

## APPENDIX

## APPENDIX-1

Preparation of standard mefloquine and mefloquine metabolite in blank plasma of standard curve for each day

Stock A= mefloquine 400  $\mu\text{g/ml}$       Stock D= mefloquine metabolite 400  $\mu\text{g/ml}$

Stock B= mefloquine 40  $\mu\text{g/ml}$       Stock E= mefloquine metabolite 40  $\mu\text{g/ml}$

Stock C= mefloquine 4  $\mu\text{g/ml}$       Stock F= mefloquine metabolite 4  $\mu\text{g/ml}$

1000 ng/ml = blank plasma 200  $\mu\text{l}$  + 100  $\mu\text{l}$  of mefloquine 4000 ng/ml + 100  $\mu\text{l}$   
of mefloquine 4000 ng/ml

500 ng/ml = blank plasma 200  $\mu\text{l}$  + 200  $\mu\text{l}$  of mefloquine and metabolite  
1000 ng/ml

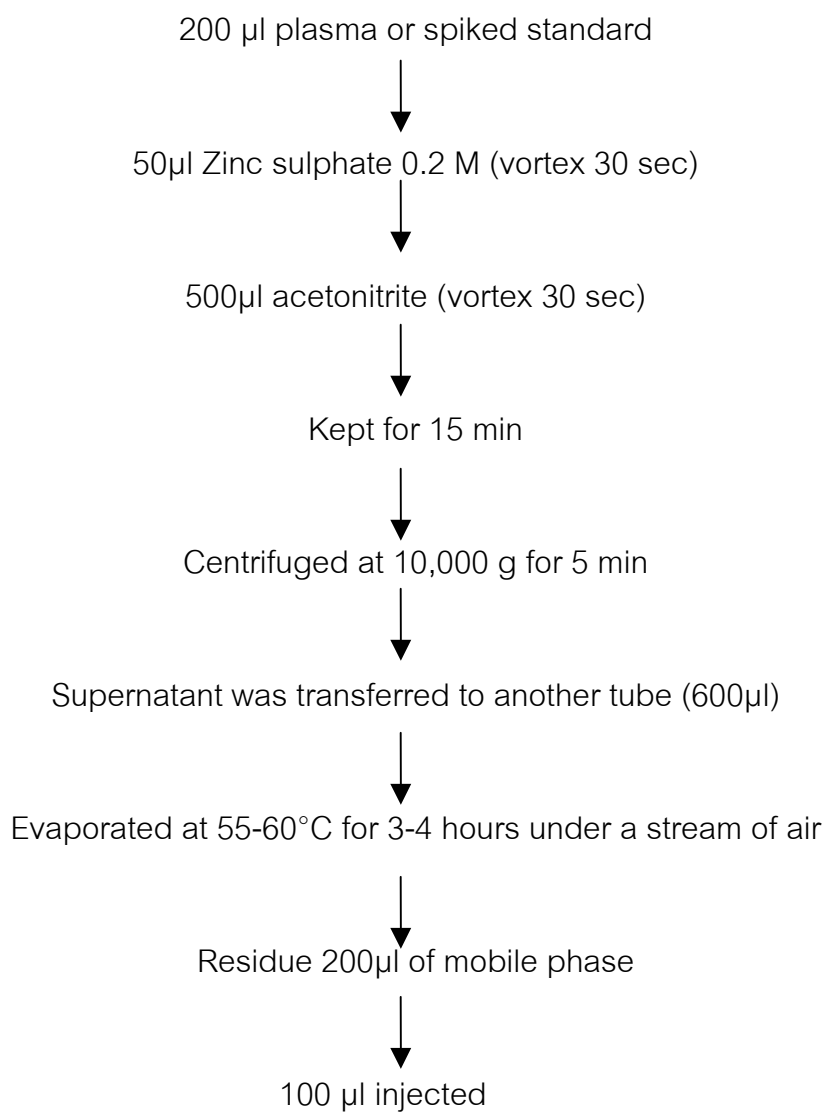
250 ng/ml = blank plasma 200  $\mu\text{l}$  + 200  $\mu\text{l}$  of mefloquine and metabolite  
500 ng/ml

