

การศึกษา เปรียบเทียบการ เอื้อประโยชน์ในร่างกายของ

ยา เม็ดพราซิควอน เทลที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



นายสุรพล นธการกิจกุล

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เกษษกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๒๔

ISBN 974-567-097-9

012183

118049394

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY STUDIES
OF PRAZIQUANTEL TABLETS MARKETED IN THAILAND

MR SURAPHOL NATHAKARNKIKOOL

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

(ISBN 974-567-097-9)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

Thesis Title Comparative Bioavailability Studies of Praziquantel
Tablets Marketed in Thailand
By Mr Suraphol Nathakarnkikool
Department Pharmacy
Thesis Advisor Assistant Professor Sming Kaojarern, M.D.
Co-Thesis Advisor Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya
..... Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee :

Pranom Pothiyonont
..... Chairman
(Associate Professor Pranom Pothiyonont, M.Sc. in Pharm)

Duangchit Panomvana
..... Member
(Assistant Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

sming kaojarern
..... Member
(Assistant Professor Sming Kaojarern, M.D.)

Uthai Suvanakoot
..... Member
(Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ด- พาราซิควอนเทล ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย
ชื่อนิสิต	นาย สุรพล นธการกิจกุล
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมิง เก้าเจริญ
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.อุทัย สุวรรณฤกษ์
ภาควิชา	เภสัชกรรม
ปีการศึกษา	๒๕๒๔



บทคัดย่อ

การศึกษาเพื่อประเมิณผล ยาเม็ดพาราซิควอนเทล ขนาด ๖๐๐ มิลลิกรัม ของบริษัท
ต่างๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยจำนวน ๖ บริษัท ผลการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ยาเม็ด
ของทุกบริษัทยกเว้นหนึ่งบริษัท มีเวลาการแตกกระจายตัว เข้ามาตรฐานที่กำหนดใน British
Pharmacopoeia 1980 จากนั้นได้คัดเลือก ยาเม็ดของบริษัท A ที่ผลิตจากต่างประเทศ
และยาเม็ดของบริษัท B, C และ D ที่ผลิตภายในประเทศซึ่งมีคุณสมบัติของการละลายที่แตกต่างกัน
กันมาศึกษาในร่างกาย

การศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดพาราซิควอนเทล
กระทำในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี จำนวน ๔ คน โดยอาศัยแบบแผนการทดลองข้าม
(Crossover design) ระดับยาพาราซิควอนเทลในซีรัมวัดโดยวิธีเฉพาะด้วย ไซเพรสเซอร์-
ลิควิดโครมาโตกราฟี การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ใช้ แบบจำลองชนิด One-
compartment open Model โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ PCNONLIN พบว่ามีความ
แตกต่างมากกว่า ๒๐ เปอร์เซ็นต์ของค่าพารามิเตอร์ในร่างกาย ระหว่างยาเม็ดพาราซิควอนเทล
ที่ผลิตจากต่างประเทศกับยาเม็ดของบริษัทที่ผลิตในประเทศที่มีการละลายต่ำที่สุดซึ่งมีเวลาการ
แตกกระจายตัวไม่เข้ามาตรฐานที่กำหนดของ British Pharmacopoeia 1980 ($p < 0.05$)

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดพาราซิควอนเทลของบริษัท B,C และ D เปรียบเทียบกับยาเม็ดของบริษัท A มีค่าเท่ากับ ๔๑.๒๕, ๔๐.๔๕ และ ๖๔.๘๖ เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลที่ได้จากในหลอดทดลองกับในร่างกาย พบว่า อัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมเข้าร่างกายของยาพาราซิควอนเทลอาจมี ความสัมพันธ์โดยตรงกับ อัตราการละลายของยา ค่ากึ่งชีพของยาพาราซิควอนเทลวัดได้เท่ากับ ๑.๑๕ ชั่วโมง (๐.๔๔-๑.๒๕ ชั่วโมง) เมื่อรับประทานยาเม็ดพาราซิควอนเทล ขนาด ๔๐ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักของร่างกาย(กิโลกรัม) ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในซีรัม และเวลาของยาถึงระดับสูงสุดในซีรัม อยู่ระหว่าง ๑.๐๐๗ ถึง ๑.๖๒๕ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ ๑.๗๒ ถึง ๒.๘๑ ชั่วโมง ตามลำดับ

Thesis Title Comparative Bioavailability Studies of Praziquantel
Tablets Marketed in Thailand

Name Mr Suraphol Nathakarnkikool

Thesis Advisor Assistant Professor Sming Kaojarern, M.D.

