

## 흰쥐에서 피리미딘 계열 항감염성 약물의 체내동태

한규원 · 정낙신 · 김길수<sup>†</sup>

이화여자대학교 약학대학

(2000년 3월 8일 접수)

## Pharmacokinetics of Antiviral Pyrimidine Analogs in Rats

Kyu Won Han, Lak Shin Jeong and Kil Soo Kim<sup>†</sup>

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

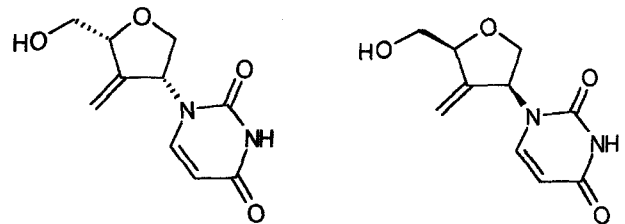
(Received March 8, 2000)

**ABSTRACT**—In order to assay the efficacy of newly synthesized antiviral compounds, pyrimidine analogs, pharmacokinetics of those were established as compared with already marketed zidovudine. Zidovudine (15, 20, 25 and 35 mg/kg), LJ142 (18.52 mg/kg) and LJ143 (15, 18.52 and 30 mg/kg) were administered orally and intravenously in rats, blood samples were collected post-injection(i.e., for 360 min) at appropriate time intervals. Those were analyzed by HPLC with UV detection at 265 nm. Pharmacokinetic parameters ( $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ ,  $MRT$ ,  $AUC$ ,  $AUMC$ ,  $Vd_{ss}$ ,  $Cl_t$ ) were calculated. AUCs of zidovudine and LJ143 following I.V. dosing of 15~25 mg/kg and 15~18.18 mg/kg were dose-independent. However, AUCs of zidovudine and LJ143 following I.V. dosing of 25~35 mg/kg and 18.18~30 mg/kg were dose-dependent. The relative bioavailability of zidovudine, LJ142 and LJ143 following oral administration were 61.94, 46.44 and 78.24%, respectively.

**Keywords**—Antiviral drugs, Zidovudine, Pharmacokinetics, Dose dependency, Bioavailability

후천성 면역 결핍증(AIDS)은 retroviridase에 속하는 lentivirus인 human immuno-deficiency virus (HIV)에 의한 면역계 퇴행성 질환이다.<sup>1-3)</sup> 이러한 바이러스 감염에 사용하는 약물은 nucleoside reverse transcriptase inhibitor (RTI), non-nucleoside RTI 및 protease inhibitor로 분류한다.<sup>4)</sup> 그중에 protease inhibitor는 바이러스의 기능 단백질의 전구체가 성숙하기 전에 분열하는 과정을 억제하는데 반해, RTI는 viral RNA가 proviral DNA로 전사되는 과정을 선택적으로 억제하므로 더 효과적이다. RTI는 숙주 세포내 인산화 효소에 의해 인산화되어 viral reverse transcriptase에 내인성 nucleoside triphosphate가 결합하는 것을 강하고 경쟁적으로 저해한다. RTI가 DNA chain에 결합되고 나면 RTI는 3'-OH가 없기 때문에 chain elongation을 위한 5' to 3' linkage가 방해되어 chain terminator으로써 작용한다.<sup>5)</sup> 그러나 현재 임상에 사용되는 항바이러스제는 장기간의 투여로 약제 내성이 생기기 쉽고, 독성이 매우 강하게 나타난다. 그러므로 우수한 약물동력학적 특성, 우수한 흡수성, 광범위한 조직분포성 및 지속적인 약물 농도 등이 요구되므로 생체 내에서 대사, 배설 및 약리작용 등이 기존 약제에 비해 우수한 항바이러스

