

Thesis Title A Comparative Study of the Pharmacokinetics and
Bioavailability of Generic Slow-Release Theophylline
Oral Preparations in Healthy Thai Volunteers.

Author Miss Arunee Tontayapiwat

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee :

Dr. Sukanya	Kanthawatana	Chairman
Dr. Maleeya	Manorot	Member
Dr. Noppamas	Rojanasthien	Member
Dr. Muthita	Trakultivakorn	Member

Abstract

Theophylline can prevent the symptoms of chronic asthma when serum concentrations are maintained on a continuous around-the-clock basis within the therapeutic range. Development of slow-release theophylline preparations (SRT) has enhanced convenience of therapy, leading to safe and more efficacy use of the drug, decreasing fluctuation and frequency of medication administration. Reported differences in bioavailability between formulations of SRT suggest that variability in theophylline concentrations in patients receiving SRT may be accentuated by switching between formulations. The objectives of this research were to study the pharmacokinetics of theophylline after an

intravenous administration and to compare the pharmacokinetic characteristics of three different SRT preparations in healthy Thai volunteers.

Twelve healthy nonsmokers were recruited and randomly assigned a single dose of the following treatments at weekly intervals: Theo-Dur, Theo-24 and Xanthium orally, and aminophylline intravenously. The dose of theophylline was 8 - 10 mg per kg body weight for SRT preparations and 5 mg per kg body weight as aminophylline for an intravenous administration. Serially collected serum samples were analyzed for theophylline with use of fluorescence polarization immunoassay. The pharmacokinetic parameters were derived from the serum concentration-time curves with use of the TopFit 2.0 pharmacokinetic program. Pharmacokinetics of theophylline after an intravenous aminophylline infusion was observed to be similar to the results previously reported in Caucasians, with the mean plasma elimination half-life of 9.9 ± 2.6 hrs. The mean peak concentration of 12.2 ± 3.7 $\mu\text{g/ml}$ which was observed at the end of the infusion, indicated that an intravenous loading dose of aminophylline at 5 mg/kg of theophylline would result in the therapeutic plasma concentrations for an average non-smoking young Thai adult.

All three studied SRT preparations including Theo-Dur, Theo-24, and Xanthium showed reliable slow-release characteristics, but with significant shorter time to achieve the peak concentration, shorter apparent

mean residence time and elimination half-life, and higher absorption rate constant observed with Theo-Dur. The pharmacokinetic characteristics were similar between Theo-24 and Xanthium except for the lower bioavailability of the Xanthium preparation. The relative bioavailability for Theo-24 and Xanthium were found to be 0.97 ± 0.13 and 0.78 ± 0.15 respectively, comparing to the oral bioavailability of Theo-Dur. When the single dose pharmacokinetic data were used to predict the steady-state plasma theophylline concentration-time profile, different daily dosage regimens of these SRT preparations would be required to achieve the same peak plasma concentrations with the higher daily dosage of Xanthium due to its lower oral bioavailability. When we compared the steady-state plasma concentration-time profile after once-a-day dosage regimen of these SRT preparations at the daily dosage that would result in the peak theophylline concentrations between 14 to 15 $\mu\text{g/ml}$, we found that once-a-day dosing interval with either Theo-24 or Xanthium would adequately maintain the plasma theophylline concentrations to be within the therapeutic range during the daily dosing interval, whereas more frequent dosing - interval would be required for Theo-Dur. Thus, the results from this study argue against the open substitution of these SRT preparations without a close monitoring of the serum theophylline concentrations when switching between these different SRT preparations.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และไบโอะไควาลิตีของยาเตรียมอีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่นที่บริหารโดยการรับประทานในอาสาสมัครคนไทยสุขภาพดี

ชื่อผู้เขียน นางสาว อรุณี ดันตยาภิวัธน์

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ดร. พญ. สุกัญญา	คันธาวัดมนี	ประธานกรรมการ
พญ. มาลียา	มโนรถ	กรรมการ
พญ. นพมาศ	โรจนเสถียร	กรรมการ
พญ. มุกิตา	ตระกูลทิวากร	กรรมการ

บทคัดย่อ

ยาอีโอฟิลลินสามารถป้องกันการเกิดอาการกำเริบของโรคหืดเรื้อรังได้เมื่อระดับของยาในพลาสมาอยู่ในระดับที่เหมาะสมในการรักษา การพัฒนาให้ยาอยู่ในรูปออกฤทธิ์เนิ่นได้เพิ่มความสะดวกในการใช้ สามารถลดจำนวนครั้งของการให้ยาต่อวัน และยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้ยาอีโอฟิลลินนี้ให้ได้ผลดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามไบโอะไควาลิตีของยาเตรียมชนิดออกฤทธิ์เนิ่นจากต่างบริษัทอาจไม่เท่ากัน ดังนั้นเมื่อมีการเปลี่ยนยาจากบริษัทหนึ่งมาใช้ของอีกบริษัทหนึ่งอาจมีผลทำให้ระดับยาในเลือดที่เวลาต่างๆเปลี่ยนไปได้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงขนาดและชนิดของยาที่ใช้

