



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ ผลของระดับไขมันในซีรัมต่อการออกฤทธิ์ของยา lumefantrine
Effect of serum lipid concentration on the efficacy of lumefantrine
against falciparum malaria: *in vitro*

โดย ดร. เกศินี โชติวานิช และคณะ

28 เมษายน 2553

สัญญาเลขที่ DIG5180016

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ ผลของระดับไขมันในซีรัมต่อการออกฤทธิ์ของยา lumefantrine
Effect of serum lipid concentration on the efficacy of lumefantrine
against falciparum malaria: *in vitro*

คณะผู้วิจัย

สังกัด

- | | |
|----------------------------|--------------------------------------|
| 1. ดร. เกศินี โชติวานิช | คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 2. พญ. วิรงค์รือง เจียรกุล | คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |
| 3. ศ. ศศิธร ผู้กฤตยาคามี | คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล |

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

บทคัดย่อ

ยา lumefantrine (benflumetol) เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียชนิด ฟัลซิพารัม ในพื้นที่ที่มีการดื้อยาหลายชนิด การศึกษาในประเทศไทยพบว่า การใช้ยาร่วมกันระหว่าง artemether และ lumefantrine ให้ผลการรักษาดีในพื้นที่ที่เชื้อมาลาเรียดื้อยาหลายชนิด แต่เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยา artemether กับ mefloquine แล้วพบว่า เปอร์เซ็นต์ในการรักษา ให้หายขาดด้วยยา artemether กับ mefloquine นั้นสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากคุณสมบัติของยา lumefantrine ขอบจับกับไขมันในเลือด ทำให้ระดับ free drug ลดลง ประสิทธิภาพของยาก็ลดลง ในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดนี้ อย่างชัดเจน

จากการศึกษาครั้งนี้ คณะผู้วิจัยพบว่า ระดับของยาที่กำจัดเชื้อมาลาเรียชนิด ฟัลซิพารัมได้ 50 เปอร์เซ็นต์ (ค่า inhibition concentration (IC_{50}) ของยา lumefantrine ในการกำจัดเชื้อฟัลซิพารัมมาลาเรียมีค่าเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เท่ากับ 191 (± 53) นาโนกรัมเปอร์มิลลิตร เมื่อมีระดับไขมันในเลือดต่างกัน ระดับของไขมันมีผลต่อค่า IC_{50} ทำให้ค่า IC_{50} เพิ่มขึ้นกว่า 2 เท่า โดยมีค่าเฉลี่ย ($\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เท่ากับ 465 (± 34) นาโนกรัมเปอร์มิลลิตร ผลจากการศึกษานี้เป็นประโยชน์ในการพัฒนาปรับปรุงการใช้ยาให้ มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการเพิ่มขนาดของยาในการรักษาอาจจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพ ของยาได้มากยิ่งขึ้น

คำหลัก มาลาเรีย ยารักษามาลาเรีย เชื้อฟัลซิพารัม

Abstract

Lumefantrine is a relatively recent antimalarial drug with high efficacy. This drug is highly lipophilic or drug prefers to bind to lipid (i.e. triglyceride-rich plasma lipoproteins) that will decrease the fraction of active free drug in the blood. This study aims to test the efficacy of lumefantrine *in vitro* culture of *P. falciparum* containing 10% serum with different concentration of triglyceride. Serum was obtained from healthy volunteers under fasting conditions and at various times after ingestion of a fatty meal. With a 2 fold increase in plasma triglyceride level (from 106 mg/dL to 377 mg/dL), there was a statistically significant 2-fold increase in the IC₅₀ for lumefantrine (191 ng/mL to 465 ng/mL). Chloroquine diphosphate, a hydrophilic drug was used as a control and IC₅₀ was independent to the triglyceride concentration. This result suggests that altered triglyceride-rich plasma lipoproteins profiles influence the efficacy of lipophilic antimalarial drugs and should be considered when interpreting the pharmacodynamic profile.

