

ABSTRACT

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combination dihydroartemisinin/mefloquine (DHA/MQ) were investigated in healthy Thai subjects and patients with acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. The study consisted of five major parts. The aims of the study were (1) to search for an assay system reliable enough to enable pharmacokinetic assessment of DHA (α - and β -anomer) in biological fluids (PART-I); (2) to investigate the pharmacokinetics/bioavailability of DHA in association with its *ex vivo* blood schizontocidal activity in healthy subjects following a single oral dose administration of DHA (PART-II); (3) to investigate interactions between DHA and MQ in terms of conventional pharmacokinetics and in addition, to application of pharmacodynamics plus a novel approach using pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling (PART-III); (4) to investigate the influence of acute falciparum malaria infection on the pharmacokinetics of the combination DHA/MQ, and (5) to evaluate the clinical efficacy and tolerability of the four combination regimens of DHA/MQ in patients with multidrug resistant *P.falciparum* malaria

A simple, rapid, sensitive, selective and reproducible high performance liquid chromatography with reductive electrochemical detection method (HPLC-ED) for simultaneous quantification of DHA (DHA: α and β anomers) and artesunate (ARS) in plasma has been established (PART-I). The minimum detectable concentration for both α -DHA and DHA in spiked plasma samples were 3 and 5 ng/ml. Validation of the method revealed the good applicability of the assay to pharmacokinetic studies of both DHA and ARS. Preliminary investigation of the pharmacokinetics of oral DHA in 8

healthy Thai subjects (PART-II) showed rapid absorption with monoexponential decline of plasma DHA concentration. The drug was undetectable after 10-12 h after 300 mg dosing. The pattern of its *ex vivo* serum activity coincided with plasma concentrations of DHA.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between DHA and MQ were investigated in 10 healthy male Thais (PART-III). The study was of a 3-way cross over design. Subjects were randomised to receive three drug regimens on three separate occasions as follows; *Regimen-I*: a single oral dose of 300 mg DHA; *Regimen-II*: a single oral dose of 750 mg MQ; *Regimen-III*: a single oral dose of 300 mg DHA, given concurrently with a single oral dose of 750 mg MQ. All regimens were well tolerated. Pharmacokinetics of DHA and MQ when given concurrently were similar, except for the absorption rate of MQ which was faster in the presence of DHA. Pharmacodynamically, combination of DHA and MQ resulted in synergistic effect on *ex vivo* blood schizontocidal activity.

The pharmacokinetics of the combination DHA/MQ were investigated in 40 patients (aged 16-30 y, weighing 45-60 kg) with acute uncomplicated falciparum malaria (part-iv) following the four combination regimens of DHA/MQ [*regimen-I*: 300 mg DHA (h-0) plus 750 mg MQ (h-0); *regimen-II*: 300 mg DHA (h-0) plus 750 mg MQ (h-24); *regimen-III*: 300 mg DHA (h-0) plus 750 and 500 mg MQ (h-24 and 30); *regimen-IV*: 300 mg DHA (h-0) plus 750 and 500 mg MQ (h-0, 24)]. The four combination regimens were well tolerated. Patients in all treatment groups had a rapid initial response. However, 9 patients (4, 4, and 1 cases in regimen-I, II, and IV) had reappearance of parasitaemia during the follow-up period. Significant changes in the pharmacokinetic parameters of both MQ and DHA were observed in patients with malaria compared with healthy subjects reported in a previous study.

For MQ, C_{max} , mg/dose, AUC_{0-24h} , mg/dose, and AUC_{0-48h} , mg/dose were significantly higher in patients. Furthermore, t_{max} , $t_{1/2}$ and MRT were shortened, while V_z/f contracted in patients with malaria. For DHA, C_{max} , AUC, t_{max} and V_z/f were changed in the same direction as MQ, while $t_{1/2}$ and MRT were prolonged. CL/f was also significantly reduced in patients with malaria. Absorption/disposition kinetics of oral DHA were similar among various regimens. On the other hand, AUC_{0-24h} , mg/dose of MQ after regimen-III was significantly higher than the other three regimens. Combination regimens with two divided doses of MQ (regimen-III and IV) resulted in a significantly delayed t_{max} (especially regimen-IV) compared with those with single dose regimens (regimen-I and II).