스 제제의 개발이 활발하게 진행되고 있다.<sup>9)</sup> 현재까지 가장 널리 사용되고 있는 zidovudine (ZDV; 3'-azido-2',3'-deoxythymidine: AZT)은 pyrimidine analog로 1964년에 처음 합성되었고<sup>6)</sup> 1985년에 Mitsuya등<sup>7)</sup>에 의해 HIV에 효과가 있음이 보고되어 최초로 FDA가 승인한 약물이다. ZDV는 HIV 감염 환자에게 생명을 연장시키고 병의 진행 속도를 늦추는 효과가 있다.<sup>8)</sup> ZDV의 약물 동력학 및 혈장에서의 다른 약물과의 상호 작용은 액체 크로마토그래프법으로 정립되어 있다.<sup>9-15)</sup> 이 연구에서는 이미 오랜 기간 사용되어 왔고 많은 연구가 축적된 ZDV를 모델 약물로, 개발 중인 염기 유도체들의 약물 동력학적 파라미터를 구하여 ZDV의 것과 비교하고자 한다. 새로운 항바이러스 약물로 피리미딘 유도체이며 상호 이성체인 LJ142와 LJ143(가명)(Figure 1)은 이화여자대



(I) LJ 142

(II) LJ 143

Figure 1—New synthesized antiviral pyrimidine analogs.

<sup>†</sup>본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
Tel : 02)3277-3026, E-mail : kskim@mm.ewha.ac.kr

학교 약대 의약화학연구실에서 합성하여 제공하였다. 이것을 ZDV과 체내 동태를 비교하고 두 이성체간에도 약물동력학적 특성이 다른지를 평가하고자 하여, 흰쥐를 사용하여 *in vivo* 실험을 하고 HPLC를 사용하여 분석하였다.

## 실험방법

### 시약 및 기기

ZDV은 유한양행 연구소로부터 공급을 받았다. LJ142과 LJ143은 이화여자대학교 의약화학연구실에서 합성해 제공했다. 헤파린은 녹십자로부터, 생리식염수는 중외제약으로부터, 주사용수는 대한약품공업주식회사로부터 구입하였고 그밖의 모든 시약은 모두 HPLC용, 특급 및 일급시약을 사용했다.

HPLC system은 Hitachi(Japan)의 pump(L-7110), integrator(L-7500), detector(L-7400 UV/VIS)을 사용하였으며 speed Vac(VR-1, CT110, Heto Lab. Equipment)와 filtration system(pore size 0.45  $\mu\text{m}$ , Milipore Co. France)을 사용하였다.

### 실험동물

체중 180 g대의 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 동물사육실에서  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ (습도 50%)에서 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 1주일간 환경에 적응시킨 후 200~300 g이 되었을 때 실험 24시간 전부터 절식시킨 뒤 사용하였다.

### 실험동물의 준비

에테르로 마취된 흰쥐를 수술대에 배위고정하고 대퇴부의 털을 제거한 뒤 수술부위를 70% 에탄올로 소독했다. 대퇴부의 정맥과 동맥을 분리하고 25 IU/ml의 헤파린이 채워진 PE-50 polyethylene tube(i.d. 0.58 mm, o.d. 0.965 mm INTRA MEDIC®, CLAY ADAMS, USA)을 삽입시키고 고정하였다.

### 약물투여 및 시료의 준비

정맥투여 - ZDV은 20 mg/kg, LJ142는 18.52 mg/kg 및 LJ143은 18.18 mg/kg의 용량으로 약물을 생리 식염액에 녹여 30초 내에 대퇴정맥으로 정맥주사 하였다. 약물투여 후 1, 2.5, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 240, 300 및 360분에 대퇴 동맥으로부터 0.15 ml씩을 경시적으로 채혈하였다. 혈액을 채취한 다음에는 heparinized saline (25 IU/ml)으로 cannula내에 남아있는 혈액을 밀어 넣어줌으로써 혈액이 응고되는 것을 막고 손실된 체액도 보충해 주었다. 채혈한 혈액은 즉시 원심분리(1000 rpm, 2분)한 후에 혈장 70  $\mu\text{l}$ 를 취하여 정량 전까지  $-20^\circ\text{C}$ 에서 냉동 보

관하였다. 투여량을 달리하였을 때의 혈장 중 약물동태의 변화를 검토하기 위하여 ZDV은 각각 15, 20, 25 및 35 mg/kg의 용량으로, LJ143은 15, 18.18 및 30 mg/kg의 용량으로 실험하였다

경구투여 - ZDV은 20 mg/kg, LJ142는 18.52 mg/kg 및 LJ143은 18.18 mg/kg으로 약물을 생리식염액에 녹여 경구용 catheter를 통해 경구투여 한 뒤 정맥 투여 시와 동일하게 처리하였다.

