Thesis Title Comparative Steady-State Bioavailability of Sustained-Release Theophylline Preparation; Uni-Dur®, Theo-Dur® and Xanthium®

Author Mr. Kittipong Kovjiriyapan

M.S. Pharmacology

Examining Committee:

Asst. Prof. Dr. Noppamas Rojanasthien	Chairman
Asst. Prof. Dr. Chaicharn Pothirat	Member
Dr. Supanimit Teekachunhatean	Member
Assoc. Prof. Dr. Amphawan Apisariyakul	Member

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the steady-state bioavailability of three sustained release theophylline preparations available in Thailand; Uni-Dur®, Theo-Dur® and Xanthium® in 10 healthy Thai male volunteers. Each SRT was given as a 400-mg once daily dose in the morning for 7 consecutive days with one-week washout period in a crossover fashion. Serial blood samples were collected prior to the dose of day 4, 5 to ascertain steady-state and at schedule time points over

24 hours on day 6 and 7. Serum theophylline concentration was determined by fluorescence polarization immunoassay technique. We found that the Css_{min} (μg/ml) of Uni-Dur®(5.07), Theo-Dur® (4.29) and Xanthium® (4.18) were bioequivalence, whereas, the Css_{max} (μg/ml) of Theo-Dur® (11.02) was statistically higher than those of Uni-Dur® (8.51) and Xanthium® (7.65). Similarly, the extent of absorption assessed by $AUCss_{0\text{-}24}$ of Theo-Dur® was significantly greater than Uni-Dur® and Xanthium®. Fluctuation index of Theo-Dur® (232) was twofold higher than Uni-Dur® (137) and Xanthium®(113). The relative bioavailability for Uni-Dur®, Theo-Dur® and Xanthium® were 85, 97 and 77 %of the reference drug Franol®, respectively. There were no statistically different in pharmacokinetic profiles between Uni-Dur® and Xanthium® regarding the bioavailability, the minimum and maximum theophylline concentrations as well as the fluctuation index. However, the plateau-shape and the average Tss_{max} of Uni-Dur® (10 hr) were significant longer than Xanthium®(7.8 hr). In conclusion, once daily dosing of Theo-Dur® was not recommended due to the large fluctuation in serum theophylline concentrations, and an increased risk of undesired effects. Although Uni-Dur® and Xanthium® had acceptable fluctuation index, Uni-Dur® was preferred because a longer plateau-shaped serum theophylline concentration would provide the therapeutic drug levels during the 4th to 16th hour post dose for nocturnal asthma.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การเปรียบเทียบไบโออะไวลาบิลิตีที่สภาวะคงที่ของยาธีโอฟิลลีนชนิดออกฤทธิ์เนิ่น 3 ชนิด (ยูนิเดอร์ ธีโอเดอร์ และแซนเธียม)

ชื่อผู้นิพนธ์ นายกิตติพงศ์ โค้วจิริยะพันธุ์

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ผศ.พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
ผศ.นพ. ชายชาญ โพธิรัตน์	กรรมการ
อ.ดร.นพ. ศุภนิมิต ทีฆชุณหเถียร	กรรมการ
รศ.ดร.อัมพวัน อภิสริยะกุล	กรรมการ

บทคัดย่อ

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบไบโออะไวลาบิลิตีที่สภาวะคงที่ของยาเตรียมธีโอฟิลลีนรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น 3 ชนิดที่มีจำหน่ายในประเทศไทยคือ ยูนิเดอร์ ธีโอเดอร์ และแซนเทียมในอาสาสมัครชายไทยที่มีสุขภาพดีจำนวน 10 คนโดยให้อาสาสมัครรับประทานยาเตรียมขนาด 400 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้งในตอนเช้าเป็นเวลา 7 วันติดต่อกัน และรับประทานยาอีกชนิดหนึ่งหลังจากเว้นระยะห่างจากรับประทานยาชนิดแรกเป็นเวลา 7 วัน เก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาในวันที่ 4, 5 เพื่อยืนยันว่าระดับยาอยู่ที่สภาวะคงที่ และจุดเวลาต่าง ๆ ในช่วง 24 ชั่วโมงของวันที่ 6, 7 วิเคราะห์หาระดับยาธีโอฟิลลีนในซีรัมโดยเทคนิคฟลูโอเรสเซนโพลาไรเซชัน

อิมมูโนเอสเสพบว่าระดับความเข้มข้นต่ำสุดของธีโอฟิลลีนที่สภาวะคงที่ของยูนิเดอร์ (5.07 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ธีโอเดอร์ (4.29 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และแซนเทียม (4.18 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) มีความเท่าเทียมกันทางชีวสมมูล ขณะที่ความเข้มข้นสูงสุดที่สภาวะคงที่ของธีโอเดอร์ (11.02 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) มีค่าสูงกว่ายูนิเดอร์ (8.51 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และแซนเทียม (7.65 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญตามลำดับ นอกจากนั้นปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเมื่อวัดจากพื้นที่ใต้กราฟ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาที่สภาวะคงที่ของธีโอเดอร์ยังมีค่าสูงกว่ายูนิเดอร์และแซนเทียมอย่างมีนัยสำคัญอีกด้วย การเปลี่ยนแปลงขึ้นลงระหว่างระดับยาสูงสุดและต่ำสุดในเลือดของธีโอเดอร์ (232 เปอร์เซ็นต์) มีค่าสูงกว่ายูนิเดอร์ (137 เปอร์เซ็นต์) และแซนเทียม (113 เปอร์เซ็นต์) ประมาณ 2 เท่า ค่าไบโออะไวลาบิลิตีสัมพัทธ์ของยูนิเดอร์ ธีโอเดอร์ และแซนเทียม คิดเป็น 85, 97 และ 77 เปอร์เซ็นต์ของยาอ้างอิง(แซนเทียม)ตามลำดับ แม้ว่าไบโออะไวลาบิลิตี ความเข้มข้นของยาธีโอฟิลลีนในซีรัม และการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงระหว่างระดับยาในเลือดในอาสาสมัครที่ได้รับยายูนิเดอร์และแซนเทียมจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระยะเวลาที่ระดับยาขึ้นถึงจุดสูงสุดของยูนิเดอร์ (10 ชั่วโมง) นานกว่าเวลาของแซนเทียม (7.8 ชั่วโมง) และยูนิเดอร์ยังทำให้ระดับยาสูงสุดคงที่อยู่ในช่วงเวลาที่ยาวนานมากกว่า ผลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าการใช้ธีโอเดอร์โดยให้ยาวันละครั้งจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงระหว่างระดับยาสูงสุดและต่ำสุดมาก ทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แม้ว่ายูนิเดอร์และแซนเทียมมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นลงระหว่างระดับยาในเลือดอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ แต่เนื่องจากยูนิเดอร์มีค่าระดับยาธีโอฟิลลีนสูงคงที่อยู่ในช่วงเวลาที่นานมากกว่าแซนเทียมจึงสามารถคงระดับยาไว้ที่ระดับที่ได้ผลต่อการรักษาได้นานกว่า ซึ่งจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีอาการตอนกลางคืน