

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



E47312

ผลของภาวะทุพสุพันฐานของป็น *CYP3A5* ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเคโรทีนในผู้ป่วยไทย
เพื่อใช้เป็นยาแก้ปวดหรือใช้ร่วมกับยาพ่นหอบหืด ที่โนบาร์บิทัล หรือวาลโพรอิกแอซิด

นางสาวธราพร ไตรขวงค์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2553
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



E47312

ผลของภาวะพหุสัญญาณของยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยไทย
เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเฟนิโทอิน ฟีนobarบิทัล หรือวาลโพรอิกแอซิด



นางสาวธรรพร ไตรยวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



5 1 7 6 5 6 6 0 3 3

EFFECT OF CYP3A5 POLYMORPHISM ON CARBAMAZEPINE PHARMACOKINETICS
IN THAI PATIENTS AS MONOTHERAPY OR COADMINISTRATION WITH PHENYTOIN,
PHENOBARBITAL OR VALPROIC ACID

Miss Tharathorn Traiyawong

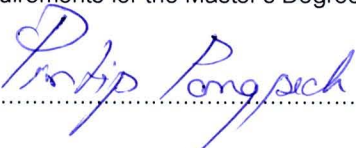
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

Thesis Title	EFFECT OF CYP3A5 POLYMORPHISM ON CARBAMAZEPINE PHARMACOKINETICS IN THAI PATIENTS AS MONOTHERAPY OR COADMINISTRATION WITH PHENYTOIN, PHENOBARBITAL OR VALPROIC ACID
By	Miss Tharathorn Traiyawong
Field of Study	Clinical Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Somchai Towanabut, M.D.

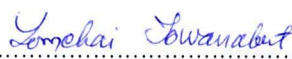
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

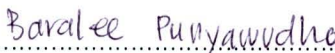

..... Dean of the Faculty of
Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pintip Pongpech, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Assistant Professor Narat Kasettrat)


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


..... Thesis Co-Advisor
(Somchai Towanabut, M.D.)


..... Examiner
(Baralee Punyawudho, Ph.D.)


..... External Examiner
(Assistant Professor Supoch Tunlayadechanont, M.D.)

ธรรธร ไตรยวงศ์ : ผลของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาร์บามาซีพีนในผู้ป่วยไทย เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์ ฟิโนบาร์บิทัล หรือวาลโปรอิกแอซิด (EFFECT OF CYP3A5 POLYMORPHISM ON CARBAMAZEPINE PHARMACOKINETICS IN THAI PATIENTS AS MONOTHERAPY OR COADMINISTRATION WITH PHENYTOIN, PHENOBARBITAL OR VALPROIC ACID) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.ภญ.ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: นพ.สมชาย ไชวณะบุตร, 130 หน้า.

E47312

งานวิจัยนี้มีสามวัตถุประสงค์หลัก วัตถุประสงค์ที่ 1 เปรียบเทียบอัตราการกำจัดยาและสัดส่วนระดับยาต่อขนาดยาของยาคาร์บามาซีพีนระหว่างผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ CYP3A5*1 และ CYP3A5*3 เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์ ฟิโนบาร์บิทัล หรือวาลโปรอิกแอซิด วัตถุประสงค์ที่ 2 สร้างสมการทำนายอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีนจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 วัตถุประสงค์ที่ 3 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีนกับอัตราสูงสุดของการเมแทบอลิซึมของยาเฟนิทอยน์ อัตราการกำจัดยาฟิโนบาร์บิทัล และอัตราการกำจัดยาลวาลโปรอิกแอซิด

