

ผลของการสูบบุหรี่ เพศ และ อายุ
ต่อ เกณฑ์ จลนศาสตร์ของยาธิโอฟิลีนในคนไทย



นางสาวมาลี แซ่จุง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2532

ISBN 974-576-821-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

015967 I1683088X

EFFECTS OF SMOKING, SEX AND AGE
ON
THEOPHYLLINE PHARMACOKINETICS IN THAIS

MISS MALEE SAE JUNG

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

1989

ISBN 974-576-821-9

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University



Thesis Title Effects of Smoking, Sex and Age on
 Theophylline Pharmacokinetics in Thais
By Miss Malee Sae Jung
Department Pharmacy
Thesis Advisor Supong Akesiripong, Ph.D.
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt,
 M.Sc.in Pharm.

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

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

Thesis Committee

Pranom Pothiyant
.....Chairman
(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc.in Pharm)

Supong Akesiripong
.....Thesis Advisor
(Instructor Supong Akesiripong, Ph.D.)

Sarinee Krittiyanunt
.....Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Sarinee Krittiyanunt, M.Sc.in Pharm.)

Phensri Thongnopnua
.....Member
(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)



มาลี แซ่จุง : ผลของการสูบบุหรี่ เพศ และอายุ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีนใน
คนไทย (EFFECTS OF SMOKING, SEX AND AGE ON THEOPHYLLINE
PHARMACOKINETICS IN THAIS) อ.ที่ปรึกษา : ดร.สุพงษ์ เอกศิริพงษ์
อ.ที่ปรึกษารวม ผศ.สาริณี กฤตยานันต์, 113 หน้า.

การศึกษาผลของการสูบบุหรี่ เพศ และอายุ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีนกระทำใน
อาสาสมัครคนไทยสุขภาพดีจำนวน 40 คน โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มละ 10 คน ได้แก่ กลุ่มผู้ชายที่ไม่สูบ-
บุหรี่ (23-38 ปี) กลุ่มหญิงที่ไม่สูบบุหรี่ (22-34 ปี) กลุ่มผู้ชายที่สูบบุหรี่ (21-33 ปี) และกลุ่มเด็ก
(7-12 ปี) อาสาสมัครแต่ละคนรับประทานยาธีโอฟิลลีนในรูปยาน้ำเชื่อมเพียงครั้งเดียวในขนาดยา 2.4
มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. วัดระดับความเข้มข้นของยาธีโอฟิลลีนในพลาสมาด้วยวิธี ไฮเพอร์ฟอร์แมนซิลิ-
ควิดโครมาโตกราฟี การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้แบบจำลองชนิด One compartment open
model โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ PCNONLIN ซึ่งเป็นโปรแกรม Nonlinear Regression

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีน สำหรับกลุ่มผู้ชายที่ไม่สูบบุหรี่ กลุ่มหญิง-
ที่ไม่สูบบุหรี่ กลุ่มผู้ชายที่สูบบุหรี่ และกลุ่มเด็ก แสดงค่าเรียงตามลำดับกลุ่มดังนี้ ค่าการกระจายตัวของยา (V)
: 0.484 ลิตร/กก., 0.380 ลิตร/กก., 0.457 ลิตร/กก., 0.417 ลิตร/กก. ค่าอัตราการกำจัดยา
(K) : 0.0787 ต่อชั่วโมง, 0.0790 ต่อชั่วโมง, 0.1020 ต่อชั่วโมง, 0.1327 ต่อชั่วโมง
ค่าการชำระยา (Cl) : 0.038 ลิตร/กก./ชม., 0.030 ลิตร/กก./ชม., 0.047 ลิตร/กก./ชม.,
0.056 ลิตร/กก./ชม. ค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) : 8.81 ชม., 8.77 ชม., 6.80 ชม., 5.22 ชม.