KEYWORDS : *P. falciparum*, malaria, antimalarial drugs

สัญญาเลขที่ DIG5180016

ชื่อ ดร. เกศินี โชติวานิช

ภาควิชา อายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

1. ชื่อโครงการ

ภาษาไทย : ผลของระดับไขมันในซีรัมต่อการออกฤทธิ์ของยา lumefantrine

ภาษาอังกฤษ : Effect of serum lipid concentration on the efficacy of lumefantrine against *falciparum malaria*: *in vitro*

2. หัวหน้าโครงการ

ดร. เกศินี โชติวานิช

ภาควิชา อายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

ที่อยู่ 420/6 ถ.ราชวิถี เขตพญาไท กทม. 10400

โทรศัพท์ 66 2 354 9100-9 ต่อ 1427

โทรสาร 662 354 9169

e-mail : tmkct@mahidol.ac.th, nok@tropmedres.ac

3. สาขาวิชาที่ทำการวิจัย ยารักษาโรคมาลาเรีย

5. ระยะเวลาการดำเนินงานรวม 1 ปี

เนื้อหางานวิจัย

บทนำ

โรคมาลาเรียยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยอยู่จนถึงปัจจุบันนี้ เนื่องจากมีผู้ติดเชื้อมาลาเรียประมาณ 46 ต่อประชากร 100,000 คน ต่อปี (1) โดยเฉพาะอย่างยิ่งแถบชายแดนไทย-พม่า, จังหวัดตาก, กาญจนบุรี หรือ ชายแดนไทย-กัมพูชา, จังหวัดจันทบุรี, ตราด และในจำนวนผู้ที่ติดเชื้อนั้น จะมีผู้เสียชีวิตซึ่งส่วนมาก เป็นเด็ก, หญิงมีครรภ์ จากการที่มีภาวะแทรกซ้อน และเกิดเป็นมาลาเรียขึ้นสมอง การติดเชื้อมาลาเรียที่พบบ่อยที่สุดคือ เชื้อมาลาเรียชนิด พัลซิพารัม รองลงมาคือ ชนิดไวแวกซ์ ปัญหาการดื้อยาของมาลาเรียเป็นสาเหตุหนึ่ง ที่ทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อมาลาเรียให้หมดไปได้และทำให้หลายๆฝ่ายที่เกี่ยวข้อง พยายามคิดค้น ยาชนิดใหม่ๆ เพื่อมีการนำมาใช้ในพื้นที่ที่มีการดื้อยาหลายๆชนิดที่เคยใช้มาก่อน

สำหรับประเทศไทยได้มีการรายงาน เชื้อพัลซิพารัมมาลาเรียดื้อต่อยา chloroquine เป็นครั้งแรกในปี 1957 และดื้อต่อยา fansidar ในปี 1973 ในปี 1985 ได้เริ่มมีการใช้ยา 3 ชนิด ร่วมกันในการรักษามาลาเรีย คือ mefloquine, sulfadoxine และ pyrimethamine (fansimef®) มาจนกระทั่งในปี 1990 ได้มีการรายงานว่ายามีประสิทธิภาพการรักษาลดลง และเชื้อมาลาเรียเริ่มมีการดื้อต่อยา mefloquine ในบางพื้นที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพื้นที่เขตชายแดนไทย-พม่า ต่อมาในปี 1993 เริ่มรักษาโดยใช้ยาตัวใหม่คือ qinghaosu ร่วมกับยา mefloquineซึ่งมีรายงานอย่างชัดเจนว่า มีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อลดลงได้อย่างรวดเร็วกว่ายาอื่นและ ให้การรักษาได้หายขาดถึง 100% (2,3,4) แต่ยังคงมีปัญหาในการใช้ยา ในพื้นที่ที่มีการดื้อยา mefloquine อยู่