การศึกษาแบบย้อนหลัง-ไปข้างหน้านี้เก็บข้อมูล ณ คลินิกผู้ป่วยนอกโรคลมชัก สถาบันประสาทวิทยา กรุงเทพมหานคร มีการตรวจยีน CYP3A5 ในผู้ป่วย 70 ราย พบว่าร้อยละ 31 มีอัลลีลแบบ CYP3A5*1 และร้อยละ 69 มีอัลลีลแบบ CYP3A5*3 อัตราการกำจัดยาและสัดส่วนระดับยาต่อขนาดยาคาร์บามาซีพีนระหว่างผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ CYP3A5*1 และ CYP3A5*3 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามพบว่าในผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ CYP3A5*1 ที่ใช้ยาคาร์บามาซีพีนร่วมกับยากันชักที่เหนียวนาเอนไซม์ (เฟนิทอยน์ หรือฟิโนบาร์บิทัล) มีแนวโน้มที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีนได้มากกว่าและมีสัดส่วนระดับยาต่อขนาดยาลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีลแบบ CYP3A5*3 จากการวิเคราะห์สมการถดถอยแบบหลายตัวแปรเพื่อทำนายอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีนจากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 (ผู้ป่วย 70 ราย) พบว่าสมการที่สร้างขึ้นไม่ได้เลือกปัจจัยอัลลีลที่ต่างกันของยีน CYP3A5 เข้าในสมการ แต่ได้เลือกปัจจัยอื่น 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีน (ลิตรต่อกิโลกรัมต่อวัน) ได้แก่ ขนาดยาคาร์บามาซีพีน (มก./กก.) ขนาดยาเฟนิทอยน์ (มก./กก.) ขนาดยาฟิโนบาร์บิทัล (มก./กก.) และน้ำหนักตัว (กก.) สมการที่สร้างขึ้นสามารถอธิบายความแตกต่างของอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีนได้ 54.7% ($p < 0.001$) เมื่อยากันชักสองตัวถูกใช้ควบคู่กันอัตราสูงสุดของการเมแทบอลิซึมของยาเฟนิทอยน์มีความสัมพันธ์ค่อนข้างสูงกับอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีน (ผู้ป่วย 14 ราย, $R^2 = 78\%$, $p < 0.001$) ขณะที่อัตราการกำจัดยาลวาลโปรอิกแอซิดมีความสัมพันธ์ระดับปานกลางกับอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีน (ผู้ป่วย 16 ราย, $R^2 = 41.2\%$, $p = 0.007$) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการกำจัดยาฟิโนบาร์บิทัลกับอัตราการกำจัดยาคาร์บามาซีพีนไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ผู้ป่วย 15 ราย, $R^2 = 11\%$, $p = 0.227$)

ภาควิชา...เภสัชกรรมปฏิบัติ.....ลายมือชื่อ.....ธรรธร ไตรยวงศ์
สาขาวิชา...เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
ปีการศึกษา.....2553.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5176566033 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS: CARBAMAZEPINE / PHARMACOKINETICS / CYP3A5/ POLYMORPHISM

THARATHORN TRAIYAWONG: EFFECT OF CYP3A5 POLYMORPHISM ON
CARBAMAZEPINE PHARMACOKINETICS IN THAI PATIENTS AS MONOTHERAPY OR
COADMINISTRATION WITH PHENYTOIN, PHENOBARBITAL OR VALPROIC ACID.

THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D.,

THESIS CO-ADVISOR : SOMCHAI TOWANABUT, M.D., 130 pp.

E 47312

There were three main purposes in this present study; first, to compare clearance, level-to-dose ratio of carbamazepine (CBZ) between patients with *CYP3A5*1* and *CYP3A5*3* alleles either when CBZ was used as monotherapy or coadministration with phenytoin (PHT), phenobarbital (PB) or valproic acid (VPA), second, to provide regression equation to predict CBZ clearance from demographic data and polymorphism of *CYP3A5*, third, to determine relationship between CBZ clearance and the maximum rate of metabolism of PHT ($V_{\max}$), PB clearance and VPA clearance.