### HPLC 정량을 위한 혈액시료의 준비

준비한 혈장 70  $\mu\text{l}$ 에 동량의 포화 황산 암모늄을 넣고 1분간 vortex mixing을 한 뒤 원심분리를 1000 rpm으로 2분 동안 하여 단백질을 분리하고 그 상정액 20  $\mu\text{l}$ 를 취하여 HPLC 정량에 사용하였다.

### HPLC를 이용한 분석조건

LJ142, LJ143 및 ZDV의 혈장 중에서의 분석용 컬럼은  $\mu\text{-Bondapak}^{\text{TM}}$  C<sub>18</sub> reverse-phase column(3.9 mm  $\times$  300 mm, Waters)를 사용하였으며, 유속은 1 ml/min이었으며 검출파장은 265 nm에서 측정하였다. 이동상은 ZDV은 0.015M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-MeOH (65:35 v/v)이고 LJ142와 LJ143은 0.01M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-MeOH (70:30 v/v)로 하였다.

### 약물동력학적 파라미터의 계산 및 통계처리

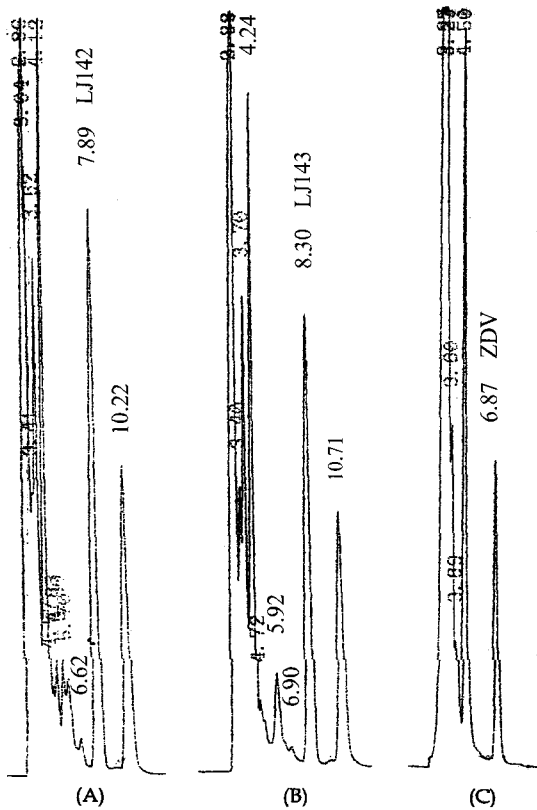
흰쥐에서의 LJ142, LJ143 및 ZDV 혈장중농도로부터 personal computer용 약물동력학적 파라미터 계산 프로그램(서울대학교)을 사용하여 약물동력학적 파라미터를 계산하였다. 정맥 및 경구투여 후 얻은 혈장중농도-시간 곡선을 그리고 혈장중농도-시간 곡선하 면적(AUC), 최종상의 반감기( $T_{1/2}$ ), 걸보기 분포 용적( $V_{d,s}$ ), 전신 클리어런스( $Cl_t$ ) 및 평균 체류 시간(MRT)등을 구하였다. 또 최고 혈장 중 약물 농도( $U_{max}$ )와 최고 혈장 중 약물 농도 도달 시간( $T_{max}$ )을 혈장 중 약물농도-시간 곡선에서 직접 구하였다.

상대적 생체이용률(Relative bioavailability)은 정맥주사 투여를 기준으로 하여 용량을 보정하여 계산하였다.

## 결과 및 고찰

### 정맥투여

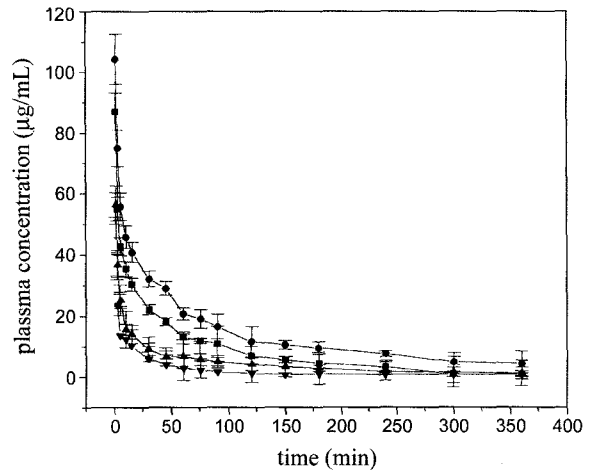
ZDV과 새로 합성한 약물 LJ142와 LJ143의 혈장 중에서의 크로마토그램은 Figure 2와 같으며, 크로마토그램에서 볼 수 있듯이 체액에서의 ZDV, LJ142 및 LJ143은 본 실험에서 사용한 HPLC 정량조건에서 미지의 피크들과 잘 분리되