ผลการศึกษาพบว่า การสูบบุหรี่ เพศ และอายุ มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาธีโอฟิลลีน
ปริมาตรการกระจายตัวของยาลดลงในเพศหญิงเมื่อเทียบกับเพศชาย และเพศชายมีค่าการชำระยาเร็วกว่า
เพศหญิง อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความเชื่อมั่น 0.05 โดยที่ค่าอัตราการกำจัดยาระหว่างกลุ่มไม่แตกต่างกัน
การสูบบุหรี่มีผลทำให้ค่าอัตราการกำจัดยาสูงขึ้นและค่าครึ่งชีวิตของยาลดลง อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความ-
เชื่อมั่น 0.05 ค่าการชำระยาในคนสูบบุหรี่สูงกว่าคนที่ไม่สูบบุหรี่เช่นกัน แต่ค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่าง-
มีนัยสำคัญ กลุ่มเด็กมีค่าอัตราการกำจัดยาและค่าการชำระยาสูงกว่ากลุ่มผู้ใหญ่ อย่างมีนัยสำคัญที่ระดับความ-
เชื่อมั่น 0.05 ซึ่งแสดงว่าเด็กมีการกำจัดยาธีโอฟิลลีนออกจากร่างกายได้เร็วกว่าผู้ใหญ่

ภาควิชาเภสัชกรรม
สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิสิต มาลี แซ่จุง
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา [Signature]



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงฉบับเดียว

v

MALEE SAE JUNG : EFFECTS OF SMOKING, SEX AND AGE ON THEOPHYLLINE
PHARMACOKINETICS IN THAIS. THESIS ADVISOR : DR. SUPONG AKESIRIPONG.
THESIS CO-ADVISOR : ASSIST. PROF. SARINEE KRITTIYANUNT, 113 pp.

The effects of cigarette smoking, sex and age on theophylline pharmacokinetics were examined in 40 healthy Thai volunteers. They were divided into 4 groups ($n = 10$) : nonsmoking males (23-38 yrs), nonsmoking females (22-34 yrs), smoking males (21-33 yrs) and children (7-12 yrs). An oral dose of 2.4 mg/kg body weight of theophylline syrup was given to each subject. Plasma theophylline concentrations were measured by high-performance liquid chromatographic method. The plasma concentration-time data were fitted to a one-compartment open model using the PCNONLIN, a nonlinear regression computer program.

In nonsmoking males, nonsmoking females, smoking males and children, the apparent volume of distribution (V) were 0.484 L/kg, 0.380 L/kg, 0.457 L/kg, 0.417 L/kg.; the elimination rate constant (K) were 0.0787 hr^{-1} , 0.0790 hr^{-1} , 0.1020 hr^{-1} , 0.1327 hr^{-1} ; the total body clearance (Cl) were 0.038 L/kg/hr, 0.030 L/kg/hr, 0.047 L/kg/hr, 0.056 L/kg/hr and the elimination half-life ($t_{1/2}$) were 8.81 hr, 8.77 hr, 6.80 hr, 5.22 hr, respectively.

The results demonstrated significant effects of smoking, sex and age on theophylline pharmacokinetic parameters. Mean V in females was smaller than in males ($p < 0.05$). Mean Cl in males was higher than in females ($p < 0.05$), whereas no difference in K was observed. The elimination rate constant was observed to be statistically significantly increased in cigarette smoking subjects ($p < 0.05$). Mean Cl in smokers also was higher than nonsmokers but the difference was not significant. Children eliminated theophylline faster than adults as reflected by both significantly increased K and Cl ($p < 0.05$).

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....
ปีการศึกษา 2532.....

ลายมือชื่อนิสิต ชาติ วัฒนว
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา A. Krittayanunt
.....



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my advisors, Dr. Supong Akesiripong and Assist. Prof. Sarinee Krittiyanunt, for their advice, guidance, encouragement, and support. Their patience, understanding, and concern throughout my graduate career are greatly appreciated.

Appreciation is also extended to my supervisory committee. I am deeply grateful to them for their help and recommendations.

I would like to thank Assco. Prof. Dr. Phensri Thongnopnua, Mr. Prasan Tangyuenyongwatthana and Miss Juthamas Sukbuntherng for their advices and instruction in HPLC techniques.

Sincere thank is expressed to Assist. Prof. Boontham Pongpittayut for his kindly help and support. I would like to thank Miss Payom Benyakul for her useful advices in statistical evaluation.

I also would like to thank all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for their helpful cooperation.

Finally, I am most gratefully to my parents, my friends and Mr. Surat Rojpibulstit for their understanding and encouragement.



