การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และผลทางคลินิกของเมทโทเทรกเสท ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคมะเร็งศีรษะและคอ

นางสาวดนิตา ภาณุจรัส

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2530

ISBN 974-567-729-9

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL STUDIES OF METHOTREXATE IN THAI PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER

Miss Danita Phanucharas

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1987

ISBN 974-567-729-9

APPENDIX I

Table 18. Clinical responses of patients: Diagnosis, tumor size and tumor response.

Patients no.	Diagnosis for cancer of	Tumor sizes (cm)		Node sizes (cm)		Tumor responses
		before treatment	after treatment	before treatment	after treatment	
1	nasopharynx	NM	NM	10 X 6	7 X 4	NM
2	lower gum	3.3	1.2	-	-	PR
3	base of tongue	1.1	0	-	-	CR
4	soft palate	2.2	0.9	-	-	PR
5	buccal mucosa	5.8	NF	-	-	NF
6	base of tongue	1.2	0	-	-	CR
7	tongue	1.9	0	-	-	CR
8	pharynx	3.0	1.3	6 X 7	5 X 5	PR
9	tongue	1.4	0	-	-	CR
10	metastatic cancer	NM	NM	7 X 6	5 X 5	NM
11	nasopharynx	NM	NM	-	-	NM

NM = tumor size could not be measured

NF = patient did not followed up

CR = complete, PR = partial response

VITAE

Name	Miss Danita Phanucharas
Birth Date	October 28, 1961
Education	Bachelor of Science in Pharmacy in 1984 from the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Thesis Title Pharmacokinetics and Clinical Studies of Methotrexate in Thai Patients with Head and Neck Cancer

By Miss Danita Phanucharas

Department Pharmacy

Thesis Advisor Associate Proffessor Boonchua Dhorranintra, M.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

.....Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

.....Chairman
(Assistant Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.)

.....Thesis Advisor
(Associate Professor Boonchua Dhorranintra, M.D.)

.....Member
(Associate Professor Sompool Kritalugsana, M.D.)

.....Member
(Associate Professor Vikua Skulchan, M.D.)

.....Member
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc. in Pharm)

.....Member
(Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และผลทางคลินิกของเมทโทเทรกเสท ในผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคมะเร็งศีรษะและคอ

ชื่อนิสิต นางสาวดนิตา ภาณุจรัส

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ นายแพทย์บุญเจือ ธรณินทร์

ภาควิชา เภสัชกรรม

ปีการศึกษา 2529

บทคัดย่อ

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของเมทโทเทรกเสท หลังการฉีดยาเข้าทางหลอดเลือดดำกระทำในผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งศีรษะและคอ จำนวน 11 ราย ได้รับยาเมทโทเทรกเสทขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ระดับยาเมทโทเทรกเสทในซีรัมวัดโดยวิธีเฉพาะด้วยไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี

การศึกษาวิธีวิเคราะห์ระดับยาเมทโทเทรกเสทในซีรัม โดยใช้ไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี ได้ถูกทดลองและวิจารณ์ไว้ในการทดลองนี้ พบว่าวิธีวิเคราะห์ที่ง่ายและรวดเร็วคือใช้เรเดียลไมโคร บอนดาแพค คอลัมน์ (Radial μ Bondapak Column), สารละลายเคลื่อนที่ (Mobile Phase) คือ 0.01 โมล ของโปแตสเซียมฟอสเฟตบัฟเฟอร์มีค่าพี.เอช. ของสารละลาย 4.5 ผสมกับอะซีโตไนไตรในอัตราส่วน 82 ต่อ 18 ไหลผ่านคอลัมน์ด้วยอัตราเร็ว 0.8 มิลลิลิตรต่อนาที วิธีการสกัดใช้เซพแพค (Sep pak) พบว่า % recovery ของเมทโทเทรกเสทหลังการวิเคราะห์มีค่า 40 % และปริมาณต่ำสุดของเมทโทเทรกเสทที่สามารถตรวจสอบได้คือ 0.1768 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

ผลการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ PCNONLIN พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาฉีดเมทโทเทรกเสทที่เหมาะสมเป็นแบบ Two-compartment open model โดยมี อัตราการกระจายตัวของยา, อัตราการขจัดยา, ค่ากึ่งชีพของยาเมทโทเทรกเสท, ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยา และค่าการขจัดยา วัดได้เท่ากับ

4.15 ต่อชั่วโมง (1.8 - 6.2 ต่อชั่วโมง), 0.19 ต่อชั่วโมง (0.09 - 0.3 ต่อชั่วโมง), 4.2 ชั่วโมง (2.3 - 7.5 ชั่วโมง), 23.7 ลิตร (11.4 - 31.5 ลิตร) และ 4.5 ลิตรต่อชั่วโมง (1.9 - 9.4 ลิตรต่อชั่วโมง) ตามลำดับ เมื่อผู้ป่วยได้รับยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในซีรัมวัดได้ 6.7 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (3.6 - 8.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

การรักษาโรคมะเร็งศีรษะและคอในผู้ป่วยไทยด้วยยาเมทโทเทรกเสทตามด้วยรังสีรักษา ปรากฏว่าคนไข้มีการตอบสนองต่อการรักษา 100 % โดยมีการตอบสนองสมบูรณ์ 57.1 %

Thesis Title Pharmacokinetics and Clinical Studies of Methotrexate in Thai Patients with Head and Neck Cancer

Name Miss Danita Phanucharas

Thesis Advisor Associate Professor Boonchua Dhorranintra, M.D.

