

การศึกษาชีวสมมูลของยาคลอซาปีนชนิดเม็ดในผู้ป่วยจิตเภทไทย

วิจิตรา ทศนียกุล¹, กนกวรรณ กิตติวัฒนากุล², ศิริพร เทียมเก่า¹, จุรีพร คำพันธ์¹, สุดา วรรณประสาท¹, วรรณภา แห้วดี², ประภาวดี พัวไพโรจน์¹, บุญเกิด คงยิ่งยศ¹ และ วงศ์วิวัฒน์ ทศนียกุล⁴

¹ ภาควิชาเภสัชวิทยา และ ³ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ²โรงพยาบาลจิตเวช ขอนแก่นราช-นครินทร์, ⁴ภาควิชาพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Bioequivalence of Clozapine Tablet in Thai Schizophrenic Patients

Wichitra Tassaneeyakul¹, Khanogwan Kittiwattanagul², Siriporn Tiamkao¹, Jureeporn Kampan³, Suda Vannaprasaht¹, Wannapa Haewdee², Prapawadee Puapairoj¹, Bunkerd Kongyingyoes¹ and Wongwivat Tassaneeyakul⁴

¹Department of Pharmacology and ³Pathology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

²Khon Kaen Rajanagarindra Psychiatric Hospital and ⁴Department of Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Thailand.

หลักการและเหตุผล: Clozapine เป็นยารักษาจิตเภทกลุ่ม atypical ซึ่งปัจจุบันนิยมใช้ในคลินิกจิตเวชทั่วโลก ซึ่งปัจจุบันยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมาจากผู้ผลิตหลายบริษัท ดังนั้นเพื่อประกันถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาสามัญที่จำหน่ายในประเทศไทย จึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาเปรียบเทียบชีวสมมูลของยาระหว่างตำรับทดสอบและตำรับอ้างอิง

วัตถุประสงค์การวิจัย: เพื่อศึกษาว่ายาเตรียม clozapine 2 ตำรับคือ Clozapin[®] (บริษัทฟาร์มาสันต์แลบบอราตอรีส์จำกัด ประเทศไทย) และ Clozaril[®] (บริษัทโนวาริตีส์ สหราชอาณาจักร) มีชีวสมมูลกันหรือไม่ เมื่อให้ผู้ป่วยจิตเภทรับประทานในขนาด 100 มก ทุก 12 ชม. ติดต่อกันจนระดับยาอยู่ในสภาวะคงตัว (steady state)

รูปแบบการวิจัย: เป็นการศึกษาแบบสุ่มไขว้สลับ ภายใต้สภาวะไม่ต้องอดอาหารโดยให้ยาติดต่อกันหลายครั้ง ซึ่งโครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ประชากรที่ศึกษา: อาสาสมัครชายไทยที่เป็นผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 18 ราย

วิธีการวิจัย: อาสาสมัครทุกคนได้รับยา Clozapin[®] หรือ Clozaril[®] ในขนาด 100 มก. ทุก 12 ชม. ติดต่อกัน เป็นเวลา

Background: Clozapine is an atypical antipsychotic drug that has been used world wide for the treatment of schizophrenic patients. Several generic formulations of this drug are now available. In order to assure about the efficacy and safety of the generic formulation, it is necessary to compare the bioavailability between the generic and the reference formulations after administration to the patients.

Purpose: To compare the bioavailability of two clozapine formulations, Clozapin[®] (Pharmasant Laboratories Co., Ltd., Thailand) and Clozaril[®] (Novartis Pharmaceuticals, UK) when administered to schizophrenic patients in the dose of 100 mg every 12 hr until the drug reach steady state.

Study design: Multiple dose steady state, randomized crossover study under non-fasting condition. The study was approved by the Ethics Review Board of the Khon Kaen University and the Food and Drug Administration, Ministry of Public Health.

Subject: 18 Male Thai schizophrenic patients

Methods: The subjects received 100 mg of either the Clozapin[®] or Clozaril[®] per oral bid for 7 days. At day 7 of each study phase, the drug levels were reached the steady state. Two hour after meal, the drug was administered and blood samples were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4,

นาน 7 วัน เมื่อระดับยาเข้าสู่ภาวะสถานะคงตัวแล้ว อาสาสมัครจะได้รับยา clozapine 100 มก. หลังอาหารเช้า 2 ชม. เก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำที่แขนเป็นเวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 และ 12 ชม. หลังรับประทานยา ตัวอย่างเลือดนำไปแยกพลาสมาและเก็บไว้ที่ -80°C วิเคราะห์ระดับยา clozapine ในพลาสมาโดยวิธี high performance liquid chromatography จากนั้นคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากระดับยาในเลือดในช่วงเวลาต่างๆ โดยพารามิเตอร์ที่ใช้เพื่อตัดสินความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูลของทั้งสองตำรับ ได้แก่ อัตราส่วนของค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และพื้นที่ใต้เส้นกราฟระหว่างระดับยาในพลาสมา กับเวลาที่เวลา 0 ถึง 12 ชม. (AUC_{0-12})

ผลการวิจัย: อาสาสมัครทุกคนสามารถทนต่อยา clozapine ทั้ง 2 ตำรับได้ดี โดยปราศจากอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงจากยาตลอดการทดลอง ค่า T_{max} terminal half-life และ total plasma clearance ของยาที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้มีค่าใกล้เคียงกับรายงานก่อนหน้านี พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งหมดที่คำนวณได้จากยาทั้ง 2 ตำรับมีค่าใกล้เคียงกัน และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งบ่งชี้ความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูลของยาเตรียมทั้ง 2 ตำรับที่ระดับความเชื่อมั่น 90% โดยมีค่าสัดส่วนของ LnC_{max} อยู่ในพิสัย 0.9453-1.1182 และค่าสัดส่วนของ $LnAUC_{0-12}$ อยู่ในพิสัย 0.9734-1.0889 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานที่ถือว่ามีความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูลตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยากำหนดไว้ (0.80-1.25)

สรุปผล: ผลการวิจัยครั้งนี้แสดงว่า Clozapin[®] ซึ่งเป็นยาสามัญ clozapine เมื่อให้โดยวิธีรับประทานแบบต่อเนื่องในผู้ป่วยจิตเภทไทยมีชีวสมมูลกับ Clozaril[®] ที่เป็นตำรับอ้างอิง

6, 8, 10 and 12 hr. Plasma was separated and stored at -80°C until assay. The plasma concentration of clozapine was determined by high performance liquid chromatography. Pharmacokinetic parameters were calculated from the plasma-concentration time profiles. The bioequivalence between the two formulations was assessed from the peak plasma concentrations (C_{max}) and area under the concentration-time curve (AUC_{0-12}) ratios.

Results: All subjects well tolerated both clozapine formulations. No serious adverse effects were reported. The T_{max} , terminal half-life and the total plasma clearance of clozapine observed in the present study were comparable to those observed in other previous reports. All of the evaluated pharmacokinetic parameters between the Test and Reference formulations were of comparable. The 90% confident interval for the ratio of means for the LnC_{max} (0.9453-1.1182) and $LnAUC_{0-12}$ (0.9734-1.0889) are within the guideline range of bioequivalence (0.80 to 1.25).

Conclusion: The result demonstrated that the Test formulation, Clozapin[®] was bioequivalent to the Reference formulation, Clozaril[®] when orally administered in multiple ñdose to schizophrenic patients.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2550; 22(1): 16-23 • Srinagarind Med J 2007; 22(1): 16-23

บทนำ

Clozapine เป็นยารักษาโรคจิตเวชต้นแบบในกลุ่ม atypical antipsychotics ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีแบบ dibenzodiazepine มีประสิทธิภาพดีสำหรับรักษาผู้ป่วยจิตเภทบางราย โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยารักษาจิตเภทกลุ่มเก่าๆ เช่น chlorpromazine หรือ haloperidol¹ นอกจากนี้ยา clozapine ยังมีข้อดีคือ ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทอื่น เช่น อาการ extrapyramidal syndrome และ tardive dyskinesia น้อยกว่ายากกลุ่มเดิม

Clozapine ออกฤทธิ์รักษาผ่านกลไกการยับยั้งตัวรับของระบบประสาท dopamine ในสมอง โดยมีฤทธิ์จำเพาะเจาะจงต่อระบบประสาท limbic และมีสัดส่วนของการเข้าจับกับตัวรับ serotonin (5-HT_{2A}) ต่อดopamine (D₂) สูงกว่ายารักษาจิตเภทกลุ่มเดิม^{2, 3} นอกจากนี้ยังมีความจำเพาะเจาะจง (affinity) สูงต่อตัวรับ dopamine ชนิด D₁ และ D₄ มากกว่ายารักษาจิตเภทชนิดอื่น

ศรีนครินทร์เวชสาร 2550; 22(1) • Srinagarind Med J 2007; 22(1)

เมื่อให้โดยการรับประทาน clozapine ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร พบระดับยาสูงสุดในเลือดที่ เวลา 1.5-2 ชม. หลังการรับประทาน อย่างไรก็ตามผลในการออกฤทธิ์มักพบสูงสุดหลังจากได้รับยาไปแล้วประมาณ 4 ชม.⁴ ยาประมาณ 95% สามารถจับกับพลาสมาโปรตีนได้ดี ภายหลังจากดูดซึมจากทางเดินอาหารยาประมาณ 50% จะถูกเปลี่ยนรูปก่อนเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดทั่วร่างกาย (pre-systemic metabolism) โดยเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่สำคัญคือ cytochromes P450 ได้เป็นเมแทบอไลต์สำคัญที่ขับออกทางปัสสาวะ ได้แก่ clozapine N-oxide, N-desmethylclozapine และ hydroxylated derivatives โดยที่ N-desmethylclozapine ยังคงมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเล็กน้อย ส่วน clozapine N-oxide และ hydroxylated derivatives ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา^{4,5} ปริมาณยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในรูปเดิมมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ค่าครึ่งชีวิตของยานี้ในร่างกายมีค่านานประมาณ 8-12 ชม.

ผลศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ clozapine ในอาสาสมัครชาวไทยที่มีสุขภาพดี พบว่าหลังจากให้ยา clozapine ในขนาด 100 มก. ครั้งเดียว ค่า C_{max} มีค่า 315.75 ± 81.98 นาโนกรัม/มล. ค่า AUC_{0-24} มีค่า $3,015.05 \pm 608.83$ นาโนกรัม* ชม./มล. ค่า T_{max} และ ค่า half-life มีค่า 2.38 ± 2.22 และ 10.09 ± 2.67 ชม., ตามลำดับ⁶ จากรายงานการวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ ในผู้ป่วยจิตเภทชายไทยที่ใช้ยา clozapine อย่างต่อเนื่องโดยวิธีรับประทานในขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง จนกระทั่งระดับยาถึงสถานะคงตัว พบว่าเวลาที่ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) มีค่า 1.97 ± 0.58 ชม. หลังการรับประทาน โดยมีระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในพลาสมาเท่ากับ 551.26 ± 240.16 นาโนกรัม/มล. และ 185.37 ± 131.79 นาโนกรัม/มล. ตามลำดับ และมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกาย เท่ากับ 6.99 ± 2.33 ชม.⁷

โดยสรุป clozapine จัดเป็นยาจำเป็นทางจิตเวชซึ่งมีประสิทธิผลในการรักษาโรคได้ดี และมีข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ที่ชัดเจน เนื่องจากมีคุณสมบัติเฉพาะตัวดังที่กล่าวมาแล้ว แต่ปัจจุบันในประเทศไทย clozapine ในรูปแบบยาเตรียมที่เป็นเภสัชภัณฑ์นำเข้าจากต่างประเทศมีราคาค่อนข้างแพง ทำให้เป็นภาระด้านค่าใช้จ่ายแก่ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องเนื่องจากสิทธิบัตรที่ให้การคุ้มครองยาต้นแบบได้หมดอายุลง ดังนั้นการผลิตยา clozapine ในรูปแบบยาสามัญ (generic drug) จึงช่วยเพิ่มทางเลือกให้แก่ผู้ป่วยและแพทย์ที่ต้องการใช้ยานี้เพราะยาในรูปแบบยาสามัญมักมีราคาต่ำกว่า อย่างไรก็ตามเพื่อเป็นหลักประกันด้านคุณภาพของยาให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาและผู้ป่วยว่ายา clozapine ชนิดที่เป็นยาใหม่แบบยาสามัญมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคที่ดีเท่าเทียมกับยาต้นแบบ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเปรียบเทียบชีวสมมูลระหว่างยา clozapine ที่ผลิตจากบริษัทยาต้นแบบกับตำรับใหม่ที่ผลิตขึ้น

ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบชีวสมมูลของยา clozapine ที่ผลิตขึ้นโดยบริษัทยาต่างประเทศ (ตำรับอ้างอิง) กับตำรับทดสอบซึ่งเป็นยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทฟาร์มาสันต์แลบบอราตอรีส์จำกัด ประเทศไทย

วิธีการวิจัย

อาสาสมัคร

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากจิตแพทย์ว่าป่วยเป็นโรคจิตเภทเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น ผู้ป่วยทุกคนจะต้องเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจ โดยอาสาสมัครหรือผู้ดูแลที่เกี่ยวข้องจะได้รับการอธิบาย ชี้แจงหลักการและขั้นตอนการวิจัยที่จำเป็น พร้อมลงลายมือชื่อเป็นหลักฐาน (informed consent) อาสาสมัครทุกราย จะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากแพทย์และพยาบาลตลอดช่วงการทดลอง

โครงการวิจัยนี้ได้รับการเห็นชอบและอนุมัติโดยคณะกรรมการจริยธรรมการทดลองในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยขอนแก่น (HE460925) โดยมีเกณฑ์ในการรับเข้า (inclusion) ดังนี้ เพศชาย สัญชาติไทย อายุระหว่าง 18-45 ปี มีค่า body mass index อยู่ในช่วง 18-24 หรือไม่เกิน $\pm 10\%$ ของ ideal body weight และได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นผู้ป่วยจิตเภทที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา clozapine รวมทั้งเคยได้รับยา clozapine มาก่อนเข้าร่วมการวิจัย ไม่มีประวัติแพ้ยา clozapine หรือ แพ้ยาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกันหรือกลุ่มใกล้เคียง (benzodiazepines หรือ atypical antipsychotics) โดยการซักประวัติการเข้ายาและประวัติการเจ็บป่วยในอดีตอย่างละเอียด ไม่มีประวัติ หรือเป็นโรคเกี่ยวข้องกับ โรคตับ โรคไต โรคระบบทางเดินอาหาร โรคระบบหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือระบบเลือด ต้องมีผลการตรวจเลือด และค่าทางเคมีคลินิก อยู่ในเกณฑ์ปกติ รวมทั้งไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี นอกจากนี้แล้วอาสาสมัครต้องไม่เป็นโรคพิษสุราเรื้อรัง หรือ ติดสารเสพติด และควรงดการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อน ระหว่างและหลังการทดลอง ในกรณีที่อาสาสมัครสูบบุหรี่ควรงดหรืออย่างน้อย 1 เดือนก่อน ระหว่างและหลังการทดลองรวมทั้งไม่ได้รับหรือใช้ยาชนิดใดๆ โดยเฉพาะยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochromes P450 หรือยาในกลุ่ม benzodiazepines ก่อนเข้าร่วมการทดลองไม่น้อยกว่า 14 วัน ในระหว่างการทดลอง เว้นแต่ยาที่คณะแพทย์ผู้รักษาและผู้วิจัยเห็นว่าไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ clozapine

