



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.org

วารสารเภสัชวิทยา

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

RESEARCH ARTICLES

Blood glucose prediction model for type 2 diabetic patients

Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of the methanol extract from *Bauhinia siamensis* K. & S.S. Larsen

Bioequivalence study of the biosimilar 4000-IU recombinant human erythropoietin alpha (Espogen®) and Eprex® in healthy Thai male volunteers

Bioequivalence study of two 850-mg metformin tablet formulations in healthy Thai male volunteers

Herbal - drug education of medical cadets in preclinical integrated – curriculum

DRUG EVALUATION

Clinical pharmacology of Fosphenytoin

2009, Vol.31, No.2

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

is owed and published every four months by the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Veerapol Kukongviriyapan Chaichan Sangdee
Laddawal Phivthong-ngam Somjai Nakornchai

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp	Pornpen Pramyothin
Amnuay Thithapandha	Prasan Dhumma-Upakorn
Borpit Klangkalya	Sirintorn Yipchokanand
Bunkerd Kongyingyoes	Somsong Lawanprasert
Chaichan Sangdee	Sopit Thamaree
Chandhanee Itthipanichpong	Sumana Chompootaweep
Chongkol Thiengda	Supeechea Wittayalertpanya
Krongtong Yoovathaworn	Srichan Phornchirasilp
Nongluk Sookvanichsilp	Wittaya Janthasoot
Nisamanee Satyapan	Yupin Sanvarinda

Manager Supeechea Wittayalertpanya

Office Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330,
Thailand. Tel/Fax 2511965

Notice The opinions expressed here in are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors or the publisher.

Printed at Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700. Tel: 02-4126552

วารสารเภสัชวิทยา (Thai Journal of Pharmacology) นี้เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ไม่
อนุญาตให้นำส่วนใดส่วนหนึ่งของเอกสารฉบับนี้ไปเผยแพร่ ตัดหรือพิมพ์ซ้ำ หรือนำไปใช้เพื่อประโยชน์ทาง
การค้าโดยไม่ขออนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจากบรรณาธิการ

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 31, No. 2, 2009

Contents

- 2 EDITORIAL
- RESEARCH ARTICLES
- 3 Blood glucose prediction model for type 2 diabetic patients
Jiraganya Boondarick, Chaowarat Munprom and Titinun Auamnoy
- 15 Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of the methanol extract from *Bauhinia siamensis* K. & S.S. Larsen
Ampai Panthong, Kanoktip Thammasri, Natthakarn Chiranthanut, Parirat Khonsung
- 25 Bioequivalence study of the biosimilar 4000-IU recombinant human erythropoietin alpha (Espogen[®]) and Eprex[®] in healthy Thai male volunteers
Kornkamon Jintatham, Rapheephorn Khatsri, Wanpansa Ausavarat, Sukit Roongapinun, Maleeya Manorot, Noppamas Rojanasthien
- 33 Bioequivalence study of two 850-mg metformin tablet formulations in healthy Thai male volunteers
Jenwara Saengchan, Wanpansa Ausavarat, Supanimit Teekachunhatean, Boonyium Kumsorn, Chaichan Sangdee, Noppamas Rojanasthien
- 42 Herbal - drug education of medical cadets in preclinical integrated – curriculum
Nisamanee Satyapan, Supen Patarakitvanit, Jeeranut Tankanitlert, Thishnapha Vudhironarit
- DRUG EVALUATION
- 51 Clinical pharmacology of Fosphenytoin
Chaichan Sangdee

บทบรรณาธิการ

เรียน ชาวเภสัชวิทยาและท่านผู้อ่านที่รัก

เวลาที่ผ่านไปอย่างรวดเร็วในช่วงเหมือนกับกระแสน้ำที่ไม่มีวันไหลย้อนกลับ เรามีเวลาวันละ 24 ชั่วโมงเท่ากัน จึงไม่มีข้อแก้ตัวสำหรับความล่าช้าของวารสารฉบับนี้ อยากมีเวลาทุ่มเทให้มากขึ้น แต่ก็จกใจกับศักยภาพและงานประจำที่มี

ใกล้ถึงเวลาเฉลิมฉลองในวันขึ้นปีใหม่อีกแล้ว ปีเก่าที่กำลังจะผ่านพ้นไป ปีใหม่ 2553 ก็กำลังมาเยือน ก็ถือโอกาสสวัสดิ์ปีใหม่งานเสียเลย หวังว่า ท่านสมาชิกคงได้รับสมุดบันทึกกันครบทุกคนแล้ว จัดว่าเป็นของแจกจากสมาคมที่มีประโยชน์ใช้สอยมาก นัดวันประชุมที่ไร ทุกคนนัดเอาสมุดบันทึกเล่มน้อยกันออกมาพร้อมเพรียงกัน น่าชื่นใจจริงๆ อากาศก็เริ่มจะเย็นลง แต่สถานะการณ์บ้านเมืองกลับร้อนแรงขึ้น จนน่าเป็นห่วง ชาวเภสัชวิทยาที่เป็นนักวิทยาศาสตร์คงใช้ความคิดเชิงวิจารณ์และเชื่อในสิ่งที่ผ่านการพิสูจน์แล้วอย่างวิทยาศาสตร์ ตั้งมั่นอยู่ในหลักการที่ถูกต้อง ช้หลักทางวิทยาศาสตร์ผสมผสานกับธรรมะ ให้ใช้สติปัญญาไตร่ตรอง และนำหลักกาลามสูตรที่พระพุทธองค์ได้แสดงไว้แก่ชาวกาลามะ แคว้น โกศลมาใช้เป็นหลักแห่งความเชื่อที่ทรงวางไว้ให้แก่ชาวโลก

กำหนดการประชุมวิชาการครั้งที่ 32 ประจำปี 2553 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้รับการอนุมัติมาเรียบร้อยแล้ว โดยกำหนดให้จัดระหว่างวันที่ 25-26 มีนาคม 2553 ณ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ วิทยาเขตรังสิต หัวข้อการประชุมและกำหนดการโดยละเอียด เชิญท่านเปิดไปดูได้ในหน้า 66 ของวารสารฉบับนี้ การประชุมวิชาการของสมาคมฯ ในครั้งนี้ได้รับเกียรติจาก ศ.ดร.เกษรา ณ บางช้าง จากคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ รับเป็นประธานกรรมการจัดการประชุม และเป็นครั้งแรกที่พวกเราจักได้มีโอกาสไปเยี่ยมชมเยือนมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ วิทยาเขตรังสิต แล้วเจอกันในงานประชุมค่ะ

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการวารสาร

RESEARCH ARTICLE

Blood Glucose Prediction Model for Type 2 Diabetic Patients

Jiraganya Boondarick¹, Chaowarat Munprom² and Titinun Auamnoy³

¹ International Graduate Program in Social and Administrative Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok

² Pharmacy department of Saraburi Hospital, Saraburi

³ Department of Social and Administrative Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Abstract

Objectives: 1. To compare means of calories burnt by exercise, compliance, eating behavior, diabetes knowledge, age, BMI and Fasting Blood Glucose (FBG) between gender. 2. To find correlations between calories burnt by exercise, compliance, eating behavior, diabetes knowledge, age, BMI and FBG. 3. To find Hierarchical Stepwise Multiple Regression Analysis (MRA) model to predict FBG.

Method: A cross-sectional deductive survey by telephone interviewing and accessing clinical data were employed to investigate relationship between health behavior factors namely-calories burnt by exercise, compliance, eating behavior, diabetes knowledge, demographic data and FBG of 200 diabetes patients at Saraburi Hospital during the period of January 15, 2008 to March 15, 2008, randomly generated probability sampling by computer.

Results: Total sample size of 200 (100%) diabetes patients, mostly 138 (69.00%) were female, 62 (31.00%) were male with average age 59.34 ± 11.99 years, diabetes knowledge score 6.31 ± 1.57 , average BMI 26.79 ± 2.50 kg/m², average calories burnt per week $2,777.24 \pm 2420.89$, Average compliance score 12.37 ± 7.13 , and average FBG 161.25 ± 54.10 mg/dl. Cronbach's Alpha coefficient of Sorofman's Compliance scale for constructs "right time" and "right amount" were 0.8157, and 0.8526 respectively and Auamnoy Eating Behavior Scale was 0.7915. ANOVA confirmed that FBG, compliance, diabetes knowledge, age, eating behavior score and BMI between male and female were not significantly different ($p > 0.05$) However, calories burnt by exercise between male and female patients were significantly different ($p < 0.05$). Pearson's correlation confirmed that diabetes knowledge, calories burnt by exercise and age were inversely significantly correlated to FBG ($r = -0.42, -0.24, -0.14$ with $p < 0.01, p < 0.01, p < 0.05$ respectively). MRA model proved that 5 factors; diabetes knowledge, calories burnt by exercise, gender, age, and BMI were the significantly predictors of FBG (Beta = $-0.40, -0.25, +0.16, -0.11, \text{ and } -0.10$ with $p < 0.01, p < 0.01, p < 0.01, p < 0.05$ and $p < 0.05$ respectively).

Conclusion: Diabetes knowledge, calories burnt by exercise and gender were three significantly most influence factors for predicting FBG. The diabetes patients should be educated how to cope with diabetes and do more exercise

Keywords: Fasting Blood Glucose, diabetes, compliance, exercise, BMI

แบบจำลองการทำนายระดับกลูโคสในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

จิรภัฏญา บุญทริก¹, เซวรัตน์ มั่นพรหม¹ และ จูตินันท์ เอื้ออำนวย¹

¹หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต/มหาบัณฑิต สาขาเภสัชศาสตร์สังคมและบริหาร (นานาชาติ) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ

²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสระบุรี, สระบุรี

³ภาควิชาเภสัชศาสตร์สังคมและบริหาร คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: (1) เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของแคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกาย, ความร่วมมือในการใช้ยา, พฤติกรรมการรับประทาน, ความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2, อายุ, ดัชนีมวลกาย (BMI) และกลูโคสในเลือกระหว่างเพศ (2) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างแคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกาย, การใช้ยาตามสั่ง, พฤติกรรมการรับประทาน, ความรู้เรื่องโรคเบาหวาน, อายุ, BMI และกลูโคสในเลือด (3) เพื่อหาแบบจำลองการทำนายกลูโคสในเลือดด้วย Hierarchical Stepwise Multiple Regression Analysis (MRA)

วิธีวิจัย: เป็นวิจัยเชิงสำรวจแบบภาคตัดขวางโดยการสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์และข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 200 รายที่มารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลสระบุรี เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยพฤติกรรมสุขภาพ ได้แก่ แคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกาย, การใช้ยาตามสั่ง, พฤติกรรมการรับประทาน, ความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2, ข้อมูลประชากรศาสตร์ และกลูโคสในเลือด กลุ่มตัวอย่างสุ่มโดยคอมพิวเตอร์ ในช่วงเวลาระหว่างวันที่ 15 มกราคม – 15 มีนาคม 2551

ผลวิจัย: กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 200 ราย ส่วนใหญ่เป็นหญิง 138 คน (ร้อยละ 69.0), ชาย 62 คน (ร้อยละ 31.0), อายุเฉลี่ย 59.34 ± 11.99 ปี, การเผาผลาญแคลอรีด้วยการออกกำลังกายเฉลี่ย $2,777.24 \pm 2,420.89$, คะแนนความร่วมมือในการใช้ยามีเฉลี่ย 12.37 ± 7.13 , คะแนนความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เฉลี่ย 6.31 ± 1.57 , BMI เฉลี่ย 26.79 ± 2.50 , และกลูโคสในเลือดเฉลี่ย 161.25 ± 54.10 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ค่า Cronbach's alpha coefficient ของ Sorofman ในมิติ "การใช้ยาตรงตามเวลา" และมิติ "การใช้ยาตรงตามปริมาณ" มีค่า 0.8157 และ 0.8526 ตามลำดับ และ คะแนนพฤติกรรมการรับประทานแบบวัด "เอื้ออำนวย" มีค่า 0.7915 ใช้ ANOVA เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของกลูโคสในเลือด, การใช้ยาตามสั่ง, พฤติกรรมการรับประทาน, ความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2, BMI และอายุระหว่างหญิงและชาย พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (> 0.05) ปริมาณแคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกายมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$), สถิติ Pearson's correlation พบว่าความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2, แคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกาย และอายุ มีความสัมพันธ์แบบผกผันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลูโคสในเลือดของผู้ป่วย ($r = -0.42, -0.24, -0.14$ ด้วยค่า $p < 0.01, p < 0.01, p < 0.05$ ตามลำดับ) MRA พบว่า ความรู้เรื่องโรคเบาหวานชนิดที่ 2, แคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกาย, เพศ, อายุ และ BMI เป็นปัจจัยที่เป็นตัวทำนายกลูโคสในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($Beta = -0.40, -0.25, +0.16, -0.11, -0.10$ ด้วยค่า $p < 0.01, p < 0.01, 0.01, p < 0.05$ and $p < 0.05$ ตามลำดับ)

บทสรุป: ความรู้เรื่องโรคเบาหวาน แคลอรีที่ถูกเผาผลาญด้วยการออกกำลังกาย และเพศ เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลอย่างมีนัยสำคัญมาตามลำดับในการทำนายกลูโคสในเลือด ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ควรได้รับความรู้เกี่ยวกับโรคเบาหวาน และออกกำลังกายให้มากขึ้น

คำสำคัญ: ระดับกลูโคสในเลือด โรคเบาหวาน การใช้ยาตามสั่ง การออกกำลังกาย ดัชนีมวลกาย

Introduction

Diabetes Mellitus is the major public health problem in Thailand because it has continually increased in Thai population¹. It was estimated that the number of people with diabetes in adults aged 20 years and over in Thailand will increase from 1,017,000 in 2000 to 1,923,000 in 2025². From Epidemiological Surveillance Report 2005, death rate with diabetes per 100,000 population equal 12.3 (7,665 persons), death rate with diabetes in male 9.5 per 100,000 population (2,941 persons), death rate with diabetes in female 15.0 per 100,000 population (4,724 persons) and death ratio male : female equal 1 : 1.6³

Diabetes mellitus is characterized by recurrent or persistent hyperglycemia, and is diagnosed by demonstrating any one of the following:⁴ 1. fasting blood glucose level at or above 126 mg/dL (7.0 mmol/L). 2. blood glucose at or above 200 mg/dL or 11.1 mmol/L two hours after a 75 g oral glucose load as in a glucose tolerance test. 3. Random plasma glucose at or above 200 mg/dL or 11.1 mmol/L. A positive result should be confirmed by another of the above-listed methods on a different day, unless there is no doubt as to the presence of significantly-elevated glucose levels. Most physicians prefer measuring a fasting glucose level because of the ease of measurement and the considerable time commitment of formal glucose tolerance testing, which can take two hours to complete. By current definition, two fasting glucose measurements above 126 mg/dL or 7.0 mmol/L is considered diagnostic for diabetes mellitus.

The WHO recognizes three main forms of diabetes: type 1, type 2, and gestational diabetes⁴, which have similar signs, symptoms, and consequences, but different causes and population distributions. Ultimately, all forms are due to the beta cells of the pancreas being unable to produce sufficient

insulin to prevent hyperglycemia.⁵ Type 2 is characterized by tissue-wide insulin resistance and varies widely; it sometimes progresses to loss of beta cell function. The classical triad of diabetes symptoms is (frequent urination), (increased thirst and consequent increased fluid intake), (increased appetite). Weight loss may occur. When the glucose concentration in the blood is high, of glucose in the proximal renal tubuli is incomplete, and part of the glucose remains in the urine. This increases the osmotic pressure of the urine and thus inhibits water resorption by the kidney, resulting in an increased urine production (polyuria) and fluid loss. Lost blood volume will be replaced osmotically from water held in body cells, causing dehydration and increased thirst. Prolonged high blood glucose causes glucose absorption and so leads to changes in the shape of lenses of the eyes (diabetic retinopathy), leading to vision changes. Blurred vision is a common complaint leading to a diabetes diagnosis. Diabetes can cause many complications. Acute complications (hypoglycemia, ketoacidosis or non-ketotic hyperosmolar coma) may occur if the disease is not adequately controlled. Serious long-term complications include cardiovascular disease (doubled risk), chronic renal failure (diabetic nephropathy is the main cause of dialysis in developed world adults), retinal damage (which can lead to blindness and is the most significant cause of adult blindness in the non-elderly in the developed world), nerve damage (of several kinds), and microvascular damage, which may cause erectile dysfunction (impotence) and poor healing. Poor healing of wounds, particularly of the feet, can lead to gangrene which can require amputation the leading cause of non-traumatic amputation in adults in the developed world. Adequate treatment of diabetes, as well as increased emphasis on blood glucose control and life behavior factors

(such as not smoking and keeping a healthy body weight), may improve the risk profile of most aforementioned complications.

The American Diabetes Association (ADA) (2004) estimated that 90 to 95 percent of patients with diabetes have Type 2.³ The goal of treatment in Type 2 diabetes patients is controlling blood glucose into the normal range, through a combination of medication, diet, exercise, and making life behavior changes².

The risk factors for Type 2 diabetes are: 1. family history, 2. age (≥ 45 years), 3. high-risk ethnic group for examples aboriginal, Asian, Pacific Islander, Hispanic, African, and 4. obesity. 5. Life behavior changes or non-pharmacological treatment is the choice in the treatment of patients with Type 2 diabetes⁶⁻⁸. ADA reports that the nearly 14 million people in the US who have Type 2 diabetes, approximately 80 percent were overweight before they developed the disease⁹. Helmrich, et al, (1991) found that diet and exercise could delay the onset of Type 2 diabetes in persons at risk¹⁰⁻¹³. Exercise is potentially the principal means of fighting overweight and obesity (before being obese, people are overweight, and afterwards, exercise is considered more strenuous)¹⁴. Exercise is recommended as a non-pharmacological way of treating Type 2 diabetes and it reduces, even slightly, the risk of premature death and cardiovascular disease because leads to diet then reduced weight in patients with Type 2 diabetes. Tanasescu et al (2003) demonstrated that physical activity was associated with a reduced risk of both cardiovascular and total mortality among men with Type 2 diabetes¹⁵. Cromie (1997) studied in more than 65,000 women, 40 to 65 years old and concluded that too much sugar and not enough fiber eating habit could double a female's risk of developing adult-onset diabetes¹⁶. Halton et al (2006)'s 20 years longitudinal diet

studied in 84, 555 women in the Nurses' Health Study found that potato and French fry consumption were both positively associated with risk of Type 2 diabetes after adjustment for age and dietary and non-dietary factors. The relative risk (RR) in a comparison between the highest and the lowest quantities of potato intake was 2.14 ($p = 0.009$)¹⁷. Ko et al (2007) studied effectiveness of structured intensive diabetes education programs (SIDEp) for people with 547 Type 2 diabetes mellitus patients and found that the frequency of hospitalization related to diabetes per patient per year was significantly lower in the SIDEp group than in the control group ($p < 0.05$)¹⁸. Prasaichaimontri (2003) studied in 120 Type 2 diabetes patients proved that patient who received health education has significant higher knowledge score better than patient who did not receive. This suggested that it was important for pharmacist to identify patient's barrier to adhere with medical regimen. Health education should be focus on patient's skill to reduce barrier to adhere medical regimen¹⁹. Wangkladkaew's study in 2002, confirmed that nutrition counseling was important for Type 2 diabetes patients²⁰. Lohavisavapanich (2003) studied 145 diabetes outpatients at King Chulalongkorn Memorial Hospital and found that provided education and counseling had significant effect to knowledge, attitude, quality of life, satisfaction, plasma glucose level and health care utilization of diabetes patients²¹.

Pharmacists played an important role in counseling on life behavior changes to reduce risk factors for cardiovascular complications and diabetes by just simply informing the patients about their possible risky behavior and telling them what to do to reduce these risks and also using behavior models to demonstrate to patients then convinced and counseled patients to change their malbehavior²²⁻²³.

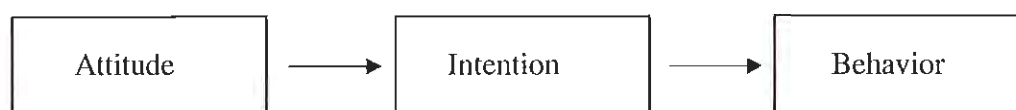
Therefore motivating patients to perform life behavior changes was a pharmacist demanding task²⁴. Additionally, pharmacists could stimulate medical regimens compliance in patients. Normally, patients were non-adherent to their treatment including oral anti-diabetes therapy and only a small number of diabetic patients were found compliant with all aspects of diabetic care²⁵⁻²⁶. Identification of non compliance patients was a pharmacist challenge tasks as well. Patients often were reluctant to admit non-adherence²⁷. Pill counts and self-reports of patients tended to overestimate patient compliance and measuring metabolites of drugs in blood and urine only provides compliance information for a certain point in time²⁸⁻²⁹. Using pharmacy data was another method that enables measurement of compliance. By evaluating whether medication prescriptions were filled in time, it was possible to calculate refill compliance. However, it was expected that only a fraction of actual non-adherers would be identified because it only allowed identification of patients that simply did not obtain enough medication to be adherent. In 1986 electronic monitoring systems became available as a tool for objective registration of patient compliance³⁰. It was claimed that electronic monitoring was more sensitive for detecting inadequate compliance than any other method³¹. However, until now electronic monitoring had been used in a clinical research setting only. The costs of electronic monitors and other practical issues limited the use in routine clinical practice. Consequently,

there was still a need for valid and easy-to-use tools for detecting compliance problems. It would be desirable to have a brief self-report questionnaire or face to face or telephone interview to enable targeting specific interventions in patients of this study.

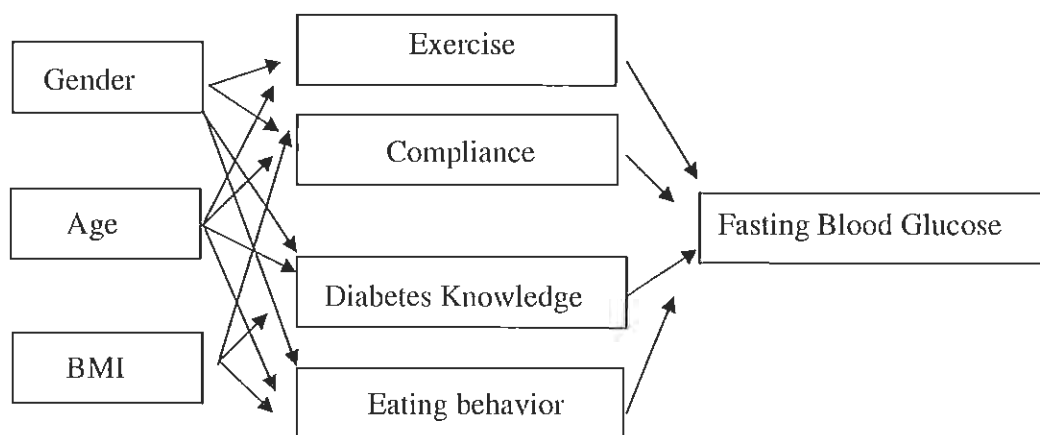
This deductive research was based on the gist of "Theory of Reasoned Action" by Ajzen and Fishbein (1975) which in brief stated that "Attitude toward anything led to intention to do it then impacted behavior." Additional variables such as demographic data (i.e. gender, age and BMI), and "health behaviors" specifically exercise, compliance, diabetes knowledge and eating behavior were integrated to the model predicting fasting blood glucose (FBG).

Additional variables such as demographic data (i.e. gender, age and BMI), and "health behaviors" specifically-exercise, compliance, diabetes knowledge and eating behavior were integrated to the model predicting fasting blood glucose (FBG).

The objectives of this study were to: 1. Compare means of calories burnt by exercise, compliance, eating behavior score, diabetes knowledge, age, BMI and fasting blood glucose between gender. 2. Find correlations between calories burnt by exercise, compliance, eating behavior score, diabetes knowledge, age, BMI and fasting blood glucose.



Conceptual model



3. Estimate Hierarchical Stepwise Multiple Regression Analysis Model to predict FBG.

Research questions: In the Type 2 diabetes patients, controlling for drug:

1. Did gender have different average (BMI, age, calories burnt by exercise, compliance score, diabetes knowledge, eating behavior score and fasting blood glucose)? 2. Were there any significant correlations between BMI, age, calories burnt by exercise, compliance score, diabetes knowledge and eating behavior score and FBG? 3. What factors significantly predicted FBG?

Materials and Methods

A cross-sectional survey by telephone interviewing was employed to study the relationship between calories burnt by exercise, eating behavior score, compliance and diabetes knowledge, demographic data namely-age, BMI and gender,-and fasting blood glucose of 200 Type 2 diabetic patients at Saraburi Hospital during the period of January 15, 2008 to March 15, 2008.

The study protocol was reviewed for approval by the staff of Saraburi Hospital Human Subjects Review Committee. Patients were interviewed by telephone and via electronic Saraburi hospital data bank. The populations for this study were all Type 2 diabetes

patients at Saraburi Hospital between January 15, 2008 and March 15, 2008. According to Hair et al (2000), Multiple Regression Analysis (MRA) required 15 to 20 samples for 1 independent variable however sample size must not less than 100. The model engaged 7 independent variables therefore it needed only 140 cases. We over calculated for losing data to 200. Then 200-Type 2 diabetes patients-who came to see physicians during the time plan³² were randomly sampling by computer from Saraburi Hospital data bank controlling for drug name "metformin®".

Instruments

The 11-page questionnaire divided into five parts: Demographic data, the diabetes knowledge scales, calories burnt by exercise using Haskell Compendium of Physical Activities scale, eating behavior scale, Sorofman's compliance scale, BMI and FBG (from lab test).

Fourteen hypotheses were generated from 3 Research Questions of this study. It consisted of one dependent variable and 7 independent variables. All calculations were used SPSS 16.0. Data were described as frequencies, percent, and means with standard deviations, One way ANOVA, Pearson product moment correlation, and MRA with default setting - $p < 0.05$ - as the

level of statistical significance were employed.

