

Thesis Title	The Comparative Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetic Studies of Immediate- and Modified- Release Phenytoin Capsules	
Author	Ms.Nuchanart Chaichana	
Degree	Doctor of Philosophy (Pharmacology)	
Thesis Advisory Committee	Asst.Prof.Dr.Noppamas Rojanasthien	Chairperson
	Assoc.Prof.Dr.Chaichan Sangdee	Member
	Assoc.Prof.Dr.Amphawan Apisariyakul	Member
	Asst.Prof.Dr.Siwaporn Chankrachang	Member

ABSTRACT

The objective of this study was to compare the pharmacokinetics and bioavailability of immediate-release (Ditoin[®]) with modified-release phenytoin capsules (Dilantin Kapseals[®]) after single-dose, loading-dose followed by multiple-dose in healthy Thai male volunteers. For single-dose studies, 8 volunteers were given single oral administrations of 100-, 200- and 300-mg Ditoin[®] and Dilantin Kapseals[®] after an overnight fast in a six-period, crossover design separated by a 2-week washout period. After dose administration, serial blood samples were collected over a period of 72 hr. For loading dose and multiple-doses studies, 16 volunteers were given a loading dose of approximately 15 mg/kg Ditoin[®] and Dilantin Kapseals[®]. After dose administration, serial blood samples were collected over a period of 36 hr. Thereafter, 16 volunteers from loading dose study were separated into 2 groups in order to investigate the effect of dosing interval and phenytoin bioavailability reflected by plasma drug concentrations versus times. For multiple-dose studies, volunteers in

Group I received once daily dose Ditoin[®] and Dilantin Kapseals[®] at bedtime for 13 days after dose adjustment on day 4 to attain the therapeutic level while volunteers in Group II received proper dose of Dilantin Kapseals[®] at bedtime compared to three times a day (TID) or twice a day (BID) doses of Ditoin[®]. Thereafter on study day 14, serial blood samples were collected over a period of 24 hr. Plasma phenytoin concentrations were determined by HPLC and the pharmacokinetic parameters were analyzed by non-compartmental analysis. It was found that the mean $t_{1/2}$ (hr) for single oral 100-, 200- and 300- mg Ditoin[®] (12.65±1.67, 12.53±1.51 and 13.04±2.14 hr) as compared to Dilantin Kapseals[®] (12.88±3.22, 11.03±2.61 and 13.17±3.34 hr) were comparable. Bioequivalence testing showed the mean (90% CI) of the $AUC_{0-\infty}$ ratio of Ditoin[®]/Dilantin Kapseals[®] for 100-, 200- and 300- mg doses of 1.15 (1.11-1.18), 1.19 (1.07-1.33) and 1.17 (0.98-1.38), respectively. It was concluded that the extent of 100-mg Ditoin[®] absorption was equivalence to Dilantin Kapseals[®], however, at the higher dose of 200- and 300-mg doses, Ditoin[®] produced a higher bioavailability than Dilantin Kapseals[®]. In addition, the mean C_{max} of Ditoin[®] in all dose administrations were higher than those of Dilantin Kapseals[®]. The mean (90% CI) of the C_{max} ratios of Ditoin[®]/Dilantin Kapseals[®] were 1.32 (1.24-1.40), 1.26 (1.14-1.40) and 1.29 (1.10-1.51) right shift the stipulated bioequivalence range of 0.80-1.25 for 100-, 200- and 300-mg doses, respectively. The mean (90% CI) of the T_{max} differences (Ditoin[®]-Dilantin Kapseals[®]) for 100-, 200- and 300- mg doses were 0.50 [(-0.75)-1.75], -3.19 [(-5.98)-(-0.39)] and 0.56 [(-3.18)-4.31] hr, respectively. These values fall outside the stipulated bioequivalence range for T_{max} differences ($\pm 20\%$ of the T_{max} of Dilantin Kapseals[®]). For loading-dose study, the average loading dose of phenytoin was 14.10 ±0.47 mg/kg. Ditoin[®] could reach plasma therapeutic levels of 10 µg/ml in 9 volunteers (64.29%), while Dilantin Kapseals[®] raised plasma phenytoin levels to therapeutic level in only 5 volunteers (35.71%). In addition, the mean time to reach the therapeutic level for Ditoin[®] (3.56±3.28 hr) was significantly faster than those of Dilantin Kapseals[®] (13.20±10.55 hr). Moreover, the duration of sustained plasma therapeutic level for Ditoin[®] (17.88±12.10 hr) was longer than those of Dilantin