อาสาสมัครจะถูกคัดออกจากการเข้าร่วมการวิจัยในกรณีที่ไม่สามารถปฏิบัติตามตัวควบคุมเงื่อนไขของการทดลอง หรือ

ขอเลิกกลางคันไม่ว่าจะด้วยเหตุผลใดๆ หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาระหว่างการทดลองและ/หรือแพทย์ผู้รักษาเห็นสมควรให้ถอนตัว

ในการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยและได้ข้อมูลครบถ้วน 18 คน

ผลิตภัณฑ์ที่ทำการทดสอบ

ตำรับอ้างอิง (Reference Formulation): Clozaril®
(บริษัทโนวารทีส สหราชอาณาจักร) ขนาด 100 มก. (รุ่นที่ผลิต U0431, วันที่ผลิต 06/03, วันหมดอายุ 05/06)

ตำรับทดสอบ (Test Formulation): Clozapin®
(บริษัทฟาร์มาสันต์แลบบอราตอรีส์จำกัด ประเทศไทย) ขนาด 100 มก. (รุ่นที่ผลิต 5/47, วันที่ผลิต 14/7/04, วันหมดอายุ 14/7/06)

โดยตำรับทดสอบที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้บริษัทผู้ผลิตได้สุ่มมาจากรุ่นที่ผลิตไม่ต่ำกว่า 10% ของปริมาณในรุ่นที่คาดว่าจะผลิตจริง และมีปริมาณตัวยาสำคัญของตำรับทดสอบและตำรับอ้างอิงแตกต่างกันไม่เกิน 5% รวมทั้งผ่านการทดสอบความเท่าเทียมทางเภสัชกรรมแล้ว

ชนิดและแบบแผนการทดลอง

การทดลองครั้งนี้เป็นแบบสุ่มไขว้สลับภายใต้สภาวะที่ไม่ต้องอดอาหารโดยให้ยาหลายติดต่อกันหลายครั้ง (multiple dose steady state, two-way crossover bioequivalence study under non-fasting condition) โดยแพทย์จะนัดหมายผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัยให้เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลตลอดช่วงของการทดลอง อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยา clozapine ทั้งสองตำรับในขนาด 100 มก. โดยรับประทานหลังอาหารเช้า (08.00 น.) 1 เม็ด และเย็น (20.00 น.) 1 เม็ด ติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน โดยวิธีสุ่มเลือกลำดับการได้รับยาแต่ละชนิด แล้วสลับใช้ยาอีกชนิดหนึ่งหลังจากได้รับยาชนิดแรก โดยพยาบาลวิชาชีพจะเป็นผู้ดูแลการให้ยารวมทั้งบันทึกข้อมูลของการให้ยาในแต่ละวัน รวมทั้งตรวจวัดสัญญาณชีพ ทุก 12 ชม. โดยจะมีการจัดเตรียมยา และอุปกรณ์ต่างๆ ที่จำเป็นต้องใช้ในกรณีฉุกเฉิน ถ้าหากผู้ป่วยเกิดอาการผิดปกติใดๆ ระหว่างการทดลอง ในวันที่ 4, 5, 6 และวันที่ 11, 12, 13 ของการทดลอง จะเก็บเลือดของอาสาสมัครครั้งละประมาณ 5 มล. ก่อนรับประทานยาในช่วงเช้าเพื่อตรวจเช็คระดับยาว่าอยู่ในช่วงสถานะคงตัว หรือไม่

ในเช้าวันที่ 7 ของการทดลอง อาสาสมัครได้รับอาหารเช้าเวลาประมาณ 06.00 น. หลังจากนั้น 2 ชม. (ประมาณ 08.00 น.) อาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดจากหลอดเลือดดำที่แขนผ่าน IV catheter ก่อนได้รับยา (T = 0, หรือ pre-dose concen-

tration) และจากนั้นทุกคนจะได้รับ clozapine ในขนาด 100 มก. จำนวน 1 เม็ด พร้อมน้ำดื่ม 200 มล. รวมทั้งเก็บเลือด (ผ่าน IV catheter) ที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, และ 12 ชม. ภายหลังรับประทานยาตามลำดับ ในวันที่ 8-14 ของการทดลอง อาสาสมัครจะได้รับการรักษาเหมือนกับในช่วง 7 วันแรก ต่างกันเพียงแค่นิดของยา clozapine ที่จะมีการเปลี่ยนเป็นชนิดที่ผลิตจากอีกบริษัทหนึ่งแทน ตัวอย่างเลือดจะถูกนำไปปั่นแยกเก็บพลาสมา และเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -80°C เพื่อรอการวิเคราะห์ระดับยาต่อไป