Each of Hypotheses 1-7 contained 1 dependent variable (Ratio scale) and 1 independent variable (Nominal scale); therefore, we applied One Way ANOVA to compare the means of fasting blood glucose, compliance, diabetes knowledge, age, calories burnt by exercise, BMI and eating behavior between male and female ($P < 0.05$). Each of hypotheses 8-13 contained 2 continuous variables (Ratio scale) hence, we employed Pearson's correlation to find associations between each paired of variables. Hypothesis 14 has 1

continuous (ratio scale) dependent variable-Fasting Blood Glucose and 7 independent variables-gender, age, BMI, eating behavior score, compliance, calories burnt by exercise and diabetes knowledge score-described in this equation. Statistical analysis of this data was calculated via Hierarchical Stepwise Multiple Regression Analysis ($p < 0.05$).

Results

Data were collected for a period of two months and the Final Return Rate was 100 % ($n = 200$). Demographic data were shown in table 1 and 2.

Table 1 Category demographic data

Demographic data	Frequency	Percent
Gender		
Male	62	31.00
Female	138	69.00
Marital status		
Single	18	9.00
Married	182	91.00
Level of education		
Completed grade school	98	49.00
Completed high school	46	23.00
Completed junior high school	36	18.00
Technical school	19	9.50
Bachelor degree	1	0.50
Occupations		
Civil servant	36	18.00
Employee	4	2.00
Officer	60	30.00
Farmer	19	9.50
Merchant	32	16.00
House maid	49	24.50
Total	200	100.00

Table 2 Continuous variables descriptive statistics

	Range	Mean± SD
Age (yr)	72.86	59.34 ± 11.99
fasting blood glucose (mg/dl)	293	161.25 ± 54.1
knowledge of diabetes (score unit)	10	6.31 ± 1.57
Calories burnt by exercise per week (kg-calories)	9750	2,777.24 ± 2,420.89
Body Mass Index (kg/m ²)	26.61	26.79 ± 2.5
compliance score (score unit)	13.8	12.37 ± 7.13
eating behavior score (score unit)	9.86	11.61 ± 2.2

Scale Reliability: The Cronbach's Alpha coefficient of Sorofman's Compliance scale for constructs "right time" and "right amount" were 0.8157, and 0.8526 and Auamnoy Eating Behavior Scale was 0.7915.

Analysis of Hypotheses

Table 3 One way ANOVA of hypotheses 1-7

	Gender	Mean	SD	F	p-value
FBG	Female	159.35	51.65	0.55	0.46
	Male	165.48	59.41		
Compliance	Female	7.67	1.54	0.21	0.16
	Male	10.84	6.01		
Knowledge	Female	6.30	1.55	0.01	0.92
	Male	6.32	1.63		
Calories burnt by exercise	Female	2,222.30	2,069.07	26.37	**0.00
	Male	4,012.42	2,693.92		
Age	Female	59.13	11.79	0.14	0.71
	Male	59.82	12.49		
BMI	Female	26.70	2.83	0.69	0.41
	Male	27.01	1.50		
Eating behavior score	Female	11.76	2.16	1.90	0.17
	Male	11.29	2.27		

One way ANOVA confirmed that only the mean of calories burnt by exercise of male was significantly larger than the mean of calories burnt by exercise of female ($p < 0.01$).

Table 4 Correlation matrix Correlation matrix

	FBG	Male	Age	BMI	Exercise	Comply	Know	Eating
FBG	1.00							
Male	0.05	1.00						
Age	*-0.14	0.03	1.00					
BMI	-0.04	0.06	-0.06	1.00				
Exercise	**-.024	**0.34	0.03	-0.09	1.00			
Comply	-0.06	*0.10	0.03	-0.01	*0.15	1.00		
Know	**-.042	0.01	0.05	-0.07	0.11	-0.06	1.00	
Eating	0.06	*-0.09	-0.09	*-0.16	0.03	-0.03	0.03	1.00
Mean	161.25	0.31	59.34	26.79	2777.24	12.37	6.31	11.61
SD	54.10	0.46	11.99	2.50	2420.89	7.13	1.57	2.20

* significant level at $p < 0.05$

** significant level at $p < 0.01$

Table 5 Coefficients

	b	SE	Beta	T	p-value
Constant	326.21	50.52		6.46	**0.00
Male	18.81	7.78	0.16	2.42	**0.00
Age	-0.49	0.28	-0.11	-1.74	*0.04
BMI	-2.19	1.38	0.10	1.59	*0.05
Exercise	-0.005	-0.02	-0.25	-3.64	**0.00
Eating	1.75	1.56	0.07	1.12	0.13
Comply	-0.04	0.05	-0.06	-0.87	0.19
Knowledge	-13.89	2.16	-0.40	6.42	**0.00
R ²	0.26				
R ² change	0.23				
F	15.54				

Dependent Variable: Fasting blood glucose

* significant level at $p < 0.05$

** significant level at $p < 0.01$

Pearson's product moment correlation confirmed that age, calories burnt by exercise and diabetes knowledge score significantly inversely related with Fasting blood glucose ($r = -0.14, -0.24, -0.42$ with $p < 0.05, 0.01, 0.01$ respectively) meaning the more patients had age, exercise and diabetes knowledge the less fasting blood glucose they got.

The two steps of Hierarchical stepwise Multiple Regression Analysis statistics were used to explore the

glucose and gender, age, BMI, calories burnt by exercise, eating behavior score, compliance score, and diabetes knowledge score. Given the directional nature of the hypotheses, we found that the 3 most significant variables which predicted FBG were: knowledge of diabetes (Beta-0.40), calories burnt by exercise (Beta -0.25) and gender (Beta+0.16) respectively. Finally, the model yielded The Fasting Blood Glucose prediction equation as the followings:

$$\text{FBG} = 326.21 + 18.81 \text{ Male}^{**} - 0.49 \text{ age}^* - 2.19 \text{ BMI}^* - 0.005 \text{ calories burnt by exercise}^{**} + 1.745 \text{ eating Behavior} - 0.04 \text{ compliance} - 13.89 \text{ diabetes knowledge}^{**}$$

$$Z_{\text{FBG}} = 0.161Z_{\text{male}} - 0.11Z_{\text{Age}} - 0.10Z_{\text{BMI}} - 0.24Z_{\text{Calories burnt by exercise}} + 0.07Z_{\text{Eating Behavior}} - 0.06Z_{\text{Compliance}} - 0.40Z_{\text{Diabetes Knowledge}}$$

* significant level at $p < 0.05$

** significant level at $p < 0$

Knowledge, calories burnt by exercise, gender, age, and BMI were the significantly predictors of Fasting blood glucose in the equation with $R^2 = 0.26$ (Beta= -0.40, -0.25, 0.16, -0.11, and -0.10 with $p < 0.01$, 0.01, 0.01, 0.05 and 0.05).

Conclusion and recommendation

We found that when controlling for drug, Type 2 diabetes patients fasting blood glucose could be significantly predicted by 1. diabetes knowledge-meaning the more knowledge patients had the less fasting blood glucose they got ($p < 0.01$), 2. The quantity of calories burnt by exercise-meaning the more they exercise the less fasting blood glucose they got ($p < 0.05$). However, age had inversely correlation to fasting blood glucose-meaning, the older the patients were the less fasting blood glucose they got. 3. Gender was a significant factor to predict fasting blood glucose. We found that male Type 2 diabetes patients had significantly higher fasting blood glucose than female ($p < 0.01$), BMI was a significant factor to predict fasting blood glucose. We found that patients had more BMI the less fasting blood glucose they got ($p < 0.01$). Surprisingly, compliance score and eating behavior were not significantly predictors of the model. Diabetes knowledge, calories burnt by exercise and gender were three significantly most influence factors for predicting FBG. The diabetes patients should be educated how to cope with diabetes and do the more exercise.

Qualifications

This research could be improved by using One Way ANCOVA statistics (for hypotheses 1-7) controlling for baseline FBG-pretest before treatment with drugs-and age of patients as the two covariates and blocking design by drugs. It would yield more reliable and precise results when get rid of confounders. For hypotheses 8-13, future research design would minimize error form extraneous variables namely-age, FBG before treatment (baseline) by applying partial correlation instead of simple correlation. We certainly believed that when the more powerful statistical techniques were employed the more accurate and reliable outcomes we would be achieved unconditionally.

References

1. Siripittayakunkit A, Weekly Epidemiological Surveillance Report 2005; 36 (2):112-119.
2. King H, Aubert E, Herman H, Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-31.
3. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl1):S5-S14.
4. World Health Organisation. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. *Diabetes Care* 1999; 23:1560-68.

5. Rother I, Diabetes Treatment - Bridging the Divide. *New England Journal of Medicine* 2007; 356 (15) :1499-1501.
6. Nitiyanant W, Diabetes mellitus in Thailand. *Journal of ASEAN Federation of Endocrine Societies* 1999; 17 (suppl 2) :18-25.
7. Ashenden C, Silagy D, Weller A, Systematic review of the effectiveness of promoting lifestyle change in general practice. *Family Practice* 1997; 14:160-76.
8. Patlak M, National Diabetes Information Clearing house. Am I at Risk for Type 2 Diabetes?[Online <http://diabetes.niddk.nih.gov>] accessed on February 14, 2007.
9. Parrado PA, Type 2 diabetes and obesity: And all-too-common combination. *Better Nutrition* 1998; 56(1): 53-59.
10. Pan X, Li G, Hu Y, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 537-544.
11. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, et al. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 147-52.
12. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338:774-8.
13. Burchfiel CM, Sharp DS, Curb JD, et al. Physical activity and incidence of Diabetes, The Honolulu Heart Program. *American Journal of Epidemiology* 1995; 41:360-8.
14. Davis AL, Fighting obesity: physical activity has major role, *BMJ* 2003; 329: 53-8.
15. Tanasescu M, Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with Type 2 diabetes. *Europe journal of Cardiovascular Prevention* 2003; 107:2435-9.
16. William J, Cromie A, et al. Diet Can Reduce Risk of Diabetes, *Gazette the Harvard University* 1997; [Online <URL://www.hno.harvard.edu/gazette>] accessed on February, 28, 1997.
17. Halton TL, et al. Potato and French fry consumption and risk of Type 2 Diabetes in women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 83(2) :284-90.
18. Ko SH, et al. Long-term effects of a structured intensive diabetes education program (SIDEPE) in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 4-year follow-up study. *Diabetic Medicine* 2007; 24:55-62.
19. Prasaichaimontri P, *Effectiveness of diabetes management program at Somdejpranangchaosirikir hospital* (Thesis). Thailand (Bangkok) Chulalongkorn University, 2003.
20. Wangkladkaew P, *Clinical outcome of nutrition counseling in Non Insulin Dependent Diabetic patient at public health center 62 the Bangkok metropolitant administration* (Thesis). Thailand (Bangkok) Chulalongkorn University, 2002.
21. Lohavisavapanich R, *Impact of education and counseling provided by a clinical pharmacist on diabetic outpatient at King Chulalongkorn Memorial hospital*. (Thesis). Thailand (Bangkok) Chulalongkorn University, 2003.
22. Woollard LJ, Beilin T, Lord I, et al. A controlled trial of nurse counseling on lifestyle change for hypertensive treatment in general practice, preliminary results. *Clinical Experiment in Pharmacology and Physiology* 1995; 22: 466-8.

23. Laitakari J, On the practical applicability of stage models to health promotion and health education. *American Journal of Health Behavior* 1998; 22(1):28–38.
24. Miller NH, Aggressive blood pressure management. *Journal Cardiovascular Nursing* 2003; 18(2):108–15.
25. Kurtz MS, Adherence to diabetic regimens: empirical status and clinical applications. *Diabetes Education* 1990; 16:50–6.
26. Churkoney KA, Hart LK, The relationship between health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3:594–8.
27. Wright EC, Non-compliance—or how many aunts has Matilda? *Lancet* 1993; 342:909–13.
28. Urquhart J, Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clinical Pharmacokinetic* 1994; 27:202–15.
29. Urquhart J, Patient compliance with prescribed drug regimens: overview of the past 30 years of research. *Clinical Measure Drug Evaluation* 1995; 213–27.
30. Cramer JA, Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995; 49:321–27.
31. Urquhart J, The electronic medication event monitor. Lessons for Pharmacotherapy. *Clinical Pharmacokinetic* 1997; 32:345–56.
32. Hair J, Anderson R, Tatham R, et al. *Multivariate Data Analysis* Fifth Edition, Prentice Hall, New Jersey, 2000.

RESEARCH ARTICLE

Anti-inflammatory, Analgesic and Antipyretic Effects of the Methanol Extract from *Bauhinia siamensis* K. & S.S. Larsen

Ampai Panthong¹, Kanoktip Thammasri¹, Natthakarn Chiranthanut², Parirat Khonsung², Narong Nuntasen³, Sasitorn Jaitheerapapkul⁴, Vichai Reutrakul⁴

¹Department of Pharmacology and The Center for Innovation in Chemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

³The Forest Herbarium National Park, Wildlife and Plant Conservation Department, Ministry of Natural Resources and Environment, Bangkok 10900, Thailand.

⁴Department of Chemistry and The Center for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Abstract

Pharmacological study was conducted with the methanol extract from *Bauhinia siamensis* K. & S.S. Larsen (BS extract) in experimental animals for evaluating anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects. In acute inflammatory models, BS extract significantly inhibited ethyl phenylpropionate (EPP)-induced ear edema as well as carrageenin-induced hind paw edema in rats. By contrast, BS extract did not elicit any inhibitory effect on arachidonic acid (AA)-induced hind paw edema. BS extract significantly reduced both transudative and granuloma formation in chronic inflammatory model using the cotton pellet-induced granuloma in rats. In the analgesic test, BS extract exerted pronounced inhibitory activity on acetic acid-induced writhing response in mice but had no effect on the tail-flick test in rats. In addition, BS extract also possessed an antipyretic activity when tested in yeast-induced hyperthermia in rats. The results obtained demonstrate the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of BS extract.

Keywords: Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects; Leguminosae *Bauhinia siamensis* K. & S.S. Larsen,

ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ระงับปวด และลดไข้ของสารสกัดเมทานอลจากต้นสร้อย สยาม (*Bauhinia siamensis* K. & S.S. Larsen)

อำไพ ปั่นทอง¹, กนกทิพย์ ธรรมศรี¹, ณัฐกานต์ จิระธนัฐ², ปริรัตน์ คนสูง², ณรงค์ นันทแสน³,
ศศิธร ใจจิรภาพกุล⁴, วิชัย รวีตระกูล⁴

¹ภาควิชาเภสัชวิทยาและศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
เชียงใหม่ 50200

²ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50200

³สำนักงานหอพันธุ์ไม้ กรมอุทยานแห่งชาติสัตว์ป่าและพันธุ์พืช กระทรวงทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม
กรุงเทพฯ 10900 ประเทศไทย

⁴ภาควิชาเคมีและศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

บทคัดย่อ

การศึกษากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดเมทานอลจากสร้อยสยาม (BS extract) ในแบบจำลองสัตว์ทดลองต่างๆ เพื่อประเมินฤทธิ์ด้านการอักเสบ ระงับปวด และลดไข้ สารสกัดสร้อยสยามมีฤทธิ์ด้านการอักเสบแบบเฉียบพลันได้ดีทั้งจากการทดลองที่ทำให้เกิดการบวมของใบหูหนูขาวโดยใช้เอทิลโพรฟิไอเลท และการทำให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวโดยการฉีดสารเจลินในทางตรงกันข้ามสารสกัดสร้อยสยามไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยกรดอะราคิโดนิก สารสกัดสร้อยสยามยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดทรานซูเดตและกรานูโลมาในแบบจำลองการอักเสบเรื้อรังโดยฝังก้อนสำลีในหนูขาว ส่วนการทดสอบฤทธิ์ระงับปวดพบว่าสารสกัดสร้อยสยามมีฤทธิ์ในการระงับปวดได้ดีในแบบจำลองที่เหนียวทำให้เกิดความเจ็บปวดโดยใช้กรดอะซิติคฉีดเข้าช่องท้องของหนูถีบจักร แต่ไม่มีฤทธิ์ระงับปวดในแบบจำลองที่ใช้ความร้อนเหนียวทำให้เกิดความเจ็บปวดบริเวณหางหนูขาว นอกจากนี้สารสกัดสร้อยสยามยังมีฤทธิ์ลดไข้ได้เมื่อทดสอบในแบบจำลองที่ใช้ยีสต์กระตุ้นให้เกิดไข้ในหนูขาว ผลที่ได้จากการศึกษาแสดงว่าสารสกัดสร้อยสยามมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ ระงับปวด และลดไข้ได้ดี

คำสำคัญ : ฤทธิ์ด้านการอักเสบ, ฤทธิ์ระงับปวด และฤทธิ์ลดไข้; Leguminosae

Bauhinia siamensis K. & S.S. Larsen,

Introduction

Bauhinia is an interesting genus in Leguminosae (Caesalpinioideae) family¹. The claimed therapeutic uses in Thai traditional medicine of some plants in this genus include wound healing, decongestant and antipyrexia². Previous study reported that extracts from plants of this genus possess anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects in many animal models. The aqueous extract of *B. purpurea* leaves showed anti-inflammatory and analgesic effects³. The methanol extract obtained from *B. racemosa* stem bark elicits anti-inflammatory effect in both acute and chronic phases and also potentiates morphine and aspirin-induced analgesia, as well as reduces pyrexia in animal models⁴. The chloroform extract of *B. tarapotensis* leaves possesses anti-inflammatory property⁵.

Bauhinia siamensis K. & S.S. Larsen is a climber plant newly discovered in 2002 in Phu Miang, Phitsanulok, Thailand. This plant is known in Thai as "Soi Siam" or "Siao Dang"⁶. However, information on its traditional use is lacking, and phytochemistry and pharmacological activities of this plant have not yet been performed. As mentioned above, many plant species in the Bauhinia genus showed anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities in animal models, therefore, it is possible that *B. siamensis* also possesses these effects. As part of a continuing research for novel plant-derived anti-inflammatory agent, the methanol extract of *B. siamensis* was preliminary screened for anti-inflammatory activity and it showed promising effect in the ear edema formation. The present study was performed in order to evaluate the anti-inflammatory effect of the methanol extract of *B. siamensis* on both acute and chronic phases as well as analgesic and antipyretic effects in animal models. The possible mechanisms of action of these activities were also examined.

Materials and Methods

Animals

Male Sprague-Dawley rats weighing 40-60 g, 100-120 g, 180-220 g, and 200-250 g as well as male Swiss albino mice weighing 30-40 g, purchased from the National Laboratory Animal Center, Nakorn Pathom, were used. All animals were kept in a room maintained under environmentally control condition of 24 ± 1 °C and 12-h light and 12-h dark cycle. All animals had free access to water and standard diet (Pokaphan Animal Feed Co., Ltd., Samutpragarn, Thailand). They were acclimatized for at least one week before starting the experiments. All animal experiments were approved by the Animal Ethics Committee, Faculty of Medicine, Chiang Mai University.

Plant material and extract

B. siamensis was collected from Phu Miang, Phitsanulok, Thailand and was identified by one of us (NN). A voucher specimen (BKF. 140460) has been deposited at The Forest Herbarium National Park, Wildlife and Plant Conservation Department, Bangkok, Thailand. The methanol extract, designated as BS extract, was prepared as follows: air-dried and finely powdered of the aerial part of *B. siamensis* (4 Kg) was extracted with methanol (113 L). The solvent was evaporated to dryness under reduced pressure and trace of solvent was removed by freeze-dried to give methanol extract (395 g).

Drugs and chemicals

Arachidonic acid (AA), carrageenin and diclofenac were purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA); ethyl phenylpropiolate (EPP) (Fluka Chemicals Co., Ltd., Japan); prednisolone (Scherisone[®], Schering Bangkok Ltd., Nonthaburi, Thailand); codeine (The Government Pharmaceutical Organization, Bangkok,

Thailand); brewer's yeast (Sigma Chemicals Company, St. Louis, MO, USA)

Drug administration

All test drugs were orally administered in an equivalent volume of 0.5 mL/100 g body weight of rats and 0.1 mL/10 g body weight of mice. In the rat ear edema model, test drugs were given topically to the outer and inner surfaces of the ears in equivalent volume of 20 μ L/ear. Distilled water was used as vehicle except in ear edema model, where 5% DMSO (dimethyl sulfoxide) in acetone was used. Control groups received vehicle only in the same volume and by the same route.

Anti-inflammatory activity

EPP-induced ear edema in rats

The method described by Brattsand *et al.* (1982)⁷ was performed. Male rats weighing 40-60 g were used. Test substances, i.e., diclofenac, BS extract and vehicle, were each applied topically to the inner and outer surfaces of rats' ears by means of an automatic microliter pipette at a volume of 20 μ L/ear. Immediately after application of test drugs and vehicle, ear edema was induced by topical application of EPP dissolved in acetone at a dose of 1 mg/20 μ L/ear. Ear thickness was recorded using digital vernier caliper before and at 15, 30, 60, 90, and 120 min after edema induction.

Carrageenin- and AA -induced hind paw edema in rats

Male rats weighing 100-120 g were used. Rat paw edema was induced by carrageenin⁸ and AA⁹, respectively. Rats were pretreated orally with test drugs 1 h prior to carrageenin and 2 h prior to AA injection. A volume of 0.05 mL of 1% carrageenin in normal saline solution (NSS) or 0.1 mL of 0.5% AA in 0.2 M carbonate buffer was injected intradermally into the right subplantar of

each rat. Paw volume was measured using a plethysmometer (model 7150, Ugo Basile, Italy) before and at 1, 3 and 5 h after carrageenin and 1 h after AA injection.

Cotton pellet-induced granuloma formation in rats

Male rats (180-220 g) were weighed for initial weight. On the 1st day, test drugs were given to each group of rats. One hour thereafter, two dry cotton pellets weighing 20 \pm 1 mg were implanted subcutaneously, one on each side of the abdomen of the animal under light anesthesia with pentobarbital sodium under sterile technique¹⁰. Test drugs were administered once daily throughout the experimental period of 7 days. On the 8th day, rats were anesthetized with pentobarbital sodium. The implanted pellets were dissected out and weighed immediately for their wet weight, then dried at 60 $^{\circ}$ C for 18 h and weighed for dry weight. The body weight gain and dry weight of the thymus gland were also recorded.

Measurement of alkaline phosphatase activity in serum

Blood from the rat in cotton pellet-induced granuloma model was collected into a tube by cardiac puncture technique on the 8th day after cotton pellet implantation. Samples of serum were sent to medical laboratory for determination of alkaline phosphatase (ALP) and total protein¹¹. The enzyme activity was expressed as units of enzyme per milligram of total protein.

Analgesic activity

Acetic acid-induced writhing response in mice

The method was performed as described by Collier *et al.* (1968)¹² and modified by Nakamura *et al.* (1986)¹³. Male Swiss albino mice weighing 30-40 g were used. Mice were pretreated orally with test drugs 1 h prior to acetic acid injection. A volume of 0.1 mL/10 g body

weight of 0.75% acetic acid in NSS was injected into the peritoneal cavity of each mouse, the animal was then placed in a transparent plastic box. The number of writhes, a response consists of contraction of an abdominal wall, pelvic rotation followed by hind limb extension, was counted during continuous observation for 15 min beginning 5 min after the acetic acid injection.

Tail-flick test in rats

Male rats weighing 180-200 g were used. A tail-flick method of D'Amour and Smith (1941)¹⁴ and modified by Gray *et al.* (1970)¹⁵ was used. The rat's tail was placed to cover a flush mounted photocell window of the tail flick apparatus (model 7360, Ugo Basile, Italy). Heat was applied to rat's tail by a beam of light generated from an infrared lamp (50 W bulb) mounted in a reflector. The light intensity was adjusted to give a normal reaction time of 2-4 s. The timer was automatically activated when the lamp was turned on. Rats flicked its tail when it felt pain and then the light fell on the photocell and automatically stopped the timer. Rats with control reaction time of 2-4 s were used. Test drugs were administered orally 1 h to rats before re-exposure to the heat. The cut-off time of 10 s was the maximum time allowed for an unflicked tail to expose to the heat without tissue damage.

Antipyretic activity (yeast-induced hyperthermia in rats)

Hyperthermia was induced in rats following the method of Teotino *et al.* (1963)¹⁶. Male rats weighing 200-250 g were used. The initial rectal temperature was recorded using a 12-channel electric thermometer (model TPM 812, Letica, Spain). Hyperthermia was induced in rats by subcutaneous injection of 1 mL/100 g body weight of 25% yeast in NSS. Rectal temperature was again recorded 18 h after yeast injection.

Those animals that showed a rise in rectal temperature of ≥ 1 °C were used. Test drugs were administered orally and the rectal temperature was again recorded at 30 min interval for 2 h after drug administration.

Statistical analysis

The data of the experiments were expressed as mean \pm standard error of mean (S.E.M.). Statistical comparison between groups was analyzed by using one-way analysis of variance (ANOVA) and post hoc least-significant difference (LSD) test and *p* values less than 0.05 were considered significant.

Results

EPP-induced ear edema in rats

The inhibitory effect of topical application of BS extract on EPP-induced ear edema is shown in Table 1. Diclofenac, a positive control, at the dose of 0.6 mg/ear markedly reduced the ear edema caused by EPP application. BS extract at the dose of 1 mg/ear also significantly reduced the EPP-induced ear edema formation at all evaluation times.

Carrageenin-induced hind paw edema in rats

The inhibitory activity of oral administration of BS extract on carrageenin-induced hind paw edema in rats is demonstrated in Table 2. All doses of BS extract and diclofenac significantly reduced carrageenin-induced edema formation of rat paw at all assessment times. The antiedematous effect of BS extract was dose-dependent

AA-induced hind paw edema in rats

All doses of BS extract and diclofenac did not show any inhibition of paw edema induced by AA. On the contrary, prednisolone (a phospholipase A₂ inhibitor) possessed a strong antiedematous effect on this experimental model (data not shown).

