHIN treatment

(34.3 ± 4.8 vs 31.2 ± 6.4 ug/mL, $p=0.01$) with lower V_d values (6.4 ± 2.3 vs 7.4 ± 3.1 L, $p=0.048$), but the magnitude of difference was quite small and unlikely to have clinical significance. Since there was no significant difference in the pharmacokinetic values when the two different preparations were administered except for the C_{max} and V_d values with the 250 mg dosage, the values for the same dosage of ROCEPHIN and CEF-3 were then combined, and compared between the two different dosages. The ratios of the C_{max} and AUC_{0-24} values observed after the 1,000 and the 250 mg dosages were approximately 3.5:1 and 3.1:1, respectively. These observations could be explained by the saturable plasma protein binding and the non-linear pharmacokinetic characteristics of ceftriaxone when large dose was administered. The apparent longer T_{max} and lower K_a observed with the higher dose was likely to be due to saturable capacity for the absorption of ceftriaxone from the site of the intramuscular administration. The apparent shorter plasma elimination $t_{1/2}$, higher CL_p and higher CL_r might be due to its distinctly non-linear concentration dependent protein binding, resulting in a disproportional increase in free (unbound) plasma concentrations. Urinary excretion of ceftriaxone expressed as percent of dose recovered unchanged in the urine over time was not different between the two different dosages, neither was the total cumulative urinary excretion over 24 hr. The mean CL_r with reference to total ceftriaxone did not increase with dose and was not different between the two dosages, but appeared to decrease with time after the dose. The renal excretion rate of ceftriaxone was observed to be directly proportional to the plasma concentrations with the correlation coefficient of 0.917 ($n=100$). The F_{rel} of CEF-3, both 250 mg

(1.04 ± 0.22 , n=9) and 1,000 mg (1.0 ± 0.15 , n=11) preparations for intramuscular administration observed in this study indicated the bioequivalence of this generic CEF-3 and the innovator ROCEPHIN preparations. This information would certainly be useful for practitioner considering a generic substitution of an intramuscular preparation of ceftriaxone, particularly when the cost-effectiveness is concerned.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบใบโออะไเวลาบิลิตีและความคงตัวของยานีดเซฟไทรแอกโซนจากบริษัทต้นตำรับกับบริษัทอื่นในอาสาสมัครสุขภาพดี

ชื่อผู้เขียน นางสาว จีรานุช สวัสดิ์เทพ

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชัยชาญ แสงดี	ประธานกรรมการ
อาจารย์ ดร.นพ. วิทยา ตันสุวรรณนนท์	กรรมการ
อาจารย์ ดร. พญ. สุกัญญา คັນธาว์วัฒน์	กรรมการ
อาจารย์ พญ. มาลียา มโนรณ	กรรมการ
อาจารย์ ดร. วีรวรรณ เรืองยุทธิการณ์	กรรมการ

บทคัดย่อ

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อจะประเมินคุณภาพของยาเซฟไทรแอกโซนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่ผลิตโดยบริษัทภายในประเทศโดยเปรียบเทียบกับยาที่ผลิตโดยบริษัทต้นตำรับ ซึ่งการศึกษาในส่วนแรกเกี่ยวข้องกับการศึกษาถึงความคงตัวของยาในสภาพผงและหลังจากผสมด้วยตัวทำละลายที่อุณหภูมิต่างๆกัน และส่วนที่สองเกี่ยวข้องกับการศึกษาเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์และใบโออะไเวลาบิลิตีของยาทั้งสองบริษัทในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทย จากการศึกษาความคงตัวของยาเซฟไทรแอกโซนของยาที่ผลิตจากบริษัทต้นตำรับ (โรเซฟิน) และยาที่ผลิตจากบริษัทภายในประเทศ (เซฟ-ทรี)