ยา lumefantrine (benflumetol) เป็นยาตัวหนึ่งที่ถูกคิดขึ้น มาเพื่อใช้ในการรักษาโรคมาลาเรียชนิดพัลซิพารัมในพื้นที่ที่มี การดื้อยาหลายๆชนิด เช่น เขตชายแดนไทย-พม่า เป็นต้น ผลการศึกษาในเบื้องต้นพบว่ายาชนิดนี้ให้ผลการรักษาดี เมื่อนำมาใช้ร่วมกับกลุ่มยา qinghaosu (5,6) ซึ่งรายงานจากแหล่งต่างๆ (7,8,9,10) รวมทั้งในบริเวณเขตชายแดนไทย-พม่า (11,12) ผลปรากฏว่าให้การรักษาดีเท่ากับการรักษาด้วยยากกลุ่ม qinghaosu ควบคู่กับ mefloquine แต่ในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาชนิดนี้ อย่างชัดเจน และ ด้วยเหตุนี้ คณะผู้วิจัยจึงได้ คิดโครงการนี้ขึ้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่จะเป็นประโยชน์ในการพัฒนาปรับปรุงการใช้ยาให้มีประสิทธิภาพ มากยิ่งขึ้น

หลังจากปี 1993 เป็นต้นมาได้มีการนำยา qinghaosu มาใช้ในการรักษาโรคมาลาเรีย ยา qinghaosu มีฤทธิ์ในการกำจัดมาลาเรียทั้งระยะตัวอ่อนและตัวแก่ในกระแสโลหิต อย่างรวดเร็ว (3,4) แต่การใช้ยา qinghaosu เพียงอย่างเดียวจะทำให้เชื้อมีโอกาสเจริญเติบโตขึ้น มาใหม่ (recrudescence) เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของยาสั้นมาก(2,3,4) ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้

ยารักษามาลาเรีย ตัวอื่น ร่วมกับยา qinghaosu เช่น ยา mefloquine เป็นต้น เพื่อให้การรักษาหายขาด 100% ต่อมาพบว่าเชื้อมาลาเรียมีการดื้อยา mefloquine เพิ่มมากขึ้นจึงมีการพัฒนาหายาตัวใหม่ขึ้นมา นักวิจัยชาวปักกิ่งได้สังเคราะห์ยาตัวใหม่ขึ้นมา มีชื่อว่า lumefantrine หรือ benflumetol มีโครงสร้างเป็น dichrolobenzolidene สามารถออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ มาลาเรีย ระยะตัวแก่ได้ดี ยา lumefantrine ไม่สามารถละลายในน้ำหรือน้ำมัน แต่ละลายได้ดี ในกรดไขมันไม่อิ่มตัว เช่น กรดไขมัน oleic หรือ linoleic เป็นต้น (5)

ยา lumefantrine มี onset of action ช้ากว่า quinine แต่มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า ทั้งนี้เพื่อเพิ่ม ประสิทธิภาพในการรักษาจึงได้มีการนำยา lumefantrine มาใช้ร่วมกับยา artemether ในรูปแบบพรีพาร์เมต และเริ่มศึกษากันอย่างกว้างขวาง การศึกษาในประเทศจีน(9) และแอฟริกา(8) พบว่าการใช้ยา artemether ร่วมกับ benflumetol (CGP 56697) มีฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อ พัลซิพารัมมาลาเรียอย่าง รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพ การศึกษา ในประเทศไทยพบว่า (11) พบว่าการใช้ยาร่วมกันระหว่าง artemether และlumefantrine ให้ผลการรักษาดีในพื้นที่ที่เชื้อมาลาเรียดื้อยาหลายชนิด แต่เมื่อ เปรียบเทียบการใช้ยา artemether กับ mefloquine แล้วพบว่า %ในการรักษา ให้หายขาดด้วยยา artemether กับ mefloquine นั้นสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากคุณสมบัติของยา lumefantrine ขอบจับกับไขมันในเลือด ทำให้ระดับ free drug ลดลง ประสิทธิภาพของยาก็ลดลง (13)

คณะผู้วิจัยมีความสนใจในการเปลี่ยนแปลง ของค่า IC_{50} ของยา lumefantrine ในการกำจัดเชื้อพัลซิพารัมมาลาเรีย เมื่อมีระดับไขมันในเลือดต่างกัน ถ้าระดับของ ไขมัน มีผลต่อค่า IC_{50} การเพิ่มขนาดของยาในการรักษาอาจจะช่วย เพิ่มประสิทธิภาพของยา ได้มากขึ้น

