

Thesis Title	Comparative Pharmacokinetics of the Recombinant Human Erythropoietin: Epokine [®] , Eprex [®] , and Recormon [®] After Subcutaneous Administration in Healthy Thai Male Volunteers
Author	Miss Rapheephorn Khatsri
Degree	Master of Science (Pharmacology)
Thesis Advisory Committee:	
	Assoc.Prof. Noppamas Rojanasthien, M.D. Chairperson
	Nutthiya Hanprasertpong, M.D. Member
	Dr. Puongtip Kunanusorn Member
	Dr. Suwiwek Lipigorngoson Member
	Prof. Dusit Lumlertkul, M.D. Member

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the pharmacokinetics of three formulations of 4,000 IU recombinant human erythropoietin; epoetin alpha (Eprex[®]), a biosimilar epoetin alpha (Epokine[®]) and epoetin beta (Recormon[®]) after a single dose subcutaneous administration according to a randomized three-period crossover design to twelve healthy Thai male volunteers. The washout period between each treatment was 3 weeks. Serial blood samples were collected over a period of 96 h and the plasma erythropoietin concentrations were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The pharmacokinetic parameters were analyzed by non-compartmental analysis and the analysis of variance (ANOVA) as well as 90% CI

were calculated for the differences of logarithmically transformed data for the AUC and C_{max} and untransformed T_{max} . The result showed that the mean baseline erythropoietin concentrations (6.5 mIU/mL, range 3.5-11.4 mIU/mL at 9:00 AM) of the three preparations were not significantly different. After subcutaneous administrations, the absorption rate of Epokine[®] was slightly faster than those of Eprex[®] with the median T_{max} of 8 h and 10 h, respectively. The absorption rate of Recormon[®] was the slowest with the median T_{max} of 12 h. The mean elimination half-lives and the average mean residence time (MRT) for Epokine[®] (34.9 h and 52.6 h) was similar to Eprex[®] (33.3 h and 51.6 h) and were slightly faster than Recormon[®] (38.4 h, and 60.5 h). The clearance (mL/h/kg) and volume of distribution (Vd/F, L/kg) were 19.4, 23.1, 26.8 and 0.96, 1.1, 1.45, respectively for Epokine[®], Eprex[®] and Recormon[®]. The mean C_{max} (mIU/mL) of Epokine[®] (79.75) was the highest, while, the second was Eprex[®] (61.46) and the lowest value was those for Recormon[®] (47.85), corresponding to the mean ratios (90%CI) of Epokine[®]/Eprex[®], Epokine[®]/Recormon[®] and Eprex[®]/Recormon[®] of 1.29 (1.10-1.50), 1.64 (1.37-1.96) and 1.28 (1.12-1.46), respectively. The mean ratios (90%CI) of $AUC_{0-\infty}$ for Epokine[®]/Eprex[®] and Eprex[®]/Recormon[®] were 1.18 (1.13-1.24) and 1.16 (1.08-1.23), respectively, while, the value for Epokine[®]/Recormon[®] was 1.37 (1.29-1.45).

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบของยาริคอมบิแนนท์ฮิวแมนอิริโทรพอยอิทิน Epokine [®] , Eprex [®] , และ Recormon [®] หลังจากรับเข้าได้ผิวหนัง ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี	
ผู้เขียน	นางสาวระพีพร จัตติศรี	
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ. พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
	พญ. ณัฐยา หาญประเสริฐพงษ์	กรรมการ
	ดร. พวงทิพย์ คุณานุสรณ์	กรรมการ
	ดร. สุวิเวก ลิปิกร โกศล	กรรมการ
	ศ. นพ. ดุสิต ลำเลิศกุล	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของริคอมบิแนนท์ฮิวแมนอิริโทรพอยอิทินชนิดแอลฟา [Epokine[®] (อีโพไคน์[®]) และ Eprex[®] (อีเพรก[®])] และเบต้า [Recormon[®] (รีคอร์มอน[®])] ในขนาด 4,000 ยูนิตโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี 12 คน โดยศึกษาแบบสุ่มไขว้ 3 ครั้ง เว้นระยะห่างกันการให้ยาแต่ละครั้งนาน 3 สัปดาห์ ทำการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนฉีดยาและหลังจากฉีดยาเป็นระยะๆ จนครบ 96 ชั่วโมง นำพลาสมาไปตรวจวัดความเข้มข้นของอิริโทรพอยอิทินด้วยวิธี ELISA และวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แบบจำลองไม่ใช่ห้อง การวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบความแตกต่างของพื้นที่ใต้กราฟและค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่แปลงเป็นค่าล็อก และความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ระหว่างริคอมบิแนนท์ฮิวแมนอิริโทรพอยอิทินแต่ละชนิดโดยวิธีอะโนวา ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับอิริโทรพอยอิทินในพลาสมาที่เวลา 9 โมงเช้าก่อนให้ยาแต่ละ

คำรับมีค่าไม่แตกต่างกันและมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.5 มิลลิวินิตต่อมิลลิลิตร (พิสัย 3.5-11.4 มิลลิวินิตต่อมิลลิลิตร) ค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับยาสูงสุด แสดงถึงอัตราการการดูดซึมยาจากตำแหน่งฉีดได้ผิวหนังของ อีโพลีน® มีค่าเท่ากับ 8 ชั่วโมง (พิสัย 8-12 ชั่วโมง) เร็วกว่าอีเพรก® ซึ่งมีค่าเท่ากับ 10 ชั่วโมง (พิสัย 8-15 ชั่วโมง) และ ริกอร์มอน® ซึ่งมีอัตราการการดูดซึมยาช้าที่สุดมีค่า 12 ชั่วโมง (พิสัย 8-15 ชั่วโมง) ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตและค่าเฉลี่ยของเวลาคงอยู่ของอีโพลีน® (34.9 ชั่วโมงและ 52.6 ชั่วโมง) และอีเพรก® (33.3 ชั่วโมงและ 51.6 ชั่วโมง) ไม่มีความแตกต่างกันและเร็วกว่าริกอร์มอน® (38.4 ชั่วโมงและ 60.5 ชั่วโมง) เล็กน้อย อัตราการขจัดยาและปริมาตรการกระจายยาของอีโพลีน®, อีเพรก® และ ริกอร์มอน® มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 19.4, 23.1, 26.8 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัมและ 0.96, 1.10, 1.45 ลิตรต่อกิโลกรัมตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดของอิริโทรพอยอิตินของอีโพลีน® (79.75 มิลลิวินิตต่อมิลลิลิตร) มีค่าสูงกว่าอีเพรก® (61.46 มิลลิวินิตต่อมิลลิลิตร) และริกอร์มอน® (47.85 มิลลิวินิตต่อมิลลิลิตร) ซึ่งมีค่าต่ำสุด อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุด (ความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ระหว่างอีโพลีน®ต่ออีเพรก®, อีโพลีน®ต่อริกอร์มอน® และอีเพรก®ต่อริกอร์มอน® เท่ากับ 1.29 (พิสัย 1.10-1.50), 1.64 (พิสัย 1.37-1.96) และ 1.28 (พิสัย 1.12-1.46) ตามลำดับ อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของอีโพลีน®ต่ออีเพรก® และอีเพรก®ต่อริกอร์มอน® (ความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-สงไขย มีค่า 1.18 (พิสัย 1.13-1.24) และ 1.16 (พิสัย 1.08-1.23) ตามลำดับ ในขณะที่อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของ อีโพลีน®ต่อริกอร์มอน® (ความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-สงไขยมีค่า 1.37 (พิสัย 1.29-1.45)