

Pharmacokinetics and Tolerability of Intravenous Metadoxine in Healthy Chinese Volunteers: a Randomized, Open-Label, Single- and Multiple-Dose Study

Hengli ZHAO^{1,2}, Ruoming CAO³, Zengjun FANG¹ & Haisheng WANG^{1*}

¹ Institute of Clinical Pharmacology, the Second Hospital of Shandong University, Jinan, China

² Institute of Immunopharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan, China

³ Jinan Municipal Center for Disease Control and Prevention, Jinan, China

SUMMARY. A formulation of intravenous (IV) metadoxine was developed for management of alcohol intoxication and alcoholic liver disease (ALD). This open-label, single- and multiple-dose study was conducted to evaluate the pharmacokinetic properties and tolerability of single and multiple doses of metadoxine injection in 12 healthy Chinese volunteers (6 males and 6 females). In the single-dose phase, subjects were randomized to receive a single dose of metadoxine injection 0.6, 0.9, or 1.2 g administered as a 3 h IV infusion with a 1-week washout between periods. Blood samples were collected at regular intervals from 0 to 12 h and the concentration of pyridoxine were analyzed using a validated LC-MS/MS method. In the multiple-dose phase, subjects received 0.9 g metadoxine once a day for 7 doses. Blood samples were obtained before the 5th, 6th, and 7th administration to determine the C_{min} at steady state; on the 7th intravenous administration, blood samples were also collected for 12 h after drug administration. After IV administration of single dose, the parameters for pyridoxine is followed as: the mean (SD) C_{max} value increased from 2.58 (0.81) to 5.44 (1.36) $\mu\text{g/mL}$, and the mean (SD) AUC_{0-t} value increased from 7.54 (2.55) to 18.60 (5.78) $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ in the range of 0.6-g to 1.2-g dose. The terminal half-life in plasma was ~ 1.0 h. After IV administration of 7 doses of metadoxine 0.9 g once a day, the mean (SD) C_{max} was 3.66 (0.74) $\mu\text{g/mL}$, the AUC_{0-t} was 12.57 (2.81) $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$, the $t_{1/2}$ was 0.82 (0.13) h, the CL was 72.2 (17.0) L/h, and the Vd was 84.4 (17.1) L, which were comparable with those after single dosing. The accumulation index was 1.07 (0.10), and the degree of fluctuation (DF) was 7.41 (0.45). No serious adverse reactions occurred. The pharmacokinetics of metadoxine exhibited dose-related kinetics from the 0.6- to the 1.2-g dose. After multiple doses, the pharmacokinetic parameters of metadoxine were consistent with those after single dose. There was no accumulation in metadoxine exposure in healthy Chinese between multiple doses and single dose. At the doses studied, metadoxine appeared to be well tolerated in these healthy volunteers.

RESUMEN. Se desarrolló una formulación de metadoxina intravenosa (IV) para el tratamiento de la intoxicación por alcohol y la enfermedad hepática alcohólica (ALD). Este estudio abierto, de dosis única y múltiple se realizó para evaluar las propiedades farmacocinéticas y la tolerabilidad de dosis únicas y múltiples de la inyección de metadoxina en 12 voluntarios chinos sanos (6 hombres y 6 mujeres). En la fase de dosis única, los sujetos fueron aleatorizados para recibir una dosis única de metadoxina en inyección de 0.6, 0.9 o 1.2 g administrada como una infusión intravenosa de 3 h con un lavado de 1 semana entre períodos. Se tomaron muestras de sangre a intervalos regulares de 0 a 12 h y la concentración de piridoxina se analizó utilizando un método validado de LC-MS/MS. En la fase de dosis múltiple, los sujetos recibieron 0,9 g de metadoxina una vez al día durante 7 dosis. Se obtuvieron muestras de sangre antes de la quinta, sexta y séptima administración para determinar la C_{min} en estado estacionario; en la séptima administración intravenosa, también se tomaron muestras de sangre durante 12 h después de la administración del fármaco. Después de la administración IV de dosis única, los parámetros para piridoxina fueron los siguientes: el valor medio (SD) C_{max} aumentó de 2.58 (0.81) a 5.44 (1.36) $\mu\text{g/mL}$ y el valor medio (SD) AUC_{0-t} aumentó de 7.54 (2.55) a 18.60 (5.78) $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ en el rango de dosis de 0.6 a 1.2 g. La semivida terminal en el plasma fue $\sim 1,0$ h. Después de la administración IV de 7 dosis de metadoxina 0,9 g una vez al día, la C_{max} media (DE) fue de 3,66 (0,74) $\mu\text{g/mL}$, la AUC_{0-t} fue de 12,57 (2,81) $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$, la $t_{1/2}$ fue de 0,82 (0,13) h, el CL fue 72,2 (17,0) L/h, y el Vd fue 84,4 (17,1) L, comparables con aquellos después de la dosis única. El índice de acumulación fue 1,07 (0,10) y el grado de fluctuación (DF) fue 7,41 (0,45). No se produjeron reacciones adversas graves. La farmacocinética de la metadoxina exhibió una cinética relacionada con la dosis desde la dosis de 0,6 a 1,2 g. Después de dosis múltiples, los parámetros farmacocinéticos de la metadoxina fueron consistentes con los de la dosis única. No hubo acumulación en la exposición a metadoxina entre dosis múltiples y dosis única. En las dosis estudiadas, la metadoxina pareció ser bien tolerada en estos voluntarios sanos.

KEY WORDS: healthy subject, metadoxine, pharmacokinetics, pyridoxine, safety.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 15153169029@163.com