วัตถุประสงค์ของการศึกษาคั้งนี้เพื่อศึกษาลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธิโอฟิลลินเมื่อให้ทางหลอดเลือดและเพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธิโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่น 3 ชนิด โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีชาวไทยที่ไม่สูบบุหรี่จำนวน 12 ราย อาสาสมัครได้รับการสุ่มตัวอย่างเพื่อรับยาธิโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่นโดยการรับประทานในขนาด 8 -10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมหรือในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมของยาธิโอฟิลลินเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำในรูปของยาอะมิโนฟิลลินสำหรับการศึกษาแต่ละครั้ง อาสาสมัครจะได้รับยาครบทั้ง 4 ชนิดคือ ยาธิโอเดออร์ ทีโอ 24 แชนเทียมและอะมิโนฟิลลิน โดยที่ระยะห่างของการศึกษาแต่ละครั้งจะมีระยะเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดจะถูกเก็บก่อนที่อาสาสมัครจะได้รับยาและหลังจากได้รับยาเป็นระยะๆตามช่วงเวลาที่กำหนดไว้ ตัวอย่างเลือดที่ได้จะถูกนำไปตรวจวัดค่าความเข้มข้นของยาธิโอฟิลลินด้วยวิธีการฟลูออเรสเซนซ์อิมมูโนแอสเสย์ และค่าความเข้มข้นของยาธิโอฟิลลินที่เวลาต่าง ๆ กันจะถูกนำมาวิเคราะห์หาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการคำนวณ

ผลการศึกษาพบว่าค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยาธิโอฟิลลินเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำมีค่าใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ได้ในชาวต่างชาติ ซึ่งค่าครึ่งชีวิตของยาธิโอฟิลลินที่ได้จากการศึกษาคั้งนี้มีค่า 9.9 ± 2.6 ชั่วโมง จากการที่พบว่าค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดของยาในซีรัมมีค่า 12.22 ± 3.66 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อสิ้นสุดเวลาที่ให้ยาทางหลอดเลือดดำนั้นบ่งชี้ว่ายาธิโอฟิลลินในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวในรูปของอะมิโนฟิลลินเมื่อบริหารทางหลอดเลือดดำนั้นจะทำให้ได้ความเข้มข้นของยาธิโอฟิลลินอยู่ในระดับที่เหมาะสมสำหรับการรักษาโรคหืดในกลุ่มอาสาสมัครที่ทำการศึกษา

จากการศึกษาถึงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาริโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่นธีโอดอร์
 ธีโอ 24 และแซนเทียมนั้นพบว่ายาทั้ง 3 ชนิดจะปลดปล่อยตัวยาริโอฟิลลินออกมาอย่างช้าๆ ให้
 ลักษณะการออกฤทธิ์เป็นแบบออกฤทธิ์เนิ่น อย่างไรก็ตามพบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ
 ยาริโอดอร์จะต่างจากยาริโโอ 24 และแซนเทียม โดยจะใช้เวลาน้อยกว่าในการที่ความเข้มข้น
 ของยาขึ้นถึงระดับสูงสุดในเลือด และค่าคงที่ในการดูดซึมยาจะสูงกว่าค่าที่คำนวณได้เมื่อได้รับ
 ยาริโโอ 24 หรือแซนเทียม ในขณะที่ค่าครึ่งชีวิตของยาริโอดอร์จะสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญ
 ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาริโโอ 24 และแซนเทียมนั้นจะคล้ายคลึงกัน แม้ว่าค่า
 ไบโอะอะโวลูบิลิตีของยาแซนเทียมจะต่ำกว่ายาริโโอ 24 ซึ่งค่าไบโอะโวลูบิลิตีของยาริโโอ 24
 และแซนเทียมมีค่า 0.97 ± 0.13 และ 0.78 ± 0.15 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับยาริโอดอร์
 ซึ่งเป็นยาต้นตำรับ

เมื่อใช้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่คำนวณได้จากการให้ยาริโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่น
 แต่ละชนิดเพียง 1 ครั้ง ในการคาดคะเนหาค่าความเข้มข้นของยาริโอฟิลลินในพลาสมาในภาวะ
 คงที่ที่เวลาต่าง ๆ กัน เมื่อให้ยาแต่ละชนิดในขนาดที่ให้ความเข้มข้นสูงสุดของยาริโอฟิลลินใน
 พลาสมาประมาณ 14-15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบว่าสำหรับกลุ่มอาสาสมัครที่เข้าร่วมในการ
 ศึกษานี้การให้ยาริโโอ 24 และยาแซนเทียมเพียงวันละครั้งจะสามารถรักษาระดับของยาริโอฟิลลิน
 ในพลาสมาได้เพียงพอในการรักษาระดับความเข้มข้นของยาให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมแก่การ
 รักษาได้ตลอดระยะเวลาของการให้ยา แต่สำหรับยาริโอดอร์นั้นจำเป็นต้องให้ยาบ่อยครั้งขึ้นเพื่อ
 ที่จะรักษาระดับของยาให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสมสำหรับการรักษาดังกล่าวซึ่งขนาดของยาแซนเทียม
 ที่ใช้ต่อวันจะสูงกว่าขนาดของยาริโอดอร์หรือ ธีโอ 24 เนื่องจากมีค่าไบโอะโวลูบิลิตีที่ต่ำกว่า

ดังนั้นการศึกษาคำนี้จึงได้บ่งชี้ถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการตรวจวัดระดับยาธีโอฟิลลินในซีรัม
เมื่อมีการเปลี่ยนการใช้ยาธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่นจากชนิดหนึ่งเป็นอีกชนิดหนึ่งซึ่งรวมถึงยา
ธีโอฟิลลินชนิดออกฤทธิ์เนิ่นทั้ง 3 ชนิดที่ใช้ในการศึกษาคำนี้ด้วย

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Chiang Mai University