


ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยารวาลโปรอิกแอซิดแบบยาเดี่ยวในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก:
ประมาณจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระในซีรัม



นางสาวจินตนา สุวรรณมณี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1164-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF VALPROIC ACID MONOTHERAPY
IN PEDIATRIC PATIENTS WITH EPILEPSY : ESTIMATION FROM
TOTAL AND UNBOUND SERUM CONCENTRATIONS**



Miss Jintana Suwanmanee

**ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Clinical Pharmacy**


**Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University**

Academic Year 2002


ISBN 974-17-1164-6


Thesis Title Pharmacokinetic Parameters of Valproic Acid Monotherapy
in Pediatric Patients with Epilepsy : Estimation from Total
and Unbound Serum Concentrations
By Miss Jintana Suwanmanee
Field of study Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.
Thesis Co-advisor Associate Professor Anannit Visudtibhan, M.D.

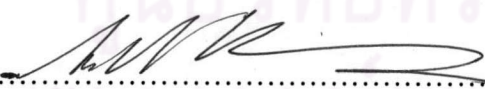
Accepted by Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of Requirements for Master's Degree



..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc. in Pharm.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)


..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Anannit Visudtibhan, M.D.)


..... Member
(Professor Surang Chiemchanya, M.D.)

จินตนา สุวรรณมณี : ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอิกแอซิดแบบยาเดี่ยวในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก: ประมาณจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระในซีรัม (Pharmacokinetic parameters of valproic acid monotherapy in pediatric patients with epilepsy : estimation from total and unbound serum concentrations) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.นพ.อนันต์นิตย์ วิสุทธิพันธ์ :.....119..... หน้า
ISBN 974-17-1164-6

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอิกแอซิดในผู้ป่วยเด็กโรคลมชัก โดยประมาณจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระในซีรัม ป่วย ทำการวัดความเข้มข้นของยาลิวโปรอิกทั้งหมดและยาในรูปอิสระก่อนรับประทานยา (trough) และที่ชั่วโมงที่ 5 หลังรับประทานยามือเข้าในผู้ป่วยเด็กโรคลมชักจำนวน 29 ราย ทำการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ที่ได้ที่ระดับนัยสำคัญ $p < 0.05$ รวมถึงหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ดังกล่าวกับข้อมูลทั่วไปของผู้

จากการศึกษาพบว่าความเข้มข้นของยาทั้งหมดและยาในรูปอิสระมีความสัมพันธ์กันสูง สามารถทำนายความเข้มข้นของยาในรูปอิสระจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดด้วยสมการ ความเข้มข้นของยาในรูปอิสระ = $-6.01 + 0.18x$ (ความเข้มข้นของยาทั้งหมด) ($r^2=0.78$) ค่าสัดส่วนของยาในรูปอิสระมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อความเข้มข้นของยาทั้งหมดแตกต่างกัน โดยมีค่าเท่ากับร้อยละ 7.1, 9.8 และ 13.5 เมื่อความเข้มข้นของยาทั้งหมดในซีรัมอยู่ในช่วงน้อยกว่า 50, 50-100 และ มากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ประมาณจากความเข้มข้นของยาทั้งหมดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับค่าที่ประมาณจากความเข้มข้นในรูปอิสระ และมีความสัมพันธ์กันน้อยมาก ค่าคงที่ของการขจัดยา (K_0) ทั้งหมดและยาในรูปอิสระเท่ากับ 0.068 ± 0.03 และ 0.103 ± 0.08 ต่อชั่วโมง ตามลำดับ ขณะที่ค่าการขจัดยา (CI) เท่ากับ 12.37 ± 4.16 และ 101.03 ± 33.39 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ตามลำดับ ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาทั้งหมดเท่ากับ 0.183 ± 0.08 ลิตรต่อกิโลกรัม ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับค่าปริมาตรกระจายตัวของยาในรูปอิสระซึ่งเท่ากับ 1.316 ± 0.84 ลิตรต่อกิโลกรัม แสดงถึงการกระจายตัวของยาในรูปอิสระไปนอกระบบไหลเวียนเลือดค่อนข้างสูง ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของยาทั้งหมดเท่ากับ 11.50 ± 4.05 ชั่วโมง เมื่อทำการเปรียบเทียบกับค่าครึ่งชีวิตของยาในรูปอิสระซึ่งเท่ากับ 9.20 ± 5.34 ชั่วโมง พบว่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยบางข้อมูลสามารถนำมาใช้ทำนายความเข้มข้นของยา และค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์บางค่าได้ดี เช่น $CI = 4.813 + 0.247x$ (ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่อวัน) ($r^2=0.693$) และ $\ln CI = 2.316 + 0.0157x$ (ขนาดยาต่อน้ำหนักตัวต่อวัน) - $0.0145x$ (น้ำหนักตัว) ($r^2 = 0.739$) และสมการสำหรับทำนายค่าครึ่งชีวิตของยาทั้งหมดคือ $\ln t_{1/2}$ ของยาทั้งหมด = $-1.037 + 0.656x$ (อายุ) ($r^2=0.525$) แต่ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยไม่สามารถนำมาทำนายค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอิสระได้ดี

