


พื้นที่ได้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาฉีดฟลูโอโรยูเรซิลในพลาสมากับเวลาเมื่อให้ยา
ทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาที ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่คนไทย



นางสาวณัฐฉิณี เชาหนองบัว

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5028-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

AREA UNDER THE CONCENTRATION-TIME CURVE OF 15 MINUTE INTRAVENOUS
INFUSION FLUOROURACIL IN THAI COLORECTAL CANCER PATIENTS



Miss Natthinee Khaonongbua

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-5028-5

Thesis Title AREA UNDER THE CONCENTRATION-TIME CURVE OF 15
MINUTE INTRAVENOUS INFUSION FLUOROURACIL IN THAI
COLORECTAL CANCER PATIENTS

By Miss Natthinee Khaonongbua


Field of study Clinical Pharmacy

Thesis Advisor Somratai Vadcharavivad, Pharm.D.

Thesis Co-advisor Sudsawat Laohavinij, M.D., Ph. D.


Thesis Co-advisor Roongthip Tangsachasaksri, M. Pharm.

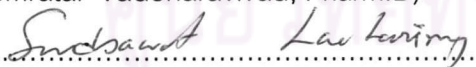
Accepted by the faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirements for the Master's Degree



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


THESIS COMMITTEE


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


.....Thesis Advisor
(Somratai Vadcharavivad, Pharm.D)


.....Thesis Co-advisor
(Sudsawat Laohavinij, M.D., Ph. D.)


.....Member
(Associate Professor Rawadee Dhumma-upakorn, M. Eng. in Nucl. Tech.)


.....Member
(Assistant Professor Withaya Junthasoot, M. Sc. in Pharmacology.)

ณัฐวิณี เขาหนองบัว: พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาฉีดฟลูออโรยูราซิลในพลาสมา กับเวลาเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาที ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่คนไทย (AREA UNDER THE CONCENTRATION TIME CURVE OF 15 MINUTE INTRAVENOUS INFUSION FLUOROURACIL IN THAI COLORECTAL CANCER PATIENTS) อ.ที่ปรึกษา: อ.ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: พ.ญ. สุตสวาท เลหาวิณิช และ ภ.ญ. รุ่งทิพย์ ตั้งสง่าศักดิ์ศรี : 83 หน้า. ISBN 974-17-5028-5

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาและเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไทยมะเร็งลำไส้ใหญ่หลังได้รับยาฉีดฟลูออโรยูราซิลขนาด 425 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ต่อวันทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาที

การวิจัยนี้เป็นแบบศึกษาไปข้างหน้าในโรงพยาบาลราชวิถี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาคั้งนี้ได้รับยากรดโฟลิคขนาด 20 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ตามด้วยฟลูออโรยูราซิลขนาด 425 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาทีติดต่อกันเป็นเวลา 5 วันทุก 28 วัน ผู้ป่วยถูกเจาะเลือดเพื่อเก็บตัวอย่างพลาสมาในวันแรกของรอบการให้ยาที่เวลา 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60 และ 90 นาที หลังจากเริ่มให้ยาฟลูออโรยูราซิล เพื่อนำไปวิเคราะห์หาปริมาณของยาฟลูออโรยูราซิลในพลาสมาด้วยวิธี HPLC

ผลการวิจัยในผู้ป่วยทั้งหมด 24 รายซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยชาย 16 รายและหญิง 8 ราย อายุเฉลี่ย 55.3 ± 14.5 ปี ผู้ป่วย 6 รายมีระยะดำเนินโรคระยะที่ 2 ผู้ป่วย 9 รายมีระยะดำเนินโรคระยะที่ 3 และผู้ป่วย 9 รายมีระยะดำเนินโรคระยะที่ 4 ผู้ป่วย 2 รายมี performance status (PS) เท่ากับ 0, 15 รายมี PS เท่ากับ 1 และ 7 รายมี PS เท่ากับ 2 การลุกลามของโรคมีย่อย 9 รายลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลือง 4 รายลุกลามไปที่ตับ 3 รายลุกลามไปที่ปอด 2 รายลุกลามไปที่ไตตั้งและ 1 รายลุกลามไปที่ไส้ตรง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการเจาะเลือดในรอบที่ 1 และ 3 ของการให้ยา พบระดับยาสูงสุดเฉลี่ย 18.04 ± 5.33 มิลลิกรัมต่อลิตร (อยู่ในช่วง 8.53-30.83 มิลลิกรัมต่อลิตร) จากการคำนวณโดยใช้ linear trapezoidal rule พบว่าพื้นที่ใต้กราฟเฉลี่ย 415.2 ± 121.80 มิลลิกรัมนาทีต่อลิตร (95% CI = $363.65-466.20$ มิลลิกรัมนาทีต่อลิตร) และจากการติดตามผลการตรวจเลือดและการสัมภาษณ์ผู้ป่วยในการให้ยาในรอบต่อไปพบผู้ป่วย 2 รายเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดในระดับที่ 1 และผู้ป่วย 4 รายเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบเลือดในระดับที่ 2 ไม่พบอาการท้องเสีย แผลที่ปลายมือปลายเท้าและการอักเสบของเยื่อช่องปากเมื่อติดตามจากผลการตรวจเลือดและการสัมภาษณ์ ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุด การกำจัดยา (clearance) ปริมาตรการกระจายยา และค่าคงที่ในการกำจัดยามีค่าเท่ากับ 18.04 ± 5.33 มิลลิกรัมต่อลิตร, 1.72 ± 0.69 ลิตรต่ออนาที, 23.05 ± 8.85 ลิตร and 0.08 ± 0.03 นาที⁻¹ ตามลำดับ