A retro-prospective data were collected at the epilepsy outpatient clinic of Prasat Neurological Institute, Bangkok. Genotyping of *CYP3A5* was performed in 70 patients. The allele frequency of *CYP3A5*1* was 31% and *CYP3A5*3* was 69%. The CBZ clearance and level-to-dose ratio was not significantly different between patients with *CYP3A5*1* and *CYP3A5*3* alleles. However, in patients who used CBZ in combination with enzyme inducing antiepileptic drug (PHT or PB), individuals carrying *CYP3A5*1* allele yielded the trend toward more susceptible to changes in CBZ clearance and showed lower CBZ-level-to-dose ratio as compared to individuals carrying *CYP3A5*3* allele. Multiple regression analysis for prediction of CBZ clearance from demographic data and *CYP3A5* genotypes (N=70), which excluded *CYP3A5* genotypes while selected four other factors generated the model as being related to CBZ clearance (L/kg/day); CBZ dose (mg/kg), PHT dose (mg/kg), PB dose (mg/kg) and body weight (kg), this model could explain 54.7% of the variance in CBZ clearance ($p < 0.001$). When two antiepileptic drugs were used concurrently, PHT $V_{\max}$ showed high correlation with CBZ clearance (N=14, $R^2 = 78\%$, $p < 0.001$), VPA clearance showed moderate correlation with CBZ clearance (N=16, $R^2 = 41.2\%$, $p = 0.007$) while the correlation between PB clearance and CBZ clearance was not reach the statistically significant level (N=15, $R^2 = 11\%$, $p = 0.227$).

Department : Pharmacy Practice.....

Student's Signature Tharathorn Traiyawong

Field of Study : Clinical Pharmacy.....

Advisor's Signature Duangchit Panomvan

Academic Year : 2010.....

Co-Advisor's Signature Somchai Towanabut

ACKNOWLEDGEMENTS

My thesis would have not been completed without support and encouragement from many people. First of all, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya from Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her invaluable advice, continual guidance, suggestions, keen interest and encouragement throughout the course of the study.

To Somchai Towanabut, M.D. from Prasat Neurological Institute, my thesis co-advisor, he devoted helpful discussion and suggestion of this study. My appreciation is also extended to the thesis committee; Assistant Professor Narat Kasettratrat, Assistant Professor Supoch Tunlayadechanont and Baralee Punyawudho, for their critical evaluation and helpful suggestions this research and providing information for improvement until success.

I also wish to express my gratitude to the director of Prasat Neurological Institute, for favor in this study at Prasat Neurological Institute. I also thanks to all physicians, pharmacists, nurses, and laboratory staffs at Prasat Neurological Institute for their helpful co-operation and support in providing information and laboratory facilities.

A special appreciation is extended to Medical Research center, the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University for support in providing laboratory facilities.

Thanks are also due to the 90th anniversary of Chulalongkorn University fund (Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund) for granting financial support to fulfill this study. Not lastly, I wish to thank Nongsung Hospital which gave me the best chance for continuing education. I hold in the highest regard, thank you.

I would like to express my thanks and gratitude to all patients who participated in this study and all of those whose name have not been mentioned for helping me in any way for this study.

Finally, this study would not have been successful without endless love, care, and support from my parents and my brother.

CONTENTS

Page

ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	xii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xiii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xv
CHAPTER	
I. INTRODUCTION.....	1
- Background and Rational.....	1
- Hypothesis	2
- Objective.....	3
- Significant of the study.....	3
- Scope of this study.....	3
- Limitation of this study.....	3
- Conceptual framework.....	3
- Operational Definition.....	5
II. LITERATURE REVIEWS.....	6
- Carbamazepine.....	6
- Cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) Polymorphism	20
- CYP3A5 genotyping.....	26
- Antiepileptic drug analytical methods.....	27
- Pharmacokinetic parameters calculation of CBZ, PHT, PB and VPA.....	28
III. PATIENTS AND METHODS.....	30
- Study design.....	30

CONTENTS (continue)

	Page
CHAPTER	
- Patients	30
- Study protocol.....	33
- Sampling.....	36
- Bioanalysis.....	36
- Statistical analysis.....	40
IV. RESULTS.....	41
- Part 1 Clinical pharmacokinetics of carbamazepine as monotherapy and in combination with classical antiepileptic- drugs.....	41
- Part 2 Correlation between pharmacokinetic parameters of carbamazepine and other classical antiepileptic drugs when used in combination.....	49
- Part 3 Effect of <i>CYP3A5</i> polymorphism on CBZ pharmacokinetics.....	60
V. DISCUSSION AND CONCLUSION.....	95
REFERENCES.....	106
APPENDICES.....	113
APPENDIX A.....	114
APPENDIX B.....	116
APPENDIX C.....	119
APPENDIX D.....	122
APPENDIX E.....	126
VITA.....	130

