



KINETIC STUDY OF D-GALACTOSAMINE, 6-AZAUROIDINE AND
5-FLUOROURIDINE IN CHEMOTHERAPY OF HEPATOMA

BY

YADWAPA MANEERAT

๖

๖ 1 ค.ศ. 2532

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PATHOBIOLOGY)

อภินันท์นากการ

๖๓๓

นักศึกษาระดับปริญญาโท ม.มหิดล

IN THE
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
OF
MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

1987

12100

ชื่อวิทยานิพนธ์ : การศึกษา kinetic ของยา D-galactosamine, 6-azauridine และ 5-fluorouridine ในการรักษามะเร็งตับ

ผู้วิจัย : นางสาว เยาวพา มณีรัตน์

ปริญญา : วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (พยาบาลชีววิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ :

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธงวิช อนุเคราะห์นัท

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สหพงศ์

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศศิประภา บุญพิสัยศรี

วันสำเร็จการศึกษา : 23 พฤศจิกายน 2530

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงระดับ 6-azauridine (6-azaUrd) และ 5-fluorouridine (5-FUrd) ในเซลล์มะเร็งระดับ AS-30D และน้ำในช่องท้องจากหนูขาวที่ได้รับ galactosamine (GalN) 6-azaUrd และ 5-FUrd โดย reverse phase high performance liquid chromatography ร่วมกับ ultraviolet spectrophotometer และคำนวณค่าปริมาณของ nucleoside จาก พื้นที่ใต้กราฟโดยเทียบกับ standard ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ระดับ 6-azaUrd และ 5-FUrd ทั้งในเซลล์มะเร็งระดับ และน้ำในช่องท้อง จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว หลังจากหนูขาวได้รับยา หลังจากนั้นระดับยาของน้ำในช่องท้องจะลดลงอย่างช้าๆ ส่วนในเซลล์มะเร็งระดับ 5-FUrd จะลดลงอย่างรวดเร็วโดยที่ระดับของ 6-azaUrd จะลดลงด้วยอัตราที่ค่อนข้างช้ากว่า

เมื่อหนูขาวได้รับ GalN ร่วมกับ 6-azaUrd ก่อนได้รับ 5-FUrd จะทำให้อัตรา

การลดระดับของ 5-FUrd เร็วขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในเซลล์ และ น้ำในช่องท้อง นอกจากนี้ GalN และ 6-azaUrd ยังสามารถเหนี่ยวนำให้ระดับ UTP ในเซลล์ลดลงจนถึงระดับต่ำสุด ภายใน 60-90 นาทีหลังได้รับยา ดังนั้นช่วงเวลานี้จึงเป็นเวลาที่เหมาะสมในการให้ยา 5-FUrd

จากผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับยา จึงได้นำมาปรับปรุงขนาดยา และเวลาการให้ยา เพื่อใช้ในการรักษาหนูขาวที่ได้รับการปลูกมะเร็งตับ โดยให้ GalN ขนาด 100 มก/น้ำหนักตัว 1 กก ร่วมกับ 6-azaUrd ขนาด 30 มก/น้ำหนักตัว 1 กก และตามด้วย 5-FUrd ขนาด 15 มก/น้ำหนักตัว 1 กก ใน 60 นาทีต่อมา การรักษาเริ่มต้นตั้งแต่วันที่ 5 หลังจากทีหนูได้รับการปลูกมะเร็งที่ตับ และได้รับทุกๆ 2 วัน รวม 7 ครั้ง พบว่าหนูที่ได้รับการรักษาด้วยยาขนาด และเวลาดังกล่าว สามารถมีชีวิตรอยู่ได้นานกว่าหนูที่ไม่ได้รับการรักษา หรือ รักษาด้วยยาอื่น

Thesis Title : Kinetic Study of D-Galactosamine, 6-Azauridine and 5-Fluorouridine in chemotherapy of hepatoma.

Name : Yaowapa Maneerat

Degree : Master of Science (Pathobiology)

Thesis Supervisory Committee :

Associate Professor Tongtavach Anukarahanonta

Associate Professor Somphong Sahaphong

Associate Professor Sasiprapa Boonyapisit

Date of Graduation : November 23, 1987

ABSTRACT

6-AzaUrd, 5-FUrd and Urd in ascitic fluid and AS-30D cells were analysed by reversed phase HPLC system and detected with coupled UV spectrophotometre. The concentration determined by peak-height analysis were used for kinetic analysis of drugs.

The studies with AS-30D ascitic hepatoma cells in vivo revealed the rapid increase of 6-azaUrd or 5-FUrd level in both ascitic fluid and cells after administration of the respective drugs. The exponential decrease was observed after 30 min of administration for both drugs in ascitic fluid. In cells, 5-FUrd level declined rather sharply, whereas the level of 6-azaUrd decreased at slower rate. Pretreatment with GalN and 6-azaUrd significantly accerelated the rate of reduction of 5-FUrd in both

ascitic fluid and cells. In addition, pretreatment was followed by UTP depletion to the minimum level within 60 to 90 min. This interval seems to be the most suitable time for sequential administration of 5-FUrd in chemotherapy.

Experimental chemotherapy of intrahepatic tumor bearing rat was performed with doses of drugs adjusted from the kinetic study. The schedule employed was GalN (100 mg/kg) and 6-azaUrd (30 mg/kg) at 0 min and 5-FUrd (15 mg/kg) at 60 min later. The treatment was started on the fifth day after transplantation and every second day, totally 7 times. The tumor bearing rats receiving GalN, 6-azaUrd and 5-FUrd in combination as scheduled had an extended median survival time over the untreated and the animals treated with other regimens.