Table 1 Effects of BS extract and diclofenac on EPP-induced ear edema in rats

Group	Dose (mg/ear)	15 min		30 min		60 min		120 min	
		ED (μm)	% EI	ED (μm)	% EI	ED (μm)	% EI	ED (μm)	% EI
Control	-	117±22	-	157±34	-	197±30	-	172±19	-
Diclofenac	0.6	15±8*	87	27±10*	83	35±13*	82	35±16*	79
BS extract	1	27±8*	77	47±12*	70	61±18*	69	67±20*	61

Values are expressed as mean ± S.E.M. (*N* = 6), ED = Ear edema, % EI = percent edema inhibition. Significant difference from control group: * *p*-value <0.05

Table 2 Effects of BS extract and diclofenac on carrageenin-induced hind paw edema in rats

Group	Dose (mg/kg)	1 h		3 h		5 h	
		EV (mL)	% EI	EV (mL)	% EI	EV (mL)	% EI
Control	-	0.35±0.02	-	0.65±0.03	-	0.66±0.04	-
Diclofenac	10	0.08±0.02*	77	0.15±0.07*	76	0.19±0.07*	71
BS extract	75	0.21±0.04*	40	0.36±0.03*	45	0.40±0.04*	39
	150	0.16±0.01*	54	0.29±0.04*	55	0.34±0.07*	48
	300	0.12±0.03*	66	0.21±0.04*	68	0.25±0.06*	62

Values are expressed as mean ± S.E.M. (*N* = 6), EV = Edema volume, % EI = percent edema inhibition. Significant difference from control group: * *p*-value <0.05

Cotton pellet-induced granuloma formation in rats

The results of granuloma formation and transudative weight induced by cotton pellet implantation in rats are demonstrated in Table 3. Daily oral administration of BS extract and diclofenac for 7 days slightly but significantly reduced the transudative weight and granuloma formation. Prednisolone markedly reduced both parameters. However, prednisolone also significantly reduced the gain of body weight and dry thymus weight of rats whereas BS extract and diclofenac had no effect on both parameters (data not shown). Serum ALP activity after cotton pellet implantation in the control group was significantly elevated when compared with the normal or non-implanted group. All test drugs, given to rats for 7 days normalized serum ALP activity to normal level (data not shown).

Acetic acid-induced writhing response in mice

The results of acetic acid-induced writhing response in mice are shown in Table 4. Diclofenac significantly reduced the number of writhes. All doses of BS extract also possessed significant inhibitory effect on writhing response in a dose-dependent manner.

Tail-flick test in rats

Table 5 demonstrates the results of test drugs on tail-flick response in rats. BS extract and diclofenac did not show any inhibitory effect on the reaction time. In contrast, codeine (an opioid drug) showed pronounced analgesic activity in this test model.

Table 3 Effects of BS extract, diclofenac and prednisolone on the transudative weight and granuloma weight

Group	Dose (mg/kg)	Granuloma wet weight (mg)	Granuloma dry weight (mg)	Transudative weight (mg)	Granuloma weight (mg/mg cotton)	Granuloma inhibition (%)
Control	-	325.25±16.51	64.17±3.29	261.08±14.72	2.20±0.16	-
Diclofenac	2.5	281.33±25.83*	57.58±1.91*	222.08±27.53*	1.88±0.09*	14
Prednisolone	5	216.83±49.08**	42.45±7.99**	172.92±40.26**	1.12±0.39**	49
BS extract	300	284.75±43.74*	57.33±4.85*	224.91±39.17*	1.86±0.25*	15

Values are expressed as mean ± S.E.M. (N = 6), Significant difference from control group:

* *p*-value <0.05, ** *p*-value <0.001

Table 4 Effects of BS extract and diclofenac on acetic acid-induced writhing response in mice

Group	Dose (mg/kg)	No. of writhes	Inhibition of writhing response (%)
Control	-	29.33±8.04	-
Diclofenac	10	6.33±4.13*	78
BS extract	75	19.17±10.91*	35
	150	17.00±7.45*	42
	300	2.50±3.99*	91

Values are expressed as mean ± S.E.M. (N = 6) Significant difference from control group:

* *p*-value <0.05,

Table 5 Effects of BS extract, diclofenac and codeine on tail-flick test in rats

Group	Dose (mg/kg)	T _c (s)	T _i (s)	% inhibition
Control	-	2.28±0.17	2.58±0.22	-
Diclofenac	10	2.45±0.45	2.88±0.55	6
Codeine	75	2.33±0.22	7.00±0.90*	61
BS extract	300	2.31±0.26	2.75±0.37	6

Values are expressed as mean ± S.E.M. (N = 6), T_c = control reaction time, T_i = reaction time after received test drugs orally, Significant difference from control group: * *p*-value <0.05

Yeast-induced hyperthermia in rats

The effects of test drugs on yeast-induced hyperthermia in rats are shown in Fig. 1. Diclofenac markedly

reduced rectal temperature. BS extract significantly reduced rectal temperature of pyretic rats at all assessment times only at the dose of 300 mg/kg.

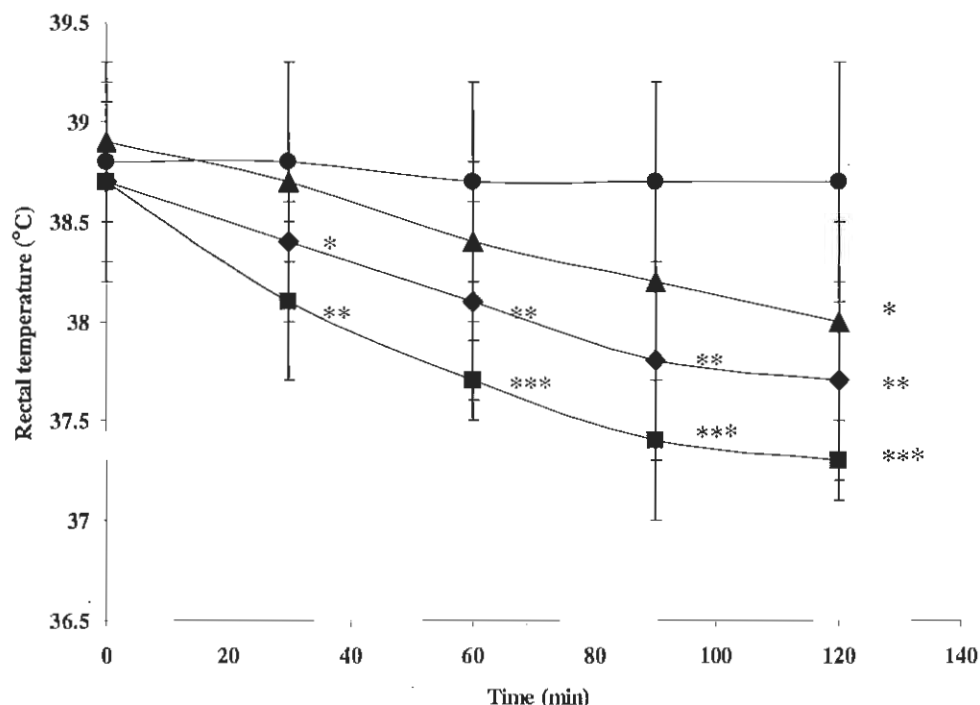


Figure 1. Effects of BS extract and diclofenac on yeast-induced hyperthermia in rats (●: control; ▲: BS extract 150 mg/kg; ◆: BS extract 300 mg/kg; ■: diclofenac 10 mg/kg). Values are expressed as mean \pm S.E.M. ($N=6$). Significant difference from control group: * p -value < 0.05 , ** p -value < 0.01 , *** p -value < 0.001 .

Discussion

The present study was the first study to investigate anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of BS extract. The results showed that BS extract significantly reduced EPP-induced ear edema formation comparable to that of diclofenac. Edema caused by topically applied EPP is due to the release and/or synthesis of various inflammatory mediators including histamine, serotonin, bradykinin and prostaglandins (PGs). These mediators are orchestrated to promoting vasodilatation and increasing vascular permeability as well as producing ear edema formation¹⁷. It is therefore suggested that BS extract may elicit its anti-inflammatory activity in the same way as diclofenac, which suppresses the release and/or synthesis of various

inflammatory mediators of acute inflammation notably, the PGs.

Carrageenin-induced rat paw edema formation is one of the widely used model for testing anti-inflammatory effect of test compounds⁸. This experiment is an excellent test for assessment of cyclooxygenase (COX) inhibitors¹⁸. Regarding the possible mechanisms involved in this model, it has been suggested that several inflammatory mediators such as histamine, kinins, PGs and pro-inflammatory cytokines play their roles in causing edema formation¹⁹⁻²⁰. Oral pretreatment of rats with BS extract resulted in a significant inhibition of carrageenin-evoked hind paw edema at all assessment times similar to diclofenac. The results obtained from BS extract suggest that the mechanism of

action of BS extract may be due to inhibit PGs synthesis and also suppress activities of other mediators of inflammation.

BS extract did not exert any inhibitory activity on AA-induced paw edema. This method is widely used for evaluating anti-inflammatory agents with a mechanism of action different from COX inhibitor. This experiment is sensitive to lipoxygenase (LOX) inhibitors (e.g., zileuton), a dual inhibitor of AA metabolism (e.g., phenidone), and phospholipase inhibitors (e.g., prednisolone) but insensitive to COX inhibitors⁹. It seems that anti-inflammatory activity of BS extract is not related to the LOX pathway.

Cotton pellet-induced granuloma formation in animals is a typical feature of established chronic inflammatory reaction. This method is used to assess the transudative and proliferative components of chronic inflammation. Most anti-inflammatory agents, especially steroids, exert inhibitory effect on both transudative and proliferative phases. Swingle and Shideman (1972) found that NSAIDs, such as aspirin, elicit only slight whereas steroids show marked suppressive effect on both transudative and proliferative phases¹⁰. In this study, BS extract and diclofenac slightly but significantly inhibited the transudative weight and granuloma formation. These results suggest that BS extract suppresses the vascular permeability and the proliferative component of chronic inflammation.

All test drugs could significantly normalize serum ALP activity to normal level. This effect appears to be related to the stabilization of membrane of lysosomal granules²¹. Prednisolone markedly reduced body weight gain and thymus weight whereas BS extract and diclofenac had no effect. These results reveal that BS extract does not share the steroidal-like activity on body weight gain and thymus weight.

The writhing response produced in animals by noxious agent can be used for screening of analgesic activity of test compounds and appropriate for studying either the peripheral or central analgesic mechanisms or both of test compounds²². Algesia induced by an intraperitoneal injection of acetic acid (a noxious agent) causes the liberation of endogenous substances, i.e., H^+ , K^+ , 5-HT, histamine, PGs, bradykinin, substance P and other chemicals which excite pain nerve endings²³⁻²⁴. BS extract, in a dose-dependent manner, and diclofenac significantly and profoundly inhibited writhing response. However, BS extract and diclofenac did not have any effect, whereas codeine exerted pronounced inhibitory activity on the tail-flick test in mice. This method produces intense pain and is specific for analgesic agents mediated their strong inhibitory effect via CNS pain pathway.

Antipyretic activity is commonly mentioned as a characteristic of drugs or compounds which have inhibitory effect on PG synthesis²⁵. BS extract at the dose of 300 mg/kg and diclofenac significantly reduced rectal temperature at all assessment times.

Since BS extract and diclofenac share similar anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects in the models tested, and that its effects are different from prednisolone and codeine, taken together, its mechanisms of action could be postulated to be due to its inhibition on the synthesis and release of PGs as has been established for an NSAID like diclofenac.

In summary, our study indicate that BS extract possesses anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities and that the mechanisms of these actions may be due to its inhibition on PG synthesis and release and its minor inhibitory action on other mediators. Its mechanism of action and the spectrum of effects are very likely resemble that of NSAIDs.

Acknowledgments

Financial support from the Center for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), Commission on Higher Education is gratefully acknowledged.

References

1. Wunderlin R, Larsen K, Larsen SS. Reorganization of the Cercideae (Fabaceae: Caesalpinioideae). *Geogr Tidsskr* 1987; 28: 1-40.
2. Boonyapraphatsara N, Chokchaicharoenporn O. Medicinal plants IV. Prachachon Printing, Bangkok 1996: 460-1.
3. Zakaria ZA, Wen LY, Rahman NIA, et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic properties of the aqueous extract of *Bauhinia purpurea* leaves in experimental animals. *Med Princ Pract* 2007; 16: 443-9.
4. Gupta M, Mazumder UK, Kumar RS, et al. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of methanol extract from *Bauhinia racemosa* stem bark in animal models. *J Ethnopharmacol* 2005; 98: 267-273.
5. Sosa S, Braca A, Altinier G, et al. Topical anti-inflammatory activity of *Bauhinia tarapotensis* leaves. *Phytomedicine* 2002; 9: 646-53.
6. Larsen K, Larsen SS. *Bauhinia siamensis* (Leguminosae-Caesalpinioideae), an extraordinary new species from Thailand. *Nat Hist Bull Siam Soc* 2002; 50: 99-104.
7. Brattsand R, Thalen A, Roempke K, et al. Influence of 16 alpha,17 alpha-acetal substitution and steroid nucleus fluorination on the topical to systemic activity ratio of glucocorticoids. *J Steroid Biochem* 1982; 16: 779-86.
8. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 11: 544-7.
9. Di Martino MJ, Campbell GK, Wolff CE, et al. The pharmacology of arachidonic acid induced rat paw edema. *Agents Actions* 1987; 21: 303-5.
10. Swingle KF, Shideman FE. Phases of inflammatory response to subcutaneous implantation of cotton pellet and their modification by certain anti-inflammatory agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 183: 226-34.
11. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. Method for the determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *J Biol Chem* 1946; 164: 321-9.
12. Collier HO, Dineen LC, Johnson CA, et al. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. *Br J Pharmacol* 1968; 32: 295-310.
13. Nakamura H, Shimoda A, Ishi K, et al. Central and peripheral analgesic action of non-acidic non-steroid anti-inflammatory drugs in mice and rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 282: 16-25.
14. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941; 72: 74-9.
15. Gray WD, Osterberg AC, Scute TJ. Measurement of the analgesic efficacy and potency of pentazocine by the D'Amour and Smith method. *J Pharmacol Exp Ther* 1970; 172: 154-62.
16. Teotino UM, Friz LP, Ganduni A, et al. Thio derivatives of 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-one synthesis and pharmacological properties. *J Med Chem* 1963; 6: 248-50.
17. Carlson RP, O'Neill-Davis L, Chang J, et al. Modulation of mouse ear edema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacological agents. *Agents Actions* 1985; 17: 197-204.
18. Sedgwick AD, Willoughby DA. Animal models for testing drugs on inflammatory and hypersensitivity reaction. In: Dale MM, Foreman JC (eds). Textbook of immunology, 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific 1989: 253-61.
19. Di Rosa M, Giroud JP, Willoughby DA. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J Pathol* 1971; 104: 15-29.
20. Hirschelmann R, Bekemeier H. Effects of catalase, peroxidase, superoxide dismutase and 10 scavengers of oxygen radicals in carrageenin edema and in adjuvant arthritis of rats. *Cell Mol Life Sci* 1981; 37: 1313-4.
21. Naik SR, Sheth UK. Studies on two new derivatives of N-aralkyl-o-ethoxybenzamides: Part II. Biochemical studies on their anti-inflammatory activity. *Indian J Exp Biol* 1978; 16: 1175-9.
22. Daniel LB, Manuela G, Samuel WC. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 597-652.
23. Keith RB, John CH, Richard ME, et al. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 141-7.
24. Raj PP. Pain mechanisms. In: Raj PP (ed), Pain medicine: A comprehensive review, 1st ed. Mosby-Year Book, Missouri 1996; 12-23.
25. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97-120.

RESEARCH ARTICLE

Bioequivalence Study of the Biosimilar 4000-IU Recombinant Human Erythropoietin Alpha (Espogen[®]) and Eprex[®] in Healthy Thai Male Volunteers

Kornkamon Jintatham, Rapheephorn Khatsri, Wanpansa Ausavarat,
Sukit Roongapinun, Maleeya Manorot, Noppamas Rojanasthien

*Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology,
Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai*

Abstract

The objective of this study was to compare the bioequivalence of two formulations of biosimilar products, Espogen[®] and Eprex[®] in healthy Thai male volunteers administered as a single subcutaneous dose. This study was randomized crossover design with 3-week washout period. Serial blood samples were collected pre-dose and over a period of 120 h after drug administration. Plasma erythropoietin concentrations were determined by the ELISA. The pharmacokinetic parameters were calculated by non-compartmental analysis. Statistical analysis comparing the differences of the logarithmic transformed areas under the curve and maximal concentrations and the differences of time to maximal concentration (T_{max}) of both formulations evaluated for bioequivalence by ANOVA together with their 90% confidence intervals (CI). The results showed that the median T_{max} of Espogen[®] (14.0 h, range 8-24 h) was slightly slower than those of Eprex[®] (12.0 h, range 6-24 h) with the average median difference of 2.4 h (the acceptance limit was ± 2.5 h). The average elimination half-lives ($t_{1/2}$) of Espogen[®] (45.4 ± 16.7 h) and Eprex[®] (43.0 ± 14.1 h) were comparable. Bioequivalence analysis showed the means (90% CI) for the ratio Test/Reference for AUC_{0-6} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of 1.11 (1.04-1.18), 1.13 (1.05-1.23), and 1.06 (0.95-1.17), respectively. These values were within the bioequivalence range of 0.80-1.25, thus, our study demonstrates the bioequivalence of the two preparations.

Keywords: bioequivalence, biosimilar, recombinant human erythropoietin alpha

การศึกษาชีวสมมูลของไบโอสิมิลาร์รีคอมไบแนนฮิวแมนอิริโทรโพอิตินแอลฟา (เอสโพเจน®) ขนาด 4000 ยูนิตเปรียบเทียบกับยาอิเฟรก® ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

กรกมล จินตธรรม, ระพีพร ขัติศรี, วันพรรษา อัครรัตน์, สุกิจ รุ่งอรุณันท์, มาลียา มโนรณ, นพมาศ โรจนเสถียร

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชีวสมมูลของไบโอสิมิลาร์รีคอมไบแนนฮิวแมนอิริโทรโพอิติน แอลฟา ขนาด 4000 ยูนิต 2 ตำรับคือยาเอสโพเจน® เปรียบเทียบกับยาอิเฟรก® ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี โดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง การศึกษาทำแบบสุ่มไขว้ เว้นระยะห่างการให้ยานาน 3 สัปดาห์ ทำการเก็บตัวอย่างเลือดก่อนฉีดยาและหลังจากฉีดยาเป็นระยะๆจนครบ 120 ชั่วโมง นำพลาสมาไปตรวจวัดความเข้มข้นของอิริโทรโพอิตินด้วยวิธี ELISA และวิเคราะห์ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แบบจำลองไม่ใช้ห้อง การวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบความแตกต่างของพื้นที่ใต้กราฟและค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาที่แปลงเป็นค่าล็อก และความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาระหว่างรีคอมไบแนนฮิวแมนอิริโทรโพอิตินแต่ละชนิดโดยวิธีอะโนวา รวมทั้งประเมินค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับยาสูงสุดแสดงถึงอัตราการดูดซึมยาจากตำแหน่งที่ฉีดได้ผิวหนังของเอสโพเจน® มีค่าเท่ากับ 14 ชั่วโมง (พิสัย 8-24 ชั่วโมง) ซึ่งช้ากว่ายาอิเฟรก® ที่มีค่าเท่ากับ 12 ชั่วโมง (พิสัย 6-24 ชั่วโมง) อยู่เพียงเล็กน้อย โดยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างค่ามัธยฐานของเวลาที่ระดับยาสูงสุดเท่ากับ 2.4 ชั่วโมง (ช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ ± 2.5 ชั่วโมง) ค่าครึ่งชีวิตของเอสโพเจน® (45.4 ± 16.7 ชั่วโมง) และ อิเฟรก® (43.0 ± 14.1 ชั่วโมง) ไม่มีความแตกต่างกัน และอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยของเอสโพเจน® ต่ออิเฟรก® (ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 90) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-120 ชั่วโมง, พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-อนันต์ และความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาเท่ากับ 1.11 (1.04-1.18), 1.13 (1.05-1.23) และ 1.06 (0.95-1.17) ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ 0.80-1.25 การศึกษานี้จึงสรุปว่ายาทั้งสองมีชีวสมมูลเท่าเทียมกัน

คำสำคัญ: ชีวสมมูล, ไบโอสิมิลาร์, รีคอมไบแนนฮิวแมนอิริโทรโพอิติน

Introduction

Anemia is a common problem in patients with kidney disease. Anemia is a deficiency of hemoglobin, the protein in red blood cell that carries oxygen to all parts of the body. Normally, the kidneys produce a hormone called erythropoietin, or EPO, which stimulates the bone marrow to produce red blood cells. Chronic kidney diseases, however, cannot produce adequate EPO and these patients develop anemia which lead to an increased risk of left ventricular hypertrophy, heart failure and cardiac mortality^{1,2}. The anemia from low level of EPO is the anemia of end-stage renal disease (ESRD)³. In the past, blood transfusion therapy is the traditional and fastest method of relief symptoms of anemia. However, blood transfusion is associated with the possibility of transmission of various viral infections. Therefore, a recombinant EPO can minimize these problems and renal failure patients are most likely to respond to treatment with exogenous EPO.

EPO is a glycoprotein hormone that stimulates erythrocyte proliferation and differentiation by interacting with specific EPO receptors on red blood cell progenitors. Endogenous EPO is produced by the kidney in response to tissue hypoxia and/or red cell mass reduction⁴. It is produced by specific fibroblast like cells that line renal peritubular capillaries of the kidney under the control of a single gene on human chromosome 7^{5,6}. The gene product is a protein containing 193 amino acids, of which the first 27 are cleaved during secretion. The final hormone peptide undergoes heavily glycosylated after translation and has a final molecular weight of approximately 30,000 Dalton. Once released, EPO distributes to the bone marrow, where it binds to a receptor on the surface of committed erythroid progenitors and is internalized to stimulate a rapid expansion of erythroid progenitors as well as induces

release of reticulocytes into circulation, thereafter, becomes erythrocytes.

In normal subjects, the ranges of plasma EPO levels vary from 3.3-13.5 IU/L⁷, 6-32 IU/L⁸ and 10-30 IU/L⁴. In addition, changes in plasma EPO concentration are known to exhibit a circadian rhythm, with the lowest level at 08:00 a.m., then 42% increase at 04:00 p.m. and 60% increase to the highest level at 08:00 p.m.⁷. The average EPO level in patients with chronic renal failure (creatinine clearance <40 mL/min) is usually low due to loss of functional tissues and cells responsible for EPO production⁹.

Exogenous EPO for clinical use is produced by recombinant DNA technology and the name recombinant human erythropoietin (rHuEPO) or epoetin is often applied to such products. Epoetin alfa, epoetin beta, epoetin gamma, and epoetin omega are rHuEPO derived from a cloned human EPO gene¹⁰. All have the same 165 amino acids sequence but differ in the glycosylation pattern. Epoetin-alpha and epoetin-beta are available for clinical use in Thailand. Epoetin-alpha and beta are identical to endogenous EPO with respect to their peptide core amino acids, however, differ in glycosylation and contain a higher proportion of sialylated acidic carbohydrate residues¹¹. The differences in their degrees of sialylation are associated with differences in their pharmacokinetics and pharmacodynamics.

In Thailand, epoetin alpha is one of the best selling drugs. Since the cost of the innovator is quite high, the need for less expensive biosimilar products is increasing. Several pharmaceutical companies started developing alternative versions of this biologic product, referred to as a biosimilar rHuEPO after the patents covering the production and therapeutic use of epoetin alpha are expired. At present, epoetin alpha (Espogen®) manufactured by the LG Life Sciences Ltd., Korea, has been

marketed, however, the pharmacokinetic study of this biosimilar product is lacking. The study therefore set forth to validate the bioequivalence of Espogen[®] to the innovator Eprex[®] in healthy Thai male volunteers. If bioequivalence between the two preparations can be established, patients may gain access to

this product with lower cost. However, further clinical study is mandated to evaluate its efficacy and safety.

The aim of this study was to compare the bioequivalence of two formulations of 4000-IU EPO alpha after subcutaneous (SC) administration in healthy male volunteers.

Materials and Methods

Drug formulations

Brand name	Manufacturer
Epoetin Alpha (Pre-filled syringe) Eprex [®] 4000 IU/0.4 mL	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Langenargen, Germany Imported by Janssen-Cilag Ltd. (Thailand)
Biosimilar Epoetin Alpha 4000 IU Espogen [®] 4000 IU/0.4 mL	LG life Sciences Ltd., Korea Imported by Novatec Healthcare. (Thailand)

Subjects

Twenty healthy nonsmoking male volunteers, aged between 18-40 years and body mass index within 18-25 kg/m² were enrolled in this study. All were deemed healthy based on medical history and physical examination. Routine blood test including CBC with differential, urinalysis, BUN, creatinine (Cr) and LFT were screened to exclude volunteer with abnormal hematological, kidney or liver functions. Volunteers with known hypersensitivity to human albumin products and/or mammalian cell-derived products were excluded as well as those with known history of cardiovascular, gastrointestinal, allergic and pulmonary diseases, renal or hepatic insufficiency, neurological or endocrine disorders, recent cigarette smoking, alcoholism or drug abuse. No other drug was allowed 2 months before and during the study period. The study protocol was approved by the Human Ethics Committee, Faculty of Medicine, Chiang Mai University. After given written informed consent, volunteers were enrolled to the study.

Design, dosage and drug administration

The study was conducted as an open-label, randomized, single dose, two-formulation, two-sequence cross-over design with a three-week washout period. Equal numbers of volunteers were randomly assigned to one of the two sequence groups and each volunteer received a single dose of each of the two preparations. After completion of routine physical examination, volunteer received SC administration of single dose of either Eprex[®] or the test preparation Espogen[®] in the upper arm by the same physician. Volunteers were instructed to avoid strenuous exertion throughout the study period. Volunteers were required to refrain from taking other medication, drinking caffeine and alcohol containing beverages in order to standardize experimental conditions. An intravenous catheter connected to an injection plug was used for serial blood sample collections. On each study day, a total of 14 blood samples (3 mL each) were

collected pre-dose (0 h) and at 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24, 48, 72 and 120 h after dose administration. Plasma was separated promptly and immediately frozen at -20 °C until assay.

Determination of plasma EPO concentrations

EPO concentrations in plasma were determined by using Quantikine® IVD® Erythropoietin ELISA (R & D System Inc., MN, USA). The standard curve concentration range was 2.5-200.0 mIU/mL with the correlation coefficient (r) of 0.95 or better and the lower limit of quantification was 0.6 mIU/mL. The inter-day assay was validated by 7 repeating analysis of three levels of plasma EPO concentrations (low, medium, and high) of quality control (QC) samples. The accuracy of the measured mean values of QC samples was determined to be 87.73% for the low, 105.31% for the medium, and 109.24% for the high QC samples, respectively. The precision (% CV) was determined to be 5.95% for the low, 1.97% for the medium, and 1.89% for the high QC samples, respectively.