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2003.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4476567633 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD : FLUOROURACIL / AREA UNDER THE CONCENTRATION-TIME CURVE /
ADVERSE EFFECT / PHARMACOKINETICS / THERAPEUTIC DRUG MONITORING

NATTHINEE KHAONONGBUA : THESIS TITLE. (AREA UNDER THE
CONCENTRATION-TIME CURVE OF 15 MINUTE INTRAVENOUS INFUSION
FLUOROURACIL IN THAI COLORECTAL CANCER PATIENTS. THESIS ADVISOR:
SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Pharm.D. THESIS CO-ADVISOR : SUDSUWAT
LAOHAVINIJ, M.D., Ph. D. AND ROONGTIP TANGSACHASAKSRI, M. Pharm.,
83 pp. ISBN 974-17-5028-5

The aim of this study was to determine area under the concentration-time curve and pharmacokinetic of 5-fluorouracil (5-FU) in Thai colorectal cancer patients received 15 minute infusion of 5-FU 425 mg/m²/day.

This is a prospective unicenter trial at Rajavithi Hospital. Patients who participated in this study, received folinic acid 20 mg/m²/day followed by 5-FU 425 mg/m²/day intravenous infusion in 15 minutes consequently for 5 days every 28 days. Blood samples were collected in the first day of cycle at 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60 and 90 min after the beginning of 5-FU infusion. 5-FU plasma concentrations were determined by using HPLC method.

Twenty-four patients enrolled in this study, 16 were men and 8 were women. The mean age \pm SD was 55.3 \pm 14.5 years old. Six patients had TNM staging 2 cancer, nine had stage 3 cancer and nine had stage 4 cancer. Two patients had performance status 0, 15 patients had status 1 and 8 had status 2. Nine patients had metastases to lymph node, four had metastases to liver, three had metastases to lung, two had metastases to appendix and one had metastases to rectum. Most patients were collected blood samples of 1st and 3rd cycle of 5-FU therapy. As calculated by trapezoidal rule, average AUC was 415.2 \pm 121.80mg/L.min (95% CI = 363.65-466.20 mg/L.min). There were 2 patients had grade 1 and 4 patients had grade 2 hematological toxicity, no diarrhea, hand-foot syndrome and oral mucositis had been reported after monitored by completed blood cell count and interview in next follow up. Mean \pm SD of maximum concentration, observe clearance, volume of distribution and elimination constant were 18.04 \pm 5.33 mg/L, 1.72 \pm 0.69 L/min, 23.05 \pm 8.85 L and 0.08 \pm 0.03 min⁻¹, respectively.

Department.....Pharmacy.....Student's signature..... *Natthinee K.*

Field of study.....Clinical..Pharmacy.....Advisor's signature..... *Somratai V.*

Academic year.....2003.....Co-advisor's signature..... *Sudsawat Larbun*

Co-advisor's signature..... *Roongtip T.*

ACKNOWLEDGEMENT

First to all, I would like to express my special gratitude and appreciation to my thesis advisor, Somratai Vadcharavivad of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for her immense kindness, invaluable supervision, encouragement and suggestions throughout the course of this study.

To my thesis co-advisor, Sudsawat Laohavinij, M.D.,Ph.D. Department of Medicine (Oncology unit), Rajavithi Hospital. I wish to express my appreciation for this supervision, continual guidance, interest, and the time she devoted to helpful discussion and valuable suggestions through the course of this study.

And Ms. Roongthip Tangsachasaksri, M. Pharm., my thesis co-advisor, of the Department of Pharmacy, Rajavithi Hospital for her kindness, encouragement and a good suggestions throughout the course of this study.