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	viii
LIST OF FIGURES	x
ABBREVIATIONS	xiii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II REVIEW OF THEOPHYLLINE	3
III MATERIALS AND METHODS	18
MATERIALS	18
METHODS	20
IV RESULTS AND DISCUSSION	30
V CONCLUSION	59
REFERENCES	62
APPENDICES	72
VITA	113

LIST OF TABLES

Table	Page
1 Individual Plasma Theophylline Concentration from 40 Subjects in 4 Different Groups after Oral Administration of Theophylline 2.4 mg/kg Body Weight	33
2 Pharmacokinetic Parameters of Theophylline in 4 Different Groups After Oral Administration of Theophylline 2.4 mg/kg Body Weight	47
3 Comparison of Theophylline Pharmacokinetic Parameters between Nonsmoking Males and Nonsmoking Females	50
4 Comparison of Theophylline Pharmacokinetic Parameters between Nonsmoking Males and Smoking Males	52
5 Comparison of Theophylline Pharmacokinetic Parameters between Nonsmoking Male adults and Children	55
6 Comparison of Theophylline Pharmacokinetic Parameters between Present Study and Other Investigations	57
7 Physiological Characteristics of the 40 Subjects in 4 Different Groups	74
8 Biochemical Laboratory Results of the 40 Subjects in 4 Different Groups	76

Table (cont.)

Page

9 Typical Standard Curve Data of Theophylline
Concentrations in Human Plasma 82

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Chemical structures of theophylline	6
2 Chemical structures of theophylline (T) and 8-chlorotheophylline (8-CT)	23
3 Diagram of one-compartment pharmacokinetic model for first-order drug absorption and first-order elimination	27
4 Typical chromatograms of theophylline (T) and 8-chlorotheophylline (8-CT)	31
5 Mean plasma theophylline concentration-time curve from 10 subjects of nonsmoking male group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	35
6 Mean plasma theophylline concentration-time curve from 10 subjects of nonsmoking female group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	36
7 Mean plasma theophylline concentration-time curve from 10 subjects of smoking male group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	37
8 Mean plasma theophylline concentration-time curve from 10 subjects of children group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	38

Figure (cont.)	Page
9 Comparison of mean plasma theophylline concentration-time curve among 4 different groups of nonsmoking males, nonsmoking females, smoking males and children	40
10 Log plasma theophylline concentration-time profile of subject no.7 from nonsmoking male group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	41
11 Log plasma theophylline concentration-time profile with the best fit line of subject no.7 from nonsmoking male group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	43
12 Log plasma theophylline concentration-time profile with the best fit line of a subject from nonsmoking female group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	44
13 Log plasma theophylline concentration-time profile with the best fit line of a subject from smoking male group after oral administration of theophylline 2.4 mg/kg body weight	45
14 Log plasma theophylline concentration-time profile with the best fit line of a subject from children group after oral administration	

Figure (cont.)	Page
of theophylline 2.4 mg/kg body weight	46
15 Typical standard curve of theophylline concentration	83
16 Graphical method for calculating pharmacokinetic parameters after intravenous injection of a drug eliminated by first-order process	87
17 Graphical method with the method of residuals for estimating pharmacokinetic parameters in one-compartment model, after oral administration of a drug eliminated by first-order process	92
18 The output of fitting data to PCNONLON nonlinear estimation program	97
19 The output of student't-test using the statistical package SPSS/PC	102



ABBREVIATIONS

mcg	microgram
ml	milliliter
mg	milligram
%	percent
°C	degree Celsius
dl	deciliter
L	liter
U/L	unit per liter
g	gram
kg	kilogram
hr	hour
<i>g</i>	acceleration of gravity
w/v	weight in volume
μl	microliter
μ	micro, micron
cm	centimeter
mm	millimeter
mm ³	cubic millimeter
id	inside diameter
M	mole/liter
psi	pounds per square inch
nm	nanometer
V	apparent volume of distribution
K _a	absorption rate constant
K	overall elimination rate constant

AUC	area under the plasma concentration time curve
C_{\max}	peak plasma concentration
T_{\max}	time to peak plasma concentration
Cl	total body clearance
$t_{1/2}$	biological or elimination half-life
BUN	blood urea nitrogen
Cr	creatinine
D.Bil	direct bilirubin
T.Bil	total bilirubin
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
ALP	alkaline phosphatase
TP	total protein
alb.	albumin
Hb	hemoglobin
Hct	hematocrit
WBC	white blood cell
diff.	differential cell count
PMN	polymorphonuclear neutrophils
eos.	eosinophil
baso.	basophil
lymphs.	lymphocytes
Monos.	monocytes