Kapseals[®] (14.67±4.62 hr). It was concluded that Ditoin[®] was a preferred preparation for loading dose administration. Regarding multiple-dose studies, the volunteers in Group I were assigned to take once daily dose of Ditoin[®] VS. Dilantin Kapseals[®] at bedtime while volunteers in Group II received once daily dose Dilantin Kapseals[®] at bedtime compared to TID or BID dose of Ditoin[®]. The result showed that only two of eight volunteers of Group I completed the entire study. Although once daily dose of 300-mg phenytoin at bedtime produced a sustained therapeutic concentration in all but one volunteer required a lower dose of 100-mg per day. The average values of the pharmacokinetic parameters; AUC_{0-24} , C_{max} , C_{min} and C_{av} of Ditoin[®] were slightly higher than those values obtained from Dilantin Kapseals[®], however, the bioequivalence test could not be determined due to a small number of subject. The fluctuation of phenytoin concentrations after Ditoin[®] administrations was less than Dilantin Kapseals[®]. The multiple-dose study in Group II involved 7 volunteers showed the mean C_{max} , C_{min} and C_{av} ($\mu\text{g/ml}$) at equivalence dose of phenytoin of 14.78 ±4.44 VS. 13.97±4.76, 11.04±3.20 VS. 8.92±3.73 and 12.98±3.78 VS. 11.59±4.43 for Ditoin[®] VS. Dilantin Kapseals[®], respectively. The average fluctuation of Ditoin[®] (34%) was less than Dilantin Kapseals[®] (62%). Bioequivalence test revealed the mean (90% CI) for ratios of Ditoin[®]/Dilantin Kapseals[®] of the AUC_{0-24} , C_{max} , C_{min} and C_{av} of 1.11 (1.05-1.17), 1.03 (0.96-1.11), 1.24 (1.13-1.40) and 1.11 (1.05-1.17), respectively. All parameters were well within the bioequivalence range except the C_{min} of Ditoin[®], which was significantly higher than Dilantin Kapseals[®]. It was concluded that Ditoin[®] caused higher blood concentration profiles due to higher bioavailability, with less fluctuation in phenytoin level.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาเปรียบเทียบทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเฟนิโทอิน แคปซูลแบบธรรมดาและแบบออกฤทธิ์เนิ่นโดยการให้ยาครั้งเดียวและการให้ติดต่อกัน

ผู้เขียน นางสาว นุชนาฏ ชัยชนะ

ปริญญา วิทยาศาสตร์สุขภาพบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผศ.นพมาศ โรจนเสถียรประธานกรรมการ
 รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี กรรมการ
 รศ.ดร.อัมพวัน อภิสริยะกุล กรรมการ
 ผศ.ศิวาพร จันทร์กระจ่าง กรรมการ

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์และไบโออะไวลาบิลิตีของยาเฟนิโทอินแคปซูลแบบธรรมดา (ไดโตอิน®) และแบบออกฤทธิ์เนิ่น (ไดแลนติน แคปซูล®) หลังจากให้ยาครั้งเดียวและให้แบบขนาดเพิ่มแล้วตามด้วยในระยะยาวในชายไทยสุขภาพดี สำหรับการศึกษารูปแบบให้ยาครั้งเดียวนั้นอาสาสมัคร 8 คนได้รับยาแต่ละแบบครั้งเดียว แบบสู่มัไซค์ โดยให้ยาหลังจากดื่มน้ำและอาหารในขนาด 100, 200 และ 300 มิลลิกรัมรวมทั้งหมด 6 ครั้ง ระยะเวลาการศึกษาห่างกัน 2 สัปดาห์ เก็บตัวอย่างเลือดตามระยะเวลาที่กำหนดเป็นเวลานาน 72 ชั่วโมงหลังให้ยา ส่วนการศึกษารูปแบบให้ยาขนาดเพิ่มและในระยะยาวนั้นให้อาสาสมัคร 16 คนรับประทานไดโตอิน® และไดแลนติน แคปซูล® แบบขนาดเพิ่มประมาณ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เก็บตัวอย่างเลือดตามระยะเวลาที่กำหนดเป็นเวลานาน 36 ชั่วโมงหลังให้ยาจากนั้น แบ่งอาสาสมัครออกเป็นสองกลุ่มเพื่อดูผลของความถี่การให้ยาและไบโออะไวลาบิลิตีของยาเฟนิโทอินโดยประเมินจากระดับยาในเลือดต่อเวลา สำหรับการศึกษารูปแบบให้ยาในระยะยาวนั้น