ผลการวิจัยนี้ทำให้เข้าใจเภสัชจลนศาสตร์ของยาลิวโปรอิกแอซิดได้ชัดเจนขึ้น ซึ่งสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคลมชักที่ต้องใช้ยาลิวโปรอิกแอซิดเพื่อรักษาโรคต่อไป

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4376562333 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: PHARMACOKINETIC/ VALPROIC ACID/ PEDIATRICS/ UNBOUND.

JINTANA SUWANMANEE:

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF VALPROIC ACID MONOTHERAPY IN
PEDIATRIC PATIENTS WITH EPILEPSY:

ESTIMATION FROM TOTAL AND UNBOUND SERUM CONCENTRATIONS.

THESIS AVISOR: Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhaya, Ph.D.

THESIS CO-ADVISOR: Associate Professor Anannit Visudtibhan, M.D. 119 PP.

ISBN 974-17-1164-6

This study evaluate the pharmacokinetic parameters of total and unbound valproic acid (VPA) in pediatric patients with epilepsy. Measured total and unbound steady state serum concentrations of VPA at trough and at 5th hour after morning dose in pediatric patients who were receiving valproic acid as monotherapy. The free fractions and the pharmacokinetic parameters of total and unbound VPA were calculated, compared by t-test and defined the correlation with patient's characteristics by stepwise.

There were twenty-nine children enrolled in the study. High relationship between total and unbound concentrations was found, the equation for predicting unbound concentration from total concentration was unbound concentration = $-6.01 + 0.18 \times \text{total concentration}$ ($r^2=0.78$). The mean fraction of unbound VPA ranged from 7.1% at low total levels ($\leq 50 \mu\text{g/mL}$), 9.8% at medium levels ($50-100 \mu\text{g/mL}$) up to 13.5 % at high levels ($>100 \mu\text{g/mL}$). There were substantial differences in the pharmacokinetic parameters of unbound and total VPA. Elimination rate constant (K_e) and clearance of total drug ($0.068 \pm 0.03 \text{ hr}^{-1}$ and $12.37 \pm 4.16 \text{ mL/kg/hr}$) were significantly less than those of unbound VPA ($0.103 \pm 0.08 \text{ hr}^{-1}$ and $101.03 \pm 33.39 \text{ mL/kg/hr}$). The apparent volume of distribution (V_d) of total VPA was $0.183 \pm 0.08 \text{ L/kg}$ while that of the unbound VPA was $1.316 \pm 0.84 \text{ L/kg}$ indicated considerable distribution of unbound VPA to extravascular. The terminal half-life of unbound VPA ($9.20 \pm 5.34 \text{ hr}$) was significantly shorter ($P < 0.05$) than that of the total VPA ($11.50 \pm 4.05 \text{ hr}$).

There were correlation between pharmacokinetic parameters and demographic data. Some pharmacokinetic parameters of total VPA could be well predicted from the demographic data, for example, $Cl = 4.813 + 0.247 \text{ daily dose}$ ($r^2=0.693$) and $\ln Cl = 2.316 + 0.0157 \text{ daily dose} - 0.0145 \text{ weight}$ ($r^2= 0.739$), $\ln t_{1/2} = 1.037 + 0.656 \text{ age}$ ($r^2=0.525$). However, no good prediction of the pharmacokinetic parameters for unbound VPA could be obtained from the demographic data.

The results provided a more rational understanding of VPA pharmacokinetics in the clinical setting and may be useful for the monitoring and manipulation of VPA therapy in epileptic children.

DepartmentPharmacy..... Student's signature... *Jintana Suwanmanee*
Field of study....Clinical Pharmacy..... Advisor's signature... *Duangchit Panomvana*
Academic Year.....2002.....Co-advisor's signature... *Anannit Visudtibhan*

ACKNOWLEDGEMENTS

For successful completion of this work, I would like to take this opportunity to thank for contributions.

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for invaluable advise, continual guidance, suggestion, enthusiastic encouragement, kindness and understanding throughout the course of this study.

To my Thesis co-advisor, Associate Professor Anannit Visudtibhan, M.D., Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital. I wish to express my deeply appreciation for his constructive guidance, interest, and the time he devoted to helpful discussion and valuable contributions entire the course of study.

My honest thanks are extended to Professor Pongsakdi Visudhiphan and Professor Surang Chiemchanya, Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Assistant Professor Chintana Mokaves, Toxicology Department, Ramathibodi Hospital, for their helpful cooperation and supporting in providing many facilities.