LIST OF TABLES

Table	Page
1 Half-life and Time to Steady State.....	10
2 Drug interactions that CBZ change the concentrations.....	12
3 Drug interactions that change the CBZ concentrations.....	13
4 Main enzymes that involved in drug interaction between CBZ and PHT, PB or VPA.....	14
5 The initial and maximum maintenance dosing of CBZ for trigeminal neuralgia and bipolar disorder.....	16
6 The initial and maximum maintenance dosing and dosage forms of CBZ for epilepsy.....	16
7 Thai guideline of selection of AEDs.....	17
8 <i>CYP3A5</i> allele.....	22
9 Allele frequencies of the <i>CYP3A5</i> in Thai population and other ethnic populations.....	24
10 Comparison the effect of <i>CYP3A5</i> polymorphism on CBZ clearance	26
11 Antiepileptic drug analytical methods.....	28
12 Demographic data of patients (N=82).....	42
13 Pharmacokinetic parameters of CBZ from total patients included (N=82).....	42
14 Comparisons of some patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ among CBZ monotherapy and difference combination therapy groups.....	44
15 Multiple comparisons of the pharmacokinetic parameters of CBZ between CBZ monotherapy and combination therapy.....	45
16 Pharmacokinetic parameters of other AEDs used in combination with CBZ.....	46
17 Therapeutic outcome of patients.....	48
18 Demographic data.....	49

LIST OF TABLES (continue)

Table	Page
19	Pharmacokinetic parameters of AEDs used in combination with CBZ.... 50
20	Pharmacokinetic parameters of individual patient in CBZ+PHT combination therapy group..... 52
21	Regression equations show correlation between PHT maximum rate of metabolism and CBZ clearance..... 54
22	Pharmacokinetic parameters of individual patient in CBZ+PB combination therapy group..... 55
23	Regression equations show correlation between PB clearance and CBZ clearance..... 56
24	Pharmacokinetic parameters of individual patient in CBZ+VPA combination therapy group..... 57
25	Regression equations show correlation between VPA clearance and CBZ clearance..... 59
26	Demographic data of patients (N=70)..... 61
27	Pharmacokinetic parameters of CBZ from total patients included (N=70)..... 63
28	Prevalence of <i>CYP3A5</i> genotype..... 64
29	Demographic characteristics of patients when categorized patients into 3 groups based on <i>CYP3A5</i> genotypes..... 66
30	Pharmacokinetic parameters of CBZ when categorized patients into 3 groups based on <i>CYP3A5</i> genotypes..... 67
31	Demographic characteristics of patients when categorized patients into 2 groups based on <i>CYP3A5</i> genotypes..... 68
32	Pharmacokinetic parameters of CBZ when categorized patients into 2 groups based on <i>CYP3A5</i> genotypes..... 69

LIST OF TABLES (continue)

Table	Page
33A	Comparison of patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ in CBZ monotherapy group between <i>CYP3A5</i> *1/*1 and *1/*3 VS <i>CYP3A5</i> *3/*3..... 71
33B	Comparison of patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ in CBZ monotherapy group between <i>CYP3A5</i> *1/*1 VS <i>CYP3A5</i> *1/*3 and *3/*3..... 72
34	Comparison of patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ in CBZ+PHT group between <i>CYP3A5</i> *1/*3 and <i>CYP3A5</i> *3/*3..... 73
35	Comparison of patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ in CBZ+PB group between <i>CYP3A5</i> *1/*3 and <i>CYP3A5</i> *3/*3..... 77
36	Comparison of patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ in CBZ+VPA group between <i>CYP3A5</i> *1/*1 and *1/*3 VS <i>CYP3A5</i> *3/*3..... 79
37	Comparisons of patient's characteristics and pharmacokinetic parameters of CBZ in CBZ in combination with enzyme inducing AED group (PHT and PB) between <i>CYP3A5</i> *1/*3 and <i>CYP3A5</i> *3/*3..... 81
38	Comparisons of PK parameters of other AEDs used in combination with CBZ when categorized patients into 2 groups based on <i>CYP3A5</i> genotypes..... 83
39	Comparisons of pharmacokinetic parameters of CBZ among CBZ monotherapy group and difference combination therapy groups (<i>CYP3A5</i> *1/*1 and <i>CYP3A5</i> *1/*3 genotypes)..... 85
40	Comparisons of pharmacokinetic parameters of CBZ among CBZ monotherapy group and difference combination therapy groups (<i>CYP3A5</i> *3/*3 genotype)..... 86