อาสาสมัครทุกคนจะได้รับอาหารทุกมื้อซึ่งทางโรงพยาบาลหรือคณะผู้วิจัยจัดเตรียมให้ โดยอาหารตลอดช่วงการทดลองเมื่อได้รับยาทั้ง 2 ชนิดจะมีคุณลักษณะทางโภชนาการใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะในวันที่มีการเก็บตัวอย่างเลือดระหว่างมื้ออาหาร อาสาสมัครสามารถดื่มน้ำหรือมีกิจกรรมได้ตามปกติ

การวิเคราะห์ปริมาณยา clozapine ในพลาสมา

การวิเคราะห์ปริมาณยา clozapine ในพลาสมาใช้เทคนิค high-performance liquid chromatography (HPLC) ตามวิธีวิเคราะห์ของ Tassaneeyakul และคณะ⁷

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลระดับยา clozapine ในพลาสมาที่เวลาต่างๆ จะถูกนำมาคำนวณโดย Pharmacokinetic software (Kinetica®) เพื่อประมาณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ

- C_{min} = ระดับยาต่ำสุดในพลาสมา
- C_{max} = ระดับยาสูงสุดในพลาสมา
- C_{av} = ระดับยาเฉลี่ยในพลาสมา โดยคำนวณจาก $AUC_{0-12} / 12$ ชม
- T_{max} = เวลาที่พบระดับยาสูงสุดในพลาสมา
- AUC_{0-12} = พื้นที่ใต้เส้นกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา ตั้งแต่เริ่มได้รับยา (0 ชม.) ถึง 12 ชม.

$\% \text{ Fluctuation} = 100 \times [(C_{max} - C_{min}) / C_{av}]$
การเปรียบเทียบข้อมูลของ clozapine ทั้งสองตำรับ จะทำโดย

- ทดสอบหาความแตกต่างของ AUC_{0-12} , C_{max} , T_{max} และ $\% \text{ Fluctuation}$ ที่ได้จากตำรับทดสอบและตำรับต้นแบบ โดยใช้สถิติวิเคราะห์ ANOVA แบบ two-way cross-over design ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%
- ส่วาง 90% confidence interval (Two one-sided test) ของสัดส่วนพารามิเตอร์ของค่า AUC_{0-12} และ C_{max} ระหว่างตำรับทดสอบและตำรับอ้างอิง

ผลการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยทุกคนได้รับการตรวจร่างกายจากแพทย์ รวมทั้งมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ที่บ่งชี้ว่ามีสุขภาพทางกายแข็งแรง อาสาสมัครที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การรับเข้าจะถูกเก็บเข้าร่วมการวิจัยและสุ่มให้รับยาทั้งสองตำรับตามวิธี randomized cross-over ในการวิจัยครั้งนี้ไม่พบว่ามีอาสาสมัครรายใดเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่เป็นผลจากยา clozapine ทั้งสองตำรับ อาสาสมัครทุกคนสามารถทนต่อฤทธิ์ของตำรับยา clozapine ทั้ง 2 ชนิดได้ดีตลอดช่วงเวลาของการวิจัย อย่างไรก็ตามพบว่าหลังจากรับประทานยาทั้งสองตำรับอาสาสมัครเกือบทุกรายจะมีอาการง่วงนอนและมีน้ำลายมาก