ในสภาพพบพบว่า ยามีความคงตัวดีตลอด 90 วันเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องซึ่งมีอุณหภูมิเฉลี่ยประมาณ 26-30 องศาเซลเซียส ในตู้เย็นซึ่งมีอุณหภูมิเฉลี่ยประมาณ 0-4 องศาเซลเซียส และในช่องแข็งซึ่งมีอุณหภูมิเฉลี่ยประมาณ -11 องศาเซลเซียส อย่างไรก็ตามสภาพความคงตัวของยาภายหลังที่ยาถูกละลายด้วยตัวทำละลาย 1 % ลิโดเคนจะขึ้นกับอุณหภูมิที่เก็บรักษา โดยพบว่าเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องปริมาณของยาเซฟไทรแอกโซนของยาเตรียมที่ผลิตจากทั้งสองบริษัทลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วันที่สี่เป็นต้นไปแต่ไม่พบในวันที่หนึ่ง ยาในสภาพของสารละลายจะมีความคงตัวที่ 0-4 และ -11 องศาเซลเซียส ตลอดระยะเวลา 90 วันที่ทำการศึกษา การศึกษาในส่วนที่สองเป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาโรเซฟินและเซฟ-ทรี เมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อในอาสาสมัครสุขภาพดีคนไทยจำนวน 20 ราย อาสาสมัครจะได้รับการสุ่มเพื่อได้รับยาที่ผลิตจากทั้งสองบริษัทในขนาด 250 หรือ 1,000 มิลลิกรัม ซึ่งการศึกษานี้ทั้งแพทย์ผู้ให้ยา ผู้ที่ทำการวัดระดับยา และอาสาสมัครจะไม่ทราบชนิดและขนาดของยาที่อาสาสมัครได้รับแต่ละครั้งและการศึกษาแต่ละครั้งจะมีระยะห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บก่อนที่อาสาสมัครได้รับยา และที่เวลา 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8 และ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยานอกจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการเก็บตัวอย่างปัสสาวะก่อนได้รับยา และที่ช่วงเวลาระหว่าง 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 และ 12-24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา ตัวอย่างของเลือดและปัสสาวะนี้จะถูกนำไปตรวจวัดค่าความเข้มข้นของยาเซฟไทรแอกโซนด้วยวิธีการของโครมาโตกราฟฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง การประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์จะได้จากการเขียนกราฟระหว่างค่าความเข้มข้นของยาเซฟไทรแอกโซนที่เวลาต่างๆกันโดยอาศัยการวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองห้องเดียวและการขจัดยาแปรผันโดยตรงกับระดับยาในพลาสมา ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างของค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟไทรแอกโซนในอาสาสมัครที่ได้รับยาโรเซฟินและเซฟ-ทรียกเว้นค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา

ในพลาสมาและค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเมื่ออาสาสมัครได้รับยาในขนาด 250 มิลลิกรัม โดยที่พบว่าค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาเป็น 34.3 ± 4.8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อได้รับยาเซฟ-ทรี และ 31.2 ± 6.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อได้รับยาโรเซฟิน ส่วนปริมาตรการกระจายตัวของยามีค่า 6.4 ± 2.3 ลิตรเมื่อได้รับยาเซฟ-ทรีและ 7.4 ± 3.1 ลิตรเมื่อได้รับยาโรเซฟิน อย่างไรก็ตามแม้ว่าค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาจะมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ขนาดของความแตกต่างที่พบนั้นน้อยมากจึงไม่น่าจะมีความสำคัญหรือมีผลในทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟ-ทรีแอกโซนโดยการให้ยาในขนาด 250 และ 1,000 มิลลิกรัม พบว่า อัตราส่วนของค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาและค่าพื้นที่ใต้กราฟที่คำนวณได้ระหว่างยาเซฟ-ทรีแอกโซนขนาด 1,000 มิลลิกรัม และ 250 มิลลิกรัม จะเป็น 3.52 : 1 และ 3.1 : 1 ตามลำดับ ซึ่งอาจอธิบายได้จากลักษณะของการจับของยาเซฟ-ทรีแอกโซนกับโปรตีนในพลาสมาซึ่งสามารถเกิดการอิ่มตัวได้ ทำให้ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่จับกับโปรตีนจะไม่แปรผันเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อให้ยาขนาด 1,000 มิลลิกรัมใช้เวลานานขึ้นกว่าที่ระดับยาจะมีความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาผลที่ได้นี้สอดคล้องกับค่าคงที่ของการดูดซึมที่น้อยลงเมื่อเทียบกับค่าที่ได้หลังจากได้รับยาในขนาด 250 มิลลิกรัม ส่วนค่าการขจัดยาในพลาสมาพบว่ามีค่ามากกว่าซึ่งสอดคล้องกับค่าครึ่งชีวิตที่ลดลงโดยอาจอธิบายได้จากการที่มีการอิ่มตัวของ การจับของยากับโปรตีน ทำให้มียาในรูปอิสระมากขึ้นและจะถูกขจัดออกจากร่างกายได้เร็วขึ้น ค่าครึ่งชีวิตจึงสั้นลง อย่างไรก็ตามไม่พบว่ขนาดของยาที่อาสาสมัครได้รับนั้นมีผลต่อปริมาณยาที่ถูกขจัดออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิมและการขจัดยาทางไตในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงที่ทำการศึกษามือคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของยาที่ได้รับ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการขจัดยาทางไตแปรผันโดยตรงกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่าไอโออะโวลาบิลิตีของยาเซฟ-ทรีขนาด 250 และ 1,000 มิลลิกรัมชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

เมื่อเปรียบเทียบกับยาโรเซฟิน มีค่า 1.04 ± 0.22 (อาสาสมัคร 9 ราย) และ 1.0 ± 0.15 (อาสาสมัคร 11 ราย) ตามลำดับ ซึ่งผลที่ได้นี้บ่งชี้ว่ายาเซฟไทรแอกโซนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่ผลิตจากทั้งสองบริษัทมีค่าของไบโอเอะไวลาบิลิตีเท่าเทียมกัน ผลการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ที่มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการรักษาผู้ป่วยในการที่จะพิจารณาเลือกใช้ยาเซฟไทรแอกโซนชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อที่มีคุณภาพดีใกล้เคียงกับยาต้นตำรับและมีราคาต่ำกว่าซึ่งเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยต่อไป