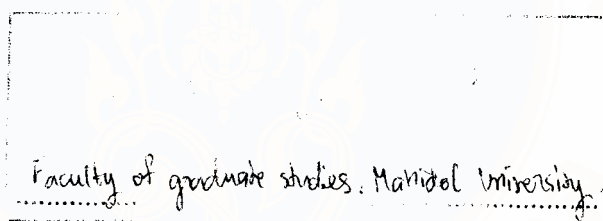


**STUDY ON PHARMACOKINETICS AND
BIOAVAILABILITY OF AZT IN THAIS**

WANTIKA CHANTARA



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENT FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)**

IN

**FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

1996

TH

W231 0

1996

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวอนุเคราะห์ของยา AZT ในคนไทย
ผู้วิจัย	วันทิกา จันทระ
ชื่อปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (พิษวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	กรองทอง ยูธาวรร, ภ.บ., ปร.ค., กำพล ศรีวัฒนกุล, พ.บ., ปร.ค. กิตติมา ศรีวัฒนกุล, Ph.D. พรทิพย์ สุภวิไล, Ph.D.
วันที่จบการศึกษา	7 มีนาคม พ.ศ. 2539

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทำการศึกษาและเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของยา Zidovudine (AZT) ในอาสาสมัครคนไทยที่มีสุขภาพแข็งแรงและในผู้ป่วยโรคเอดส์ นอกจากนี้ยังได้ศึกษาและเปรียบเทียบชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) ของยาจากบริษัทผู้ผลิตต้นตำรับ (Retrovir®) และบริษัทผู้ผลิตในประเทศไทย (T.O.Vir®) อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการเป็นชายไทยสุขภาพแข็งแรงจำนวน 12 คน และผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลปาราคนราครจำนวน 7 คน อาสาสมัครมีอายุระหว่าง 23-54 ปี นำหนักตัวอยู่ในช่วงไม่เกินหรือต่ำกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ ของน้ำหนักมาตรฐาน และมีการทำงานของตับและไตเป็นปกติ อาสาสมัครแต่ละรายจะได้รับประทานยา AZT ชนิดแคปซูลคือ Retrovir® ขนาด 100 มก. จำนวน 2 แคปซูลโดยให้รับประทานครั้งเดียวในตอนเช้าพร้อมดื่มน้ำ 150 มล. หลังจากงดน้ำและอาหารหลังเที่ยงคืน แล้วเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0 (ก่อนรับประทานยา), 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6 และ 8 ชั่วโมงหลังรับประทานยา การศึกษาเกี่ยวกับชีวอนุเคราะห์ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงกลุ่มเดียวกันซึ่งจะมีช่วงเวลาของการให้ยาห่างจากครั้งแรกนาน 7 วัน โดยอาสาสมัครแต่ละรายจะได้รับยา T.O.Vir® ในขนาดเดียวกันและเก็บตัวอย่างเลือดที่ช่วงเวลาเดียวกันกับที่ได้รับยา Retrovir® ผู้ป่วยโรคเอดส์จะได้รับยา AZT (Retrovir®) ในขนาดที่ใช้รักษา คือ 100 มก. จำนวน 1 แคปซูล แล้วเก็บตัวอย่างเลือดตามเวลาที่เคยเก็บในอาสาสมัครจนถึงชั่วโมงที่ 4 หลังจากรับประทานยา แล้วเก็บตัวอย่างพลาสมาที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสก่อนที่จะทำการวิเคราะห์ โดยใช้วิธี HPLC ซึ่งพัฒนาขึ้นเพื่อการวิจัยนี้

การดูดซึมของยา AZT ทั้งในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงและในผู้ป่วยจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว แต่จะพบว่ามีค่าความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดจะลดลงเรื่อยๆ โดยมีลักษณะเป็น first-order kinetics จนไม่สามารถตรวจพบได้ภายในเวลา 3-4 ชั่วโมง เวลาที่ได้ระดับยาสูงสุด (T_{max}) จะเกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมง อาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงและผู้ป่วยโรคเอดส์ได้รับยาในขนาดที่แตกต่างกันแต่เมื่อมีการคำนวณปรับค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ตามขนาดยา พบว่าค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของ AZT ในพลาสมา กับเวลา (AUC) ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) และค่าการกำจัดยา (CL) ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงค่า C_{max} เท่ากับ 387.9 ± 221.5 นก.ต่อมล., AUC เท่ากับ $18,821 \pm 5,821$ นก.นาที่ต่อมล., $t_{1/2}$ เท่ากับ 50.9 ± 11.8 นาที และ ค่า CL เท่ากับ 50.5 ± 15.4 มล.ต่อนาที่ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. และในผู้ป่วยเอดส์ค่า C_{max} เท่ากับ 319.7 ± 165.3 นก.ต่อมล., AUC เท่ากับ $24,018 \pm 9,092$ นก.นาที่ต่อมล., $t_{1/2}$ เท่ากับ 55.3 ± 32.0 นาที, และค่า CL เท่ากับ 61.6 ± 25.2 มล.ต่อนาที่ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา AZT ในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง และผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีการทำงานของตับและไตเป็นปกติไม่แตกต่างกัน ค่า C_{max} และ AUC ในอาสาสมัครชาวไทยมีค่าค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับรายงานการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทดลองในชาวตะวันตกที่ได้รับยาตัวเดียวกันในขนาดที่เท่ากัน ความแตกต่างที่พบนี้ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากความแตกต่างกันในอัตราการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกายมากกว่าที่จะเกิดจากการดูดซึมที่ไม่สมบูรณ์ในการศึกษาและเปรียบเทียบชีวอนุเคราะห์ของยา AZT จะพบว่าเมื่อให้ Retrovir[®] ได้ค่า C_{max} เท่ากับ 775.7 ± 442.8 นก.ต่อมล. T_{max} เท่ากับ 36.3 ± 20.7 นาที และ AUC มีค่าเท่ากับ $37,641 \pm 11,654$ นก.นาที่ต่อมล. เมื่อให้ T.O.Vir[®] ได้ค่า C_{max} เท่ากับ 912.2 ± 436.8 นก.ต่อมล., T_{max} เท่ากับ 33.8 ± 14.5 นาที และ AUC เท่ากับ $41,552 \pm 12,703$ นก. นาที่ต่อมล. ค่า relative bioavailability มีค่าเท่ากับ 1.10 ซึ่งแสดงว่ายาทั้ง 2 ตัว มีชีวอนุเคราะห์เท่าเทียมกัน