**Figure 2**—HPLC chromatograms of ZDV, LJ142 and LJ143 in rat plasma. (A) LJ142 in rat plasma (B) LJ143 in rat plasma (C) ZDV in rat plasma

있고 유지시간은 ZDV는 6.8분대, LJ142는 7.8분대 및 LJ143은 8.3분대이었다.

ZDV를 15, 20, 25 및 35 mg/kg으로 각각 정맥주사 하였을 때의 혈장 중 약물 농도 곡선은 Figure 3와 같았고, 농도 곡선으로부터 구한 약물 동력학적 파라미터는 Table I에서와 같다. 또한 LJ142을 투여량 18.52 mg/kg으로, LJ143을 투여량 15, 18.18 및 30 mg/kg으로 정맥 투여했을 때의 혈



**Figure 3**—Mean plasma ZDV concentration following an intravenous administration of ZDV in rats(n=5), key -●- : 35 mg/kg, -■- : 25 mg/kg, -▲- : 20 mg/kg, -▼- : 15 mg/kg.

장 중 약물 농도 곡선은 Figure 4 및 Figure 5와 같았고, 그 농도 곡선으로부터 구한 약물 동력학적 파라미터는 Table II에서와 같다.

ZDV, LJ142 및 LJ143의 혈장 중 약물 농도 곡선은 2상성이었으며, 소실상(β)에서의 반감기( $T_{1/2}$ )는 151.06, 87.71 및 43.82분으로 나타났다. AUC의 평균값은 1835.84, 1612.66 및 649.83  $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ 였고, MRT는 166.25, 109.66 및 54.82분이었다.  $Cl_t$ 는 10.89, 11.48 및 27.98  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg}$  이었는데, LJ143이 ZDV에 비해 1.5배의 유의적인 차이가 있었다.( $p < 0.05$ ) 그리고  $Vd_{ss}$ 는 1813.34, 1259.32 및 1530.89  $\text{ml}/\text{kg}$ 으로 혈장의 부피가 50  $\text{ml}/\text{kg}$ 인 것을 고려해 보면 ZDV, LJ142 및 LJ143이 혈장이외의 조직 중에 고농도로 분포하고 있음을 예견할 수 있다.

**용량의존성**

Table I 및 Table II에서  $AUC_{corr}$ 는 투여량이 1 mg/kg일

**Table I**—Dose Dependency of Pharmacokinetic Parameters Following an Intravenous Administration of ZDV in Rats

Parameters	Dose (mg/kg)			
	15	20	25	35
$T_{1/2}(\text{min})$	112.80 ± 12.24	151.06 ± 11.51	64.25 ± 10.48	148.99 ± 21.34
$AUC (\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml})$	1058.22 <sup>a)</sup> ± 112.23	1835.84 <sup>a)</sup> ± 182.54	3088.8 <sup>a)</sup> ± 125.928	5483.51 ± 201.36
$AUC_{corr} (\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml})$	70.55 <sup>a)</sup> ± 19.35	92.18 <sup>a)</sup> ± 48.22	123.55 ± 29.6	182.78 ± 52.31
MRT (min)	125.24 <sup>a)</sup> ± 14.54	166.25 ± 21.17	75.96 <sup>a)</sup> ± 19.7	190.12 ± 41.1
$Cl_t (\text{ml}/\text{min} \cdot \text{kg})$	14.17 <sup>a)</sup> ± 8.21	10.89 <sup>a)</sup> ± 5.81	12.98 <sup>a)</sup> ± 5.3	4.55 ± 2.4
$Vd_{ss} (\text{ml}/\text{kg})$	3283.36 <sup>a)</sup> ± 251.32	1813.34 ± 210.70	899.61 ± 130.32	866.79 ± 145.6