125 ng/ml = blank plasma 200  $\mu\text{l}$  + 200  $\mu\text{l}$  of mefloquine and metabolite  
250 ng/ml

62.5 ng/ml = blank plasma 200  $\mu\text{l}$  + 200  $\mu\text{l}$  of mefloquine and metabolite  
125 ng/ml

## APPENDIX-2

## Protein precipitation method



## APPENDIX-3

Analysis of variance for  $AUC_{0-\alpha}$  of data mefloquine

AUC	Period	Sequence	Subject
120.92	1	1	1
130.38	1	1	2
181.34	1	1	3
201.85	1	1	4
176.53	2	2	5
175.57	2	2	6
178.49	2	2	7
112.16	2	2	8
298.75	2	1	1
301.54	2	1	2
240.38	2	1	3
247.71	2	1	4
359.05	1	2	5
394.22	1	2	6
217.97	1	2	7
228.76	1	2	8

Dependent Variable: AUC

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	65466.163 <sup>a</sup>	3	21822.054	7.462	.004
Intercept	794602.874	1	794602.874	271.702	.000
PERIOD	667.706	1	667.706	.228	.641
SEQUDE	898.201	1	898.201	.307	.590
PERIOD * SEQUDE	63900.256	1	63900.256	21.850	.001
Error	35094.476	12	2924.540		
Total	895163.512	16			
Corrected Total	100560.638	15			

a. R Squared = .651 (Adjusted R Squared = .564)

## APPENDIX-4

Plasma concentrations of mefloquine (ng/ml) at 0-1320 hr in subjects receiving a single oral dose of 500 mg mefloquine alone

Time (hr)	Plasma mefloquine concentration (ng/ml)									
	Subject number (S1-S8)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.D.
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	77.14	75.46	0.00	0.00	0.00	0.00	16.96	64.12
2	102.64	0.00	181.04	196.00	180.64	113.41	113.18	90.83	108.64	78.43
3	208.35	105.47	256.78	376.58	229.94	288.76	277.56	204.80	216.47	98.64
4	216.92	122.91	409.09	287.55	360.38	311.39	407.45	248.73	262.71	84.15
6	379.41	196.97	389.23	291.14	302.79	248.05	435.37	234.26	275.25	88.89
8	331.18	315.31	345.85	258.68	323.02	418.89	455.24	168.18	290.71	54.42
10	385.97	261.17	374.56	256.23	338.76	307.67	345.23	249.71	279.92	75.32
12	285.80	156.06	355.23	268.52	341.37	351.37	396.25	350.04	278.29	51.76
24	362.12	356.09	401.23	318.20	344.89	347.96	385.34	231.68	305.28	62.34
48	453.50	380.50	362.33	375.30	283.13	290.39	277.63	303.17	302.88	37.58
72	338.67	310.75	301.25	288.33	309.18	260.32	243.52	228.87	253.43	47.28
144	296.63	193.10	203.63	153.19	270.18	211.54	205.36	177.38	190.11	42.37
312	120.42	215.02	163.23	144.41	250.06	149.10	167.53	146.99	150.75	27.37
480	105.60	149.60	136.23	197.49	161.89	139.43	124.62	156.08	130.10	65.67
816	0.00	0.00	121.89	169.11	83.92	102.59	112.82	0.00	65.59	44.01
1152	0.00	0.00	71.48	77.38	0.00	76.49	98.63	0.00	36.00	22.10
1320	0	0.00	0.00	0.00	0.00	62.50	0.00	0.00	6.94	20.67

#### APPENDIX-5

Plasma concentrations of mefloquine (ng/ml) at 0-1320 hr in subjects receiving a single oral dose of 500 mg mefloquine and 400 mg ketoconazole

Time (hr)	Plasma concentration of mefloquine metabolite (ng/ml)									
	Subject Number (S1-S8)									
	1 <sub>1</sub>	2 <sub>2</sub>	3 <sub>3</sub>	4 <sub>4</sub>	5 <sub>5</sub>	6 <sub>6</sub>	7 <sub>7</sub>	8 <sub>8</sub>	Mean Mean	S.D. S.D.
0 <sub>0</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1 <sub>1</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2 <sub>2</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3 <sub>3</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4 <sub>4</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6 <sub>6</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8 <sub>8</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10 <sub>10</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
12 <sub>12</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
24 <sub>24</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
48 <sub>48</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
72 <sub>72</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
144 <sub>144</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
312 <sub>312</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
480 <sub>480</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
816 <sub>816</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1152 <sub>1152</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1320 <sub>1320</sub>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