วัตถุประสงค์

- 1 เพื่อศึกษาระดับความเข้มข้นของยา lumefantrine (IC_{50}) ที่มีผลต่อเชื้อพัลซิพารัมมาลาเรีย ในประเทศไทย
- 2.เพื่อศึกษาถึงผลของระดับไขมันในซีรัมของคนต่อการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อพัลซิพารัมมาลาเรียของยา lumefantrine ในหลอดทดลอง

วิธีทดลอง

แยกซีรัมโดยเลือดเจาะจากเส้นเลือดดำใน clot blood tube จำนวน 100 ml จากคนปกติ ก่อน และ หลังรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง บั่นแยกแล้วเก็บใน sterile tube ที่อุณหภูมิ $-20^{\circ}C$ เตรียมเพลทในการทดลอง ดังต่อไปนี้

1. เพลทกลุ่มควบคุม (เชื้อมาลาเรียพัลซิพารัมในอาหารเลี้ยงเชื้อที่ไม่มียา)

2. เพลททดสอบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มีระดับไขมันต่างกัน

3. เพลททดสอบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียา

4. เพลททดสอบเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัมในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มียาและระดับ

ไขมันต่างกัน ละลายยา lumefantrine เป็น stock solution 1 $\mu\text{g/ml}$ และเตรียมยาระดับความเข้มข้นต่างกัน (2 fold dilution) ในอาหารเลี้ยงเชื้อซึ่งมีไขมันระดับต่างๆ ยาที่เตรียมแล้วจะถูกหยดในหลุม 96 well plate หลุมละ 200 ไมโครลิตร

โครงการวิจัยจะได้รับเลือดจากผู้ป่วยซึ่งถูกพบว่าติดเชื้อมาลาเรียฟัลซิพารัม มากกว่า 1 % ขึ้นไปใน thin blood film จำนวน 5 มิลลิลิตรในหลอดซึ่งมี heparin จำนวน 10 ตัวอย่าง บั่นล้างเลือดแยกพลาสมาออกจนเหลือแต่เม็ดเลือดแดง ส่วนหนึ่ง freeze เก็บไว้ อีกส่วนหนึ่งนำมาใช้ทำการทดลอง นำเลือดที่มีเชื้อมาลาเรียใส่ลงใน 96 well plate ซึ่งมียา lumefantrine ที่เตรียมไว้ระดับความเข้มข้นต่างกันและในระดับไขมันต่างกันจำนวน 2 plates รอจนครบ 24 ชั่วโมง จึงค่อยใส่ ^3H -hypoxanthine ใน plate หนึ่ง เมื่อครบ 48 ชั่วโมง plate ที่มี ^3H -hypoxanthine จะถูกเก็บไว้ที่ -30°C เพื่อรอการเก็บ ตัวอย่าง ไปวิเคราะห์ระดับรังสีไอโซโทป ส่วนอีก plate หนึ่งจะถูกนำมาเตรียม thin blood film เพื่อตรวจดูการเจริญเติบโตของเชื้อ

รวบรวมและวิเคราะห์ผล

ผลที่ได้จากการตรวจดูการเจริญเติบโตของเชื้อฟัลซิพารัมทางกล้องจุลทรรศน์ จะนำมาวิเคราะห์กับ IC_{50} โดยใช้ program computer WinNonlin version 1.1

ผลที่ได้จากการตรวจดูระดับ ^3H -hypoxanthine uptake จะนำมาวิเคราะห์หาระดับ IC_{50} โดยใช้ program computer program computer WinNonlin version 1.1

เปรียบเทียบผลของยาในภาวะที่มีระดับไขมันต่างๆกันวิเคราะห์ผลด้วยวิธีการทางสถิติโดย program 'spss' version 11.0

Materials and methods

20 ml clotted blood from healthy volunteers (N=3) were collected after overnight fast and 2 hours after consuming a lipid rich meal (fat>50g). Serum was inactivated at 56°C and kept at 30°C until use. Drug will be prepared (triplicate) in 96 well plates, 2-fold dilution (range from 1-100 ng/mL) in culture medium supplemented with fasted serum and with rich triglyceride serum. Chloroquine will be used as a control. Aliquot 100 μL of culture medium In each well, then add 100 μL Infected red cells In each well at 1% parasitemia (ring stage), 2% Hct. After 24 hours of incubation, ^3H -hypoxanthine (stock= 1 millicurie/mL)

was added to get a final dilution at 100 microcurie/mL. After 48 hours of Incubation, cells were harvested and analyzed Incorporation of hypoxanthine by Beta-counter machine. Fifty percent Inhibition concentration was determined by Winnonlin software version 1.1.

