

**STUDY ON GENDER-SPECIFIC DISTRIBUTION OF
MEFLOQUINE IN BLOOD COMPONENTS**



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2009**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSIT

การศึกษาผลของเพศต่อการกระจายตัวของยาเมฟโฟควินในส่วนประกอบของเลือด
STUDY ON GENDER-SPECIFIC DISTRIBUTION OF MEFLOQUINE IN BLOOD COMPONENTS

นงลักษณ์ สีธร 4636340 PYBS/M

วท.ม. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: สุภาภรณ์ พงศกร วท.ม. (เภสัชวิทยา), WALTER H. WERNSDORFER M.D., เกศรา ณ บางช้าง Ph.D. (Pharmacology), อโนชา อุทัยพัฒน์ วท.ม. (เภสัชวิทยา)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือตรวจสอบผลของเพศต่อการกระจายตัวของยาเมฟโฟควินในส่วนประกอบของเลือด (เซลล์เม็ดเลือดแดง, เซลล์เม็ดเลือดขาว, เกร็ดเลือด, เลือดทั้งส่วน, น้ำเลือด และเซรัม) ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีการติดเชื้อพลาสโมเดียมฟัลซิพารัมชนิดไม่รุนแรง และศึกษาผลของเพศต่อการกระจายตัวของยาเมฟโฟควินในส่วนประกอบของเลือด (เซลล์เม็ดเลือดแดงและน้ำเลือด) ในอาสาสมัครเพศหญิงและเพศชาย โดยทดสอบเพาะเลี้ยงเชื้อพลาสโมเดียมฟัลซิพารัมในห้องปฏิบัติการ

ผลการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า การกระจายตัวของยาเมฟโฟควินในน้ำเลือดมีความแตกต่างกันระหว่างเพศหญิงและชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างเพศในการศึกษาในผู้ป่วยมาลาเรียฟัลซิพารัมชนิดไม่รุนแรง ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครสุขภาพสมบูรณ์ชาว Caucasians (ออสเตรีย) ส่วนผลการศึกษาการกระจายตัวของยาเมฟโฟควินในเซลล์เม็ดเลือดแดง, เซลล์เม็ดเลือดขาว, เกร็ดเลือด, เลือดทั้งส่วน, น้ำเลือด และเซรัม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในเพศหญิงและชาย ดังนั้นจึงอาจจะอธิบายได้ว่าปัจจัยของการติดเชื้อมาลาเรียอาจมีผลต่อการกระจายยาเมฟโฟควินในน้ำเลือด กล่าวคือ การจับของยาเมฟโฟควินกับโปรตีนในน้ำเลือดในผู้ป่วยที่เป็นมาลาเรียมีความแตกต่างจากน้ำเลือดของคนปกติที่ไม่ได้เป็นมาลาเรีย ทั้งนี้มีหลักฐานสนับสนุนจากข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาซึ่งพบว่ายาเมฟโฟควินจะสะสมในเม็ดเลือดแดงที่ติดเชื้อมาลาเรียมากกว่าเม็ดเลือดแดงปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยของความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติร่วมด้วย

STUDY ON GENDER-SPECIFIC DISTRIBUTION OF MEFLOQUINE IN BLOOD COMPONENTS

NONGLUK SEETHORN 4636340 PYBS/M

M.Sc. (BIOPHARMACEUTICAL SCIENCES)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: SUPAPORN PONGSAKORN M.Sc.
(PHARMACOLOGY), WALTER H. WERNSDORFER M.D.,
KESARA NA-BANGCHANG Ph.D. (PHARMACOLOGY), ANOCHA UTAIPAT
M.Sc. (PHARMACOLOGY)

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the gender-specific differences in partitioning of mefloquine to various blood and fluid components (RBCs, WBCs, platelets, whole blood, plasma, serum) in Thai patients with acute uncomplicated falciparum malaria through an *in vivo* study and to conduct an *in vitro* study of mefloquine in blood components (RBCs, plasma) obtained from female and male subjects, employing *P. falciparum* culture.

This *in vivo* study showed no significant gender-specific differences in the plasma concentration of mefloquine. The *in vitro* model of *P. falciparum* showed significant gender-specific differences in the plasma concentrations of mefloquine, which can probably be explained by gender-related pharmacokinetic differences and extensive plasma protein binding of mefloquine. A study healthy Caucasians showed significant gender-specific differences using the *in vivo* model. Presumably the contrast between that study and the present study is explained by pharmacokinetic differences between persons of ethnic backgrounds and in patients with malaria, where parasitaemia may affect the distribution of mefloquine. Similarly, other fluid components in the present study showed no significant gender-specific differences in the whole blood and serum concentration of mefloquine in Thai patients with acute uncomplicated falciparum malaria. The same applied to the whole blood (RBCs+plasma) mefloquine concentration observed in the *in vitro* study. In cellular compartments (RBCs, WBCs, platelets), the concentrations of mefloquine were not significantly different between female and male Thai patients with acute uncomplicated *P. falciparum* malaria and the RBCs concentration of mefloquine in the *in vitro* study. Presumably this is explained by extensive plasma protein binding of mefloquine.

In conclusion, no significant differences between the gender-specific distribution of mefloquine in cellular (RBCs, WBCs, platelets) and fluid (whole blood, plasma, serum) blood compartments were observed in the *in vivo* study. Significant gender-specific differences were observed in the plasma concentrations of mefloquine whereas in whole blood and RBCs no significant gender-specific differences were seen in female and male subjects using *P. falciparum* culture *in vitro*. In female and male blood the mefloquine concentrations in the RBCs were significantly higher than those in the plasma, suggesting an intensive uptake by the RBCs. There was evidence of marked selective uptake of mefloquine by *P. falciparum* infected RBCs as compared to non-infected RBCs.

KEY WORDS: BLOOD COMPONENTS / GENDER / MEFLOQUINE

100 pages