



Pattern of Variable Pharmacokinetic of Clavulanic Acid from Oral Formulation of Co-Amoxiclav Alone and with Antacid in Healthy Subjects

Anab FATIMA *¹, Syed B. NAQVI¹, Ishrat YOUNUS¹,
Zahid KHAN², Sheikh A. KHALIQ¹ & Syed M. ALI¹

¹ Faculty of Pharmacy, Hamdard University, Karachi, Pakistan.

² Faculty of Pharmacy, Federal Urdu University Karachi, Karachi, Pakistan.

SUMMARY. The purpose of the present study was to detect variability pattern of pharmacokinetic parameters of clavulanic acid and to isolate parameters that affect their observed differences in absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) due to co-administration with antacids. The data were obtained from plasma concentration-time curves from ten healthy subjects. The study was conducted as an open, randomized, two treatment, two sequence, crossover design with oral tablet of Co-amoxiclav (250/125 mg) and oral 10 mL suspension of antacid. The data of ten healthy volunteers were evaluated. After administration of 125 mg of clavulanic acid (given as potassium clavulanate) mean C_{max} values of clavulanate potassium alone were $2.60 \pm 0.03 \mu\text{g/mL}$ and $2.44 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ for clavulanate potassium plus antacid in non-compartmental analysis while calculated values were 1.83 ± 0.016 and $1.54 \pm 0.06 \mu\text{g/mL}$ in compartmental analysis. This C_{max} for clavulanate potassium was achieved in 1.56 ± 0.01 h alone and 2.27 ± 0.06 h with antacid in compartmental analysis and in non-compartmental analysis this also extended from 1.5 to 2 h when co-administered with antacid. The clavulanate potassium showed the values of AUClast and AUCtot were 7.05 ± 0.11 and $7.70 \pm 0.16 \mu\text{g.h/mL}$ alone while 7.54 ± 0.35 and $8.27 \pm 0.81 \mu\text{g.h/mL}$ with antacid. The absorption of clavulanic acid was not related to amoxicillin or demographic aspect. We couldn't find the actual reason or the type of interaction of clavulanic acid with antacid for the variability in pharmacokinetics of clavulanic acid. It was concluded that the co-administration of clavulanic acid with antacid resulted in the variable absorption and such combination should be avoided.

RESUMEN. El propósito del presente estudio fue detectar el patrón de variabilidad de los parámetros farmacocinéticos del ácido clavulánico y aislar los que afectan las diferencias observadas en absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) debido a la co-administración con antiácidos. Los datos provienen de curvas de concentración-tiempo en plasma a partir de diez sujetos sanos. El estudio se llevó a cabo con un diseño cruzado, aleatorizado, abierto, con dos tratamientos y dos secuencias, con la tableta oral de Co-amoxiclav (250/125mg) y la suspensión oral de 10 mL de antiácido. Los datos de diez voluntarios sanos fueron evaluados. Después de la administración de 125 mg de ácido clavulánico (dado como clavulanato de potasio) los valores medios de C_{max} de clavulanato de potasio solo fueron 2.60 ± 0.03 y $2.44 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ para el clavulanato de potasio más antiácido en el análisis no compartimental, mientras que los valores calculados fueron 1.83 ± 0.016 y $1.54 \pm 0.06 \mu\text{g/mL}$ en el análisis compartimental. Esta C_{max} para el clavulanato de potasio se consiguió en sólo 1.56 ± 0.01 h y 2.27 ± 0.06 h con antiácido en el análisis compartimental y en el análisis no compartimental esto también se extendió desde 1.5 a 2 h cuando se administra conjuntamente con antiácido. El clavulanato de potasio mostró valores de AUClast y AUCtot de 7.05 ± 0.11 y $7.70 \pm 0.16 \mu\text{g.h/mL}$, mientras que sólo fueron de 7.54 ± 0.35 y $8.27 \pm 0.81 \mu\text{g.h/mL}$ con el antiácido. La absorción del ácido clavulánico no estaba relacionada con la amoxicilina o el aspecto demográfico. No hemos podido encontrar la razón real o el tipo de interacción del ácido clavulánico con el antiácido para explicar la variabilidad en la farmacocinética del ácido clavulánico. Se concluyó que la co-administración de ácido clavulánico con antiácido dio lugar a la absorción variable y tal combinación debe ser evitada.

KEY WORDS: absorption, AUC, clavulanic acid, C_{max} , T_{max} , pharmacokinetics.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: anabfatima@gmail.com