Each value represents the mean ± S.E.M. of five experiments

<sup>a)</sup> Significantly different from dose 35,  $p < 0.05$

<sup>b)</sup> Significantly different from dose 25,  $p < 0.05$

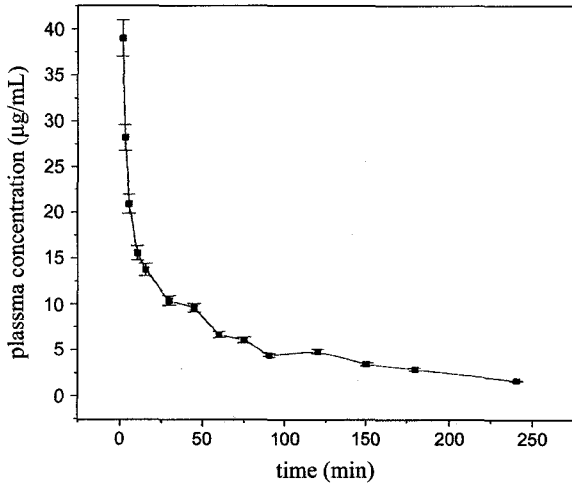


Figure 4—Mean plasma concentration of LJ142 after intravenous administration of LJ142 (18.52 mg/kg) to rats(n=3).

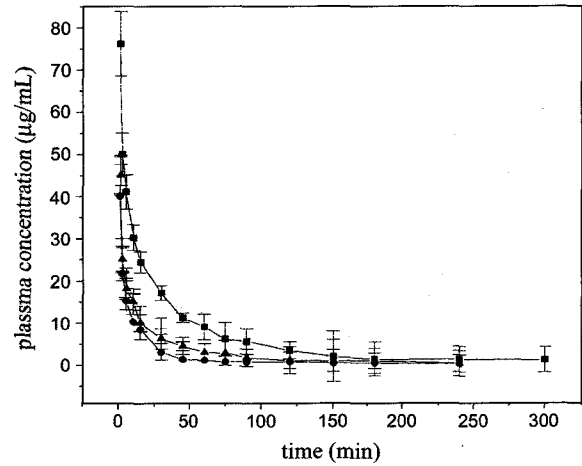


Figure 5—Mean plasma LJ143 concentration following an intravenous administration of LJ143 in rats(n=3), key -■- : 30 mg/kg, -▲- : 18.18 mg/kg, -●- : 15 mg/kg.

Table II—Dose Dependency of Pharmacokinetic Parameters Following an Intravenous Administration of LJ143 in Rats

Parameters	Dose (mg/kg)			
	15	LJ143 18.18	30	LJ142 18.52
$T_{1/2}(min)$	29.36 ± 4.1	43.82 <sup>a)</sup> ± 7.3	260.61 ± 137.79	87.71 ± 8.66
$AUC(\mu g \cdot min/ml)$	432.06 <sup>a)</sup> ± 0.21	904.56 <sup>a)</sup> ± 15.58	2208.2 ± 207.86	1612.66 ± 70.44
$AUC_{corr}(\mu g \cdot min/ml)$	28.8 <sup>a)</sup> ± 0.01	49.75 <sup>a)</sup> ± 8.61	73.61 ± 6.92	88.76 ± 73.80
MRT (min)	34.75 ± 0.14	54.82 <sup>a)</sup> ± 0.874	178.11 ± 87.44	109.66 ± 6.36
$Cl_r(ml/min \cdot kg)$	34.72 <sup>a)</sup> ± 0.02	27.98 <sup>a)</sup> ± 0.08	13.7 ± 1.24	11.48 ± 3.00
$Vd_{ss}(ml/kg)$	1206.337 <sup>a)</sup> ± 4.4	1530.88 ± 19.57	2333.0 ± 6.93	1259.32 ± 9.76