Thesis Title	Study on Pharmacokinetics and Bioavailability of AZT in Thais
Name	Wantika Chantara
Degree	Master of Science (Toxicology)
Thesis Supervisory Committee	Krongtong Yoovathaworn, BSc.(Pharm), Ph. D. Kampon Sriwatanakul, M.D., Ph. D. Kittima Sriwatanakul, Ph. D. Porntip Supavilai, Ph. D.
Date of Graduation	7 March B.E. 2539 (1996)

Abstract

The aims of this investigation were to study and compare pharmacokinetics of zidovudine (AZT) in Thai subjects and Thai AIDS patients as well as to study the bioequivalence of AZT products marketed in Thailand, Retrovir[®] (the original product) and T.O Vir[®] (the local made product). Twelve healthy male Thai subjects and 7 outpatients attending AIDS clinic at Bamrasnaradura Hospital participated in this study. The age of subject was between 23-54 years with body weight within $\pm 10\%$ of ideal body weight. They had normal liver and kidney functions. Healthy volunteers received a single dose of 200 mg AZT (2 x100 mg capsules, Retrovir[®]) orally with 150 ml water after an overnight fast. Blood samples were taken at 0, 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6 and 8 h after drug administration. Bioequivalency study was performed in the same group of healthy subjects. The local made product, T.O.Vir[®], was given at the same dose after 7day washout period and blood samples were collected at the same time intervals as those mentioned earlier. The patients received AZT at the dose normally prescribed to HIV positive outpatients, 100 mg of AZT (1x100 mg capsule,

Retrovir[®]). Blood samples were taken up to 4 h after drug administration. The plasma samples were kept at -70 °C for further analysis by HPLC method which had been developed in our laboratory with satisfactory validation.

AZT was rapidly absorbed after oral administration both in the healthy subjects and the patients though marked interindividual variation among subjects was obvious. The plasma drug level declined to undetectable level within 3-4 h. The decay of AZT-time profile showed first-order kinetics. The mean peak plasma concentrations (T_{max}) were obtained within 1 h. When adjust the pharmacokinetic values obtained with the dose difference between the healthy subjects and the patients, no significant differences were detected when the peak plasma concentration (C_{max}), area under the plasma concentration time curve (AUC) of AZT, t_{1/2} and clearance (CL) calculated from these two groups were compared. The C_{max}, AUC, t_{1/2} and CL calculated from the healthy subject group were 387.9±221.5 ng/ml, 18,821±5,821 ng.min/ml, 50.9±11.8 min and 50.5±15.4 ml/min/kg, whereas those from the patient group were 319.7±165.3 ng/ml, 24,018±9,092 ng.min/ml, 55.3±32.0 min and 61.6±25.2 ml/min/kg, respectively. It was concluded that pharmacokinetics of AZT were similar in Thai HIV positive patients with normal liver and kidney function and Thai healthy subjects. Closed observation revealed that in Thai subjects C_{max} and AUC of AZT seemed to be lower if not comparable to those reported in the Caucasian subjects receiving the same brand name at the same dose. The reasons for this difference is not clear but probably be due to difference in the rate of biotransformation rather than incomplete absorption.

Study on the bioequivalence of AZT products revealed that C_{max}, T_{max} and AUC after Retrovir[®] administration were 775.7±442.8 ng/ml, 36.3±20.7 min and 37,641±11,654 ng.min/ml, respectively, whereas those of T.O.Vir[®] were 912.2±436.8 ng/ml, 33.8±14.5 min and 41,552±12,703 ng.min/ml, respectively. The ratio of AUC of

the test product /AUC of the original product was 1.1. It was concluded that these two marketed products were bioequivalence.