Monitoring

Complete blood count (CBC) was followed up at 120 h after dose administration. Volunteers were eligible to receive the second dose if their hemoglobin and hematocrit levels were within normal values. Blood pressure and heart rate were monitored before dose administration and at specific time points of blood draw. Volunteer were asked to report symptom of adverse reactions including allergic reactions such as rash, swelling of face or itching.

Pharmacokinetic analysis

Maximal plasma concentration (C_{max} , mU/mL) and time to reach the peak concentration (T_{max} , h) were obtained directly by visual inspection of each volunteer's plasma concentration-time profile. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) from time 0-infinity ($AUC_{0-\infty}$, mU.h/mL) and half-life ($t_{1/2}$, h) were determined by non-compartmental analysis. The slope of the terminal log-linear portion of the concentration-time profile was determined by least-squares regression analysis and used as the elimination rate constant (K_e). The elimination $t_{1/2}$ was calculated as $0.693/K_e$. The AUC_{0-t} from time zero to the last quantifiable point (C_t) was calculated using the trapezoidal rule and extrapolated AUC from C_t to infinity ($AUC_{t-\infty}$) was determined as C_t/K_e . Total $AUC_{0-\infty}$ was the sum of $AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$. The calculation was performed by using the TopFit, pharmacokinetic data analysis program for PC.

Statistical analysis

An analysis of variance (ANOVA) was performed to determine the statistical differences of pharmacokinetic parameters ($AUC_{0-\infty}$, C_{max} , and T_{max}) which represent the extent and rate of drug absorption. Statistical analysis of AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were performed on the logarithmically (ln) transformed data. The 90% confidence interval (CI) for the ratio of AUC as well as C_{max} values of the test preparation over those of the reference product was estimated using the following equation

$$90\% \text{ CI } (\mu_T - \mu_R) = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{0.1}^v \sqrt{\frac{2S^2}{n}}$$

where

- \bar{X}_T and \bar{X}_R are the observed means of the (ln) transformed parameters (either

C_{\max} or AUC) for the test product (T) and the reference product (R)

- S^2 is the error variance obtained from the ANOVA

- n is the number of volunteers

- $t_{0.1}^v$ is the tabulated two-tail t value for 90% CI

- v is the number of degree of freedom of the error mean square

The antilogarithm of the CI (μ_T/μ_R) expressed the bioequivalence as a ratio of test and reference [μ_T/μ_R or Test/Reference].

Bioequivalence acceptance criteria

The bioequivalence acceptance criteria require that the 90% CI for the ratio Test/Reference of the AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and C_{\max} fall within the interval of 0.8-1.25^{12,13}. The bioequivalence acceptance criterion of T_{\max} requires that the T_{\max} difference between test and reference products lies with the $\pm 20\%$ of the T_{\max} of the reference product.

Results and Discussion

Twenty healthy Thai male volunteers aged between 19-40 y old and the body mass index within 18-25 kg/m² participated in this study. All volunteers completed the study without any serious adverse events and were well tolerated to

SC injections of both Espogen[®] and Eprex[®].

The mean baseline EPO concentrations for Espogen[®] and Eprex[®] were 3.92 ± 2.24 (range 2.50-9.98) and 3.98 ± 2.44 (range 2.50-11.16) mU/mL, respectively. The mean values reported in healthy subjects were ranged from 3.3-13.5 mU/mL⁷. The baseline endogenous levels of erythropoietin for each volunteer were not statistically significant different ($p > 0.5$). The pharmacokinetic parameters of EPO and the mean plasma concentration-time profiles after SC administration of the test and the reference products are shown in Table 1 and depicted in Fig. 1, respectively.

Table 1 Comparison of EPO pharmacokinetic parameters after single SC administration of 4000 IU Espogen[®] (T) and Eprex[®] (R)

Pharmacokinetic parameter	Reference product (Eprex [®])	Test product (Espogen [®])
C_{\max} (mU/mL)	48.23 ± 24.21	48.54 ± 14.66
Median T_{\max} (h)	12.0 (range 6-24)	14.0 (range 8-24)
$AUC_{0-\infty}$ (mU·h/ml)	2849.44 ± 973.89	3134.55 ± 695.25
$t_{1/2}$ (h)	43.0 ± 14.1	45.4 ± 16.7

After SC administration, the EPO plasma concentrations increased slowly. The median T_{max} of Espogen[®] (14.0 h, range 8-24 h) was slightly slower than

those of Eprex[®] (12.0 h, range 6-24 h) with the mean for T_{max} difference of 2.4 h (bioequivalence range ± 2.5 h) (Table 2).

Table 2 The means and 90% CI of AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} and T_{max}

Pharmacokinetic parameter	Mean	90% CI	Bioequivalence limit
AUC_{0-t} (Espogen [®] /Eprex [®])	1.11	1.04-1.18	0.80-1.25
$AUC_{0-\infty}$ (Espogen [®] /Eprex [®])	1.13	1.05-1.23	0.80-1.25
C_{max} (Espogen [®] /Eprex [®])	1.06	0.97-1.17	0.80-1.25
T_{max} (Espogen [®] -Eprex [®])	2.40	-	± 2.54 h

The range of T_{max} values in this study were comparable to those values reported in the literature (8-24 h¹⁴). The delay in absorption after SC route resulted in sustained EPO concentrations above baseline levels for 72 h for both preparations. The mean elimination $t_{1/2}$ and the K_e of Espogen[®] (45.4 ± 16.7 h,

0.0170 h⁻¹) and Eprex[®] (43.0 ± 14.1 h, 0.0176 h⁻¹) were similar and were comparable to those values reported previously (6.94-48.27 h)¹⁵. The mean plasma concentration-time curves of Espogen[®] and Eprex[®] were also comparable (Fig. 1).

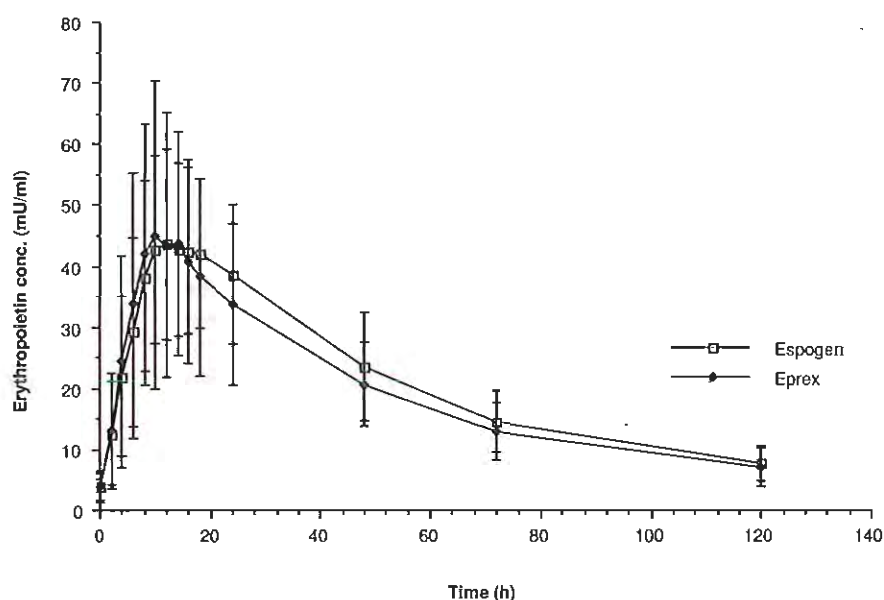


Figure 1 Mean plasma concentration-time profiles of EPO after single SC administration of 4000 IU Espogen[®] (-□-) and Eprex[®] (-♦-).

The relative bioavailability (F_{rel}) of Espogen®/Eprex® calculated from C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were 109%, 112% and 116%, respectively (Table 1). From the ANOVA analysis, the residual inter-subject variability in the AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ were significant different ($p < 0.001$). These findings were expected since some volunteers exhibited either extremely high AUC values (volunteers No. 3 and 7) or extremely low AUC values (volunteers No. 13 and 17). The intra-subject coefficient of variation (% CV) estimated from S^2 obtained from the ANOVA after logarithmic transformed, for the AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were 12%, 15% and 19%, respectively. According to the nomograms and tables of Diletti¹⁶, the power of test obtained from this study for AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were 90%, 80% and 80%, respectively for the sample size of 20. The average C_{max} of Espogen® (48.54 ± 14.66 mU/ml) and Eprex® (48.23 ± 24.21 mU/ml) were not significant difference with the mean (90% CI) of the ratios Test/Reference of 1.06 (0.95-1.17). Similarly, the extent of absorption of both preparations was bioequivalent based on the mean (90% CI) of 1.11 (1.04-1.18) and 1.13 (1.05-1.23) for the ratios Test/Reference of the AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$, respectively (Table 2). These values were within the bioequivalent range. The ANOVA showed no statistically significant differences between the AUC and C_{max} values with respect to formulation effects of both preparations. We therefore conclude that Espogen® is bioequivalent to Eprex® with respect to the rate and extent of absorption.

References

1. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
2. Levin A, Singer J, Thompson CR. Prevalent left ventricular hypertrophy in the pre-dialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
3. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
4. Graber SE, Krantz SB. Erythropoietin and the control of red cell production. *Ann Rev Med* 1978; 29: 51-66.
5. Adamson JW. Regulation of red blood cell production. *Am J Med* 1996; 101: S4-6.
6. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-10.
7. Wide L, Bengtsson C, Birgegård G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. *Br J Haematol* 1989; 72: 85-90.
8. Krzyzanski W, Jusko WJ, Wacholtz MC, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after multiple subcutaneous doses in healthy subjects. *Eur J Pharm Sci* 2005; 26: 295-306.
9. Fehr T, Ammann P, Garzoui D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 2004; 66: 1206-11.
10. Deicher R, Horl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2004; 64: 499-509.
11. Storrer PL, Tiplady RJ, Gaines Das RE. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998; 100: 79-89.
12. Sauter R, Steinijans VW, Diletti E, et al. Bohm A, Schultz HU. Presentation of results from bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(Suppl 1): S7-30.
13. Nation RL, Sansom LN. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 42-55.
14. McMahon FG, Vargas R, Ryan M, et al. Pharmacokinetics and effects of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous injections in healthy volunteers. *Blood* 1990; 76(9): 1718-22.
15. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 702-12.
16. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 1: 1-8.

RESEARCH ARTICLE

Bioequivalence Study of Two 850-mg Metformin Tablet Formulations in Healthy Thai Male Volunteers

Jenwara Saengchan, Wanpansa Ausavarat, Supanimit Teekachunhatean, Boonyium Kumsorn, Chaichan Sangdee, Noppamas Rojanasthien

Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai

Abstract

The bioequivalence study of a generic 850-mg metformin hydrochloride tablet was conducted in 26 healthy Thai males. The test product manufactured by GPO, Bangkok, Thailand and the reference product, Glucophage® were administered as a single dose, randomized, crossover design under fasted condition, with 1 week washout period between each treatment. Serial blood samples were collected over a period of 30 h. Plasma metformin concentrations were measured by a high performance liquid chromatography with UV detection. The pharmacokinetic parameters obtained after non-compartmental analysis were statistically evaluated for bioequivalence using ANOVA. The median T_{max} of the test (2 h) and the reference (2.25 h) products were comparable and the mean for the T_{max} difference of -0.10 h was within the bioequivalence range of ± 0.48 h. The ANOVA showed no statistically significant differences between the test and the reference based on the 90% CI for the ratios Test/Reference of 1.09 (1.04-1.16), 1.10 (1.04-1.16), and 1.12 (1.04-1.20), respectively for AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . These values were within the bioequivalence range of 0.80-1.25, thus demonstrated the bioequivalence of the two preparations.

Keywords: Pharmacokinetics, Bioequivalence, Metformin hydrochloride

Correspondence and reprint request to: Noppamas Rojanasthien, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand. Phone 053-945359, Fax: 053-945355
Email: nrojanas@mail.med.cmu.ac.th

การศึกษาชีวสมมูลของยาสาม็พฟอร์มินชนิดเม็ดขนาด 850 มิลลิกรัม 2 ตำรับ ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

เจนวรา แสงจันทร์, วันพรรษา อัสวรัตน์, สุภณิมา ทิมขุนทด, บุญเยี่ยม คำสอน, ชัยชาญ แสงดี,
นพมาศ โรจนเสถียร

บทคัดย่อ

การศึกษาชีวสมมูลของยามพฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์ชนิดเม็ด 2 ตำรับ ทำในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี 26 คน อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยามพฟอร์มินที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม กรุงเทพมหานคร และยาต้นตำรับ (กดูโคฟาจ[®]) โดยวิธีการสุ่มไขว้ ให้ยาแบบครั้งเดียวหลังจากงดน้ำและอาหาร เว้นระยะห่างของการศึกษาแต่ละครั้ง 1 สัปดาห์ เก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาตามเวลาที่กำหนดนาน 30 ชั่วโมง นำตัวอย่างเลือดไปตรวจวัดระดับยามพฟอร์มินด้วยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง คำนวณค่าทางเภสัชจลนศาสตร์แบบจำลองไม่ใช้ห้อง (non-compartmental model) และวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาชีวสมมูลของยาจะเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาทดสอบและยาต้นตำรับโดยใช้การวิเคราะห์ด้วยอะโนวา ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดของยาทดสอบและยาต้นตำรับมีค่า 2 ชั่วโมง และ 2.25 ชั่วโมงตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของความแตกต่างมีค่าเท่ากับ -0.10 ชั่วโมง ซึ่งอยู่ในช่วงชีวสมมูล ± 0.48 ชั่วโมง การวิเคราะห์ด้วยอะโนวาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างตำรับทดสอบและตำรับยาต้นฉบับ โดยช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-30 ชั่วโมง, 0-∞ ชั่วโมง และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่างยาทดสอบ/ยาต้นตำรับ มีค่าเท่ากับ 1.09 (1.04-1.16), 1.10 (1.04-1.16) และ 1.12 (1.04-1.20) ตามลำดับ ค่าเหล่านี้อยู่ในช่วงค่าชีวสมมูลที่ยอมรับคือ 0.80-1.25 ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้แสดงว่ายาทั้งสองตำรับมีชีวสมมูลกัน

คำสำคัญ : เภสัชจลนศาสตร์, ชีวสมมูล, เมพฟอร์มินไฮโดรคลอไรด์

Introduction

Metformin hydrochloride is an oral hypoglycemic drug approved for the treatment of type 2 diabetes. The drug has been widely used for more than three decades and is one of the two oral hypoglycemic agents in the World Health Organization (WHO) Model List of Essential Medicines in 2007 (the other being glibenclamide)¹. It is the first-line drug for diabetes, particularly in overweight and obese patients and those with normal kidney function^{2,3}. In addition, it is the only antidiabetic drug that has been proven to reduce the cardiovascular complications of diabetes in a large study of overweight patients with diabetes⁴. Metformin acts by decreasing hepatic glucose production, decreasing glucose absorption, and increasing glucose uptake into skeletal muscle. The use of metformin monotherapy has not been associated with hypoglycemia, however can lower hemoglobin A_{1c} by 1.5 to 2%, and decrease triglyceride concentrations, as well as total and LDL cholesterol³⁻⁵. Metformin is also being used in polycystic ovarian syndrome⁶, non-alcoholic fatty liver disease⁷ and premature puberty⁸. Metformin is absorbed mainly from the small intestine. The drug does not bind to plasma proteins and is rapidly excreted unchanged in the urine with a half-life ($t_{1/2}$) of about 6 h. The recommended daily dose is 2.5 g given three times a day with meals³. The common adverse effects are gastrointestinal symptoms⁹⁻¹¹, which will be relieved by dosage reduction and rarely require discontinuation of treatment. Lactic acidosis can occur, but is extremely rare (occurrence of 3 cases per 100,000 patient years)¹¹.

Recently, a generic preparation of metformin has been developed for clinical use. Although a generic and the reference preparations contain the same amount of the same active ingredient, they may differ from each other by manufacturing processes as well as content of excipients, which may affect the rate and extent of drug absorption. Therefore, the bioequivalence testing is mandated to confirm the bioequivalence between the generic and the reference preparations in human subjects. The rationale behind the concept of bioequivalence is that if two pharmaceutical products provide identical plasma concentration-time profiles, they will exhibit no difference in their efficacy¹².

The objective of this study was to determine the bioequivalence of a generic 850-mg metformin hydrochloride tablet with the reference preparation in healthy Thai male volunteers.

Materials and Methods

Drug formulations

Reference product: Glucophage® 850-mg tablet (OLIC Thailand) Ltd, Ayudhaya, Thailand, (under the license of Merck Sante s.a.s., FRANCE). Distributor: Merck Ltd., Bangkok, Thailand. Lot No. 806001, MFD 29/01/08, EXP 29/01/12).

Test product: Metformin hydrochloride 850-mg tablet manufactured by The Government Pharmaceutical Organization (GPO), Thailand. Lot No. R51029, MFD 24/02/08, EXP 24/02/10.

Subjects

Twenty-six healthy nonsmoking male volunteers, aged between 18-50 years old

and body mass index ranged from 18-25 kg/m² were enrolled in this study. All were deemed healthy based on medical history and physical examination. The results of ECG and routine blood test including complete blood count with differential, FBG, blood urea nitrogen, creatinine and liver function test must be within normal limit or showing no clinically significant abnormalities in the opinion of clinician investigators. Volunteers with known contraindication or hypersensitivity to metformin and its excipients were excluded as well as those with alcoholism or drug abuse. No other drug was allowed 1 month before and during the study period to avoid the effects of drug interactions. The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand and all volunteers signed the informed consent form prior to participating in the present study.

Study design

The study was conducted as an open-label, randomized, single dose, two-period, two-sequence, crossover design. Volunteers were admitted to the Clinical Unit in the evening before the study day and fasted overnight for at least 8 h. In the morning of the study day, FBG levels were determined before dose administration using the Accu-Chek Advantage meter (Roche Diagnostics) and volunteers were enrolled, if their FBG levels were >40 mg%. Volunteers were given one tablet of either Glucophage® or the test preparation with 240-mL 20% glucose solution and were fasted for 2 h thereafter. Glucose solution and lunch

were served at 2-h and 4-h post dose. After a washout period of 1 week, volunteers were administered the other brand of the study drug in the same manner. Identical meal and fluid were served during the two study periods. Blood pressure, heart rate as well as clinical symptoms of hypoglycemia were monitored every hour during the first 4 h after dose and before each time point of blood samples collection (at 0 h and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 14, 24 and 30 h post dose). The blood samples were centrifuged for 10 min at 3,000 rpm to separate the plasma, and the plasma samples were immediately kept at -20 °C until assay.

Determination of metformin concentrations in plasma

The assay was operated using a high performance liquid chromatography (HPLC) with UV detector set at 234 nm¹³. The chromatographic system consisted of a 150 x 4.6 mm i.d., 5 µm C8 analytical column and a 10 x 4.0 mm i.d., 5 µm guard column. The mobile phase was a mixture of 10 mM NaH₂PO₄ and 10 mM sodium dodecyl sulphate (pH 5.1)/acetonitrile (500/250, v/v). The system was isocratic operated with a flow rate of 1.0 mL/min at 25 °C. The extraction of metformin and internal standard (phenytoin) (IS) in plasma was prepared by protein precipitation before injected into the HPLC system. Chromatogram of blank plasma did not have interference with the peaks of metformin and internal standard (Fig. 1A). Metformin and IS were clearly separated at the retention time of 8.1 and 9.7 min, respectively (Fig. 1B).

The linear regression analysis between metformin concentration with the peak height ratios of metformin and IS over the determination range of 25.0-4,000.0 ng/mL gave the correlation

determination (r^2) of 0.999 or better. The lower limit of quantification (LLOQ) was 25.0 ng/mL with the accuracy (average %)

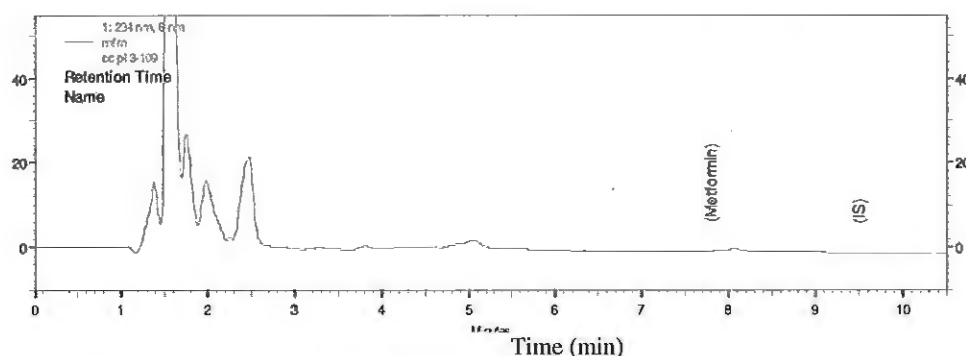


Figure 1A Chromatogram of blank plasma.

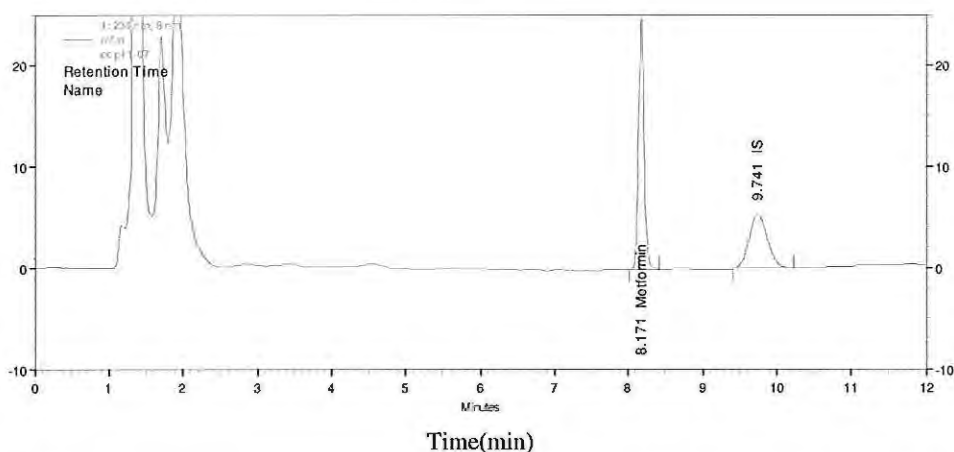


Figure 1B Chromatogram of metformin 4000 ng/mL and IS (phenytoin) from human plasma sample.

and precision (average CV, %) of 97.55 and 9.63, respectively. Five sets of quality control samples spiked at 3 different concentrations of metformin were analyzed for intra-day assay validation and on three separate days for inter-day assay validation. The accuracy and precision of intra-day assay validation were 100.89% and 5.39%, respectively and 99.49% and 3.72%, respectively for inter-day assay

validation. The mean recoveries of metformin and internal standard from the determination procedure were 97.14% and 95.57%, respectively.

Pharmacokinetic parameters measurement

Maximum plasma concentration (C_{max}) and time to reach the peak concentration (T_{max}) were obtained

directly by visual inspection of the plasma concentration-time profile. The area under the plasma concentration-time curve from time 0-infinity ($AUC_{0-\infty}$) and $t_{1/2}$ were determined by non-compartmental analysis. The slope of the terminal log-linear portion of the concentration-time profile was determined by least-squares regression analysis and used as the elimination rate constant (K_e). The elimination $t_{1/2}$ was calculated as $0.693/K_e$. The AUC_{0-t} from time zero to the last quantifiable point (C_t) was calculated using the trapezoidal rule. Extrapolated AUC from C_t to infinity ($AUC_{t-\infty}$) was determined as C_t/K_e and total $AUC_{0-\infty}$ was the sum of $AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$. The

calculation was performed by using the TopFit pharmacokinetic data analysis program for PC¹⁴.

Statistical analysis

An analysis of variance (ANOVA) was used to determine the statistical differences of the pharmacokinetic parameters. Statistical analyses of AUC_{0-t} , $AUC_{t-\infty}$, and C_{max} were performed on logarithmically (ln) transformed data, thereafter, using the variance estimate (S^2) obtained from the ANOVA, the 90% confidence intervals (CI) for the ratio Test/Reference of AUC_{0-t} , $AUC_{t-\infty}$, and C_{max} were calculated using the following formula:

$$90\% \text{ CI } (\mu_T - \mu_R) = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{0.1}^v \sqrt{\frac{2S^2}{n}}$$

- \bar{X}_T and \bar{X}_R are the observed means of the (ln) transformed parameters (either C_{max} or AUC) for the test product (T) and the reference product (R)
- S^2 is the error variance obtained from the ANOVA
- n is the number of subjects
- $t_{0.1}^v$ is the tabulated two-tail t value for 90% CI
- v is the number of degree of freedom of the error mean square from the ANOVA

The antilogarithm of 90% CI ($\mu_T - \mu_R$) expresses the bioequivalence as a ratio of the test product and the reference product. Analysis of T_{max} was expressed as untransformed data.

Bioequivalence acceptance criteria

The bioequivalence intervals of 0.8-1.25 for the ratios Test/Reference of the average AUC and C_{max} are accepted by the Thai FDA¹², whereas the stipulated bioequivalence range of T_{max} difference

[Test-Reference] is $\pm 20\%$ of the T_{max} of the reference formulation¹⁵.