Sincere thanks are expressed to all physicians, nurses in Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics. I also thanks to all staffs in the Department of Toxicology of Ramathibodi Hospital for helpful, instrument and technical laboratory.

I also would like to thanks graduate school, Chulalongkorn University, Ministry of University Affairs and Sanofi-synthelabo (Thailand) Ltd. for providing financial support to fulfill this research.

Above of all, I appreciatively have to say thank to my parents, my families and my friends for their encouragement, understanding and supporting throughout my graduate study.

Finally, I would like to express my thanks and gratitude to all of those whose name have not been mentioned for helping me in anyway. Thank you for all.

Jintana Suwanmanee

CONTENTS

	Page
Thai abstract	iv
English abstract	v
Acknowledgements	vi
Contents	vii
List of tables	viii
List of figures	x
List of abbreviations	xi
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II REVIEW OF LITERATURES	4
III PATIENTS AND METHOD	45
IV RESULTS	54
V DISCUSSION	79
VI CONCLUSION	93
References	97
Appendices	104
Vitae	119

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

	Page
Table I	International classification of epileptic seizures..... 4
Table II	International classification of epilepsies and epileptic syndrome and related seizure disorders..... 7
Table III	Common idiopathic epilepsies..... 9
Table IV	Drugs of choice for specific seizure disorder.....15
Table V	Scoring system (at time of diagnosis) for remission in childhood Epilepsy..... 21
Table VI	Factors proposed to be associated with an increased risk of seizure relapse after treatment withdrawal..... 22
Table VII	Characteristic of the 29 patients participated in this study.....55
Table VIII	Mean laboratory values of all 29-patients.....56
Table IX	Number of patients with febrile convulsion..... 57
Table X	Percentage of difference type of seizure of the patients participated in this study..... 57
Table XI	Percentage of patients with history of seizure of the member in the patient's family..... 58
Table XII	The cause of first seizure of patients..... 58
Table XIII	Serum albumin, total and free valproic acid concentration and free fraction A. solution dosage form, B. Chrono dosage form..... 60
Table XIV	Comparison of the free fractions between difference concentration groups..... 64
Table XV	Pharmacokinetic parameters of patients.....68
Table XVI	Comparisons between total and unbound valproic acid pharmacokinetic parameters (solution dosage form)..... 70
Table XVII	Comparison valproic acid pharmacokinetic parameters.....71 A. between younger and older children B. between male and female
Table XVIII	Comparison between valproic acid clearance of patients who were receiving Chrono tablet and those receiving solution 72
Table XIX	The relationship of pharmacokinetic parameters of total and unbound valproic acid 72

List of Tables (continued)

	Page
Table XX Prediction models for the total concentration and pharmacokinetic parameters of valproic acid (solution dosage form).....	75
A. from demographic data	
B. from demographic data plus trough total concentration	
Table XXI Prediction models for the unbound concentration and pharmacokinetic parameters of valproic acid (solution dosage form).....	76
A. from demographic data	
B. from demographic data plus trough total concentration	
Table XXII Prediction models for total and unbound concentration and clearance valproic acid from demographic data (Chrono dosage form).....	77
Table XXIII Prediction models for total and unbound concentration and clearance valproic acid from demographic data (Solution & Chrono dosage form)	78



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

	Page
Figure I Incidence of epilepsy by age of onset	10
Figure II Simplified scheme for diagnosing epilepsy, excluding acute symptomatic seizure	12
Figure III Algorithm for treatment of epilepsy	16
Figure IV Structure-formula of valproic acid	23
Figure V Effect of dose on elimination kinetics	28
Figure VI Percentage of children treated with long term single antiepileptic drug with adverse effects	38
Figure VII Relationship between total and unbound concentration of valproic acid A. all concentrations, B. concentration <100 µg/mL, C. concentration ≥ 100 µg/mL	63
Figure VIII Scatter of relationship between free fraction and concentration A. all concentrations, B. concentration <100 µg/mL, C. concentration ≥ 100 µg/mL	65
Figure IX Scatter of relationship between free fraction and albumin A. concentration <100 µg/mL, B. concentration ≥ 100 µg/mL	66

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of abbreviations

AED	antiepileptic drug
CBZ	carbamazepine
DCM	drug concentration monitoring
PHT	phenytoin
TDM	drug therapeutic monitoring
VPA	valproic acid
EEG	electroencephalogram
cm	centimeter
dL	decileter
hr	hour
kg	kilogram
mg	milligram
mL	milliliter
μg	microgram
μL	microliter
μmol	micromole
Cl	clearance
C _t	trough concentration
C _{5th}	5 th hour after morning dose concentration
C _{pss_{ave}}	average steady state concentration
ff	free fraction
F	bioavailability
K _e	elimination rate constant
S	salt fraction
t _{1/2}	half-life
τ	interval
V _d	volume of distribution