Each value represents the mean ± S.E.M. of three experiments

<sup>a)</sup> Significantly different from dose 30,  $p < 0.05$

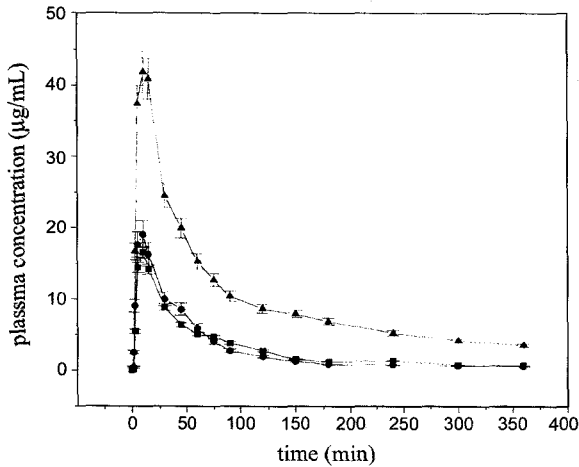
때의 AUC로 환산한 값이다.<sup>16)</sup> ZDV에서 투여량이 15 및 20 mg/kg일 때 70.55 및 92.18  $\mu g \cdot min/ml$ 로 유의적인 차이( $p < 0.05$ )가 없었다. 그런데 투여량이 25 mg/kg일 때의 125.55  $\mu g \cdot min/ml$ 에 대해서는 유의적( $p < 0.05$ )이지는 않으나 약간의 차이를 보이다가 투여량이 35 mg/kg에서는 182.78  $\mu g \cdot min/ml$ 로 유의적인 차이를 보였다. 그러므로 투여량 35 mg/kg이상에서는 용량의존성 속도론을 보일 것으로 생각된다.

LJ143 역시  $AUC_{corr}$ 를 비교해 볼 때, 투여량이 15와 18.18 mg/kg일 때 28.8과 49.75  $\mu g \cdot min/ml$ 로 유의적인 차이( $p < 0.05$ )가 없었다. 그러나 투여량이 30 mg/kg일 때의 73.61  $\mu g \cdot min/ml$ 에 대해서는 유의적인 차이( $p < 0.05$ )가 인정되어 LJ143은 투여량 30 mg/kg이상에서 용량의존성이 있는 것으로 보인다.

비선형속도론일때 용량의존성을 나타내며, 이러한 경향을 보이는 약물의 경우에는 용량을 늘려 투여하거나 반복투여

하면 선형속도론으로 예측한 체내동태와는 상당히 다른 체내동태를 보인다. 일반적으로 효소나 담체가 관여하고 있는 과정이 포화되거나, 또는 병태에 의해 체내동태가 변화하는 것 등이 비선형의 원인이 될수 있다. AUC의 용량의존성을 알아보기 위해 비선형 추세선의 상관계수는 ZDV과 LJ143이 0.9708과 0.9855로 좋은 상관관계를 보이면서 증가하였다. 따라서 ZDV과 LJ143이 용량의존성 속도론을 보이는 것으로 생각된다.

ZDV이 용량의존성 속도론을 보이는 이유는 ZDV의 용해도가 물에서 25 mg/ml이므로 용해도의 한계에 의한 것은 아니고, ZDV 대사에 관여하는 효소나 담체의 포화에 의한 것으로 사료된다. ZDV의 대사가 랫트나 사람의 간 microsomes의 효소에 의해서도 영향을 받는다.<sup>17,18)</sup> 또 실제적으로 ZDV은 세포내로 유입된 후 효소에 의해 인산화되어야 약효를 내는 prodrug이므로 용량의존성을 나타내는 것으로 사료된다.



**Figure 6**—Mean plasma concentration of ZDV after oral administration of ZDV to rats(n=5), key -▲- : 25 mg/kg, -●- : 20 mg/kg, -■- : 15 mg/kg.

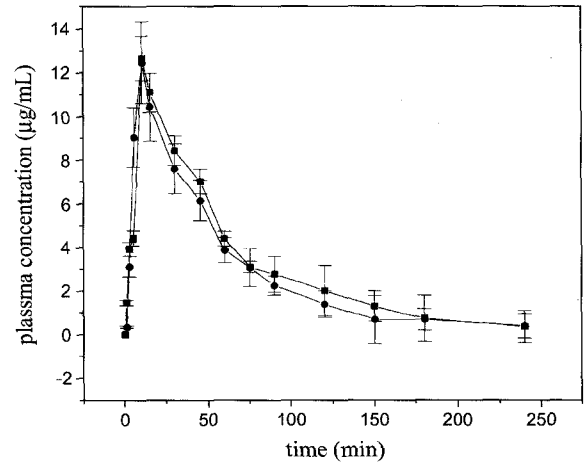
**경구투여**

흰쥐에 ZDV를 15, 20 및 25 mg/kg의 용량으로 경구투여시의 혈중 약물 곡선은 Figure 6이고, LJ142 및 LJ143을 18.52 및 18.18 mg/kg의 용량으로 각각 경구투여한 후 혈중 약물 곡선은 Figure 7이다. 이 때의 약물 동력학적 파라미터는 Table III에 생체이용률은 Table IV에 정리하였다.

