

Thesis Title Bioavailability of Theophylline Preparations
and Comparative Study of the Pharmacokinetic
Parameters of Theophylline in Thai Adults
and Asthmatic Children

Author Miss Srisombat Ammawat

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee:

Assist. Prof. Dr. Chaichan	Sangdee	CHAIRMAN
Dr. Wittaya	Tonsuwannont	MEMBER
Dr. Noppamas	Rojanasathien	MEMBER
Assist. Prof. Dr. Chaicharn	Pothiratana	MEMBER

ABSTRACT

Pharmacokinetic study of theophylline was carried out in 6 Thai healthy adult volunteers. Each volunteer received single dose of 200 mg theophylline by intravenous and oral administrations of solution and sustained release tablet in crossover design with one week wash out period. This pharmacokinetic study also included 6 Thai asthmatic children who received oral administration of 5 mg/kg theophylline solution. Serum theophylline concentrations determined by a fluorescence polarization immunoassay were analysed by both compartmental and noncompartmental model. After administration of sustained release tablet in adults, its maximum serum concentration was lower and the time to

reach the peak was slower than oral solution. Mean absolute bioavailability of oral solution and sustained release tablet were not significantly different and approximately one, suggested that the availability of oral theophylline is the same as the availability of intravenous administration. Our result indicated that absorption of theophylline solution was rapid and complete so the oral solution should provide an appropriate reference dosage form for relative bioavailability comparison. Relative bioavailability of sustained release tablet was approximately one compared to theophylline solution. The results of mean elimination half life ($t_{1/2}$) and clearance showed that children eliminated theophylline at a rate two times more rapid than adults. The volume of distribution in adult was lower than in children. Marked intraindividual variation in the pharmacokinetic parameters, especially the clearance, has been observed. The pharmacokinetic parameters calculated by compartmental and noncompartmental analysis were not significantly different.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาไบโออะเวละบิลิตี้ของยาเตวีซมึอีโอฟิลลิน และเปรียบเทียบกับค่า
 ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ในเด็กไทยที่เป็นโรค และในผู้ใหญ่ไทย

ชื่อผู้เขียน น.ส. ศรีสมบัติ อัมมวราวรรณ

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

ผ.ศ. ดร. ชัยชาญ	แสงดี	ประธานกรรมการ
อาจารย์ น.พ. วิทยา	ตันสุวรรณนท์	กรรมการ
อาจารย์ พ.ญ. นพมาศ	โรจนเสถียร	กรรมการ
ผ.ศ. น.พ. ชัยชาญ	ไพธรัตน์	กรรมการ

บทคัดย่อ

การศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ของอีโอฟิลลิน ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครไทยสุขภาพดีจำนวน 6 คน ซึ่งอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับอีโอฟิลลินขนาด 200 มก. ขนาดเดียวใน 3 รูปแบบ คือ

การให้ยาทางหลอดเลือดดำ และการให้ยาโดยการรับประทานในรูปยาน้ำ และในรูปยาออกฤทธิ์เห็น

โดยมีการสลับวันช่วงห่างของการศึกษา 1 อาทิตย์ การศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์ครั้งนี้ได้ร่วมผู้ช่วย

เด็กที่เป็นหัดจำนวน 6 คนที่ได้รับซีโอฟิลลินในรูปยาน้ำขนาด 5 มก/กก การวัดความเข้มข้นของซีโอฟิลลินในซีรัมทำโดยใช้วิธีฟลูออเรสเซนซ์โพลาไรเซชันอิมมูโนแอสเสย์และประเมินค่าทางเภสัชจลนพลศาสตร์โดยใช้แบบจำลองของคอมพาร์ทเมนต์และนอนคอมพาร์ทเมนต์ หลังจากได้รับยาในรูปยาออกฤทธิ์เนิ่นพบว่าค่าความเข้มข้นของยาสูงสุดจะต่ำกว่า และเวลาที่ระดับยาในซีรัมสูงสุดจะนานกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเหล่านี้เมื่อได้รับยาในรูปยาน้ำ ค่าไบโออะเวละบิลิตีสมบูรณ์ของยาในรูปยาน้ำและยาในรูปยาออกฤทธิ์เนิ่นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญและให้ค่าประมาณหนึ่ง แสดงว่าการให้ยาโดยการรับประทานจะให้ค่าอะเวละบิลิตีเทียบเท่ากับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ การดูดซึมของยาในรูปยาน้ำจะมีการดูดซึมที่เร็วและสมบูรณ์ ค่าไบโออะเวละบิลิตีสัมพัทธ์สำหรับยาออกฤทธิ์เนิ่นให้ค่าประมาณหนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาน้ำ จากค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา และค่าเคลียร์เรนซ์ แสดงว่าเด็กมีการขจัดยาได้เร็วกว่าผู้ใหญ่ประมาณ 2 เท่า ปริมาตรการกระจายตัวของยาในผู้ใหญ่จะต่ำกว่าในเด็กอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้พบว่าความแตกต่างของค่าคงที่ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ในแต่ละบุคคล โดยเฉพาะค่าเคลียร์เรนซ์ ค่าคงที่ทางเภสัชจลนพลศาสตร์ซึ่งคำนวณโดยใช้คอมพาร์ทเมนต์ และนอนคอมพาร์ทเมนต์ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