Results and Discussion

All volunteers completed the study without any serious adverse event. However, on study day 1, volunteer No. 7 felt dizziness and light-headedness after being inserted an intravenous catheter in a sitting position. His FBG was 100 mg%. His blood pressure and heart rate were 124/88 mmHg and 71

beats/min before catheter insertion and were 104/60 mmHg and 59 beats/min (regular rhythm) at the time he had symptoms. He was diagnosed as vasovagal fainting and was put in a horizontal posture. His ECG was normal sinus rhythm. After 10-20 min, he felt better and did not want to withdraw from the study. The study medication was given to him 30 min after the catheter was inserted and he had to lie down for 4 h after the dose due to light-headedness and nausea. After lunch (4 h after dose) he had no abnormal symptom and continued normal activity. Volunteer No. 17 had mild light-headedness at 3 h after the dose on study day 1 despite his normal blood pressure and heart rate, and his blood glucose of 73 mg%. His symptom resolved after lunch. Volunteer No. 16 had asymptomatic elevated liver enzymes on post study visit (study day 13). His baseline AST and ALT were 27 and 23 unit, and were elevated to 883 and 196 unit, respectively. The liver enzymes were followed up on study day 16 (AST = 202 unit and ALT = 131 unit) and returned to normal values on study day 25 (AST = 22 unit and ALT = 28 unit). Table 1 illustrates metformin pharmacokinetic parameters including C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, and $t_{1/2}$ of the reference and the test products, respectively. In addition, their mean plasma metformin concentration-time profiles are depicted in Fig. 2. The means of $t_{1/2}$ of the test (3.31 ± 0.55 h, range 2.20-4.85 h) and the reference products (3.52 ± 0.34 h, range 3.00-4.54 h) were not significantly different and were comparable to those values reported in the literature (average $t_{1/2}$ of

3.1 ± 0.7 h)¹⁶. The T_{max} for the test and the reference products were 2 h and 2.25 h, respectively. The T_{max} obtained from this study were also similar to those values previously reported in the literature (T_{max} of 2-3 h)^{13,16}. Moreover, the T_{max} of both preparations were not significantly different and the T_{max} difference of -0.10 h was within the bioequivalence range of ± 0.48 h (Table 2). The means (\pm SD) of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of the test product were not significantly different from those of the reference counterpart (Table 1). The relative bioavailability (F_{rel}) calculated from C_{max} and AUC was 114 % and 111 %, respectively. From the ANOVA after logarithmic transformed data, the inter-subject variability of the AUC and C_{max} was significantly high ($p < 0.05$). These findings were expected since some volunteers exhibited either extremely high or extremely low values of AUC and C_{max} . However, the intra-subject coefficients of variation (% CV) estimated from S^2 were 12% and 15%, respectively, for the AUC and C_{max} , therefore, the calculated power of test was $>80\%$ ¹⁷. The AUC analysis showed that the sampling time was adequate and the calculated AUC-extrapolation was less than 20%. Bioequivalence analysis (Table 2) showed no significant difference between the two preparations. The means (90% CI) of the ratios Test/Reference for AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were 1.09 (1.04-1.16), 1.10 (1.04-1.16) and 1.12 (1.04-1.20), respectively. These values and the value of T_{max} difference were within the bioequivalence range, thus, our study demonstrated the bioequivalence of the two preparations.

Table 1 Comparison of metformin pharmacokinetic parameters after single oral administration of 850-mg metformin hydrochloride of the reference (Glucophage®) and the test products

Pharmacokinetic parameter	Reference product	Test product
C_{\max} (mU/mL)	2532.39±688.49	2798.52±588.88
Median T_{\max} (h)	2.25 (range 1-4)	2.0 (range 1-4)
$AUC_{0-\infty}$ (mU·h/ml)	14065.67±2754.49	15440.55±3103.47
$t_{1/2}$ (h)	3.52±0.34	3.31±0.55

Table 2 The means and 90% CI of Test/Reference ratios of $AUC_{0-\infty}$ and C_{\max} and T_{\max} difference with their acceptable ranges

Pharmacokinetic parameter	Mean	90% CI	Acceptable range
AUC_{0-t} (Test/Reference)	1.09	1.04-1.16	0.80-1.25
$AUC_{0-\infty}$ Test/Reference)	1.10	1.04-1.16	0.80-1.25
C_{\max} (Test/Reference)	1.12	1.04-1.20	0.80-1.25
T_{\max} (Test- Reference)	-0.10	-	±0.48 h

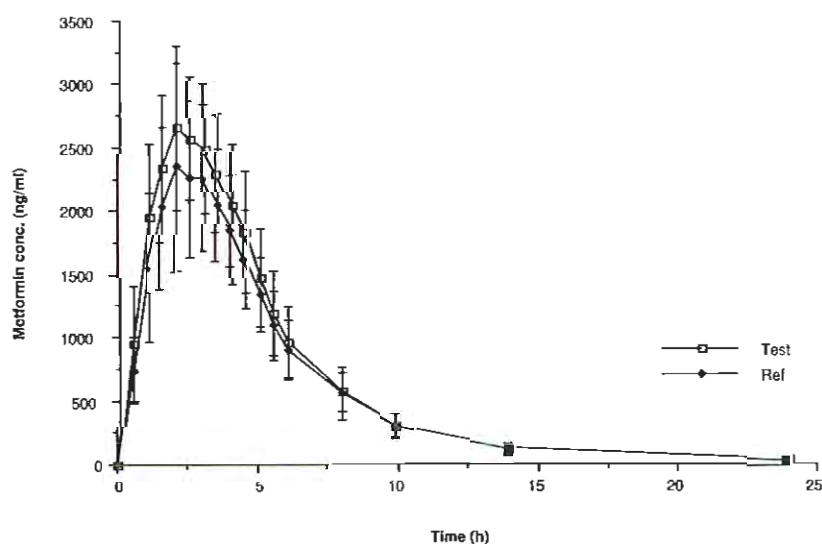


Figure 2 Mean (±SD) plasma concentration-time profiles after single oral dose of 850-mg metformin hydrochloride of the test and the reference product

Acknowledgment

This study was supported by The Government Pharmaceutical Organization (GPO), Bangkok, Thailand.

References

1. WHO Model List of Essential Medicines, March 2007; 15th ed, *World Health Organization*, p 21. Retrieved on 2007-1-9.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diab Care* 2007; 30 (suppl 1): S4-S41.
3. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137(1):25-33.
4. Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(3): 157-67.
5. Dunn CJ, Peter DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49(5): 721-49.
6. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327(7421): 951-3.
7. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, *et al.* Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358 (9285): 893-4.
8. Ibanez L, Ong K, Valls C, *et al.* Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2888-91.
9. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994;11(4):223-41.
10. Hermann LS, Melander A: Biguanides: Basic aspects and clinical use. In: *International textbook of diabetes mellitus*. Zimmet PZ, Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, eds. New York, John Wiley and Sons, 1992, p 77-95.
11. Berger W. Incidence of severe side effects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 111-5.
12. Criteria and guideline for the bioequivalence study of generic drugs. *Drug Control Division, Food and Drug Administration Thailand*, Ministry of Public Health; 2000.
13. Porta V, Schramm SG, Kano EK, *et al.* HPLC-UV determination of metformin in human plasma for application in pharmacokinetics and bioequivalence studies. *J Pharm Biomed Anal* 2008; 46(1): 143-7.
14. Heinzel G, Woloszczak R, Thomann P. *TopFit version 2.0: pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis system*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1993.
15. Nation RL, Sansom LN. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol Ther* 1994; 62: 42-55.
16. Al Hawari S, Al Gaai E, Yusuf A, *et al.* Bioequivalence study of two metformin formulations. *Arzneimittel-forschung* 2007; 57(4): 192-5.
17. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29(1):1-8.

RESEARCH ARTICLE

Herbal - Drug Education of Medical Cadets in Preclinical Integrated – Curriculum

Nisamanee Satyapan, Supen Patarakitvanit, Jeeranut Tankaniflert, Thishnapha Vudhironarit

Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok

Abstract

Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine inserted the knowledge of herbal drugs, officially listed in the current version of “ Thai National List of Essential Medicines” or EM. in preclinical integrated – curriculum by using self –directed learning and report writing as the teaching and evaluation methods. Thus, efficiency of such learning experiences were investigated as descriptive study by using questionnaire to obtain the behavior, opinion and knowledge of 8 herbal drugs of medical cadets and to use these information to revise lesson plan in the curriculum of the institute. A total of 300 questionnaires were distributed to all preclinical medical cadets who were enrolled in integrated – curriculum in 2008-2009. Data were analyzed and classified according to each herbal drugs as well as knowledge background of each student. 290 (96.66%) of questionnaires were collected. The finding revealed that the majority of medical cadets received knowledge of herbal drugs from mass media (58.62%) and briefly self-study (58.28%), respectively. Almost half of the students (47.59 %) bought herbal drugs from drugstore. More than half of all students (61.72%) were willing to use herbal drugs as prescribed by doctors for some mild illness. The three most well-known herbal drugs among medical cadets were *Andrographis paniculata* or “fah-tha-lai-jon”, ginger and *Centella asiatica* (60.69%, 52.07% and 41.03%), respectively. On the other hand , the least known items were *Senna alata*, *Clinacanthus nutans* and *Zingiber cassumunar* respectively. As for their indication aspect, listed in EM., only 5 out of 8 herbal drugs were well-known by medical cadets . They were ginger (69.66%), *Andrographis paniculata* (56.21%) , *Zingiber cassumunar* (43.45 %), turmeric (39.31 %) and *Clinacanthus nutans* (17.59 %). While 3 out of 8 herbal drugs were well-known for their indication, unofficially listed in EM . They were *Clinacanthus nutans* (15.86%) , *Centella asiatica* (22.07%) and chili (42.41 %). Besides, some indications listed in EM of well-known items ,such as *Andrographis paniculata* were not widely known (5.52 %) by the respondents. Therefore, it appeared that the teaching methods in the present study were not adequate to encourage the majority of students (>80%) to gain knowledge about herbal drugs as well as to feel confident to use herbal- drug items properly. Thus, we suggest that those who were responsible for the curriculum in every levels (preclinical, clinical department and ministry) should pay attention to develop the appropriate learning experiences for knowledge of herbal-drug items

Keywords : herbal drugs, preclinical integrated – curriculum, learning experiences

การเรียนรู้เกี่ยวกับยาพัฒนาจากสมุนไพรของนักเรียนแพทย์ทหารในหลักสูตร ปรีคลินิกบูรณาการ

นิสามณี สัตยาบัน, สุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช, จีรานูช ตันคณิตเลิศ, ธัญญา วุฒิรัตนฤทธิ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา กองการศึกษา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ได้สอดแทรกความรู้เรื่องยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2549 จำนวน 8 ชนิด ได้แก่ ขมิ้นชัน จิง ชุมเห็ดเทศ ฟ้าทะลายโจร บัวบก พญายอ พริก และไพล ไว้ในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิตที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน โดยจัดการเรียนการสอนให้ผู้เรียนศึกษาด้วยตนเอง และนำเสนอพร้อมเขียนรายงาน การศึกษาในครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาเพื่อต้องการทราบ พฤติกรรม ทักษะคิด และการรับรู้ของนักเรียนแพทย์ทหาร เกี่ยวกับยาพัฒนาจากสมุนไพรทั้ง 8 ชนิด และนำข้อมูลมาใช้พัฒนาการเรียนการสอน ในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิตของสถาบัน โดยใช้แบบสอบถามเกี่ยวกับพฤติกรรมการใช้ยาพัฒนาจากสมุนไพรในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 เก็บข้อมูลจากนักเรียนแพทย์ทหาร ชั้นปีที่ 2 และ 3 ที่ผ่านการเรียนในหลักสูตรปรีคลินิกบูรณาการ จำนวน 300 นาย ในระหว่างปี 2551-52 จากนั้นนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยแยกตามชนิดของยาสมุนไพร ร่วมกับข้อมูลพื้นฐานด้านสมุนไพรของผู้ที่ตอบแบบสอบถาม ได้รับแบบสอบถามกลับจำนวน 290 ชุด คิดเป็นอัตรา 96.66% โดยพบว่านักเรียนแพทย์ทหารส่วนใหญ่มีพื้นฐานความรู้เดิมเกี่ยวกับสมุนไพรจากการอ่านหรือฟังข่าวสารจากสื่อต่างๆ (58.62%) และศึกษาข้อมูลสมุนไพรบางชนิดอย่างคร่าวๆ (58.28%) นอกจากนี้ ประมาณเกือบครึ่งหนึ่ง (47.59%) ของผู้ตอบแบบสอบถามจะซื้อจากร้านขายยา และประมาณ 2 ใน 3 (61.72%) ของผู้ตอบแบบสอบถามมีความเห็นว่าหากแพทย์จ่ายยาสมุนไพรสำหรับรักษาอาการเจ็บป่วยของตนเอง จะยอมใช้กับโรคบางชนิดที่ไม่รุนแรง ยาสมุนไพรที่มีความรู้และประสบการณ์การใช้มากที่สุดคือ ฟ้าทะลายโจร (60.69%) รองลงมาคือ จิง (52.07%) และบัวบก (41.03%) ส่วนยาสมุนไพรที่ยังไม่เคยทราบสรรพคุณการรักษา 3 ลำดับแรก ได้แก่ ชุมเห็ดเทศ (76.21%) พญายอ (69.31%) และไพล (50.35%) โดยมีความรู้ที่ถูกต้องในสรรพคุณการรักษาตามบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 ของยาสมุนไพร 5 ชนิด ได้แก่ จิง, ฟ้าทะลายโจร, ไพล, ขมิ้นชัน และพญายอ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ตอบแบบสอบถามจำนวนมากยังรู้จักสรรพคุณของยาสมุนไพรบางชนิด (เช่น ฟ้าทะลายโจร) ตามที่ระบุไว้ในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 ยังไม่ครบถ้วน ดังนั้นการจัดประสบการณ์การเรียนรู้ด้วยวิธีการข้างต้นยังไม่สามารถทำให้นักเรียนแพทย์ทหารส่วนใหญ่ (> 80%) ได้รับความรู้ความเข้าใจจนมีความมั่นใจในการนำสมุนไพรมาใช้ได้อย่างถูกต้อง จึงควรจะได้มีการทบทวน ปรับปรุง และพัฒนารูปแบบการจัดประสบการณ์การเรียนรู้ โดยอาจทำได้ในหลายระดับ เช่น ระดับปรีคลินิก ระดับคลินิก และระดับกระทรวง เป็นต้น

คำสำคัญ : ยาสมุนไพร, หลักสูตรปรีคลินิกบูรณาการ, ประสบการณ์การเรียนรู้

ความเป็นมา

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ได้เปลี่ยนแปลงลำดับเนื้อหาวิชาเภสัชวิทยาที่ต้องเรียนรู้ โดยสอดคล้องความรู้เรื่องยาสมุนไพรซึ่งมุ่งเน้นเฉพาะยาพัฒนาจากสมุนไพรจำนวน 8 ชนิดในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549⁽¹⁾ ยาสมุนไพรดังกล่าว ได้แก่ ขมิ้นชัน จิง ขุมเห็ดเทศ ฟ้าทะลายโจร บัวบก พญาขอ พริก และไพล โดยบรรจุไว้ในรายวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ขั้นแนะนำ (Introduction to Medical Sciences) ซึ่งเป็นรายวิชาแรกของหลักสูตรปรีคลินิกบูรณาการ โดยจัดการเรียนการสอนให้ผู้เรียนศึกษาด้วยตนเอง และนำเสนอหรือเขียนรายงาน ทั้งนี้เพื่อให้เป็นไปตาม พรบ. การศึกษาแห่งชาติ ปี 2542⁽²⁾ และพรบ. หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี 2545⁽³⁾ การจัดการเรียนการสอนลักษณะนี้จะมีผลต่อการเรียนรู้เกี่ยวกับยาสมุนไพรอย่างไรยังไม่มีคำตอบที่ชัดเจน ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จะสามารถบอกถึงประสิทธิภาพของการจัดประสบการณ์การเรียนรู้ในรูปแบบดังกล่าวเพื่อเป็นแนวทางในการปรับปรุงการเรียนการสอนเกี่ยวกับยาสมุนไพรให้เหมาะสมยิ่งขึ้นในอันที่จะปลูกฝังให้บัณฑิตแพทย์มีความเข้าใจในคุณภาพ และสรรพคุณของยาสมุนไพรที่ผ่านการรับรองแล้วว่าเชื่อถือได้

วัตถุประสงค์

เพื่อทราบพฤติกรรม ทักษะคิด และการรับรู้ของนักเรียนแพทย์ทหารเกี่ยวกับยาพัฒนาจากสมุนไพรทั้ง 8 ชนิด และนำข้อมูลมาใช้ในการพัฒนาการเรียนการสอนในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิตของสถาบัน

วัสดุวิธีการ

วิธีวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยใช้แบบสอบถามเครื่องมือ

แบบสอบถามเกี่ยวกับพฤติกรรมการใช้ยาพัฒนาจากสมุนไพรในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 ประกอบด้วย

ตอนที่ 1 เป็นข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

ตอนที่ 2 เป็นความรู้เกี่ยวกับยาสมุนไพร มี 12 คำถาม เพื่อประเมิน

- ความรู้หรือประสบการณ์การใช้ยาสมุนไพรหรือสมุนไพร

- แหล่งที่ได้รับยาสมุนไพรหรือสมุนไพร

- ความเห็นหากแพทย์จ่ายยาสมุนไพรสำหรับอาการเจ็บป่วยของตน

- ความรู้หรือประสบการณ์การใช้สมุนไพรชนิดใดบ้าง

- ความรู้เกี่ยวกับสรรพคุณ (ข้อบ่งใช้) ต่างๆ ของยาพัฒนาจากสมุนไพรในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 ได้แก่ ขมิ้นชัน จิง ขุมเห็ดเทศ ฟ้าทะลายโจร บัวบก พญาขอ พริก และไพล

ประชากร

เก็บข้อมูลจากนักเรียนแพทย์ทหาร ชั้นปีที่ 2 และ 3 ที่ผ่านการเรียนรายวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์ขั้นแนะนำ จำนวน 300 นาย ในระหว่างปี 2551-52 โดยนักเรียนแพทย์ทหารที่สมัครใจตอบจะเขียนคำตอบลงแบบสอบถามด้วยตัวเอง

การวิเคราะห์ทางสถิติ

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยร้อยละ โดยแยกตามชนิดของยาสมุนไพร ร่วมกับสถานะภาพของข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่ตอบแบบสอบถาม

ผลการศึกษา

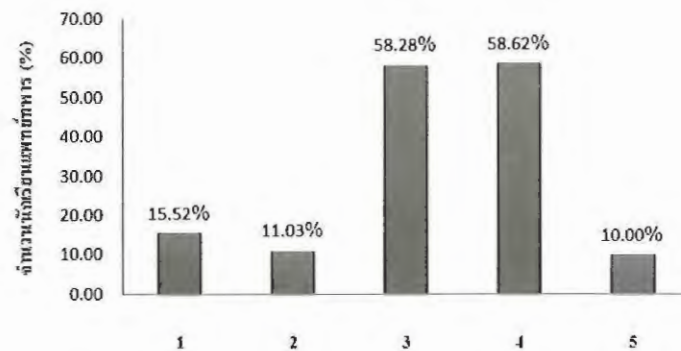
ได้รับแบบสอบถามกลับจำนวน 290 ชุด คิดเป็นอัตราการตอบกลับ 96.66% แบ่งเป็นชาย 183 คน หญิง 107 คน มีอายุระหว่าง 19-22 ปี ผลการสำรวจพบว่า นักเรียนแพทย์ทหารส่วนใหญ่มิมีพื้นฐานความรู้เดิมเกี่ยวกับสมุนไพรจากการอ่านหรือฟังข่าวสารจากสื่อต่างๆ (58.62%) และศึกษาข้อมูลสมุนไพรบางชนิดอย่างคร่าวๆ (58.28%) มีส่วนน้อยที่เคยได้รับคำแนะนำจากบุคลากรทางการแพทย์ หรือศึกษาข้อมูลสมุนไพรบางชนิดอย่างละเอียด หรือ เคยให้คำแนะนำผู้อื่นเกี่ยวกับสมุนไพร ซึ่งคิดเป็น 15.52, 11.03 และ 10% ตามลำดับ (รูปที่ 1) นอกจากนี้ยังพบว่าประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ตอบแบบสอบถามจะซื้อสมุนไพรจากร้านขายยา (47.59%) ตามรูปที่ 2 และมีความเห็นว่าหากแพทย์จ่ายยาสมุนไพรสำหรับรักษาอาการเจ็บป่วยของตนเอง จะชอบและยอมรับเพราะเคยซื้อใช้เองอยู่แล้ว หรือชอบเพราะเป็นภูมิปัญญาไทยและเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ หรือยอมรับกับโรคบางชนิดที่ไม่รุนแรง หรือยังไม่ยอมรับ ตามรูปที่ 3 โดยประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ตอบแบบสอบถามจะยอมรับกับโรคบางชนิดที่ไม่รุนแรง (61.72%) ยาสมุนไพรที่นักเรียนแพทย์ทหารมีความรู้และประสบการณ์การใช้มากที่สุดคือ ฟ้าทะลายโจร (60.69%) รองลงมาคือ จิง (52.07%) บัวบก (41.03%) ส่วนยา

สมุนไพรที่นักเรียนแพทย์ทหารยังไม่เคยทราบสรรพคุณการรักษา 3 ลำดับแรก ได้แก่ ชุมเห็ดเทศ (76.21%) พญาขอ (69.31%) และไพล (50.35%) โดยผู้ตอบแบบสอบถามมีความรู้ที่ถูกต้องด้านสรรพคุณการรักษาของยาสมุนไพรแต่ละชนิดดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งบางสรรพคุณที่รู้จักกันมากเป็นสรรพคุณตามที่ระบุไว้ในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 ได้แก่ สรรพคุณของจิง, ฟ้าทะลายโจร, ไพล, ขมิ้นชัน และพญาขอ แต่บางสรรพคุณที่ไม่ใช่ที่ระบุไว้ในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 เช่น สรรพคุณของชุมเห็ดเทศ (15.86%) บัวบก (22.07%) และพริก (42.41%)

นอกจากนี้สำหรับยาสมุนไพรบางชนิด เช่น ฟ้าทะลายโจร ยังรู้จักสรรพคุณตามที่ระบุไว้ในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549 (ผนวก 1) ไม่ครบถ้วน คือรู้จักสรรพคุณบรรเทาอาการเจ็บคอ 56.21% ในขณะที่รู้จักสรรพคุณในการบรรเทาอาการท้องเสียเพียง 5.52%

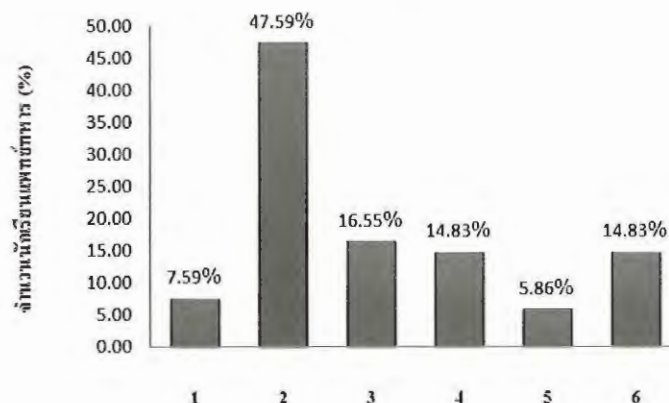
วิจารณ์

พฤติกรรมของนักเรียนแพทย์ทหารที่พบในการศึกษาครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานที่เคยมีเกี่ยวกับพฤติกรรมการใช้ยาสมุนไพรของประชาชนทั่วไปว่า เกิดจากนโยบายการส่งเสริมหนึ่งตำบลหนึ่งผลิตภัณฑ์ จากแรงจูงใจในระบบการขายตรง (direct sale) การโฆษณาโอ้อวดสรรพคุณรูปแบบต่างๆ โดยผู้บริโภคส่วนใหญ่อาจไม่มีความรู้ที่ถูกต้องในการเลือกใช้ยาสมุนไพรด้วยตนเอง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการเผยแพร่ความรู้



รูปที่ 1 เปรียบเทียบวิธีการได้รับความรู้หรือข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับสมุนไพรของนักเรียนแพทย์ทหาร

(1 = รับคำแนะนำจากแพทย์, 2 = ศึกษาข้อมูลอย่างละเอียด, 3 = ศึกษาข้อมูลอย่างคร่าวๆ, 4 = อ่านหรือฟังข่าวสารจากสื่อต่างๆ, 5 = เคยให้คำแนะนำผู้อื่น)



รูปที่ 2 แหล่งซื้อขายจากสมุนไพรของนักเรียนแพทย์ทหาร

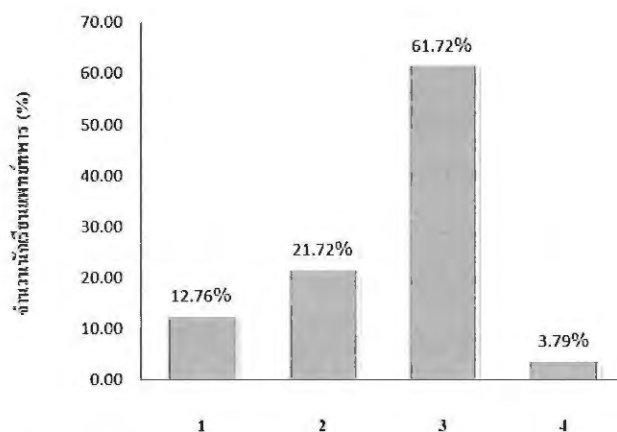
(1 = โรงพยาบาล, 2 = ร้านขายยา, 3 = ร้านขายของ, 4 = ห้างสรรพสินค้า, 5 = ขายตรง, 6 = อื่นๆ)

เบื้องต้นให้ผู้บริโภครับทราบเท่าที่พอจะทำได้⁽⁴⁾ และรายงานที่กล่าวว่า ปัจจุบันมีผู้ป่วยบางรายคุ้นเคยการใช้ยาสมุนไพรอยู่บ้างแล้ว และหาซื้อมาใช้เองจากร้านขายยาเพื่อรักษาอาการเจ็บป่วย หรือเพื่อป้องกันโรค หรือเพื่อบำรุงสุขภาพ ในขณะที่แพทย์เองยังมีความสนใจใช้ยาสมุนไพรไม่มากนัก เพราะยังไม่มีการศึกษาและถ่ายทอดองค์ความรู้เกี่ยวกับ การใช้ยาสมุนไพรในหลักสูตรการเรียนการสอน ไม่มีต้นแบบการใช้ยาสมุนไพรในคณะ