ZDV의 경우 최고 혈중 약물농도 ( $C_{max}$ )가 투여량이 15, 20 및 25 mg/kg일 경우 16.51, 19.07 및 41.13 mg/ml였다. 특히 15와 20 mg/kg일때에 비하여 25 mg/kg은 유의적으로 증가하였다. 최고 약물 농도 도달 시간( $T_{max}$ )은 각각 14.78, 15.33 및 15.88분으로 채혈시간이었던 15분에서 가장 높게 나타났다.

LJ142와 LJ143은  $C_{max}$ 가 투여량이 18.52와 18.18 mg/kg 일 때 12.66과 12.45 mg/ml였고,  $T_{max}$ 는 12.36과 10.58분이였다. 그러나 투여량이 같지 않아 비교할 수 없으나 이성체인 두 약물의 경구투여시 체내 동태는 비슷한 경향을 보이는 것으로 사료된다.

AUC는 ZDV이 15, 20 및 25 mg/kg일 때 595.91, 1140.35



**Figure 7**—Mean plasma concentration of LJ142 and LJ143 after oral administration of LJ142(18.52 mg/ml) and LJ143(18.18 mg/kg) to rats(n=3), key -■- : LJ142, -●- : LJ143.

및 2138.04  $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{m}$ 로 25 mg/kg에서 유의적인 증가를 보였다. 또 LJ142와 LJ143은 748.97과 707.29  $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{m}$ 를 나타냈다.

정맥투여에 대한 경구투여시의 생체이용률을 보면 ZDV은 61.94%로 Collins등이 보고한 65%와 비슷했다.<sup>13)</sup> 상호 이성체인 LJ142와 LJ143은 생체이용률은 46.44와 78.24%로 유의적인 차이( $p < 0.05$ )를 보였다. 또 LJ143은 생체이용률 면에서 ZDV보다도 좋은 경향을 보이므로 앞으로 발전적인 항감염성약물로의 가능성이 있다고 사료된다.

**Table IV**—Relative Bioavailability of Zidovudine, LJ142 and LJ143

	LJ142	LJ143	ZDV
Relative Bioavailability(%)	46.44 <sup>a)</sup> ± 23.21	78.24 <sup>b)</sup> ± 19.64	61.94 <sup>b)</sup> ± 34.11

Each value represents the mean ± S.E.M.

<sup>a)</sup>Significantly different from ZDV,  $p < 0.05$

<sup>b)</sup>Significantly different from LJ142,  $p < 0.05$

LJ142:18.52 mg/kg (n=3), LJ143:18.18 mg/kg(n=3), ZDV:20 mg/kg (n=5).

**Table III**—Pharmacokinetic Parameter of Oral Administration of ZDV, LJ142 and LJ143 to Rats

Parameter	Dose (mg/kg)				
	ZDV			LJ142	LJ143
	15	20	25	18.52	18.18
$C_{max}$ (mg/ml)	16.51 ± 4.68	19.07 ± 8.12	41.13 ± 11.90	12.66 ± 4.11	12.45 ± 2.96
$T_{max}$ (min)	14.78 ± 1.22	15.33 ± 0.56	15.83 ± 1.54	12.36 ± 2.11	10.58 ± 1.82
AUC( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	595.91 ± 131.58	1140.35 ± 53.43	2138.04 ± 231.90	748.97 ± 112.73	707.29 ± 78.11

Each value represents the mean ± S.E.M.

ZDV (n=5)

LJ142 and LJ143 (n=3)

## 감사의 말씀

본 연구는 1997년 한국학술진흥재단의 대학부설연구소과제로 수행되었으며 이에 감사드립니다. 또한 ZDV를 제공한 유한양행에도 감사의 말씀을 드립니다.