## APPENDIX-6

Plasma concentrations of mefloquine metabolite (ng/ml) at 0-1320 hr in subjects receiving a single oral dose of 500 mg mefloquine alone

**APPENDIX-7**

Plasma concentrations of mefloquine metabolite (ng/ml) at 0-1320 hr in subjects receiving a single oral dose of 500 mg mefloquine and ketoconazole 400 mg

Time (hr)	Plasma mefloquine metabolite concentration (ng/ml)									
	Subject number (S1-S8)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Mean	S.D.
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	77.41	8.60	25.60
3	0.00	63.32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	153.48	24.09	52.08
4	0.00	69.84	62.50	0.00	0.00	0.00	113.18	170.39	46.21	60.24
6	76.14	82.48	51.45	72.10	128.82	0.00	251.45	195.15	95.29	76.28
8	108.93	101.63	159.10	215.54	125.47	108.96	304.65	126.19	138.94	66.26
10	101.39	129.65	289.56	243.36	141.58	107.46	388.81	239.49	182.37	96.18
12	177.79	149.59	185.85	299.11	185.77	121.65	241.16	370.41	192.37	77.86
24	228.65	262.72	225.68	380.35	223.58	215.51	257.24	267.15	228.99	50.87
48	351.03	240.36	354.32	481.18	268.23	261.13	337.42	440.92	303.84	81.40
72	382.11	434.75	451.28	368.07	321.47	302.77	434.32	347.95	338.08	53.83
144	450.41	372.00	419.48	398.93	434.78	349.44	302.03	455.16	353.58	52.21
312	366.95	410.51	324.43	299.95	525.10	293.67	354.01	519.23	343.76	86.92
480	357.43	345.86	272.13	252.60	358.54	279.10	281.48	355.04	278.02	43.92
816	225.47	312.68	261.08	202.51	212.91	262.50	110.00	284.94	208.01	58.97
1152	190.99	180.08	101.04	189.11	194.90	180.00	96.00	118.02	138.90	40.80
1320	165.21	171.98	72.50	110.00	105.06	160.00	0.00	85.75	96.72	54.35



## APPENDIX-8

## ใบอนุญาต

1. ชื่อโครงการ : ผลของยาคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมเฟลควินขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ

## 2. ข้าพเจ้า นาย.....อายุ.....ปี

ยินยอมเป็นอาสาสมัครในโครงการศึกษาเรื่อง “ผลของยาคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควินขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติ”

## 3. วัตถุประสงค์ของการศึกษา

- 1) เพื่อศึกษาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาคีโตโคนาโซลและเมโฟลควินในอาสาสมัครสุขภาพปกติเพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยโรคมาเลเรียที่รักษาด้วยยาเมโฟลควินซึ่งจะนำไปสู่การป้องกันและรักษาโรคมาลาเรียให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น
- 2) ศึกษาผลกระทบจากการรับประทานยาคีโตโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควินในขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติเพื่อใช้เป็นข้อมูลในการปรับขนาดของยาเมโฟลควินที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียซึ่งจะนำไปสู่การรักษาโรคที่มีประสิทธิภาพ
- 3) เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควินขนาดรับประทานครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพปกติกับค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโฟลควินขนาดรับประทานครั้งเดียวเมื่อให้ร่วมกับยาคีโตโคนาโซล

## 4. วิธีการศึกษา

- 4.1 อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการต้องเป็นผู้ที่มีสุขภาพสมบูรณ์แข็งแรง
- 4.2 ใช้อาสาสมัครเพศชายอายุระหว่าง 20-40 ปี
- 4.3 อาสาสมัครทุกคนต้องไม่ได้รับยาชนิดอื่น ๆ มาก่อนที่จะเริ่มทำการทดลองเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน
- 4.4 ก่อนเริ่มทำการทดลอง อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการเจาะเลือดตรวจความปกติหรือผิดปกติของเม็ดเลือดและค่าชีวเคมีของเลือดที่เซ็นทรัลแลป
- 4.5 ให้อาสาสมัครงดอาหารมาก่อนอย่างน้อย 8 ชั่วโมง ก่อนเริ่มทำการทดลองในการทดลองจะแบ่งออกเป็น 2 ตอนคือ