แพทยศาสตร์ รวมทั้งมีการวิจัยจากสมุนไพรทางคลินิกน้อย แพทย์ที่มีความสนใจใช้ยาสมุนไพรอยู่แล้วยังไม่มีความมั่นใจในคุณภาพและสรรพคุณของยาสมุนไพร⁽⁶⁾ ดังนั้นการเลือกใช้ยาสมุนไพรที่มีการพัฒนารูปแบบเป็นสูตรยาเดี่ยว ที่มีอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติในปัจจุบัน คงจะให้ความมั่นใจในคุณภาพและสรรพคุณพอสมควร และยังเป็นการช่วยเหลือผู้ป่วยที่มีสิทธิเบิกค่ารักษาพยาบาลด้วย⁽⁷⁾ เนื่องจากการจัดทำ บัญชียาสมุนไพรพ.ศ. 2549

ซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 มุ่งคัดเลือกยาสมุนไพรเข้าในบัญชียาหลักโดยพิจารณาจากหลักฐานการใช้ยาที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน และ/หรือ ข้อมูลงานวิจัยทางคลินิกที่สนับสนุน ประสิทธิภาพและความปลอดภัย จึงเป็นการสมควรที่ผู้ที่ศึกษาในคณะแพทยศาสตร์จะต้องได้รับความรู้ที่ถูกต้องเกี่ยวกับยาสมุนไพร โดยเริ่ม

จากการศึกษาข้อมูลของยาพัฒนาจากสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2549 ก่อน เพราะปัจจุบันกำลังมีการบรรจุยาจากสมุนไพรไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเพิ่มขึ้นอีกหลายรายการ⁽⁸⁾ ทั้งนี้เพื่อสานต่อการฟื้นฟูและส่งเสริมการใช้ภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทยและสมุนไพรในระบบสุขภาพแห่งชาติให้มีน้ำหนักมากขึ้น



รูปที่ 3 การยอมรับการใช้สมุนไพรที่แพทย์จ่ายเพื่อรักษาอาการเจ็บป่วยของผู้ตอบแบบสอบถาม

(1 = ชอบและยอมรับ, 2 = ชอบเพราะเป็นภูมิปัญญาไทยและเบิกได้, 3 = ยอมรับโรคบางชนิดที่ไม่รุนแรง, 4 = ยังไม่ยอมรับ)

ตารางที่ 1 ความรู้ด้านสรรพคุณการรักษาของสมุนไพรแต่ละชนิดของนักเรียนแพทย์ทหาร

ยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ	จำนวนผู้ที่ทราบสรรพคุณของยาสมุนไพร (%)	สรรพคุณที่ทราบส่วนใหญ่
จิง	69.66%	บรรเทาท้องอืด จุกเสียด แน่นท้อง
ฟ้าทะลายโจร	56.21%	บรรเทาอาการเจ็บคอ
ไพล	43.45%	ใช้ทา รักษาอาการปวดบวม ฟกช้ำ เคล็ดขัดยอก
ขมิ้นชัน	39.31%	ขับลม ลดจุกเสียด
พญาขอ	17.59%	รูปครีม บรรเทาอาการของเรื้อรัง งูสวัด
ชุมเห็ดเทศ	15.86%	รักษากลาก เกลื้อน*
บัวบก	22.07%	ชนิดกิน รักษาเส้นเลือดขาด บวม หนักขา*
พริก	42.41%	กิน ช่วยย่อยอาหาร*

* สรรพคุณที่ยังไม่ได้ระบุเป็นทางการในบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549

บทสรุป

การจัดประสบการณ์การเรียนรู้เกี่ยวกับยาพัฒนาจากสมุนไพรในบัญชียาสมุนไพร พ.ศ. 2549 ในนักเรียนแพทย์ทหารด้วยวิธีให้ศึกษาค้นคว้าด้วยตนเองและทำรายงานส่ง ยังไม่สามารถทำให้ผู้เรียนส่วนใหญ่ (>80%) มีความมั่นใจในการนำยาสมุนไพรมาใช้ และสามารถใช้อย่างที่พัฒนาจากสมุนไพรได้อย่างถูกต้อง เนื่องจากพบว่ายาสมุนไพรที่ผู้เรียนรู้จักมากที่สุดคือ ฟ้าทะลายโจรคิดเป็นเพียง 60.69% และยาสมุนไพรที่รู้จักสรรพคุณตามบัญชียาสมุนไพร พ.ศ. 2549 มากที่สุดคือ จิง (69.66%) ดังนั้นการจัดประสบการณ์การเรียนรู้รูปแบบดังกล่าวยังไม่สามารถทำให้นักเรียนแพทย์ทหารได้รับความรู้ความเข้าใจดังที่คาดหวัง จึงควรจะได้มีการทบทวนปรับปรุงและพัฒนา รูปแบบการจัดประสบการณ์การเรียนรู้เพื่อที่จะได้บัณฑิตแพทย์ที่มีความรู้เรื่องยาทั้งที่ใช้ในการแพทย์แผนปัจจุบัน และการแพทย์ทางเลือกตามนโยบายของรัฐบาล โดยการพัฒนา รูปแบบการจัดประสบการณ์การเรียนรู้ อาจทำได้หลายระดับดังนี้

1. ระดับปริทัศน์ ภาควิชาที่เกี่ยวข้องควรพัฒนาและเพิ่มเวลาการจัดประสบการณ์เรียนรู้ โดยเน้นการกระตุ้นให้ผู้เรียนเกิดความสนใจ กระตือรือร้นในการแสวงหา และเกิดความเชื่อถือในการใช้สมุนไพรซึ่งผ่านการรับรองแล้วว่าเชื่อถือได้

2. ระดับคลินิก อาจารย์แพทย์ควรเล่าประสบการณ์การใช้ยาที่พัฒนาจากสมุนไพรในทางคลินิก และกระตุ้นให้ผู้เรียนค้นคว้า

ศึกษาสมุนไพรที่ตนสนใจและต่อยอดถึงการนำมาใช้ประโยชน์ เพื่อเป็นการสนับสนุนพฤติกรรมการใช้ยาสมุนไพรในบัญชียาสมุนไพร พ.ศ. 2549 ให้ถูกต้องเหมาะสมยิ่งขึ้น

3. ระดับกระทรวง ควรมีการเพิ่มการเรียนรู้เกี่ยวกับยาที่พัฒนาจากสมุนไพรในหลักสูตรแพทยศาสตรศึกษาอย่างชัดเจน เพราะนอกจากเป็นการรักษาที่มีผลเสียต่อคนใช้น้อยแล้ว ยังเป็นการพัฒนาการแพทย์ทางเลือกซึ่งใช้วัตถุดิบที่ได้จากภายในประเทศ และมีความคุ้มค่ากับเงินทุนที่รัฐบาลได้สนับสนุนการวิจัยทางด้านสมุนไพรให้เกิดประโยชน์

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนักเรียนแพทย์ทหาร ผู้ให้ความร่วมมือในการตอบแบบสอบถาม และวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้าที่สนับสนุนทุนวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. บัญชียาสมุนไพร พ.ศ.2549 โดยคณะกรรมการแห่งชาติด้านยา (<http://www.thaifda.com/cd2547/?pg=herbal>)
2. พระราชบัญญัติการศึกษาแห่งชาติ ปี 2542. ใน: เล่มที่ 116 ตอนที่ 74 ก ราชกิจจานุเบกษา 19 สิงหาคม 2542
3. พระราชบัญญัติหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปี 2545 (<http://www.panyathai.or.th/wiki/index.php>)
4. Nisamanee Satyapan, Supen Patarakitvanit, Borpit Klangkalya. Basic Knowledge of Herbal

- Products: The Need for Education in Military Staffs. The Royal Thai Army Med J 2003 ; 56 (suppl 1): 82
5. Charlee Thongruang. Consumer Purchasing Behavior for Herbal Medicine in Drugstore in Bangkok. Naresuan University Journal 2008; 16(3): 195-202
 6. บัณฑิต กลางกัลยา, สุภัททา เต็มบุญเกียรติ, สุเพ็ญ ภักธกิจวานิช, ชัยณรงค์ เชิดชู, นิสาณณิ สัตย์บ้าน และ ศราวุธ จินดารัตน์
ข้อมูลเพื่อการพัฒนาและใช้ยาสมุนไพรใน
โรงพยาบาลของกองทัพ. เวชสารแพทย์ทหารบก
2547 ; 57 :85 – 100
 7. นิสาณณิ สัตย์บ้าน ความรู้พื้นฐานด้านสมุนไพร
ในข้าราชการกองทัพบก เอกสารวิจัยส่วนบุคคล
วิทยาลัยการทัพบก สถาบันวิชาการ
ทหารบกชั้นสูง หลักสูตรหลักประจำชุดที่ 48
ก.ย. 2546
 8. <http://thainews.prd.go.th/en/news.php?id=2552>
09080005 ; News Date : 08 September 2009

ผนวก 1 : ข้อบ่งใช้ของยาพัฒนาจากสมุนไพรทั้ง 8 ชนิด ตาม บัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549

รายการสมุนไพร	ข้อบ่งใช้	รูปแบบ / ขนาด
1. ยารักษากลุ่มอาการของระบบทางเดินอาหาร		
- ขมิ้นชัน	บรรเทาอาการแน่นจุกเสียด	แคปซูล(500 มก. – 1 ก.)
- จิง	บรรเทาอาการแน่นจุกเสียด ป้องกันและบรรเทา อาการคลื่นไส้ อาเจียน เมารถ เมาเรือ	แคปซูล(250 มก. และ 500 มก.), ยาผง
- ชุมเห็ดเทศ	บรรเทาอาการท้องผูก	ยาผง (3 กรัม)
- ฟ้าทะลายโจร	บรรเทาอาการท้องเสีย	แคปซูล(250 มก. และ 500 มก.), ยาเม็ด, ลูกกลอน
2. ยารักษากลุ่มอาการของระบบทางเดินหายใจ		
- ฟ้าทะลายโจร	บรรเทาอาการเจ็บคอ บรรเทาอาการของโรคหัด	แคปซูล(250 มก. และ 500 มก.), ยาเม็ด, ลูกกลอน
3. ยารักษากลุ่มอาการของระบบผิวหนัง		
- บัวบก	ใช้สมานแผล	ครีมที่มีสารสกัดจากใบบัวบก สด 7%
- พญายอ	บรรเทาอาการของเริม และงูสวัด รักษาแผลในปาก บรรเทาอาการผดผื่นคัน ลมพิษ	ครีมที่มีสารสกัดพญายอ 4-5% สารละลายป้ายปากที่มีสารสกัดพญายอในกลีเซอริน 2.5-4% โลชั่นที่มีสารสกัดพญายอ 1.25%
4. ยาภายนอกสำหรับบรรเทาอาการปวดและอักเสบ		
- พริก	บรรเทาอาการปวดข้อ,ปวดกล้ามเนื้อ	เจลที่มีสารสกัดจากพริก โดยมีปริมาณ capsaicin 0.025%
- ไพล	บรรเทาอาการบวม ฟกช้ำ เคล็ดขัดยอก	ครีมน้ำมันไพล 14%

นอกจากสรรพคุณเด่นๆ ของสมุนไพรทั้ง 8 ชนิดที่ระบุไว้ในบัญชียาจากสมุนไพร 2549 แล้วยังมีสรรพคุณอื่นๆอีก ซึ่งบางสรรพคุณก็ใช้ตามภูมิปัญญาไทยมานานแล้ว บางสรรพคุณก็มีการศึกษาทางวิทยาศาสตร์ไว้มากน้อยต่างกันไป แต่อาจส่งผลให้มีความมั่นใจในการใช้ในสรรพคุณนั้นๆน้อยกว่า สรรพคุณตามบัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549

DRUG EVALUATION

Clinical Pharmacology of Fosphenytoin

Chaichan Sangdee

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai

Abstract

Although phenytoin is well accepted to be effective in the treatment of epilepsy, it poses several limitations when given as intravenous (IV) loading doses such as poor aqueous solubility, incompatibility with saline and dextrose solutions. Intramuscular (IM) injection of parenteral solution of phenytoin is not recommended because it is erratically absorbed by this route and its solution is highly alkaline (pH 12) leading to injection site reactions. In addition, its solution contains 40% propylene glycol and 10% ethanol resulting in adverse cardiovascular and central effects. Fosphenytoin, a prodrug of phenytoin has been developed to minimize these disadvantages and offers several benefits over the original parenteral phenytoin solution. Fosphenytoin is readily soluble in water and is compatible with saline and dextrose solutions. It causes minimal injection site reactions and is rapidly converted by phosphatases in plasma to phenytoin. It is prescribed as phenytoin equivalence (PE) and no dose conversion is necessary. It also offers option of infusion rates as deemed necessary in different clinical situations and generally can be infused at higher rates (50-150 mg PE/min) than IV phenytoin (maximum rate of 50 mg/min), hence shorter infusion time. The times to reach plasma therapeutic unbound and total phenytoin concentrations with 150 mg PE/min infusion of fosphenytoin are comparable to 50 mg/min infusion of phenytoin whereas infusion of fosphenytoin at the rate of 100 mg PE/min is matched with 30-40 mg/min infusion rate of phenytoin. IV fosphenytoin produces less cardiovascular complication but more pruritus and paresthesias localized to the groin, buttocks and face than IV phenytoin. IV fosphenytoin is indicated for status epilepticus following IV diazepam for prolonged control of seizures. Fosphenytoin can also be injected intramuscularly since it is readily absorbed with bioavailability approaching 100% but it takes longer time to reach therapeutic levels than IV phenytoin or IV fosphenytoin. IM fosphenytoin offers advantages in non-emergent seizures or in situations where establishment of IV access is problematic or facilities for cardiac monitoring are not readily available. IM fosphenytoin may be safer than IV phenytoin or IV fosphenytoin in patients with existing cardiac disease or who are hemodynamically unstable. IM fosphenytoin rarely produces paresthesias or pruritus.

Keywords: fosphenytoin, Status epilepticus, loading dose

Clinical Pharmacology of Fosphenytoin

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

แม้ยอมรับกันทั่วไปว่า phenytoin มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคลมชัก แต่ยานี้มีข้อจำกัดหลายประการเมื่อต้องให้แบบ loading dose เข้าทางหลอดเลือดดำ เช่น การที่ละลายน้ำได้น้อย น้ำยาสำหรับฉีดของยานี้ไม่เข้ากับน้ำเกลือ หรือน้ำยาเคชโรส หรือน้ำยาสำหรับฉีดอื่นๆ ไม่แนะนำให้ฉีดน้ำยานี้เข้าทางกล้ามเนื้อเนื่องจาก การดูดซึมไม่แน่นอนเชื่อถือไม่ได้ และน้ำยาสำหรับฉีดของ phenytoin มีความเป็นด่างสูงมาก (pH 12) ทำให้ เกิดปฏิกิริยาในตำแหน่งที่ฉีดยา นอกจากนั้น น้ำยาฉีด phenytoin มี propylene glycol 40% และมีเอทานอล 10% ซึ่งทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและต่อระบบประสาทส่วนกลางได้บ่อย และการให้ยาทาง หลอดเลือดดำต้องทำอย่างช้าๆหรือต้องหยุดให้ยาเป็นช่วงๆเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ฉะนั้น จึงมีการ พัฒนา fosphenytoin ซึ่งเป็น prodrug ของ phenytoin ขึ้นมาเพื่อลดข้อเสียต่างๆของ phenytoin ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น Fosphenytoin ละลายน้ำได้ดีมากและน้ำยาสำหรับฉีดของ fosphenytoin เข้ากันได้กับน้ำเกลือ น้ำยาเคชโรส และ น้ำยาสำหรับฉีดอื่นๆ น้ำยาสำหรับฉีดของ fosphenytoin มีความเป็นด่างต่ำ จึงทำให้เกิดปฏิกิริยาในตำแหน่งที่ฉีดยา น้อยกว่าน้ำยาสำหรับฉีดของ phenytoin มาก เมื่อเข้าสู่กระแสโลหิต fosphenytoin จะถูกสลายด้วยเอนไซม์ phosphatase ในพลาสมาให้เป็น phenytoin อย่างรวดเร็ว การสั่งยาจะกำหนดเป็น phenytoin equivalence (PE) จึงไม่ จำเป็นต้องมีการคำนวณกลับมาเป็นขนาดของ phenytoin ให้ยุ่งยาก น้ำยา fosphenytoin สามารถเลือกหยดเข้าทาง หลอดเลือดดำในอัตราเร็วที่เหมาะสมสำหรับสถานะการณ์ทางคลินิกที่แตกต่างกัน แต่โดยทั่วไปสามารถหยดน้ำยาใน อัตราที่เร็ว (50-150 มก PE/นาที่) กับการหยดน้ำยา phenytoin (อัตราเร็วสูงสุดที่แนะนำคือ 50 มก/นาที่) ดังนั้น จึงใช้ เวลาในการให้ยาสั้นกว่า เวลาที่ phenytoin รวมและ phenytoin อิสระในพลาสมาถึงระดับให้ผลการรักษาเมื่อให้ fosphenytoin แบบหยดเข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 150 มก PE/นาที่จะใกล้เคียงกับเมื่อหยด phenytoin ในอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ ในขณะที่การหยด fosphenytoin ด้วยอัตราเร็ว 100 มก PE/นาที่จะใช้เวลาใกล้เคียงกับการหยด phenytoin ด้วยอัตราเร็ว 30-40 มก/นาที่ การให้ fosphenytoin ทางหลอดเลือดดำทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและ หลอดเลือดดำกว่า แต่ทำให้เกิดอาการคันและแสบร้อนบริเวณหัวหน้า ก้น และหน้ามากกว่าการให้ phenytoin ทาง หลอดเลือดดำ การให้ fosphenytoin ทางหลอดเลือดดำมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษา status epilepticus โดยให้ตามหลัง การฉีด diazepam เข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อให้สามารถควบคุมอาการชักเป็นเวลานาน สามารถฉีด fosphenytoin เข้า กล้ามเนื้อได้เนื่องจากยาสามารถถูกดูดซึมได้หมด แต่ต้องใช้เวลาที่ระดับยาให้ผลในการรักษานานกว่าการให้ยาทาง หลอดเลือดดำ การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อมีประโยชน์ในรายที่การชักไม่ใช่กรณีฉุกเฉินแต่ต้องการ ประสิทธิภาพในการรักษาเร็ว หรือในกรณีที่ไม่สามารถฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ ไม่มีอุปสรรคพร้อมสำหรับการ ติดตามและประเมินผลของยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อจะปลอดภัยกว่าการฉีด phenytoin หรือ fosphenytoin เข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มี โรคหัวใจหรือมีสถานะของระบบไหลเวียนโลหิตไม่เสถียรอยู่ก่อนแล้ว การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อทำให้เกิด อาการคันและปวดแสบปวดร้อนน้อยมาก

คำสำคัญ : fosphenytoin, Status epilepticus, loading dose

บทนำ

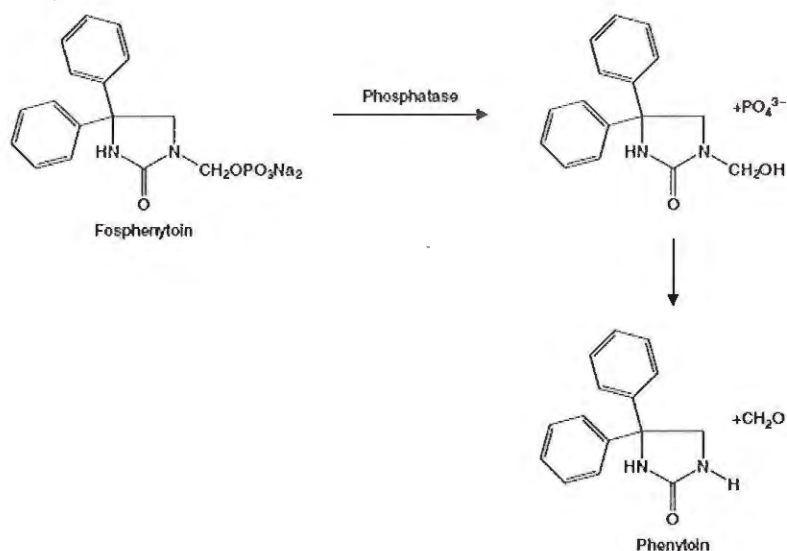
Phenytoin เป็นยาระงับอาการของโรคลมชักที่ใช้กันมาเป็นเวลานานแล้ว ประสิทธิภาพของยานี้ในการระงับอาการของโรคลมชักชนิด generalized tonic-clonic, simple partial, complex partial, myoclonic และชนิดอื่นๆเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป ส่วนใหญ่แล้ว phenytoin จะใช้ในรูปของแคลเซียมสำหรับรับประทาน Phenytoin ยังมียาเตรียมสำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อใช้ระงับอาการ status epilepticus หรือผู้ป่วยที่มีอาการชักซ้ำถี่เฉียบพลัน (acute repetitive seizures) อย่างไรก็ตาม ยาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin มีข้อด้อยหลายประการเนื่องจาก (1) Phenytoin ละลายน้ำได้น้อยมาก จึงต้องใช้ propylene glycol, เอทานอล และโซเดียมไฮดรอกไซด์ในการทำละลาย ทำให้ยาเตรียมสำหรับฉีดนี้มีความเป็นด่างสูง (pH 12) จึงเกิดอาการระคายเคือง ปวด phlebitis (การอักเสบของหลอดเลือดดำ)^[1-3] และเนื้อตายบริเวณที่ฉีดยา^[4,5] และยาเตรียมนี้ไม่เข้ากับน้ำเกลือหรือน้ำยาเดกซ์โทรสหรือน้ำยาอื่นๆ ซึ่งบางครั้งอาจจำเป็นต้องใช้เพื่อเจือจางน้ำยาสำหรับฉีดของ phenytoin และเกิดการตกตะกอนขึ้นได้^[6] (2) Propylene glycol และเอทานอลในยาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin ส่งผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยอาจทำให้เกิดอาการหัวใจเต้นผิดปกติ หวหะ ความดันโลหิตลดลงเมื่อให้ยาเร็วเกินไป^[7] รวมทั้งยังส่งผลเสียโดยเสริมฤทธิ์ phenytoin ในการกดระบบประสาทส่วนกลาง (3) การฉีดยาเตรียม phenytoin ต้องทำอย่างช้าๆ ไม่เกิน 50 มก/นาที^[8-9] อาจต้องหยุดการฉีดเป็นช่วงๆ เพื่อหลีกเลี่ยงหรือบรรเทาผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น และอาจต้องเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดยาเพื่อ

ลดอาการระคายเคืองและปวดบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของยาเกิดล่าช้า และ (4) ยาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin ไม่แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื่องจากจะตกตะกอนของยาและเกิดเนื้อตายบริเวณที่ฉีดยา^[10] และการดูดซึมยาจะช้ามากและเชื่อถือไม่ได้^[11,12] จากข้อด้อยดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนายาเตรียมสำหรับฉีดขึ้นมาใหม่คือ fosphenytoin

Fosphenytoin เป็น prodrug ในรูปของ phosphate ester ของ phenytoin และถูกสลายอย่างรวดเร็วในเลือดและเนื้อเยื่อต่างๆ ด้วยเอนไซม์ phosphatases ให้เป็น phenytoin ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์^[13,14] (รูปที่ 1) Fosphenytoin มีข้อดีที่เหนือกว่า phenytoin หลายประการ (1) Fosphenytoin ละลายน้ำได้ดีมาก น้ำยาสำหรับฉีดของยานี้จึงไม่จำเป็นต้องใช้ตัวทำละลาย propylene glycol, เอทานอล และโซเดียมไฮดรอกไซด์ ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin มี pH 8.8 จึงทำให้เกิดอาการระคายเคืองและปวดบริเวณที่ฉีดยาลดลง นอกจากนั้น ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin ยังเข้าได้กับน้ำเกลือ น้ำยาเดกซ์โทรส และน้ำยาสำหรับฉีดส่วนใหญ่อีกด้วย^[15] (2) เนื่องจากยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin ไม่มี propylene glycol และเอทานอล จึงลดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและต่อระบบประสาทส่วนกลางดังได้กล่าวมาแล้ว^[13,14] (3) สามารถฉีดน้ำยา fosphenytoin ได้เร็วกว่าการฉีดน้ำยา phenytoin ประมาณ 3 เท่า เนื่องจากไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนบริเวณที่ฉีดยา ไม่เกิดการสะสมขังระหว่างการฉีดยา และเกิดผลไม่พึงประสงค์จากยาในระหว่างการฉีดยาน้อย^[16] ประสิทธิภาพของการรักษาจึงเกิดได้เร็ว (4) Fosphenytoin สามารถได้ phenytoin ออกจาก

การจับกับพลาสมาโปรตีน^[17] จึงทำให้ phenytoin ที่ถูกเปลี่ยนมาจาก fosphenytoin หลุดออกมาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้นในช่วงแรกๆของการฉีด fosphenytoin ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการรักษาเกิดเร็วขึ้นอีกโสตหนึ่งเสริมกับที่กล่าวไว้ในข้อที่ 3 ข้างต้น และ (5) ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin

สามารถฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้^[18,19] ดังนั้น ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin จึงใช้ทดแทนยาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin ได้ในทุกกรณี ฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ การฉีดยาสะดวกและมีข้อยุ่งยากน้อยกว่า และทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin



รูปที่ 1. สูตรโครงสร้างของ fosphenytoin และ phenytoin และการสลาย fosphenytoin ให้เป็น phenytoin ด้วยเอนไซม์ phosphatase (คัดลอกมาจาก Fischer JH, et al, 2003^[20])

ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin จะบ่งปริมาณเนื้อยาในรูปของสมมูลของ phenytoin (phenytoin equivalent หรือ PE) โดย fosphenytoin 1 มก PE จะเท่ากับ 1 มก phenytoin จึงไม่จำเป็นต้องคำนวณขนาดยากลับมาเป็นมิลลิกรัมของ phenytoin ให้สับสนยุ่งยาก คุณสมบัติของยา/ยาเตรียมสำหรับฉีด fosphenytoin เทียบกับ phenytoin สรุปอยู่ในตารางที่ 1