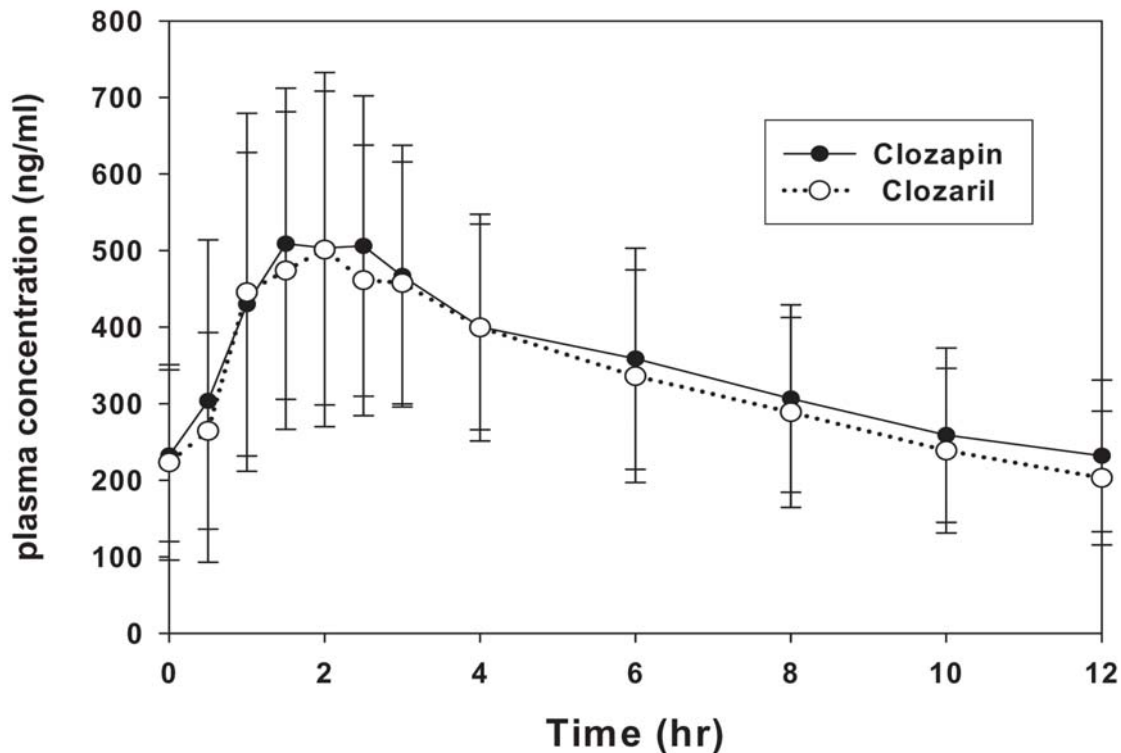
การตรวจสอบสถานะคงตัว

เนื่องจากแบบการวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ภายหลังจากการให้ยาแบบต่อเนื่อง (multiple dosing) และเพื่อให้มั่นใจว่าในวันที่ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาซึ่งได้แก่ วันที่ 7 หลังจากการให้ยาอย่างต่อเนื่อง (100 มก. วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 6 วัน) ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยได้เข้าสู่

สถานะคงตัวแล้ว ผู้วิจัยจึงทำการตรวจสอบโดยทำการเก็บตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครทุกคนก่อนที่จะได้รับยาในตอนเช้าของวันที่ 4, 5 และ 6 ของแต่ละช่วง (period) การทดลองจากการวิเคราะห์ระดับยาในพลาสมาพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยาของทั้ง 3 วัน หลังการให้ยา Clozapin® เท่ากับ 250.59 ± 116.98 , 263.89 ± 120.95 และ 249.16 ± 123.66 นาโนกรัม/มล. ขณะที่ค่าเฉลี่ยของระดับยาของทั้ง 3 วัน หลังการให้ยา Clozaril® คือ 246.38 ± 133.94 , 255.11 ± 138.34 และ 248.98 ± 145.09 นาโนกรัม/มล. จะเห็นว่าค่าที่ได้ทั้ง 3 วันของยาทั้งสองตำรับมีค่าใกล้เคียงกันซึ่งบ่งชี้ว่าระดับยาของอาสาสมัครทุกรายได้เข้าสู่ภาวะสมดุลคงที่แล้ว

การประเมินชีวสมมูลและเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบ

กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของระดับยาในเลือดที่ช่วงเวลาต่างๆ ของอาสาสมัครภายหลังจากการได้รับยา Clozaril® และ Clozapin® ได้แสดงไว้ในรูปที่ 1 และ เมื่อนำข้อมูลระดับยาในเลือดของอาสาสมัครทั้งหมด มาคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (ตารางที่ 1) พบว่าค่าพารามิเตอร์ทุกตัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ยระดับยา clozapine ในพลาสมาเปรียบเทียบ ณ เวลาต่างๆ ภายหลังจากการได้รับยา Clozapin® และ Clozaril® 100 mg ในอาสาสมัครจำนวน 18 คน (y-error bar เป็นค่า SE)

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยา clozapine ที่เป็นยาสามัญ (Clozapin[®], T) และยาดั้งแบบ (Clozaril[®], R)

| Parameter | Test formulation (T) | Reference formulation (R) |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------|
| Ke (hr ⁻¹) | 0.08 ± 0.04 | 0.09 ± 0.03 |
| Half-life (hr) | 10.38 ± 4.96 | 9.02 ± 4.38 |
| T _{max} (hr) | 1.94 ± 0.86 | 2.14 ± 0.82 |
| AUC _{0-12h} (ng*hr /ml) | 3,877.0 ± 1,520.8 | 3,798.6 ± 1,529.5 |
| C _{min} (ng/ml) | 183.3 ± 96.9 | 175.0 ± 90.4 |
| C _{max} (ng/ml) | 540.6 ± 198.3 | 539.0 ± 230.7 |
| C _{av} (ng/ml) | 323.1 ± 126.7 | 316.5 ± 127.5 |
| % Fluctuation | 117.26 ± 41.26 | 116.89 ± 29.64 |

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบอัตราส่วน Ln transformed ของ C_{max} และ AUC ที่ได้จากอาสาสมัครแต่ละคน เมื่อได้รับยา clozapine ที่เป็นยาสามัญ (Clozapin[®], T) และยาดั้งแบบ (Clozaril[®], R)