Results

Serum was obtained from non-immune volunteers under fasting conditions and at various times after ingestion of a fatty meal. The susceptibility of *P. falciparum* Thai isolates (N=10) was investigated. The mean (SD) IC₅₀ was 191 (53) ng/mL. The effects of serum lipid on the efficacy of lumefantrine were determined in Thai- laboratory strain. With a 2 fold increase in plasma triglyceride concentrations (from 106 mg/dL to 377 mg/dL) (Table 1). There was a 2-fold increase in the IC₅₀ for lumefantrine (191 ng/mL to 465 ng/mL, P<0.01) (Table 2). In contrast, the hydrophilic drug chloroquine diphosphate did not show any change in efficacy in relation to triglyceride content of the medium. The results suggest that triglyceride-rich plasma lipoproteins profiles affect the efficacy of lipophilic antimalarial drugs and this should be taken into account when interpreting their pharmacodynamic profiles.

Table 1. Triglyceride level in serum of healthy volunteers

Serum	Triglyceride concentration in pool serum (N=3) (mg/dL)	
	Mean $\pm$ SD	
Fasted	106 $\pm$ 29	
2 hours	200 $\pm$ 15	
4 hours	377 $\pm$ 25	

Table 2. The 50% Inhibition concentration (IC₅₀) (ng/mL) of lumefantrine

Drug	Serum	
	in culture medium	IC ₅₀ (ng/mL) (Mean $\pm$ SD)
Lumefantrine	fasten	191 $\pm$ 53
	2 hours	465 $\pm$ 34*
Chloroquine	fasten	94 $\pm$ 39
	2 hours	94 $\pm$ 14

Data of three replicate measurements of the same sample

* Statistically significant increasing of IC₅₀, P<0.005

Conclusions

Benflumetol combined with artemether had been shown an efficacy in the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria (11). The pharmacokinetics of benflumetol is associated with the level of fat in plasma e.g. triglyceride-rich plasma lipoprotein by decreasing in the free fraction of drug. Therefore the IC₅₀ of drug *in vitro* culture of *P. falciparum* may be affected by the concentration of lipoproteins in culture medium. IC₅₀ of lumefantrine *in vitro* of *P. falciparum* was affected by the concentration of triglyceride in culture medium.

There was a statistically significant 2-fold increase in the IC₅₀ for lumefantrine (191 ng/mL to 465 ng/mL), with a 2 fold increase in plasma triglyceride level (from 106 mg/dL to 377 mg/dL). Chloroquine diphosphate, a hydrophilic drug was used as a control and IC₅₀ was independent to the triglyceride concentration. These results suggest that altered triglyceride-rich plasma lipoproteins profiles influence the efficacy of lipophilic antimalarial drugs and should be considered when interpreting the pharmacodynamic profile.

References

1. WWW. <http://epi.moph.go.th>. (Bureau of Epidemiology, DDC. MPH, Thailand. 2006)
2. Looaresuwan S. Overview of Clinical studies on artemisinin derivatives in Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88(Sup. pl. 1) : 59-511
3. Hien T T, and White NJ. Ginghaosu. Lancet. 1993; 341:603-608
4. White N J. Artemisinin: current status. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994 ; 88, 3-4