เภสัชจลนศาสตร์ทั่วไปของ fosphenytoin

Fosphenytoin จับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ 93-98% ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ fosphenytoin ในพลาสมา^[21,22] และสามารถได้ที่ phenytoin ในการจับกับพลาสมาโปรตีนได้^[16] Fosphenytoin ถูกเปลี่ยนโดย phosphatases ในร่างกายให้เป็น phenytoin อย่างรวดเร็ว^[13,14] เมื่อฉีด fosphenytoin เข้าทางหลอดเลือดดำ ค่า

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบคุณสมบัติของยา/ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin และ phenytoin

คุณสมบัติ	Fosphenytoin	Phenytoin
การละลายในน้ำ	ดีมาก	ไม่ละลาย
เข้ากันน้ำยาสำหรับให้ทางหลอดเลือดดำ เช่น น้ำเกลือ น้ำยาเคชโรส และอื่นๆ	เข้ากันได้ดีมาก	ไม่เข้ากัน อาจตกตะกอน
pH ของน้ำยาสำหรับฉีด	8.8	12
การเติม propylene glycol ในน้ำยาสำหรับฉีด	ไม่มี	40%
การเติมเอทานอลในน้ำยาสำหรับฉีด	ไม่มี	10%
การเติมโซเดียมฮัยดรอกไซด์ในน้ำยาสำหรับฉีด	ไม่มี	มี เพื่อเพิ่มความเป็นด่าง ช่วย การละลายของ phenytoin
การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	ได้	ได้
การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	ได้	ไม่แนะนำ ยาจะตกตะกอน บริเวณที่ฉีดยา
ความยุ่งยากลำบากในการฉีดยา	ไม่ยุ่งยาก	ยุ่งยาก ต้องเปลี่ยนที่ให้ยา และหยุดการให้ยาเป็นช่วงๆ
อัตราเร็วในการให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ Loading dose	50-150 มก PE/นาที	สูงสุด 50 มก/นาที
Status epilepticus และการชักซ้ำที่แบบเฉียบพลัน	15-20 มก PE/กก	15-20 มก/กก
การชักที่ไม่ฉุกเฉิน	10-20 มก PE/กก	10-20 มก/กก
ขนาดที่ให้รักษาระดับต่อเนื่อง (maintenance dose)	4-7 มก PE/กก/วัน	4-7 มก/กก

ครึ่งชีวิตในการเปลี่ยนให้เป็น phenytoin ใช้เวลาประมาณ 8-15 นาที^[16,23] ส่วนค่าครึ่งชีวิตในการเปลี่ยนให้เป็น phenytoin เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อใช้เวลาประมาณ 20-40 นาที^[24] Bioavailability ของการฉีด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำและกล้ามเนื้อมีค่า 100%^[25,26] ความเข้มข้นสูงสุดของ fosphenytoin ในเลือดเมื่อให้ยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำจะขึ้นกับขนาดของยาและอัตราเร็วในการหยดยา เนื่องจาก fosphenytoin ต้องถูกเปลี่ยนให้เป็น phenytoin ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ ความเข้มข้นสูงสุดของ phenytoin ที่เกิดหลังให้ยา fosphenytoin จึงเกิดช้ากว่าการให้ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำประมาณ 20 นาทีโดยเกิดขึ้นที่ประมาณ 30-60 นาที^[20]

เมื่อ fosphenytoin ถูกเปลี่ยนเป็น phenytoin ในเลือดแล้ว phenytoin ที่เกิดขึ้นนี้จะถูกแปรสภาพส่วนใหญ่ด้วยเอนไซม์ CYP2C9 และส่วนน้อยด้วย CYP2C19^[27] และมีค่าครึ่งชีวิตเหมือนกับการฉีด phenytoin เนื่องจากการกำจัด phenytoin จะมีความอิ่มตัวเกิดขึ้นได้ ค่าครึ่งชีวิตของ phenytoin จึงขึ้นกับขนาดของ fosphenytoin หรือ phenytoin ที่ได้รับ โดยมีค่าประมาณ 6-24 ชั่วโมงเมื่อให้ในขนาดปกติ และจะนานมากขึ้นเมื่อได้รับ loading dose โดยทั่วไปแล้ว ผู้ป่วยสูงอายุและผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของตับปกติจะมีอัตราเร็วในการแปรสภาพ phenytoin ในร่างกายที่เหมือนกัน^[28] ผู้ป่วยที่ไวต่อฤทธิ์ในการรักษาหรือผลไม่พึงประสงค์ของ phenytoin ควรได้

รับ fosphenytoin ในขนาดที่ต่ำกว่าผู้ป่วยทั่วไป Fosphenytoin สามารถเกิดปฏิกิริยากับยาต่างๆ และมีข้อควรระวังเช่นเดียวกับ phenytoin ด้วย [27,29]

เภสัชจลนศาสตร์คลินิกของ fosphenytoin เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ

เมื่อให้ fosphenytoin หยดเข้าหลอดเลือดดำ ความเข้มข้นสูงสุดของ fosphenytoin ในเลือดเกิดเร็วมากและขึ้นอยู่กับอัตราเร็วในการหยดยา ใช้เวลาประมาณ 7, 10 และ 25 นาที เมื่อหยดยาด้วยอัตราเร็ว 150, 100, และ 50 มก/นาที่ ตามลำดับ (รูปที่ 2a) เนื่องจาก fosphenytoin ต้องถูกเปลี่ยนให้เป็น phenytoin ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ ความเข้มข้นสูงสุดของ phenytoin ที่เกิดหลังให้ยา fosphenytoin เกิดขึ้นที่ประมาณ 30-60 นาทีและเกิดช้ากว่าการให้ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำประมาณ 20 นาที^[20] ความเข้มข้นรวมและความเข้มข้นอิสระของ phenytoin ที่เกิดจากการให้ fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำในช่วง 90 นาทีแรกจะต่ำกว่าเมื่อให้ phenytoin เนื่องจากต้องเสียเวลารอให้ fosphenytoin ถูกเปลี่ยนเป็น phenytoin เสียก่อน (รูปที่ 2b และ 2d) แต่สัดส่วนของ phenytoin อิสระที่เกิดจากการหยด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำในช่วง 30 นาทีแรกจะสูงกว่าเมื่อหยด phenytoin (รูปที่ 2c) อย่างไรก็ตาม หลังจาก 90 นาที ความเข้มข้นรวมและความเข้มข้นอิสระของ phenytoin ที่เกิดจากการให้ fosphenytoin จะใกล้เคียงกับเมื่อให้ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ^[20] ตารางที่ 2 แสดงเวลาที่ความเข้มข้นรวมและความเข้มข้นอิสระของ phenytoin เกิดสูงสุดในเลือดเมื่อให้ fosphenytoin ด้วยอัตราเร็วที่แตกต่างกัน (50, 100, 150 มก PE/

นาที่) เปรียบเทียบกับเมื่อให้ phenytoin ที่ให้ด้วยอัตราเร็วสูงสุด (50 มก/นาที่) เข้าหลอดเลือดดำ ตารางที่ 3 แสดงเวลาที่ให้ความเข้มข้นรวมในพลาสมาสูงถึงระดับได้ผลในการรักษา (10-20 มก/ลิตร) และเวลาที่ให้ความเข้มข้นอิสระในพลาสมาสูงถึงระดับได้ผลในการรักษา (1-2 มก/ลิตร) เมื่อให้ phenytoin แบบหยดเข้าหลอดเลือดในอัตรา 50 มก/นาที่ เปรียบเทียบกับการให้ fosphenytoin แบบหยดในอัตราต่างๆกัน กล่าวโดยสรุปคือการหยด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ทำให้ระดับ phenytoin รวมในพลาสมาถึงระดับได้ผลในการรักษา (7 นาที) เร็วกว่าการหยด fosphenytoin ด้วยอัตราเร็ว 150 มก/นาที่ (10 นาที), 100 มก/นาที่ (13 นาที), และ 50 มก/นาที่ (15 นาที) การหยด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ทำให้ระดับ phenytoin อิสระในพลาสมาถึงระดับได้ผลในการรักษา (8.5 นาที) เร็วกว่าการหยด fosphenytoin ด้วยอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ (15 นาที), เร็วเท่ากับ 100 มก/นาที่ (10 นาที), แต่ช้ากว่าการหยด 150 มก/นาที่ (7 นาที)^[20] fosphenytoin จะถูกดูดซึมได้ดีและเร็วกว่าและให้ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงกว่าเมื่อฉีดที่ตำแหน่งเดียว^[24] การแบ่งฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อหลายตำแหน่ง ความเข้มข้นรวมและอิสระของ phenytoin ในระดับที่ให้ผลในการรักษาเกิดขึ้นที่ 20-40 นาที (รูปที่ 3) การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อไม่ว่าจะฉีดที่ตำแหน่งเดียวหรือการแบ่งฉีดหลายตำแหน่งทำให้เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด (ปวดหรือระคายเคือง) ไม่ต่างจากการฉีดน้ำเกลือในปริมาณที่เท่ากันเข้ากล้ามเนื้อ อาการปวดที่เกิดจากการฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อจะไม่รุนแรงเกิดขึ้นชั่วคราวและหายไปในเวลา

อันสั้น^[18,19,30] ผลไม่พึงประสงค์อื่นที่เกิดจากการฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อจะต่ำกว่าการฉีด fosphenytoin หรือ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำมาก เนื่องจากความเข้มข้นของยาในเลือดจะต่ำกว่าและเกิดขึ้นช้ากว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตารางที่ 4 เปรียบเทียบเวลาที่ทำให้ความเข้มข้นของ phenytoin ถึงระดับที่ได้ผลในการรักษาเมื่อให้ loading dose โดยการฉีด fosphenytoin หรือ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ หรือโดยการรับประทาน

ผลไม่พึงประสงค์ของ fosphenytoin

แม้ผลไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการฉีด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อจะเกิดกับระบบประสาทส่วนกลางและระบบไหลเวียนโลหิตเช่นเดียวกับการฉีด phenytoin ในขนาดที่สมมูลกัน เช่น nystagmus, lethargy, ความดันโลหิตลดลง หรืออาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ ปวด ปวดแสบปวดร้อน และระคายเคืองบริเวณที่ฉีด แต่โดยทั่วไป ผลไม่พึงประสงค์เหล่านี้เกิดกับ fosphenytoin น้อยกว่าเนื่องจากยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin ไม่มี propylene glycol เอทานอล และมีความเป็นด่างต่ำกว่าดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น แต่อาจทำให้เกิดอาการคันและแสบร้อนบริเวณหัวเหน่า กัน และหน้ามากกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ แต่เกิดเป็นเวลาสั้นๆและหายไปอย่างรวดเร็วภายใน 5-10 นาทีหลังฉีด^[13,31] อาการคันและแสบร้อนนี้เข้าใจว่าเกิดจากฟอสเฟตที่สลายมาจาก fosphenytoin เนื่องจากการหยดยา phosphate ester อื่นๆเข้าหลอดเลือดดำก็ทำให้เกิดอาการดังกล่าวเช่นกัน^[32] ปกติการฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อจะเกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่าเนื่องจากระดับ phenytoin

สูงขึ้นช้ากว่าและระดับ phenytoin สูงสุดในเลือดต่ำกว่าการฉีด fosphenytoin หรือ phenytoin ในขนาดที่สมมูลกัน

ข้อดีของการฉีด fosphenytoin ที่เหนือกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ

การฉีด fosphenytoin เข้าทางหลอดเลือดดำมีข้อดีกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำหลายประการ เช่น (1) น้ำยาสำหรับฉีดของ fosphenytoin เข้ากันได้ดีและมีความคงตัวดีในน้ำเกลือ น้ำยาเดกซ์โตรส และน้ำยาสำหรับฉีดอื่น ทำให้ไม่ต้องกังวลว่าจะเกิดตะกอนหลังผสมกับน้ำยาสำหรับฉีดอื่นๆ และไม่ต้องมีตัวกรองน้ำยาในสายสำหรับหยดน้ำยาเข้าหลอดเลือดดำและไม่จำเป็นต้องหยุดน้ำยาเข้าหลอดเลือดดำขนาดใหญ่เช่นในกรณีของการหยด phenytoin^[15,18] (2) เนื่องจากยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin ไม่มี propylene glycol เอทานอล และโซเดียมฮัยดรอกไซด์ที่ทำให้น้ำยามีความเป็นด่างสูงเช่นในยาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin ทำให้ (ก) เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยาน้อยกว่า เช่น ปวด ปวดแสบปวดร้อน (ข) เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อสมองและระบบหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่า^[13,14] (ค) ทำให้หยดน้ำยา fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำได้เร็วกว่า 3 เท่า จึงใช้เวลาในการให้ยาที่สั้นกว่ามากและการให้ยาไม่ต้องหยุดชงักเป็นช่วงๆเพื่อหลีกเลี่ยงหรือบรรเทาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น^[16] (ง) ไม่ต้องเปลี่ยนตำแหน่งที่ให้ยาเข้าทางหลอดเลือดดำบ่อย^[18] (จ) ลดค่าใช้จ่ายของวิธีการให้ยาและรักษาผลไม่พึงประสงค์ดังเช่นที่เกิดกับ phenytoin^[33-36] (ฉ) ในกรณีที่เกิดฉีดน้ำยา fosphenytoin พลาดออกนอกหลอดเลือดดำ fosphenytoin เหล่านี้ยังสามารถถูกดูดซึมได้

แต่ไม่ก่อให้เกิดการตกตะกอนของยาและไม่ทำให้เกิดเนื้อตายบริเวณที่ขั้วร้าวออกมาดังในกรณีของ phenytoin^[10]

ข้อเสียของการฉีด fosphenytoin เปรียบเทียบกับการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ

แม้ว่าการฉีด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำจะมีข้อดีกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำหลายประการดังกล่าวข้างต้น แต่ก็มีข้อด้อยคือทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น อาการคันและแสบร้อนบริเวณผิวหนัง คัน และหน้าบวมกว่า phenytoin อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นเป็นเวลาสั้นๆและหายไปเองอย่างรวดเร็วภายใน 5-10 นาที และสามารถลดอาการไม่พึงประสงค์นี้ด้วยการลดอัตราเร็วของการหยดยาไม่เกิน 100 มก PE/นาที หรือช้ากว่านี้ในกรณีที่ไม่ฉุกเฉิน^[13,31]

ข้อดีของการฉีด fosphenytoin ที่เหนือกว่าการฉีด phenytoin เข้ากล้ามเนื้อ

น้ำยาสำหรับฉีดของ phenytoin ไม่แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื่องจากทำให้เกิดปฏิกิริยาในบริเวณที่ฉีดยาก่อนข้างรุนแรง เช่น ปวด ปวดแสบปวดร้อน บวม phlebitis กล้ามเนื้อตาย^[10] นอกจากนั้น การดูดซึมของ phenytoin จะช้า ไม่แน่นอน และเชื่อถือไม่ได้^[10-12] ส่วนการฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อสามารถทำได้เนื่องจากยาถูกดูดซึมได้ค่อนข้างดี^[18,19] เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งบริเวณที่ฉีดยาและทั่วร่างกายค่อนข้างน้อย การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อเป็นอีกทางเลือกอาการโรคลมชักไม่ใช่กรณีฉุกเฉิน

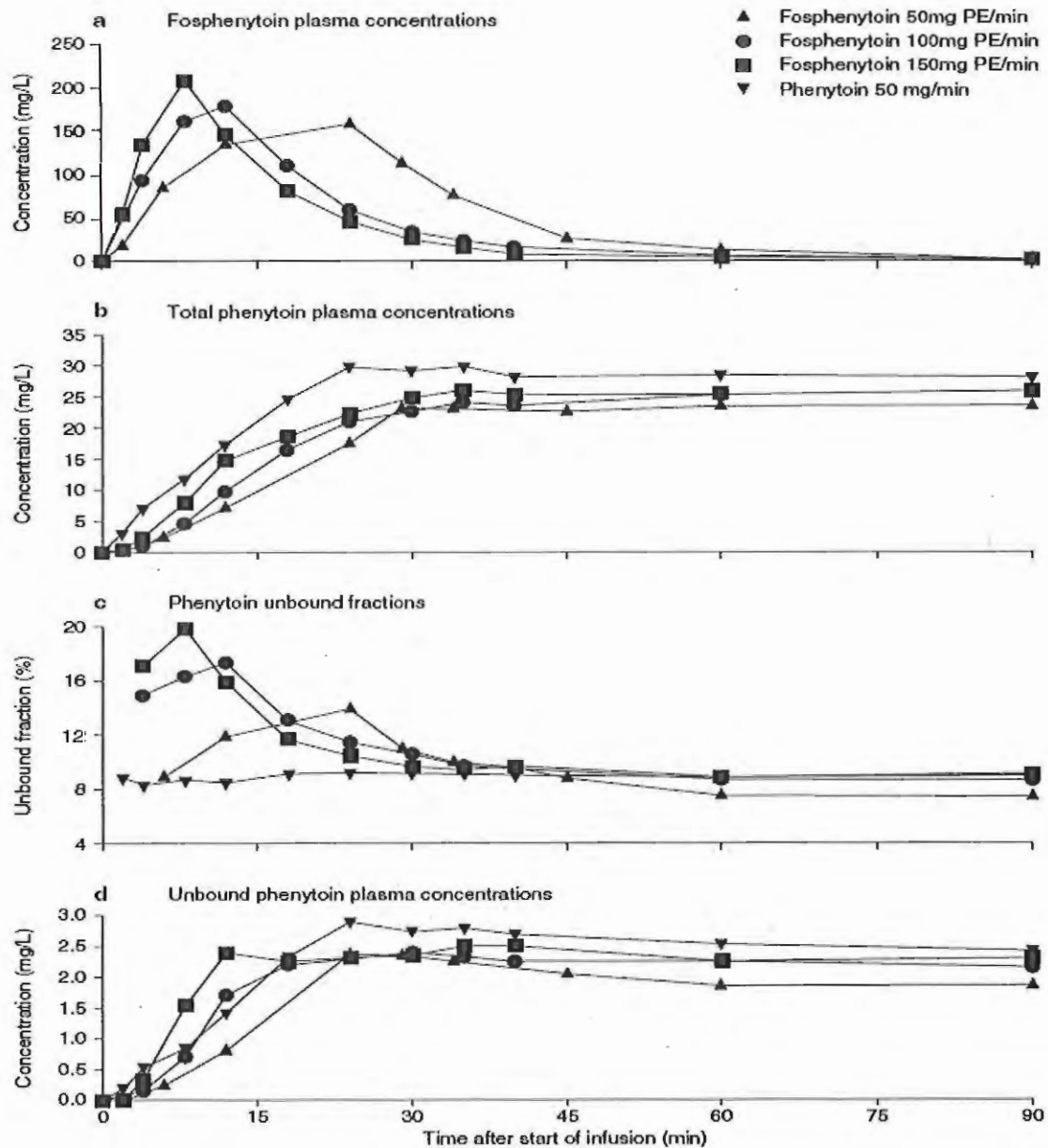
หนึ่งในกรณี (1) ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทาน phenytoin หรือยารักษาโรคลมชักอื่นๆได้ (2)

(3) ไม่สามารถฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำเนื่องจากไม่สามารถเข้าถึงหลอดเลือดดำได้ (4)

การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่าการฉีด phenytoin หรือ fosphenytoin เข้าทางหลอดเลือดดำค่อนข้างมาก เนื่องจากระดับยาเพิ่มสูงขึ้นช้ากว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ มีความดันเลือดต่ำ หรือมีภาวะการไหลเวียนเลือดไม่เสถียรอยู่ก่อนหน้านี้แล้ว^[19,30,31] และ (5) ในสถานพยาบาลที่ไม่มีอุปกรณ์สำหรับตรวจวัดการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พร้อมใช้^[19,30,31,37]

ข้อเสียของการฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อ

การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อระดับยาในเลือดจะเพิ่มขึ้นช้ากว่าการฉีด phenytoin หรือ fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำ จึงอาจไม่เหมาะสำหรับระดับอาการ status epilepticus หรืออาการชักเกร็งพลันที่เกิดซ้ำที่ยกเว้นในรายที่ไม่สามารถให้ยาทางหลอดเลือดดำ หรือผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ มีความดันเลือดต่ำ หรือมีภาวะการไหลเวียนเลือดไม่เสถียรอยู่ก่อนหน้านี้แล้ว^[19,30,31] หรือในสถานพยาบาลที่ไม่มีอุปกรณ์สำหรับตรวจวัดการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่พร้อมใช้^[19,30,31,37] การฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้ออาจทำให้เกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีดได้ แต่เกิดไม่บ่อยและอาการจะไม่รุนแรงและหายไปเองได้ค่อนข้างเร็ว



รูปที่ 2. ความเข้มข้นของ fosphenytoin ในพลาสมาหลังจากการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วต่างกัน (a); ความเข้มข้นรวมของ phenytoin ที่เกิดจากการหยด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ และการหยด fosphenytoin ด้วยอัตราเร็วต่างกัน (b); สัดส่วนของ phenytoin ในรูปอิสระที่เกิดจากการหยด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ และการหยด fosphenytoin ด้วยอัตราเร็วต่างกัน (c); และความเข้มข้นอิสระของ phenytoin ที่เกิดจากการหยด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็ว 50 มก/นาที่ และการหยด fosphenytoin ด้วยอัตราเร็วต่างกัน (d); เวลาที่แสดงเป็นช่วงเวลา 90 นาทีแรกของการหยดยา อัตราเร็วของการหยดยาแสดงอยู่ที่มุมขวาด้านบน (รูปที่แสดงนี้ได้รับอนุญาตจากบริษัทไฟเซอร์แล้ว)

ตารางที่ 2. เวลาที่ความเข้มข้นรวมและความเข้มข้นอิสระของ phenytoin เกิดสูงสุดในเลือดเมื่อให้ phenytoin ด้วยอัตราเร็วสูงสุด (50 มก/นาที) เปรียบเทียบกับเมื่อให้ fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำด้วยอัตราเร็วต่างๆ (50, 100, 150 มก PE/นาที)

ขนาด (อัตราเร็วในการหยดเข้าหลอดเลือดดำ)	เวลาที่ความเข้มข้นรวมของ phenytoin สูงสุดในเลือด (นาที)
Phenytoin: 1200 มก (50 มก/นาที)	20
Fosphenytoin: 1200 มก (150 มก PE/นาที)	40
Fosphenytoin: 1200 มก (100 มก PE/นาที)	50
Fosphenytoin: 1200 มก (50 มก PE/นาที)	50
ขนาด (อัตราเร็วในการหยดเข้าหลอดเลือดดำ)	เวลาที่ความเข้มข้นอิสระของ phenytoin สูงสุดในเลือด (นาที)
Phenytoin: 1200 มก (50 มก/นาที)	25
Fosphenytoin: 1200 มก (150 มก PE/นาที)	10
Fosphenytoin: 1200 มก (100 มก PE/นาที)	25
Fosphenytoin: 1200 มก (50 มก PE/นาที)	25

สรุปจากข้อมูลของ Fischer et al,

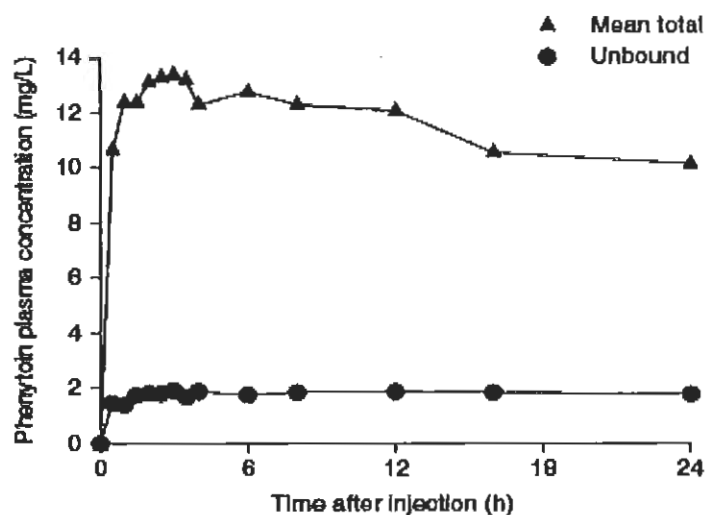
ตารางที่ 3. เวลาที่ทำให้ความเข้มข้นรวมและอิสระในพลาสมาสูงถึงระดับได้ผลในการรักษาเมื่อให้ phenytoin แบบหยดเข้าหลอดเลือดในอัตราสูงสุด 50 มก/นาทีเปรียบเทียบกับการให้ fosphenytoin แบบหยดในอัตราเร็ว 50, 100, 150 มก PE/นาที

ขนาด (อัตราเร็วในการหยดเข้าหลอดเลือดดำ)	เวลาที่ความเข้มข้นรวมของ phenytoin ในเลือดได้ผลในการรักษา* (นาที)
Phenytoin: 1200 มก (50 มก/นาที)	7
Fosphenytoin: 1200 มก (150 มก PE/นาที)	10
Fosphenytoin: 1200 มก (100 มก PE/นาที)	13
Fosphenytoin: 1200 มก (50 มก PE/นาที)	15
ขนาด (อัตราเร็วในการหยดเข้าหลอดเลือดดำ)	เวลาที่ความเข้มข้นอิสระของ phenytoin ในเลือดได้ผลในการรักษา# (นาที)
Phenytoin: 1200 มก (50 มก/นาที)	8.5
Fosphenytoin: 1200 มก (150 มก PE/นาที)	7
Fosphenytoin: 1200 มก (100 มก PE/นาที)	10
Fosphenytoin: 1200 มก (50 มก PE/นาที)	15

สรุปจากข้อมูลของ Fischer et al, 2003

* หมายถึงความเข้มข้นรวม > 10 มก/ลิตร

หมายถึงความเข้มข้นอิสระ > 1 มก/ลิตร



รูปที่ 3. ความเข้มข้นรวมและอิสระเฉลี่ยของ phenytoin ที่เกิดจากการฉีด loading dose ของ fosphenytoin ขนาดเฉลี่ย 855 ± 104 มก PE (รูปที่แสดงนี้ได้รับอนุญาตจากบริษัทไฟเซอร์แล้ว)

ตารางที่ 4. เปรียบเทียบเวลาที่ทำให้ความเข้มข้นของ phenytoin ในพลาสมาถึงระดับที่ได้ผลในการรักษาเมื่อให้ loading dose (10-20 มก PE/กก) โดยการฉีด fosphenytoin หรือ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ หรือการรับประทาน phenytoin