| Subject No. | LnC _{max} | | | LnAUC ₀₋₁₂ | | |
|-------------|--------------------|--------|--------|-----------------------|--------|--------|
| | T | R | T/R | T | R | T/R |
| P-01 | 6.6830 | 6.7240 | 0.9939 | 8.8264 | 8.8684 | 0.9953 |
| P-02 | 6.4056 | 6.0960 | 1.0508 | 8.2178 | 8.1143 | 1.0128 |
| P-03 | 5.9660 | 6.2411 | 0.9559 | 8.1365 | 8.2619 | 0.9848 |
| P-04 | 6.6236 | 6.9176 | 0.9575 | 8.5526 | 8.6904 | 0.9841 |
| P-05 | 6.7481 | 6.8356 | 0.9872 | 8.7035 | 8.5647 | 1.0162 |
| P-06 | 6.1157 | 5.9248 | 1.0322 | 8.2048 | 8.1177 | 1.0107 |
| P-07 | 6.7250 | 6.6708 | 1.0081 | 8.5289 | 8.4131 | 1.0138 |
| P-08 | 5.9598 | 5.5189 | 1.0799 | 7.6375 | 7.4209 | 1.0292 |
| P-09 | 6.7043 | 6.5905 | 1.0173 | 8.6024 | 8.7031 | 0.9884 |
| P-10 | 5.8834 | 5.8221 | 1.0105 | 7.8810 | 7.7645 | 1.0150 |
| P-11 | 5.9892 | 5.8642 | 1.0213 | 7.6584 | 7.6290 | 1.0038 |
| P-12 | 5.5963 | 5.7604 | 0.9715 | 7.8190 | 7.8724 | 0.9932 |
| P-13 | 6.1838 | 6.0236 | 1.0266 | 7.8580 | 7.9631 | 0.9868 |
| P-14 | 6.5546 | 6.5277 | 1.0041 | 8.7065 | 8.4786 | 1.0269 |
| P-15 | 6.1536 | 6.2197 | 0.9894 | 8.2456 | 8.2539 | 0.9990 |
| P-16 | 6.0871 | 6.0655 | 1.0036 | 8.2312 | 8.0143 | 1.0271 |
| P-17 | 5.9818 | 5.7864 | 1.0338 | 7.6802 | 7.6700 | 1.0013 |
| P-18 | 5.7706 | 6.1494 | 0.9384 | 7.9364 | 8.1849 | 0.9696 |
| Mean | 6.2295 | 6.2077 | 1.0046 | 8.1904 | 8.1659 | 1.0032 |
| SD | 0.3655 | 0.4129 | 0.0352 | 0.3923 | 0.4057 | 0.0169 |

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบค่าของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ LnAUC₀₋₁₂ โดยวิธี ANOVA ระหว่างยา clozapine ที่เป็นยาสามัญ (Clozapin[®], T) และยาต้นแบบ (Clozaril[®], R)

| SOURCE | D.F | SS | MS | F | p |
|---------------|-----|---------|---------|---------|-------------|
| Period | 1 | 0.00600 | 0.00600 | 0.6475 | 0.4328 NS |
| Subject (Seq) | 16 | 5.83251 | 0.36453 | 39.3146 | 7.891e-10 * |
| Formulation | 1 | 0.00762 | 0.00762 | 0.8217 | 0.3781 NS |
| Sequence | 1 | 0.12362 | 0.12362 | 0.3391 | 0.5684 NS |
| Error | 16 | 0.14835 | 0.00927 | | |
| Total | 35 | 6.11812 | | | |

*p<0.05, NS : non statistical significant, D.F : degree of freedom, SS : Sum of Square, MS : Mean Square

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบค่าของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ LnC_{max} โดยวิธี ANOVA ระหว่างยา clozapine ที่เป็นยาสามัญ (Clozapin[®], T) และยาต้นแบบ (Clozaril[®], R)

| SOURCE | D.F | SS | MS | F | p |
|---------------|-----|---------|---------|---------|------------|
| Period | 1 | 0.06420 | 0.06420 | 3.0829 | 0.09824 NS |
| Subject (Seq) | 16 | 5.36102 | 0.33506 | 16.0891 | 6.092e-7 * |
| Formulation | 1 | 0.00694 | 0.00694 | 0.3335 | 0.5716 NS |
| Sequence | 1 | 0.15075 | 0.15075 | 0.4499 | 0.5119 NS |
| Error | 16 | 0.33321 | 0.02082 | | |
| Total | 35 | 5.91613 | | | |

*p<0.05, NS : non statistical significant, D.F : degree of freedom, SS : Sum of Square, MS : Mean Square

ตารางที่ 5 ผลการวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบค่า 90% Confidence interval ของ LnC_{max} โดยวิธี ANOVA ระหว่างยา clozapine ที่เป็นยาสามัญ (Clozapin[®], T) และยาต้นแบบ (Clozaril[®], R)

| Ratio of Ln (T/R) | Mean | 90% Confidence interval |
|---------------------|--------|-------------------------|
| C _{max} | 1.0032 | 0.9734 -1.0889 |
| AUC ₀₋₁₂ | 1.0046 | 0.9453 - 1.1182 |

เพื่อประเมินชีวสมมูลของยาเตรียม clozapine ทั้งสองตำรับ ตามวิธีการมาตรฐานที่กำหนดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงได้แปลงค่า C_{max} และ AUC₀₋₁₂ ให้อยู่ในรูปของ natural logarithm (Ln transformed) รวมทั้งเปรียบเทียบสัดส่วนของพารามิเตอร์ทั้งสองชนิดนี้ในอาสาสมัครแต่ละราย (ตารางที่ 2) จากผลการวิจัยพบว่าค่าเฉลี่ยสัดส่วนของ LnC_{max} ระหว่างตำรับทดสอบ (Clozapin[®]) ต่อดำรับอ้างอิง (Clozaril[®]) เท่ากับ 1.0046 ± 0.0352 และค่าเฉลี่ยของสัดส่วนของค่า LnAUC₀₋₁₂ เท่ากับ 1.0032 ± 0.0169