5. Olliaro PL, and Trigg PI. Status of antimalarial drugs under development. Bull WHO 1995. 73(5): 565-571.
6. Looareesuwan S, Wilairatana P, Chokejindachai W, Viriyaejakul P, Krudsood S and Singhasivanon P. Research on new antimalarial drugs and the use of drugs in combination at the Bangkok hospital for Tropical Diseases. South East Asian J Trop Med Pub Health 1998; 29(2): 344-354.
7. Basco LK, Bickii J and Ringwald P. *In vitro* activity of lumefantrine (Benflumetol) against clinical isolates of *Plasmodium falciparum* in Yaounde', Cameroon. Antimicrob agent chemo. 1998; 42(9): 2347-2351.
8. Seidlein LV, Bajong K, Jones P, Jaffar S, Pindes M. et al. A randomized controlled trial of artemether (benflumetol), a new antimalarial and pyrimethamine (sulfadoxine) in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in African children. Am. J. Trop Med. Hyg. 1998; 58(5): 638-644.
9. Xiuquina J, Gueng-Yu L, Cheng-gi S, Xing Z, Wei L, Gathmann I and Royce C. Phase II trial in clinical of a new rapidly acting and effective oral antimalarial CGP 56697, for the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria. South East Asian J Trop Med Pub Health; 1997,28(3): 476-481.
10. Seidleus LV, Jafar S, Pinder M, Haywood M, Snounou G, et al. Treatment of African children with uncomplicated falciparum malaria with a new antimalarial drug CGP 56697. J Infect Dis. 1997; 176: 1113-1116.
11. Vagt MV, Brockmann A, Gemperli B, Luxemburger C, Gathmam I, et al. Randomized comparison of treatment of multidrug resistant falciparum malaria. Antimicrob Agent Chem. 1998; 42(1): 135-139.

12. Vugt MV, Wilairatana P, Gemperli B, Gathmam I, Phipum L, et al. Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. Am J. Trop Med. Hyg. 1999; 60(6): 936-942.
13. Bindschedler M, Degen P, Lu ZI, et al. Comparative bioavailability of benflumetol after administration of single oral doses of co-artemeter under fed and fasted conditions to healthy subject. Abstract for XVI th International Congress for Tropical Medicine and Malaria, Nagasaki, Japan. November 17-22, 1996.

สรุปและข้อเสนอแนะ

1. การที่เราทราบระดับของยา lumefantrine (IC_{50}) ที่มีผลต่อเชื้อฟัลซิพาร์มาลาเรียในประเทศไทย ทำให้สามารถติดตามสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อในแต่ละปีได้
2. ผลของระดับไขมันต่อการออกฤทธิ์ของยา lumefantrine มีผลต่อค่า IC_{50} หรือการออกฤทธิ์ของยา ผลการวิจัยดังกล่าวจะเป็นข้อมูลเบื้องต้น เพื่อประกอบการพิจารณาความเป็นไปได้ในการเพิ่มขนาดของยา และบริหารยา ทำให้ยามีประสิทธิภาพมากขึ้น
3. ผลงานวิจัยนี้ชี้นำไปสู่การศึกษาในแง่ต่างๆ และขยายขอบเขตงานวิจัยโดยเพิ่มขนาดตัวอย่างที่นำมาศึกษา และ ศึกษาผลของระดับไขมันต่อการออกฤทธิ์ของยาอื่น เช่น Atovaquone เพื่อเผยแพร่ความรู้ที่ได้จากการวิจัยในระดับนานาชาติ ต่อไป

ประโยชน์ที่ได้รับ (output) จากโครงการ

- 6.1. ทราบระดับของยา lumefantrine (IC_{50}) ที่มีผลต่อเชื้อฟัลซิพาร์มาลาเรียในประเทศไทย และสามารถติดตามสถานการณ์การดื้อยาของเชื้อในแต่ละปีได้
- 6.2. เข้าใจถึงผลของระดับไขมันต่อการออกฤทธิ์ของยา lumefantrine และสามารถเปรียบเทียบระดับ IC_{50} ในหลอดทดลอง กับค่า IC_{50} ในผู้ป่วยมาลาเรียได้ เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการเพิ่มขนาดของยา และบริหารยา ทำให้ยามีประสิทธิภาพมากขึ้น
- 6.3. เผยแพร่ความรู้ที่ได้จากการวิจัยในระดับนานาชาติ ได้แก่
 - ผลงานวิจัยที่ได้จากโครงการนี้ได้รวบรวมและนำเสนอต่อวารสารนานาชาติ เพื่อรับการพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ Antimicrobial and chemotherapy