อาสาสมัครในกลุ่มหนึ่งรับประทานยาทดสอบชนิดเดิม 300 มิลลิกรัมต่อวันก่อนนอนโดยมีการปรับขนาดยาให้อยู่ในช่วงที่ได้ผลต่อการรักษา (10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ในวันที่ 4 และให้อาสาสมัครรับประทานยาในขนาดที่เหมาะสมต่อเป็นเวลา 13 วัน อาสาสมัครในกลุ่มสองรับประทานยาทดสอบชนิดเดิม ถ้าเป็นโดแลนดิน แคปซูล[®] ให้รับประทานในขนาดที่เหมาะสม 1 ครั้งต่อวันก่อนนอนเป็นเวลา 13 วัน แต่ถ้าเป็นโดโตอิน[®] ให้รับประทานโดยแบ่งให้วันละ 2 หรือ 3 ครั้งเป็นเวลา 13 วัน จากนั้นวันที่ 14 เก็บตัวอย่างเลือดตามระยะเวลาที่กำหนดเป็นเวลา 24 ชั่วโมง นำตัวอย่างเลือดไปตรวจวัดหาความเข้มข้นของยาเฟนิโทอินโดยวิธีโครมาโตกราฟฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง และทำการประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิเคราะห์แบบ non-compartment ผลการศึกษาพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของโดโตอิน[®] ในขนาด 100, 200 และ 300 มิลลิกรัม (12.65 ± 1.67 , 12.53 ± 1.51 และ 13.04 ± 2.14 ชั่วโมง) กับโดแลนดิน แคปซูล[®] (12.88 ± 3.22 , 11.03 ± 2.61 และ 13.17 ± 3.34 ชั่วโมง) ใกล้เคียงกัน ค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของอัตราส่วน (โดโตอิน[®]/โดแลนดิน แคปซูล[®]) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึงสองชั่วโมงเมื่อให้ยาในขนาด 100, 200 และ 300 มิลลิกรัมมีค่าเท่ากับ 1.15 (1.11-1.18), 1.19 (1.07-1.33) และ 1.17 (0.98-1.38) ตามลำดับ โดยสรุปได้ว่าปริมาณการดูดซึมของโดโตอิน[®] ในขนาด 100 มิลลิกรัมมีชีวสมมูลกับโดแลนดิน แคปซูล[®] อย่างไรก็ตามในขนาดที่สูงขึ้นคือ 200 และ 300 มิลลิกรัมของโดโตอิน[®] นั้นมีไบโออะไวลาบิลิตีมากกว่าของโดแลนดิน แคปซูล[®] นอกจากนี้ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดเฉลี่ยของโดโตอิน[®] สูงกว่าโดแลนดิน แคปซูล[®] ทุกขนาด ค่าเฉลี่ย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของอัตราส่วนของความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (โดโตอิน[®]/โดแลนดิน แคปซูล[®]) สำหรับ 100, 200 และ 300 มิลลิกรัมมีค่าเท่ากับ 1.32 (1.24-1.40), 1.26 (1.14-1.40) และ 1.29 (1.10-1.51) ตามลำดับ อยู่นอกช่วงที่ยอมรับ (0.80-1.25) ไปทางขวา ค่าเฉลี่ย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของความแตกต่าง (โดโตอิน[®]-โดแลนดิน แคปซูล[®]) ของเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดเมื่อให้ยาในขนาด 100, 200 และ 300 มิลลิกรัม มีค่าเท่ากับ 0.50 [(-0.75)-1.75], -3.19 [(-5.98)-(-0.39)] และ 0.56 [(-3.18)-4.31] ชั่วโมง ตามลำดับ อยู่นอกช่วงที่ยอมรับ (± 20 เปอร์เซ็นต์ของเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดเมื่อให้ยาโดแลนดิน แคปซูล[®]) สำหรับผลการศึกษาการให้ยาขนาดเพิ่มพบว่าขนาดยาเพิ่มเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 14.10 ± 0.47 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม จำนวนของอาสาสมัครที่ได้รับโดโตอิน[®] ในขนาดเพิ่มมีระดับยาในเลือดสูงถึงระดับที่ได้ผลในการรักษา (10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) 9 คน (64.29%) ขณะที่จำนวนของอาสาสมัครที่ได้รับโดแลนดิน แคปซูล[®] มี