เมื่อนำข้อมูลพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เหล่านี้ไปวิเคราะห์ด้วยวิธีการทางสถิติโดยวิธี ANOVA พบว่าทั้ง LnAUC₀₋₁₂ (ตารางที่ 3) และ LnC_{max} (ตารางที่ 4) มีเพียง

ปัจจัยเดียวคือ subject ที่มีค่า p-values (< 0.05) ที่แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ผลจากปัจจัยอื่นๆ คือ sequence, period และ formulation ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้แล้วค่า 90% confidence interval ของสัดส่วนของ LnAUC₀₋₁₂ (0.9734-1.0889) และ LnC_{max} (0.9453-1.118) อยู่ในเกณฑ์ที่บ่งชี้ว่าตำรับยาทั้งสองตำรับนี้มีชีวสมมูลกันทั้งนี้เนื่องจากสัดส่วนนี้ไม่มีค่าใดเกินออกนอกพิสัยมาตรฐานคือ 0.80-1.25 (ตารางที่ 5) และเมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลของ T_{max} และ % Fluctuation ของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ไม่ได้แสดงข้อมูล)

วิจารณ์และสรุปผล

เมื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา Clozaril® ในอาสาสมัครจิตเภทชาวไทยที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้โดยการให้ยาในขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้งติดต่อกัน จนกระทั่งระดับยาอยู่ในภาวะสมดุล กับข้อมูลที่มีรายงานก่อนหน้านี้จากผู้ป่วยจิตเภทชาวไทยจำนวน 18 ราย โดยการให้ยาโดยวิธีเดียวกันพบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ T_{max} , $T_{1/2}$, C_{max} , C_{min} และ C_{av} มีค่าใกล้เคียงกัน⁷

ผลจากการวิจัยเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยา clozapine ของตำรับทดสอบ (Clozapin®) และตำรับอ้างอิง (Clozaril®) ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในผู้ป่วยแต่ละรายมีค่าแตกต่างกันเล็กน้อย เช่นเดียวกับผลของรายงานการศึกษาอื่นๆ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แสดงถึงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (AUC_{0-12}) และอัตราเร็วในการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย (C_{max}) ที่ได้จากยาทั้งสองตำรับพบว่ามีค่าใกล้เคียงกันและเมื่อทำการประเมินชีวสมมูลของยาทั้งสองตำรับโดยวิธีมาตรฐานที่กำหนดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา⁸ พบว่า 90% confidence interval ของค่าเฉลี่ยของสัดส่วนของ $\ln AUC_{0-12}$ อยู่ในพิสัย 0.9734-1.0889 และของ $\ln C_{max}$ อยู่ในพิสัย 0.9453-1.1182 ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่บ่งชี้ถึงชีวสมมูลของยาทั้งสองตำรับ เนื่องจากค่าทั้งสองนี้อยู่ในช่วง 0.80-1.25 รวมทั้งค่าดังกล่าวที่คำนวณได้จากอาสาสมัครทั้ง 18 รายไม่มีค่าใดอยู่นอกพิสัย 0.80-1.25 นอกจากนี้จากผลการวิเคราะห์ทางสถิติแบบ ANOVA ของค่าเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ ได้แก่ $\ln AUC_{0-12}$, $\ln C_{max}$, T_{max} และ %Fluctuation แสดงให้เห็นว่าตำรับยาทั้งสองตำรับ (formulation) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลทั้งหมดนี้สนับสนุนว่ายา clozapine ตำรับทดสอบ (Clozapin®) มีความเท่าเทียมกันทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือชีวสมมูลกับ clozapine ตำรับอ้างอิง (Clozaril®)

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณอาสาสมัคร พยาบาล เจ้าหน้าที่ทุกคนของตึกผู้ป่วยชงโค โรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ที่ให้ความร่วมมือและช่วยอำนวยความสะดวกในการใช้สถานที่สำหรับการทำวิจัย การวิจัยครั้งนี้คงไม่สามารถสำเร็จลุล่วงด้วยดีถ้าไม่ได้รับการสนับสนุนจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจิตเวชขอนแก่นราชนครินทร์ การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัทฟาร์มาสันต์แลบบอราตอรีส์ จำกัด ประเทศไทย

เอกสารอ้างอิง

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 789-796.
2. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. J Clin Psychiatry 1999; 60 Suppl 10: 5-14.
3. Lieberman JA. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. Br J Psychiatry 1993; 22: 7-18.
4. Ackenheil M. Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. Psychopharmacol 1989; 99 Suppl:S32-7.
5. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry 1996; 57 (Suppl 11): 12-25.
6. Taesotikul W, Kaewwichit S, Wongsinsup C, Sornsuvit C, Sanichwankul K, Pumpaisachai W. Bioequivalence of clozapine tablets. J Psychiatr Assoc Thailand 2000; 45: 221-227.
7. Tassaneeyakul W, Kittiwattanagul K, Vannaprasaht S, Kampan J, Tawalee A, Puapairoj P, et al. . Steady-state bioequivalence study of clozapine tablet in schizophrenic patients. J Pharm Pharmaceut Sci 2005. 8: 47-53.
8. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. คำแนะนำในการจัดทำโครงร่างการศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์, 3 สิงหาคม 2549; 17 หน้า.