LIST OF TABLES (continue)

Table		Page
41A	Model summary of forward stepwise linear regression for prediction of In CBZ Clearance (L/hr and L/day).....	88
41B	Model summary of forward stepwise linear regression for prediction of In CBZ Clearance (L/kg/day).....	88
42A	Coefficients of factors in the best fit equation for prediction of In CBZ Clearance (L/hr and L/day).....	89
42B	Coefficients of factors in the best fit equation for prediction of In CBZ Clearance (L/kg/day).....	89
43	Model summary of forward stepwise linear regression for prediction of CBZ level-to-dose ratio (mcg/L/mg).....	92
44	Coefficients of factors in the best fit equation for prediction of CBZ level-to-dose ratio (mcg/L/mg).....	92
45	Comparison of <i>CYP3A5</i> allele frequencies among Asians.....	94
46	Overview of CBZ clearance estimations from CBZ monotherapy reported by different ethnicity.....	97

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Conceptual framework.....	4
2	Chemical structure of CBZ.....	6
3	Distribution of mutation in the <i>CYP3A5</i> gene.....	22
4	SNP in <i>CYP3A5</i> gene within intron 3 (A6986G).....	23
5	Study protocol.....	35
6	Scatter plot of CBZ clearance (L/kg/day) versus PHT maximum rate of metabolism (mg/kg/day) (N=14).....	53
7	Scatter plot of ln CBZ clearance (L/kg/day) versus VPA clearance (L/kg/day).....	58
8	Scatter plot of VPA clearance (L/kg/day) versus CBZ clearance (L/kg/day).....	58
9	Box and whisker plot of the median CBZ level (mcg/L/mg) between different genotypes in CBZ+PHT group (N=7).....	75
10	Box and whisker plot of the median CBZ clearance (L/kg/day) between different genotypes in CBZ+PHT group (N=7).....	75
11	Box and whisker plot of the median CBZ level (mcg/L/mg) between different genotypes in CBZ+PB group (N=11).....	78
12	Box and whisker plot of the median CBZ clearance (L/kg/day) between different genotypes in CBZ+PB group (N=11).....	78
13	Box and whisker plot of the median CBZ level (mcg/L/mg) between different genotypes in CBZ+VPA group (N=16).....	80
14	Box and whisker plot of the median CBZ clearance (L/kg/day) between different genotypes in CBZ+VPA group (N=16).....	80
15	Box and whisker plot of median CBZ level (mcg/L/mg) between different genotypes in CBZ concurrently used with enzyme inducing AED group (N=18).....	82

LIST OF FIGURES (continue)

Figure		Page
16	Box and whisker plot of median CBZ clearance (L/kg/day) between different genotypes in CBZ concurrently used with enzyme inducing AED group (N=18).....	82
17	Scatter plot of observed In CBZ clearance and predicted In CBZ clearance (L/hr).....	91
18	Scatter plot of observed CBZ level-to-dose ratio and predicted CBZ level-to-dose ratio.....	93

LIST OF ABBREVIATIONS

AED	=	Antiepileptic Drug
ANOVA	=	Analysis of Variance
CBZ	=	Carbamazepine
CL	=	Clearance
<i>CYP1A2</i>	=	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2
<i>CYP2C8</i>	=	Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8
<i>CYP3A4</i>	=	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
<i>CYP3A5</i>	=	Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5
ddH ₂ O	=	Double distilled water
DNA	=	Deoxyribonucleic acid
EDTA	=	Ethylenediaminetetraacetic acid
HWE	=	Hardy-Weinberg Equilibrium
mcg	=	Microgram
mRNA	=	messenger Ribonucleic acid
OD	=	Optical Density
PCR	=	Polymerase Chain Reaction
PB	=	Phenobarbital
PHT	=	Phenytoin
SNP	=	Single Nucleotide Polymorphism
UDPGT	=	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase
VPA	=	Valproic acid
V _d	=	Volume of distribution
V _{max}	=	Maximum rate of metabolism