My special thanks are also sincerely extended to all staffs of Oncology unit, staffs of Endocrine division, at Rajavithi hospital for their helpfulness and kindness. Staff of Biochemistry division at Rajavithi hospital for suggestion about HPLC analysis.

Thanks for all pharmacists and staff in medical pharmacy at Rajavithi Hospital for their helpfulness.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for the financial support.

Thanks my colleagues at Lamphun Hospital for the encouraging and enormous chance.

I would like to express my deeply appreciation my friends in the class of clinical pharmacy program who have been stand by me all times, always, thanks.

The most of all my deeply appreciation to my parents for the grant supporting, understanding, endless encouraging, and believed me in everything I do.

Finally, I would like to express my thanks and gratitude to all patients were their consent to participate in this study and all of those whose name have not been mentioned for helping me in anyway for this study.

CONTENTS

	PAGE
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of tables.....	viii
List of figures.....	ix
Abbreviations.....	xi
Chapter I : INTRODUCTION.....	1
Chapter II : COLORECTAL CANCER.....	4
Chapter III : FLUOROURACIL.....	14
Chapter IV : PATIENT AND METHOD.....	29
Chapter V : RESULT.....	
1. Patient characteristics.....	35
2. The standard curve of 5-FU plasma concentration.....	36
3. 5-FU plasma concentration of patients.....	44
4. Pharmacokinetic data of patients.....	60
5. Toxicity of chemotherapy.....	63
6. Response to therapy.....	66
Chapter VI : DISCUSSION.....	67
Chapter VII : CONCLUSION.....	70
References.....	71
Appendices.....	79
Vitae.....	83

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. TNM Staging Classification System for Colorectal Cancer.....	5
2. Adverse Effects of Fluorouracil.....	24
3. 5-FU pharmacokinetic parameters.....	26
4. 5-FU AUC from varies regimen.....	28
5. Patient characteristics.....	37
6. 5-FU and LV dose from calculation and actual data.....	39
7. Precision and accuracy of the method.....	40
8. Average plasma concentration of 5-FU.....	57
9. Pharmacokinetic data of patients.....	61
10. Hematological toxicity monitoring parameters.....	64
11. Grading toxicity monitoring parameters.....	65
12. Mean pharmacokinetic parameter.....	70



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Staging system for colorectal cancer.....	4
2. Structure of 5-Fluorouracil.....	14
3. Intracellular anabolism of 5-Fluorouracil.....	17
4. Catabolic pathway of 5-Fluorouracil.....	18
5. a. Chromatogram of standard solution 5-FU 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and internal standard.....	41
b. Chromatogram of plasma spiked with 5-FU 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and internal standard...	41
c. Chromatogram of blank plasma spiked with internal standard.....	42
d. Chromatogram of sample plasma with internal standard.....	42
6. The standard curve of plasma 5-FU concentration-time.....	43
7. a. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.1.....	44
b. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.2.....	45
c. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.3.....	45
d. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.4.....	46
e. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.5.....	46
f. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.6.....	47
g. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.7.....	47
h. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.8.....	48
i. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.9.....	48
j. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.10.....	49
k. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.11.....	49
l. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.12.....	50
m. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.13.....	50
n. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.14.....	51
o. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.15.....	51
p. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.16.....	52
q. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.17.....	52

r. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.18.....	53
s. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.19.....	53
t. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.20.....	54
u. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.21.....	54
v. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.22.....	55
w. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.23.....	55
x. 5-FU plasma concentration profiles of patients no.24.....	56
8. Mean concentration plasma of 5-FU from SPSS calculated.....	59
9. Semi-log plot mean concentration plasma of 5-FU from SPSS calculated.....	59
10.AUC distribution of patients.....	63



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATIONS

Abbreviations used in the text are listed below:

5-FU	:	Fluorouracil
FdUMP	:	fluorodeoxyuridine monophosphate
BSA	:	Body Surface Area
AUC	:	Area under the concentration time curve
C _{ss}	:	Concentration at steady state
FA	:	Folinic acid
DPD	:	Dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme
TNM	:	Tumor, node and metastases
XRT	:	Radiation therapy
TS	:	Thymidylate synthase enzyme
TP	:	Thymidine phosphorylase enzyme
LEV	:	Levamisole
LV	:	Leucovorin
mg	:	Milligram
m ²	:	Meter square
μg	:	Microgram
L	:	Litre
dL	:	Decilitre
min	:	Minute
°c	:	Degree celcius
rpm	:	Revolutions per minute
UV	:	Ultraviolet
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
M	:	Molar strength (mole per litre)