Department Pharmacy

Academic Year 1986

ABSTRACT

Pharmacokinetics of methotrexate after intravenous injection were studied in 11 patients suffering from head and neck cancer. A single dose of 1 mg/kg of methotrexate was given to each patient. Serum methotrexate levels were determined by a specifically high-performance liquid chromatographic method.

Quantitative analysis of serum methotrexate by high-performance liquid chromatography was tried and discussed in this study. The simple and rapid analysis was established utilizing radial μ Bondapak column, a mobile phase of 0.01 M KH_2PO_4 pH 4.5 mixing with acetonitrile (82/18) passing through the column with flow rate of 0.8 ml/min. An easy extraction process,

using Sep pak, resulted in analytical recovery of 40% for methotrexate. The minimum detectable quantity with this assay was 0.1768 mcg/ml.

Individual serum profile was analyzed using the PCNONLIN computer program. Results demonstrated that the pharmacokinetic of methotrexate following intravenous injection was best described by mean of a two-compartment open model. The distribution rate constant, elimination rate constant, biological half-life, volume of distribution and total clearance of methotrexate were 4.15 hr^{-1} (1.8 - 6.2 hr^{-1}), 0.19 hr^{-1} (0.09 - 0.3 hr^{-1}), 4.2 hours (2.3 - 7.5 hours), 23.7 liters (11.4 - 31.5 liters), and 4.5 liters/hour (1.9 - 9.4 liters/hour), respectively. Following intravenous administration dose of 1 mg/kg of methotrexate, the mean individual peak serum concentration was 6.7 mcg/ml (3.6 - 8.4 mcg/ml).

Tumor responses for methotrexate subsequent by irradiation in Thai patients suffering from head and neck cancer were 100% with complete response rate of 57.1%.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my kind advisor, Asso. Prof. Dr. Boonchua Dhorranintra for his supervision, guidance and encouragement.

My appreciative gratitude is also expressed to Asso. Prof. Dr. Sompool Kritalugsana for his encouragement in HPLC apparatus and valuable advices in HPLC techniques. I am grateful to Asso. Prof. Dr. Nantaporn Nilvises for supporting me the HPLC apparatus.

Inevitably, my sincere thank is also given to Asso. Prof. Dr. Vikua Skulchan for his patient selection, patient administration, and encouragement.

I greatly appreciate Asso. Prof. Prapapuck Silapachote, Assist. Prof. Dr. Duangchit Panomvana, Assist. Prof. Prapa Pringsulaka and Assist. Prof. Uthai Suvanakoot for their valuable informations and comments.

I would like to thank Zuellig, F.E., Ltd., and Rx Company Ltd., for supplying me methotrexate parenteral injection and standard methotrexate to use in this study.

Finally, I wish to express my appreciation to all of my patrons, my aunts, my friends, Mrs.Urai Rittitada and the laboratory staff of room 117, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital.

CONTENTS

CONTENTS (cont.)

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

LIST OF ABBREVIATION

°C	=	degree Celcious
kg(s)	=	kilogram(s)
g	=	gram
mg	=	milligram
mcg	=	microgram
L	=	liter
ml	=	milliliter
µl	=	microliter
M	=	mole/liter
rpm	=	revolutions per minute
cm	=	centimeter
nm	=	nanometer
min(s)	=	minute(s)
hr(s)	=	hour(s)
N	=	normal/liter
C_t	=	serum concentration at time t
C_0	=	peak serum concentration
Vd	=	apparent volume of distribution
Vc	=	volume of central compartment
AUC	=	area under the serum concentration-time cuve
$\alpha t_{1/2}$	=	distribution half-life
$\beta t_{1/2}$	=	elimination half-life
Cl_T	=	total clearance
MTX	=	methotrexate

LIST OF ABBREVIATION (cont.)

PAAP	=	p-aminoacetophenone
8-CT	=	8-chlorotheophylline
TMP	=	trimethoprim
TCA	=	trichloroacetic acid
IS	=	internal standard
MeOH	=	methanol
BS	=	blood sugar
BUN	=	blood urea nitrogen
Cr	=	serum creatinine
UA	=	uric acid
TP	=	total serum protein
Alb	=	albumin
T.Bili	=	total bilirubin
D.Bili	=	direct bilirubin
Chol	=	cholesterol
SGOT	=	serum glutamic oxaloacetic transaminase
AP	=	alkaline phosphatase
Hct	=	hematocrit
Hb	=	hemoglobin
WBC	=	white blood cell
D/C	=	differential count
Ne	=	neutrophils
E	=	eosinophils
B	=	basophils
Ly	=	lymphocytes
Mo	=	monocytes