ระดับยาถึงระดับที่ได้ผลในการรักษาเพียง 5 คน (35.71%) นอกจากนั้นระยะเวลาเฉลี่ยหลังให้ ไดโตอิน[®] แล้วความเข้มข้นของยาในเลือดถึงระดับที่ได้ผลในการรักษา (3.56 ± 3.28 ชั่วโมง) เร็วกว่าของโดแลนติน แคปซูล[®] (13.20 ± 10.55 ชั่วโมง) ยิ่งไปกว่านั้นการให้ไดโตอิน[®] ขนาดเพิ่มยังทำให้ระดับยาในเลือดอยู่ในระดับได้ผลในการรักษา (17.88 ± 12.10 ชั่วโมง) ได้นานกว่าของโดแลนติน แคปซูล[®] (14.67 ± 4.62 ชั่วโมง) สรุปได้ว่าไดโตอิน[®] เป็นยาเตรียมที่เหมาะสมในการให้แบบขนาดเพิ่ม สำหรับการศึกษากการให้ยาในระยะยาวนั้นอาสาสมัครในกลุ่มหนึ่งได้รับไดโตอิน[®] เทียบกับโดแลนติน แคปซูล[®] ก่อนนอนวันละครั้งขณะที่อาสาสมัครในกลุ่มสองได้รับ ไดแลนติน แคปซูล[®] ก่อนนอนวันละครั้งเทียบกับไดโตอิน[®] แบบแบ่งให้วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง พบว่ามีอาสาสมัคร 2 ใน 8 คนของกลุ่มหนึ่งที่ได้รับประทานยาเตรียมทั้งสองแบบครบจนถึงการศึกษากการให้ยาในระยะยาว แม้ว่าการให้ยาเฟนิโทอินขนาด 300 มิลลิกรัมก่อนนอนวันละครั้งทำให้ระดับยากงอยู่ที่ระดับได้ผลในการรักษาแต่มีอยู่ 1 คนที่ใช้ขนาดที่น้อยกว่าคือ 100 มิลลิกรัมต่อวัน ค่าเฉลี่ยทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง, ความเข้มข้นสูงสุดของยา, ความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดและระดับยาเฉลี่ยหลังให้ไดโตอิน[®] สูงกว่าของโดแลนติน แคปซูล[®] ไม่มาก อย่างไรก็ตามไม่สามารถทดสอบทางชีวสมมูลได้เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครน้อย การผันแปรของระดับเฟนิโทอินหลังให้ไดโตอิน[®] น้อยกว่าของโดแลนติน แคปซูล[®] สำหรับการศึกษากการให้ยาในระยะยาวของอาสาสมัคร 7 คนในกลุ่มสองพบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยา, ความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดและระดับยาเฉลี่ย (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) หลังให้ไดโตอิน[®] กับโดแลนติน แคปซูล[®] ในขนาดที่เท่ากันคือ 14.78 ± 4.44 กับ 13.97 ± 4.76 , 11.04 ± 3.20 กับ 8.92 ± 3.73 และ 12.98 ± 3.78 กับ 11.59 ± 4.43 ตามลำดับ การผันแปรของระดับเฟนิโทอินหลังให้ไดโตอิน[®] (34%) น้อยกว่าของโดแลนติน แคปซูล[®] (62%) ค่าเฉลี่ย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของอัตราส่วน (ไดโตอิน[®]/โดแลนติน แคปซูล[®]) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง, ความเข้มข้นสูงสุดของยา, ความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดและระดับยาเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 1.11 (1.05-1.17), 1.03 (0.96-1.11), 1.24 (1.13-1.40) และ 1.11 (1.05-1.17) ตามลำดับ ค่าทั้งหมดอยู่ในช่วงที่ยอมรับยกเว้นค่าความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือดของไดโตอิน[®] มากกว่าของโดแลนติน แคปซูล[®] สรุปได้ว่าไดโตอิน[®] ทำให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าเนื่องจากมีค่าไบโอะอะไวลาบิลิตีสูงกว่าโดยมีการผันแปรของระดับเฟนิโทอินในเลือดน้อยกว่า