

Thesis Title Bioequivalence Study of the Generic Finasteride (Harifin[®]) in Comparison with the Innovator (Proscar[®]) in Healthy Thai Male Volunteers

Author Mrs Anutra Khangtragool

M.S. Pharmacology

Examining Committee :

Asst. Prof. Dr. Noppamas Rojanasthien	Chairman
Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
Asst. Prof. Dr. Wittaya Tonsuwonnont	Member
Assoc. Prof. Duangsamorn Limpiti	Member
Asst. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean	Member

Abstract

The bioequivalence of two oral formulations of 5-mg finasteride were evaluated; Harifin[®] (The T.O. Chemicals (1979) Ltd., Bangkok, Thailand), as the test and Proscar[®] (Merck Sharp & Dohm, Australia), as the reference. The two products were administered as a single oral dose according to a randomized two-way crossover design to 12 healthy Thai male volunteers. The washout period between each treatment was 1 week. After drug administration, serial blood samples were collected before and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 24, and 30 hours after drug administration. Plasma finasteride concentrations were measured by using high performance liquid chromatography. Individual concentration-time profiles were depicted and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartment pharmacokinetic method with the use of TOPFIT, a pharmacokinetic data analysis program. Statistical analysis comparing the parameters between the test and reference preparations was performed by two-way ANOVA. No significant differences in area under the plasma concentration-time curves

at time 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$) and maximal finasteride concentrations (C_{max}) were observed between the test and reference preparations. The means and 90% confidence intervals (90% CI) of the Test/Reference ratios of $AUC_{0-\infty}$ and the C_{max} were 0.98 (0.81 – 1.17) and 0.99 (0.89 – 1.10), respectively. These values were well within the acceptable bioequivalence ranges of 0.8 – 1.25. Although the test was considered bioequivalent to the reference regarding the rate of absorption (C_{max}) and the extent of absorption ($AUC_{0-\infty}$), the means and 90% CI of the difference in T_{max} between the two products were -0.04 [(-0.58) -0.50] hours. This value was outside the stipulated bioequivalence range of ± 0.42 hours ($\pm 20\%$ of the T_{max} of the reference formulation), thus the bioequivalence with regard to the T_{max} could not be concluded.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาชีวสมมูลของยาฟิเนสเทอไรด์ตำรับสามัญ (ฮารีฟิน®) เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (โปรสการ์®) ในอาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี

ชื่อผู้เขียน นางอนุตรา มังตระกุล

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ผศ.พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
รศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
ผศ.ดร.นพ. วิทยา ต้นสุวรรณนนท์	กรรมการ
รศ. ดวงสมร ลิ้มปิติ	กรรมการ
ผศ.ดร.นพ. ศุภนิมิต ทิมชุนหะเถียร	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชีวสมมูลของฟิเนสเทอไรด์ชนิดรับประทานขนาด 5 มิลลิกรัม (ฮารีฟิน®, บริษัทที่โอเคมิคอลส์ จำกัด) เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (โปรสการ์®, บริษัท เมอร์ค ชาร์พ แอนด์ โดห์ม จำกัด) การศึกษาทำในอาสาสมัครผู้ชายไทยสุขภาพดีจำนวน 12 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับการสุ่มไขว้เพื่อได้รับยาฟิเนสเทอไรด์จากทั้งสองบริษัทโดยการรับประทาน การศึกษาแต่ละครั้งมีระยะห่างกันอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดถูกเก็บก่อนที่อาสาสมัครได้รับยาและที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 24 และ 30 ชั่วโมงหลังได้รับยา นำตัวอย่างเลือดไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาฟิเนสเทอไรด์ด้วยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง นำความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนมาประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองไม่ใช้ห้องด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ ทอปปิด ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นกับเวลาที่เวลา 0 ถึงสองไขว้และความเข้มข้นสูงสุดในเลือดของฟิเนสเทอไรด์ระหว่างตำรับทดสอบและยาตำรับมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของอัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 - สองไขว้และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่าง ตำรับทดสอบ/ยาตำรับมาตรฐาน มีค่าเท่า

กับ 0.98 (0.81 - 1.17) และ 0.99 (0.89 - 1.10) ตามลำดับ ค่าเหล่านี้อยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ 0.80 - 1.25 แม้ว่าการศึกษานี้จะพบว่ายาเตรียมทั้ง 2 บริษัทมีชีวสมมูลกันในด้านอัตราการดูดซึมของยา(ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดและเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด) และในด้านปริมาณการดูดซึมยา (พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 - อสงไขย), ค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดระหว่างอาริฟินและโปรสการ์มีค่า -0.04 [$(-0.58) - 0.50$] ชั่วโมง ซึ่งอยู่นอกช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ ± 0.42 ชั่วโมง (\pm ร้อยละ 20 ของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดของยาดันทำรับ) ดังนั้นการศึกษานี้จึงไม่สามารถสรุปความเท่าเทียมกันของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดของยาทั้ง 2 ตำรับ