## 문헌

- 1) F. Barre-Sinoussi, J.C. Chermann, F. Rey, M.T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum and L. Montagnier, Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Science*, **220**, 868-871 (1983).
- 2) R.C. Gallo, P.S. Sarin, E.P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V.S. Kalyanaraman, D. Mann, G.D. Sidhu, R.E. Stahl, S. Zolla-Pazner, J. Leibowitch and M. Popovic, Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Science*, **220**, 865-867 (1983).
- 3) J.A. Levy, A.D. Hoffman, S.M. Kramer, J.A. Landis, J.M. Shimabukuro and L.S. Oshiro, Isolation of lymphocytotropic retroviruses from San Francisco Patients with AIDS, *Science*, **225**, 840-842 (1984).
- 4) D.A. Katzenstein, Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection in 1997, *West J. Med.*, **166**, 319-325 (1997).
- 5) P.A. Furman, J.A. Fyfe, M.H. St Clair, K. Weinhold, J.L. Rideout, G.A. Freeman, S.N. Lehrman, D.P. Bolognesi, S. Broder, H. Mitsuya, Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 8333-8337 (1986).
- 6) J.P. Horwitz, J. Chua, M. Noel and V. Nucleosides, The mono-mesylates of 1-(2'-deoxy-B-D-lyxofuranosyl) thymidine, *J. Org. Chem.*, **29**, 2074-2078 (1964).
- 7) H. Mitsuya, K.J. Weinhold, P.A. Furman, M.H. St. Clair, S.N. Lehrman, R.C. Gallo, D. Bolognesi, D.W. Barry and S. Broder, 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BWA509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7096-7100 (1985).
- 8) M.A. Fischl, D.D. Richman, M.H. Grieco, The efficiency of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex, *N. Engl. J. Med.*, **317**, 185-191 (1987).
- 9) J.P. Sommadossi, M. Myer, V.A. Johnson, M.A. Fischl, X.J. Zhou, L.B. Sheiner, R.T. D'Aquila, M.D. Hughes and M.S. Hirsch, Population pharmacokinetics of nevirapine, zidovudine, and didanosine in human immunodeficiency virus-infected patients, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **43**, 121-128 (1999).
- 10) L. Stakle, E. Guzenda and E. Liungdahl-Stahle, Pharmacokinetics and extracellular distribution to blood, brain, and muscle of Alovudine-(3'-fluorothymidine) and zidovudine in rat studies by microdialysis, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **6**, 435-439 (1993).
- 11) G. Molema, R.W. Jansen, J. Visser and D.F.F. Meijer, Simultaneous analysis of azidothymidine and its mono-, di- and triphosphate derivatives in biological fluids, tissue and cultured cells by a rapid high-performance liquid chromatographic method, *J. Chromatogr.*, **579**, 107-114 (1992).
- 12) W.Y. Gao, T. Shirasaka, D.G. Johns, S. Border and H. Mitsuya, Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mono- nuclear cells, *J. Clin. Invest.*, **91**, 2326-2333 (1993).
- 13) J.M. Collins and J.D. Unadkat, Clinical pharmacokinetics of zidovudine: an overview of current data, *Clin. Pharmacokinet.*, **17**, 1-9 (1989).
- 14) O.L. Laskin, P. de Miranda and M.R. Blum, Azidothymidine steady-state pharmacokinetics in patients with AIDS and AIDS-related complex, *J. Infect. Dis.*, **159**, 745-747 (1989).
- 15) S. Escolano, F. Mentre, J.L. Golmard, B. Diquet and A. Mallet, A reduced dose of zidovudine in patients with AIDS [Letter], *N. Engl. J. Med.*, **324**, 995 (1991).
- 16) R. Mehvar, M.A. Robinson and J.M. Reynolds, Dose dependency of the kinetics of dextrans in rats: Effects of molecular weight, *J. Pharm. Sci.*, **84**, 815-818 (1995).
- 17) E.M. Cretton, D.V. Waterhous, R. Bevan and J.P. Sommadossi, Glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine by rat and human liver microsomes, *Drug Metab. Dispos.*, **18**, 369-372 (1990).
- 18) M. Haumont, J. Magdalou, C. Lafaurie, J.M. Ziegler, G. Siest and J.N. Colin, Phenobarbital inducible UDP-glucuronosyltransferase is responsible for glucuronidation of 3'-azido-3'-deoxythymidine: characterization of the enzyme in human and rat liver microsomes, *Arch Biochem. Biophys.*, **281**, 264-270 (1990).