### ตอนที่ 1 อาสาสมัครรับประทานยาเมโฟลควินในขนาดรับประทานครั้งเดียว

อาสาสมัครทุกคนจะต้องรับประทานยาเมโฟลควินขนาด 500 มก. ครั้งเดียวโดยรับประทานพร้อมกับน้ำดื่ม 200 มล. ทำการเจาะเลือด (5 มล.) จากหลอดเลือดดำบริเวณข้อ



## แบบบันทึกประวัติและการตรวจร่างกายของอาสาสมัครไทย

เลขที่.....

วันที่.....

### 1. ประวัติส่วนตัว

ชื่อ (นาย,นางสาว,นาง).....

อายุ.....ปี.....เดือน, เพศ.....

อาชีพ.....ที่อยู่.....

ชื่อผู้บันทึก.....วันที่.....

แพทย์ผู้ตรวจร่างกาย.....

### 2. ประวัติการเจ็บป่วย

#### 2.1 ประวัติการเจ็บป่วยในปัจจุบัน

(1).....

(2).....

(3).....

#### 2.2 ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

(1) เคยเจ็บป่วยเป็นอะไรมาก่อน ? เมื่อไหร่? รักษาที่ไหน? หมอบอกว่าเป็นโรคอะไร?

.....

(2) ประวัติการผ่าตัด

.....

(3) เคยเป็นโรคภูมิแพ้(เช่นหืด,หวัดแพ้อากาศ,ลมพิษ,ผื่นคัน

.....

(4) เคยแพ้ยาบ้างไหม? ระบุชื่อยาและอาการของการแพ้ยาเป็นอย่างไร?

.....

(5) เคยมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง.....

.....

3. ประวัติการเจ็บป่วยในครอบครัว

3.1 ประวัติโรคทางพันธุกรรม

( ) (1) โรคภูมิแพ้ (หืด, ลมพิษ, หวัดเรื้อรัง, ไซนัสอักเสบ)

( ) (2) โรคเบาหวาน

( ) (3) โรคลมบ้าหมู

( ) (4) โรคเลือด (ธาลัสซีเมีย, ฮีโมฟีเลีย, ขาดเอนไซม์ G6PD)

3.2 โรคติดเชื้อ เช่น วัณโรค, หัด, ไข้เลือดออก

4. ประวัติและอุปนิสัยส่วนตัว

( ) (1) ดื่มเหล้า วันละ.....เป๊ก, แบน, ขวด/วัน

( ) (2) บุหรี่ วันละ.....มวน, ซอง/วัน

( ) (3) อาหารดิบ ระบุถ้ามี.....

( ) (4) ยา ระบุชื่อยาถ้ามี.....

5. การตรวจร่างกาย

Age.....(yr) Sex.....

Height.....(cm) Body weight.....kgs

GA :.....

Vital sign : BT.....C,.....PR...../min

RR...../min,.....BP.....mm.Hg.

Skin :.....

Heart :.....

.....

Lung :.....

.....

Abdomen:.....

.....

.....

.....  
 Extremities:.....  
 .....

Neuroexamination :

Condition : ( ) poor

( ) fair

( ) good

Eyes : pupil diameter.....

Movement.....

RTL.....

Other.....

Reflex: .....

Muscle Power:.....

สรุปผลตรวจร่างกาย

( ) อยู่ในเกณฑ์ปกติ

( ) ผิดปกติ

#### 6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

6.1 CBC ผล.....

6.2 FBS ผล.....

6.3 Renal function test (BUN, Creatinine) ผล.....

6.4 Liver function test (SGPT, SGOT, ALP, Direct/indirect bilirubin,  
 Albumin/globulin) ผล.....

#### 7. สรุปผลของการตรวจร่างกายแลพทางห้องปฏิบัติการ

( ) อยู่ในเกณฑ์ปกติ

( ) ผิดปกติ ระบุ (1).....

(2).....