



28 MAR 1990

PHARMACOKINETICS
OF

DIPYRIDAMOLE IN THALASSEMIA

BENJAMAS JANCHAWEE

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)

วิทยานิพนธ์การ

จาก

นางเจ๊จันทราภรณ์ ม. วัฒนศิริ

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright © 1989 Mahidol University

ชื่อวิทยานิพนธ์ เกล็ดขบวนการของยาไดนัยริดาโมลในคนไข้ธาลัสซีเมีย
 ผู้วิจัย เบนจุมาศ จันทรฉวี
 ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์
 อุดม จันทรารักษ์ศรี Ph.D.

สุทัศน์ ฟูเจริญ นพ.

ดวงจิต พนมวัน ณ ออยุธยา Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 5 มิถุนายน พ.ศ. 2532

บทคัดย่อ

ไดนัยริดาโมล เป็นยาซึ่งใช้ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มีลักษณะการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดอันเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดระดับออกซิเจนในเลือดต่ำลง และด้วยภาวะดังกล่าว มักจะพบบ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหลังตัดม้าม กอรับกับสภาพทางสรีรวิทยาของผู้ป่วยธาลัสซีเมียได้เปลี่ยนแปลงอย่างมากจากคนปกติ อาทิเช่น สภาพโลหิตจาง อวัยวะเช่น ตับ ไต และกล้ามเนื้อที่ว่างกาย โดยเฉพาะระบบทางเดินอาหารและขับถ่าย ต่างมีความผันแปรไป อันเนื่องจากการสะสมเหล็กมากเกินไป ซึ่งเป็นส่วนที่จะทำให้ เกล็ดขบวนการของยาเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งข้อมูลเหล่านี้ยังขาดอยู่ทำให้ไม่สามารถกำหนดขนาดรับประทาน (dosage regimen) ของยานี้ในผู้ป่วยอย่างเหมาะสมได้ การศึกษานี้ได้กำหนดขึ้นเพื่อพัฒนา วิธีวิเคราะห์ยานี้โดยวิธี High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) ที่มีความแม่นยำสูงสามารถตรวจวัดระดับยาได้ทั้งในน้ำเลือด เม็ดเลือดแดง อันเป็นตำแหน่งที่ยาจะไปออกฤทธิ์ และศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ของยานี้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เพื่อให้ได้ข้อมูลมาประกอบการกำหนดขนาดรับประทาน ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยกลุ่มนี้

ไดนัยริดาโมล เป็นสารประกอบ เบสอ่อน มีองค์ประกอบซึ่งสามารถดูดกลืนคลื่นแสงเหนือม่วง (Ultraviolet) และ เรืองแสง fluorescence ได้

คุณสมบัติดังกล่าวนำมาใช้ในการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ โดยวัดความเข้มแสง fluorescence ร่วมกับ การใช้เทคนิค ion-pair โดยเติม pairing reagent ลงใน mobile phase ที่เป็นกรดอ่อน วิธีนี้ สามารถวัดสารที่มีขนาดต่ำสุดได้ถึง 1 นาโนกรัม ต่อ มิลลิลิตร การเลือกใช้ mobile phase ที่เป็นกรด ทำให้เหมาะสมต่อชนิดของคอลัมน์ที่ใช้คือ C_{18} และ การเตรียมตัวอย่างเพื่อทำการวิเคราะห์สามารถทำได้ง่ายเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีอื่น pairing reagent สามารถปรับให้มีความเข้มข้นต่ำลงได้อย่างมาก โดยไม่มีผลกระทบต่อประสิทธิภาพการวิเคราะห์ จากวิธีวิเคราะห์ซึ่งพัฒนาขึ้นนี้ ได้นำมาใช้วัดระดับยาในตัวอย่าง น้ำเลือด และ เม็ดเลือดแดง เพื่อหาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาไคพริดาโมล ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเปรียบเทียบกับคนปกติ การศึกษานี้ได้ทำในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เรียกว่า β -Thal/Hb E disease จำนวนทั้งหมด 8 คน เป็นผู้ป่วยซึ่ง ตัดม้ามแล้ว และยังไม่ตัดม้าม กลุ่มละ 4 คน และคนปกติ 4 คน โดยให้รับประทานยาไคพริดาโมล ขนาด 50 มิลลิกรัม 1 ครั้ง ก่อนอาหาร เก็บตัวอย่างเลือดทั้งก่อนและหลังรับประทานยาที่เวลาต่างๆเป็นเวลารวม 48 ชั่วโมง วัดระดับยาในน้ำเลือดและเม็ดเลือดแดง นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์หาพารามิเตอร์ที่สำคัญ โดยวิธีทางเภสัชจลนศาสตร์ จากผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียสามารถดูดซึมยาเข้าสู่เลือดได้น้อยกว่าคนปกติทั้งนี้ อาจเนื่องจากความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร ซึ่งมีความสำคัญต่อการดูดซึมยาเข้าสู่กระแสเลือด และดูเหมือนว่ายาไคพริดาโมลจะอยู่ที่เม็ดเลือดแดงได้นานกว่าในน้ำเลือด จึงเป็นสิ่งที่น่าให้ความสนใจเนื่องจาก มีรายงานยืนยันถึงความเป็นไปได้ว่ายาไคพริดาโมลออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะตัวของเกล็ดเลือดโดยผ่านเม็ดเลือดแดง หรืออีกนัยหนึ่งคือ เม็ดเลือดแดง เป็นตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยาไคพริดาโมล

เพราะฉะนั้น การกำหนดขนาดรับประทานยา ซึ่งโดยทั่วไปยึดตามระดับยาในน้ำเลือด จะทำให้เกิดความผิดพลาด และ ความไม่เหมาะสมได้มากกว่า เมื่อเทียบกับการใช้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์จากเม็ดเลือดแดง

in thalassemia so that an accurate dosage regimen could be developed for this very unique group of individuals.

Being a compound contains chromophore that produces both UV-(max.280 nm) and fluorescence (max.ex.285 & em.475nm) spectra of which the molar absorptivity of the latter is very strong and thus its detecting sensitivity at 1 nanogram level has been satisfactorily developed. Under the acidic chromatographic condition the silica-base C-18 column is less affected and is highly favorable over other conventional methods that the sample preparation in complex matrix, i.e. human blood can be accordingly simplified. The use of minimal amounts of Pic-B6 (2 μ M) is recommended in this study against the traditional use of relatively high concentration of the pairing reagent (i.e., 5mM). This was found to have additional advantages in terms of efficiency, reliability and sensitivity.

The pharmacokinetics parameters of dipyridamole after a single oral dose of 50mg in 8 thalassemia (4 non-splenectomized & 4 splenectomized) and 4 normal volunteers were accordingly determined. It was found that thalassemia patients could absorb less dipyridamole than normal individuals judging from the smaller AUC in thalassemia. The deviated changes of the internal milieu in the gastrointestinal tract in thalassemia was believed to be the contributing cause of delayed lag time and T_{max} of dipyridamole in blood while the absorption rate nor other related pharmacokinetic parameters were not changed. Dipyridamole seems to stay longer in the RBC than the plasma as the $t^{1/2\beta}$ was longer in

the RBC, the site of its therapeutic action. It was proposed that dosage regimen of dipyridamole could be better derived from the pharmacokinetic data of the RBC rather than the parameters commonly taken from the plasma. This would provide a more accurate monitoring and better use of dipyridamole in thalassemia.