ยา	ทางที่ให้ยา	อัตราเร็ว (มก PE/นาที)	เวลาที่ระดับ phenytoin ในพลาสมา ได้ผลในการรักษา* (นาที)
Fosphenytoin	IV	150	3-8
Fosphenytoin	IV	100	8-12
Fosphenytoin	IV	50	14-18
Fosphenytoin	IM	-	20-40
Phenytoin	IV	50	6-9
Phenytoin	IV	30-40	10-14
Phenytoin	IV	20-30	16-25
Phenytoin	PO	-	24-280

* หมายถึงระดับ phenytoin รวม (สูงกว่า 10 มก/ลิตร) และระดับ phenytoin อิสระ (สูงกว่า 1-2 มก/ลิตร) (คัดแปลงจากข้อมูลของ Fischer et al, 2003)

ข้อบ่งใช้ของ fosphenytoin

ยาเตรียม fosphenytoin สำหรับฉีดสามารถใช้ทดแทนยาเตรียม phenytoin สำหรับฉีดได้ในทุกกรณี ดังนั้น เช่นเดียวกับยาเตรียมสำหรับฉีดของ phenytoin ยาเตรียม fosphenytoin สำหรับฉีดเป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในกรณีที่ต้องฉีดยารักษาโรคลมชักเข้าหลอดเลือดดำเพื่อระงับอาการชักที่ไม่ถูกเงิน หรือฉีดเพื่อป้องกันการชักชนิด partial seizures หรือ generalized tonic-clonic seizures หรือป้องกันการชักจากการผ่าตัดสมอง^[37-39] ยาเตรียม fosphenytoin สำหรับฉีดเป็นทางเลือกอันดับที่สองสำหรับการระงับการชักจาก status epilepticus ตามหลังการฉีด diazepam เข้าหลอดเลือดดำเนื่องจากมีฤทธิ์ควบคุมการชักได้ยาวนานกว่าการฉีด diazepam เข้าหลอดเลือดดำมาก หรือใช้ในกรณีที่ diazepam ไม่ได้ผล^[40,41] การฉีด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำเกิดผลไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำมาก การให้ยาสะดวกกว่า มีข้อยุ่งยากน้อยกว่า และเสียค่าใช้จ่ายต่ำกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ ยาเตรียมสำหรับฉีดของ fosphenytoin ยังสามารถฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ซึ่งทำให้มีทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถเข้าถึงหลอดเลือดดำ หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยารักษาโรคลมชัก หรือใช้ระงับอาการชักที่ไม่ถูกเงินได้

เมื่อพิจารณาประเด็นของเวลาที่ทำให้เกิดประสิทธิผลในการรักษา status epilepticus หรือการชักซ้ำถี่เฉียบพลันแล้ว การฉีด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำจะทำได้เร็วกว่าการฉีด phenytoin ถึง 3 เท่า นอกจากนั้น fosphenytoin สามารถได้ phenytoin ที่จับกับพลาสมาโปรตีน (phenytoin นี้ถูกเปลี่ยนมา

จาก fosphenytoin) ให้เป็นรูปอิสระซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ในการรักษาโรคลมชัก ทำให้ความเข้มข้นอิสระของ phenytoin ในพลาสมาถึงระดับที่ได้ผลในการรักษา (1-2 มก/ลิตร) เกิดขึ้นเร็วกว่าการฉีด phenytoin ซึ่งเหตุผลทั้งสองประการนี้จะชดเชยกับเวลาที่เสียไปในการใช้เปลี่ยน fosphenytoin ในเลือด ดังนั้น ประสิทธิภาพจากการฉีด fosphenytoin หรือ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำจะเกิดขึ้นเร็วทัดเทียมกัน แต่การฉีด fosphenytoin เข้าหลอดเลือดดำทำได้สะดวก ไม่ซับซ้อน ไม่ต้องหยุดการให้ยาเป็นช่วงๆ ไม่ต้องเปลี่ยนตำแหน่งในการให้ยาบ่อย รวมทั้งเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่าการฉีด phenytoin เข้าหลอดเลือดดำ Fosphenytoin จึงเป็นทางเลือกที่เหมาะสมและน่าสนใจในกรณีที่จำเป็นต้องให้ยารักษาโรคลมชักทางหลอดเลือดดำที่ต้องการให้ประสิทธิผลเกิดขึ้นเร็วและคงอยู่นาน สามารถใช้ทดแทนการฉีด phenytoin ได้ทุกกรณี นอกจากนี้ fosphenytoin ยังสามารถฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้และการฉีดเข้ากล้ามเนื้อมักทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่ำกว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ วิธีนี้จึงมีประโยชน์ในรายที่ต้องการให้ยาเกิดประสิทธิผลในการรักษาเร็วแต่ไม่ใช่กรณีฉุกเฉินและในรายที่อยู่ในภาวะไม่สามารถรับประทานยาได้

บทสรุป

ยาเตรียม fosphenytoin สำหรับฉีดพัฒนาขึ้นมาเพื่อทดแทนยาเตรียม phenytoin สำหรับฉีดเนื่องจากมีข้อดีหลายประการ เช่น ให้ยาได้สะดวกกว่า เกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยกว่า ให้ผลในการรักษาได้เร็วและมีประสิทธิภาพทัดเทียมกัน เหมาะสำหรับการรักษา status epilepticus หรือ acute repetitive

seizures นอกจากนั้น ยังสามารถให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ จึงใช้ในกรณีโรคลมชักที่ไม่ถูกเงินฉีดเพื่อป้องกันการชักจากการผ่าตัดสมอง หรือผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาได้ และการฉีด fosphenytoin เข้ากล้ามเนื้อเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่าการฉีด fosphenytoin หรือ phenytoin เข้าหลอดเลือดดำอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Earnest MP, Marx JA, Drury LR. Complications of intravenous phenytoin for acute treatment of seizures. *JAMA* 1983; 249: 762-5.
2. Carducci B, Hedges JR, Beal JC, Levy RC, Martin M. Emergency phenytoin loading by constant intravenous infusion. *Ann Emerg Med* 1984; 13: 1027-31.
3. Dela Cruz FG, Kanter MZ, Fischer JH, Leikin JB. Efficacy of individualized phenytoin sodium loading doses administered by intravenous infusion. *Clin Pharm* 1988; 7: 219-24.
4. Spengler RF, Arrowsmith JB, Kilarski DJ, Buchanan C, Von Behren L, Graham DR. Severe soft-tissue injury following intravenous infusion of phenytoin: patient and drug administration risk factors. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1329-33.
5. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, Hanna DR. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. *Neurology* 1998; 51: 1034-9.
6. Bauman JL, Siepler JK, Fitzloff J. Phenytoin crystallization in intravenous fluids. *Drug Intell Clin Pharm* 1977; 11: 646-9.
7. Louis S, Kutt H, McDowell F. The cardiocirculatory changes caused by intravenous dilantin and its solvent. *Am Heart J* 1967; 74: 525-9.
8. Cranford RE, Leppik IL, Patrick B, et al. Intravenous phenytoin: clinical and pharmacokinetic aspects. *Neurology* 1978; 28: 874-80.
9. Donovan PJ, Cline D. Phenytoin administration by constant intra-venous infusion: selective rates of administration. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 139-42.
10. Serrano EE, Wilder BJ. Intramuscular administration of diphenylhydantoin: histologic follow-up studies. *Arch Neurol* 1974; 31: 276-8.
11. Wilensky AJ, Lowden JA. Inadequate serum levels after intramuscular administration of diphenylhydantoin. *Neurology* 1973; 23: 318-24.
12. Kostenbauder HB, Rapp RP, McGovren JP, Foster TS, Perrier DG, Blacker HM, Hulon WC, Kinkel AW. Bioavailability and single-dose pharmacokinetics of intramuscular phenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 449-56.
13. Boucher BA. Fosphenytoin: a novel phenytoin prodrug. *Pharmaco-therapy* 1996; 16: 777-91.
14. Knapp LE, Kugler AR. Clinical experience with fosphenytoin in adults: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *J Child Neurol* 1998; 13 Suppl. 1: S15-8.
15. Fischer JH, Cwik MJ, Luer MS, Sibley CB, Deyo KL. Stability of fosphenytoin sodium with intravenous solutions in glass bottles, polyvinyl chloride bags, and polypropylene syringes. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 553-9.
16. Fischer JH, Allen FH, Runge J, et al. Fosphenytoin (Cerebyx®) in status epilepticus: safety, tolerance, and pharmacokinetics [Abstract]. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 5: 202.

17. Jamerson BD, Donn KH, Dukes GE, Messenheimer JA, Brouwer KL, Powell JR. Absolute bioavailability of phenytoin after 3-phosphoryloxymethyl phenytoin disodium (ACC-9653) administration to humans. *Epilepsia* 1990; 31: 592-7.
18. Boucher BA, Feler CA, Dean JC, Michie DD, Tipton BK, Smith KR Jr, Kramer RE, Young B, Parks BR Jr, Kugler AR. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of fosphenytoin after intramuscular and intravenous administration in neurosurgery patients. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 638-45.
19. Ramsay RE, Wilder BJ, Uthman BM, Garnett WR, Pellock JM, Barkley GL, Leppik IE, Knapp LE. Intramuscular fosphenytoin (Cerebyx®) in patients requiring a loading dose of phenytoin. *Epilepsy Res* 1997; 28: 181-7.
20. Fischer JH, Patel TV, Fischer PA. Fosphenytoin: Clinical pharmacokinetics and comparative advantages in the acute treatment of seizures. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 33-58.
21. Cwik MJ, Liang M, Deyo K, Andrew C, Fischer J. Simultaneous rapid high-liquid chromatographic determination of phenytoin and its prodrug, fosphenytoin in human plasma and ultrafiltrate. *J Chromatogr B* 1997; 693: 407-14.
22. Lai CM, Moore P, Quon CY. Binding of fosphenytoin, phosphate ester prodrug of phenytoin, to human serum proteins and competitive binding with carbamazepine, diazepam, Phenobarbital, phenylbutazone, phenytoin, valproic acid or warfarin. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1995; 88: 51-61.
23. Morton LD, Pellock JM, Maria BL, et al. Fosphenytoin safety and pharmacokinetics in children [Abstract]. *Epilepsia* 1997; 38 Suppl. 8: 194.
24. Leppik IE, Boucher BJ, Wilder BJ, Murthy VS, Watridge C, Graves NM, Rangel RJ, Rask CA. Pharmacokinetics and safety of a phenytoin prodrug given IV or IM in patients. *Neurology* 1990; 40: 456-60.
25. Boucher BA, Bombassaro AM, Rasmussen SN, Watridge CB, Achari R, Turlapaty P. Phenytoin prodrug 3-phosphoryloxymethyl phenytoin (ACC-9653): pharmacokinetics in patients following intravenous and intramuscular administration. *J Pharm Sci* 1989; 78: 929-32.
26. Browne TR, Davoudi H, Donn KH, Fougherty CL, Dukes GE, Evans B, Evans JR, Jamerson B, Kres J, McEntegart CM, et al. Bioavailability of ACC-9653 (phenytoin prodrug). *Epilepsia* 1989; 30 Suppl. 2: S27-32.
27. Riva R, Albani F, Contin M, et al. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 470-93.
28. Kugler AR, Knapp LE, Eldon MA. Intravenous administration of fosphenytoin: pharmacokinetics and dosing considerations in special population [Abstract]. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl. 5: 156.
29. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Pt I). *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 37-60.
30. Pryor FM, Gidal B, Ramsay RE, DeToledo J, Morgan RO. Fosphenytoin: pharmacokinetics and tolerance of intramuscular loading doses. *Epilepsia* 2001; 42: 245-50.
31. DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus: improved tolerability versus increased cost. *Drug Saf* 2000; 22: 459-66.
32. Czerwinski AW, Czerwinski AB, Whitsett TL, Clark ML. Effects of single, large,

- intravenous injection of dexamethasone. Clin Pharmacol Ther 1972; 13: 638-42.
33. Marchetti A, Mager R, Fischer J, et al. A pharmacoeconomic evaluation of intravenous fosphenytoin (Cerebyx[®]) versus intravenous phenytoin (Dilantin[®]) in hospital emergency departments. Clin Ther 1996; 21: 953-66.
34. Johnson NE, Doyle JJ. A stepwise approach to performing a preliminary pharmacoeconomic analysis: focus on fosphenytoin. P&T 1996; 21: 611-28.
35. Armstrong EP, Sauer KA, Downey MJ. Phenytoin and fosphenytoin: a model of cost and clinical outcomes. Pharmacotherapy 1999; 19: 844-53.
36. Touchette DR, Rhoney DH. Cost-minimization analysis of phenytoin and fosphenytoin in the emergency department. Pharmacotherapy 2000; 20: 908-16.
37. Morton LD, Pellock JM. Treatment options for acute seizure care. CNS Drugs 1998; 10: 405-16.
38. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. Seizure 1996; 5: 291-8.
39. Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. Drugs 2000; 59: 1091-9.
40. Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. JAMA 1993; 270: 854-9.
41. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. N Engl J Med 1998; 338: 970-6.

กำหนดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 32
 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
 ร่วมกับโครงการบัณฑิตศึกษา สาขาชีวเวชศาสตร์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ระหว่างวันที่ 25 – 26 มีนาคม 2553
 ห้องประชุมใหญ่ TCC LAND Auditorium
 อาคารคณะสถาปัตยกรรมศาสตร์และการผังเมือง ม. ธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

Chemotherapy 2010: Discovery and Development

วันที่ 25 มีนาคม 2553

- | | |
|---------------|---|
| 8.00 – 8.45 | ลงทะเบียน |
| 8.45 – 9.00 | ประธานกล่าวรายงาน
พิธีเปิดการประชุมโดยอธิการบดีมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
นายกสมาคมฯ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุม |
| 9.00 – 10.15 | ปาฐกถา นำ ศร.จิราวัฒน์ สดววงศ์วิวัฒน์
เรื่อง Pharmacogenomics and Pharmacokinetics in Anti-HIV Drug Development
<i>Professor Dr. David J Back, Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, U.K.</i> |
| 10.15 – 10.30 | พักรับประทานอาหารว่าง |
| 10.30 – 12.00 | Session 1: Update on Virology and Pharmacology
Present Trends and Future Strategy in Anti-HIV Chemotherapy
ศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Influenza H1N1 2009
ศาสตราจารย์ ดร.นพ.ประเสริฐ เอื้อวรากุล
คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
Anti-influenza Pharmacology
ผศ.ดร.วัชร ติมปณสิทธิ์กุล
ภาควิชาเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ผู้ดำเนินการอภิปราย: ผศ.ดร.วัชร ติมปณสิทธิ์กุล
ภาควิชาเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |
| 12.00 – 13.00 | พักรับประทานอาหารกลางวันและชมการแสดงผลงานวิชาการโดยโปสเตอร์
และ Lunch Symposium |

13.00 – 14.30 **Session 2: Update on Chemotherapy of Anticancer Agents**

Clinical Application of New Anticancer Agents

รองศาสตราจารย์ นพ. วิโรจน์ ศรีอุฬารพงศ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Anticancer Drugs and Food Interactions

รองศาสตราจารย์ ดร. จุฬามาศ สัตยวิวัฒน์

สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

ผู้ดำเนินการอภิปราย: รองศาสตราจารย์ ดร. วีรพล กุศลวิชัยพันธุ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น

14.30 – 15.00 พักรับประทานอาหารว่าง

15.00 – 16.30 **Session 3: Stem Cell Therapy**

Induced Pluripotent Stem Cells

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พญ. กัญญา สุภปิตพร

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นพ. นิพัทธ์ อิศรเสนา ณ อยุธยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ดำเนินการอภิปราย: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นพ. นิพัทธ์ อิศรเสนา ณ อยุธยา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

16.00-17.00 ประชุมสมาคมเภสัชวิทยา

18.00 งานเลี้ยงคั่นรับ

วันที่ 26 มีนาคม 2553

8.45-10.15 น. **Session 4: Chemotherapy and Discovery of Antimalarial Agents**

The Role of Pharmacology in Optimizing Antimalarial Therapy & Approaches

Towards Antimalarial Drug Candidates

Professor Dr. Steven A Ward, Molecular and Biochemical Parasitology,

Liverpool School of Tropical Medicine, University of Liverpool, UK

ผู้ดำเนินการอภิปราย: รองศาสตราจารย์ ดร. พรรณเพ็ญ วิริยเวชกุล

คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

10.15 – 10.30 น. พักรับประทานอาหารว่าง

10.30 - 12.00 น. ชมและตัดสินการแสดงผลงานวิชาการโปสเตอร์

โดย คณะกรรมการประกวดผลงาน

12.00 – 13.00 น. พักรับประทานอาหารกลางวัน

13.00 – 14.30 น. **Session 5: Drug Design By Molecular Modeling**

Drug Design Approaches: Molecular Modeling, Computational Chemistry
and Combinatorial Chemistry

ศาสตราจารย์ ดร.สุภา หารหนองบัว

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

Drug Discovery: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Fitting and Simulation

รองศาสตราจารย์ ดร.กอบธัม สติรกุล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้ดำเนินการอภิปราย: รองศาสตราจารย์ ดร.กอบธัม สติรกุล

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

14.30 – 14.45 พักรับประทานอาหารว่าง

14.45 – 16.15 **Session 6: Chemotherapy and Discovery of Chemotherapeutic Agents: Research on
Natural Products**

From Herbal Medicine to Modern Medicine: New Leads for Infectious
and Cancer Chemotherapy

รองศาสตราจารย์ ดร.อรุณพร อีฐรัตน์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

Marine Compounds as Sources of Chemotherapeutics

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ถนิต สุวรรณบริรักษ์

คณะเภสัชวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ดำเนินการอภิปราย: รองศาสตราจารย์อรุณพร อีฐรัตน์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

16.15 – 16.30 พิธีมอบรางวัลการเสนอผลงานวิจัยดีเด่น

ปิดการประชุม

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

The Thai Journal of Pharmacology serves as the official journal of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand. The journal is designed to contribute to the publication of researches and information exchanges in the field of pharmacology and related fields. The manuscripts should not have been published before. Original full length scientific research papers, short communication, case report, letter to editor, minireviews, pharmacological digest and new drugs profile will be included in this journal.

Manuscripts

Three copies of manuscripts, diskette(s) and illustration(s) are required. Manuscript of research articles should be written in English, the others can be either English or Thai. The preparation of the manuscript should be in the form of Microsoft Word (font: Times New Roman size 10). Pages should be numbered consecutively, including the title page.

Table and illustration should be numbered with Arabic figures consecutively in the order of first citation in the text and supply a brief title for each. Explain in footnotes all non-standard abbreviation that are used. Illustrations should be professionally drawn and photographed or produced on a laser printer. Nomenclature should follow the recommendations of the International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC), and the International Union for Biochemistry (IUB). All measurements must be in System International (SI) units.

Research articles

The research papers should contain a) title, b) abstract, c) keywords, d) introduction, e) material and methods, f) result, g) discussion, h) references.

The title page: Should contain the title of the article, author(s) name and affiliation (s) laboratory or institute of origin and address. Name and complete address of author responsible for correspondence about the manuscript should be also placed at the foot of the title page.

An abstract limited to approximately 250 words should be carried in this page. It should be informative and state concisely what was done, results obtained and conclusion. Three to ten ***keywords*** or short phrases appropriate for subject indexing should be typed at the bottom of abstract.

Introduction: State clearly the purpose of article, the rationale for the study or observation. Relevant previous study should be cited and do not review the subject extensively.

Materials and Methods: Describe the sufficient detail of the method, experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the method, apparatus (manufacturer's name and address in parenthesis). Give references to established method, study design and statistical method.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Only important observations should be summarized and emphasized. Do not repeat in the text all the data in the table or illustrations.

Discussion: Comment on the results and integrate them with the existing knowledge and point out the field. Recommendation may also be included.

Acknowledgment: Persons, financial or technical helps which have contributed to the paper should be acknowledged in a paragraph.

References: Place the number references consecutively in the order in which they are first mention in the text. Use the style of the examples below:

Examples

Articles in journals

- (1) Standard journal article (List all authors, but if the number exceeds three give three followed by et al)

You CH, Lee KY, Chen RY, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, blotting and vomitting . *Gastroenterology* 1980; 79:311-4.

- (2) Organisation as author

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:742-4.

- (3) No author given

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283-628.

- (4) Volume with supplement

Magni F, Borghi S, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 suppl 5:75-8.

- (5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)

Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.

5.2 Editor(s), compiler as author

Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache*. New York Springer-Verlag, 1988.

5.3 Chapter in a book

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, editors. *The Pharmacological basic of therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing, 1980:494-543.

5.4 Conference proceedings

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. *Proceeding of the first AMA National Conference on Child Abuse and Neglect*; 1984; Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

- (6) Dissertation

Youseff NM. *School adjustment of children with congenital heart disease* (dissertation). Pittsburg (PA): Univ of Pittsburg, 1988.

- (7) In press

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science*. In press.

Reviews

All reviews are usually peer-reviewed. If the manuscript is written in Thai, English title and abstract are also required.

Short communication

Short communication should contain new and unpublished results in a short form. It should not exceed 2 print pages and may contain one table and one illustration.

Manuscript submission

All manuscripts are to be submitted to editor or associate editors, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Chulalongkorn Hospital, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. All paper are critically reviewed by the invited referees. Reviewers' comments are usually returned to the authors. The editorial board will decide upon the time of publication and retain the right to modify the style of contribution. However, major changes will be agreed with the authors. Authors will receive 25 reprints free.

Copyright

The Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand holds the copyright on all material appearing in the journal.



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

นาย

ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล.....

นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

และขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีจะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

- ☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน
- ☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วนสำหรับสมาชิกตลอดชีพ

ลงชื่อ

()

เรียน

รศ.สมใจ นครชัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยมหิดล

ถนนศรีอยุธยา

กทม. 1040

ทะเบียนประวัติ

นาย

1. ชื่อ นาม ชื่อสกุล

นางสาว

ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่).....

2. เกิดวันที่ เดือน พศ.....

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน

4. สถานที่ทำงาน

.....

.....

..... โทรศัพท์/ แฟกซ์

e-mail address

5. ที่อยู่ปัจจุบัน

.....

.....

6. ประวัติการศึกษาชั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

ปี พ.ศ.

ชื่อสถานศึกษา

วุฒิที่ได้รับ

.....

.....

.....

7. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

.....

.....

.....

.....

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วาระประจำปี พ.ศ. 2551-2552

คณะกรรมการที่ปรึกษา

ภก.พลตรี สุนันท์ โรจนินาท
รศ. พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
รศ.ภก.ดร.ชัยชาญ แสงดี
ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม	รศ.ภญ.ดร.จินตนา สัตยาชัย
ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม	รศ.ภญ.ดร.มยุรี ดันตีสระ
อุปนายก	ผศ.นพ.ดร.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล
เลขาธิการ	ผศ.ดร.พัชรวิทย์ ปั่นเหน่งเพชร
ฝ่ายวิชาการ	รศ.ภก.ดร.วงศ์วัฒน์ ทัศนัยกุล
เหรียญกษาปณ์	รศ.ภญ.ดร.บุญเกิด คงยิ่งยศ
ปฎิคม	อ.ธิษณาภา วุฒิรณฤทธิ์
นายทะเบียน	รศ.ภญ.สมใจ นครชัย
บรรณาธิการวารสาร	รศ.ภญ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
กรรมการกลาง	ผศ.ดร.พยงค์ วณเกียรติ
	พลตรี รศ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
	ผศ.ปณต ตั้งสุจริต



การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 32 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

เรื่อง

Chemotherapy 2010: Discovery and Development

วันที่ 25-26 มีนาคม 2553

ณ ห้องประชุมใหญ่ TCC LAND Auditorium

อาคารคณะสถาปัตยกรรมศาสตร์และการผังเมือง มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ วิทยาเขตรังสิต ปทุมธานี

หัวข้อการประชุม

- Pharmacogenomics & Pharmacokinetics of Anti-HIV Drugs โดย Prof. Dr. David J Back, University of Liverpool, U.K.
- Present Trends and Future Strategy in Anti-HIV Chemotherapy โดย ศ. นพ.เกียรติ รัถยรั้งธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- Influenza H1N1 2009 โดย ศ.ดร.นพ.ประเสริฐ เอื้อวรากุล คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
- The Role of Pharmacology in Optimizing Antimalarial Therapy & Approaches Towards Antimalarial Drug Candidates โดย Prof. Dr. Stephen A. Ward, Molecular & Biochemical Parasitology, University of Liverpool, U.K.
- หัวข้ออื่น ๆ ที่น่าสนใจ ได้แก่ Drug Design Approaches: Molecular Modeling, Computational Chemistry and Combinatorial Chemistry, From Herbal Medicine to Modern Medicine: New Leads for Infectious and Cancer Chemotherapy, Marine Compounds as Sources of Chemotherapeutics, Clinical Application of New Anticancer Agents เป็นต้น

การลงทะเบียน

ค่าลงทะเบียน (รวมค่าอาหารกลางวัน อาหารว่าง และเอกสาร)

- > สมาชิก - 1,000 บาท ภายในวันที่ 31 มกราคม 2553 - 1,200 บาท หลังวันที่ 31 มกราคม 2553
- > ไม่เป็นสมาชิก - 1,200 บาท ภายในวันที่ 31 มกราคม 2553 - 1,500 บาท หลังวันที่ 31 มกราคม 2553
- > นิสิต/นักศึกษา 500 บาท > นิสิต/นักศึกษา ที่นำเสนอผลงาน ไม่เสียค่าลงทะเบียน

ติดต่อ: ดร.วีระชัย เชื้อสนิทชัย โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ ม.ธรรมศาสตร์ E-mail: phartherst@gmail.com
ดร.วรรณ ชัยเจริญกุล โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ ม.ธรรมศาสตร์ E-mail: wn_ap39@yahoo.com
นางพัชรภรณ์ สุระเสียง โครงการบัณฑิตศึกษา คณะสหเวชศาสตร์ ม.ธรรมศาสตร์ E-mail: patrapons@hotmail.com
รายละเอียดเพิ่มเติมที่ <http://www.phartherst.org>, <http://www.allied.tu.ac.th> หรือ โทร. 0-2986-9213-9 ต่อ 7262, 7271