A randomised, comparative trial was carried out to evaluate the clinical efficacy and tolerability of four combination regimens of DHA/MQ. Two-hundred and seven male patients, aged between 18-25 years, with weights of 49.3-55.1 kg were randomised to receive the four combination regimens of DHA/MQ as described above (26, 22, 78 and 81 cases for regimen-I, II, III and IV, respectively). All patients had clinical improvement within 24 h following initiation of treatment. The initial therapeutic response was rapid and identical in all treatment groups [median PCT vs FCT: 36 vs 24, 36 vs 28, 36 vs 26, and 34 vs 26 h, for regimen I, II, III and IV, respectively). All combination regimens generally showed acceptable tolerability profiles. Compliance with follow-up (42 days) was achieved by 86.5% (179 cases). The proportions of patients with reappearance of parasitaemia were significantly higher in patients treated with combination regimens with low dose MQ (regimen I, II: 8/23, 9/16) compared with those with high dose MQ (regimen III, IV: 2/70, 3/70). No RII or RIII type of response was observed. There were no significant differences in

susceptibility to MQ between primary isolates and those of the recrudescence ones. Whole blood MQ concentrations after adjusted with dose were significantly higher in the regimens containing high dose MQ (regimen III and IV). Patients who vomited within the first hour of MQ dosing had markedly lower whole blood MQ concentrations compared with those who did not vomit.

บทคัดย่อ

ได้ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชฤทธิ์วิทยาของยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินเมื่อให้ร่วมกับ ยามเฟโฟลควิน เพื่อจัดขนาดยาที่เหมาะสมของยาทั้ง 2 ชนิดนี้เมื่อให้ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วย มาลาเรียชนิดฟลิกซิพาร์มชนิดไม่รุนแรง ในขั้นตอนแรกเป็นการศึกษาเพื่อหาวิธีการที่เหมาะสม สำหรับวัดระดับยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินในพลาสมา (การศึกษาส่วนที่ 1) โดยใช้เครื่องมือที่มีความ จำเพาะ และความไวสูง คือ high performance liquid chromatography with electrochemical detection (HPLC-ED) สามารถวัดระดับยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินได้ต่ำสุด 3 นก. ต่อ มล. พลาสมา ผลการประเมินวิธีการนี้ในเบื้องต้นโดยวิเคราะห์ระดับความเข้มข้นยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินใน พลาสมาของอาสาสมัครชายไทยภายหลังการบริหารยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินโดยการกิน พบว่าวิธี ที่พัฒนาขึ้นนี้เป็นวิธีที่สะดวกและรวดเร็วและเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ของยานี้ได้ต่อไป

การศึกษานเภสัชจลนศาสตร์ของยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินชนิดกินในอาสาสมัครชายไทย ภายหลังกินยา 300 มก. (การศึกษาส่วนที่ 2) พบว่ายาถูกดูดซึมยาจากทางเดินอาหารได้ดีและค่อนข้างรวดเร็ว แต่ก็ถูกกำจัดจากร่างกายอย่างรวดเร็วเช่นกัน โดยภายใน 10 - 12 ชั่วโมงหลังการบริหารยาจะ ไม่สามารถตรวจพบยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินในพลาสมาอาสาสมัครได้ (ต่ำกว่า 3 นก./มล.) พบว่า profiles การฆ่าเชื้อมาลาเรียฟลิกซิพาร์มในหลอดทดลอง (ex vivo blood schizontocidal activity) ของซีรัมที่เก็บจากอาสาสมัครภายหลังบริหารยาสอดคล้องกับระดับความเข้มข้นของยาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินในพลาสมา (plasma concentration-time profile)

จากการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกันของยา (pharmacokinetic, pharmacodynamic drug interactions; การศึกษาส่วนที่ 3) ไม่พบว่ายามเฟโฟลควินมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาไดฮัยโดร อาร์ติมิซินิน (ขนาด 300 และ 750 มก.) แต่พบว่ายาไดฮัยโดรอาร์ติมิซินินเมื่อให้ร่วมกับยามเฟโฟลควินมีผลทำให้การดูดซึมยามเฟโฟลควินเร็วขึ้น ส่วนในแง่เภสัชฤทธิ์วิทยาพบว่าเมื่อให้ยาไดฮัยโดร