Co-Thesis Advisor Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.

Department Pharmacy

Academic Year 1986



ABSTRACT

Six different brands of 600-mg praziquantel tablets marketed in Thailand were evaluated. *In vitro* studies demonstrated that all products, except one met the British Pharmacopoeia 1980 disintegration time specifications. Then, the original brand (Brand A) and the three local brands (Brands B, C, and D) with differences in dissolution characteristics were selected for *in vivo* studies.

The comparative bioavailability of praziquantel tablets were studied in eight Thai healthy volunteers using a crossover design. Serum praziquantel levels were determined by a specifically high-pressure liquid chromatographic method. Individual serum profile was analyzed according to one-compartment open model using the PCNONLIN computer program. More than 20% differences ($p < 0.05$) for *in vivo* parameter values were observed between the original brand and the local brand with slowest dissolution rate which failed to meet the British Pharmacopoeia 1980 disintegration time specifications.

The relative bioavailabilities of praziquantel with respect to Brand A were 91.25%, 80.95%, and 69.86% for Brands B,C,and D, respectively.

Comparison made between the specific *in vitro* and *in vivo* data indicated that the rate and extent of praziquantel absorption may be related to the dissolution rates of the products. The biological half-life of praziquantel was 1.15 hours (0.94-1.25 hours). Following oral administration dose of 40 mg/kg of praziquantel , the mean individual peak serum concentrations and the time required to reach the peak ranged from 1.007 to 1.625 $\mu\text{g/ml}$ and 1.72 to 2.81 hours, respectively.



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my kind advisors, Assist. Prof. Dr. Sming Kaojarern and Assist. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot, for their supervision, guidance and encouragement.

To my supervisory committee and Assoc. Prof. Sumalee Sangtherapitikul, I would like to thank for their valuable comments. My appreciation is also expressed to Dr. Payon Tesavibul, medical manager of Bayer Thai Co, Ltd., and Dr. Chintana Mokkhavasa, Department of Pathology, Ramathibodi Hospital for their valuable information.

Special thank is given to Miss Sunan Rungsrikansong and Miss Sune Ponittharsith for their collaboration and useful advices in HPLC techniques.

Sincere thanks are extended to all pharmaceutical distributors and manufacturers : Atlantic Laboratories Corp., Bayer Thai Co.,Ltd., Berlin Pharmaceutical Industry Ltd., Part., Biolab Co., Ltd., Chankit Trading Ltd., Part. and Pond Chemical Thailand for supplying Praziquantel products to use in this study.

I am greatly indebted to Phayao Hospital, Ramathibodi Hospital, and Chulalongkorn University for granting partly financial support to conduct this project.

Finally, I wish to express my appreciation to all of my parents, my friends, Laboratory assistants and staffs of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

CONTENTS



	Page
ABSTRACT (Thai).....	IV
ABSTRACT (English)	VI
ACKNOWLEDGEMENTS	VIII
CONTENTS	IX
LIST OF TABLES	X
LIST OF FIGURES	XII
LIST OF ABBREVIATIONS	XIV
CHAPTER I INTRODUCTION	1
Background and Rationnale	1
Review of Praziquantel	3
CHAPTER II MATERIALS AND METHODS	10
Materials	10
Methods	11
<i>In Vitro</i> Studies	11
<i>In Vivo</i> Studies	14
CHAPTER III RESULTS AND DISCUSSION	20
<i>In Vitro</i> Studies	20
<i>In Vivo</i> Studies	25
<i>In Vitro-In Vivo</i> Correlations	37
CHAPTER IV CONCLUSION	40
REFERENCES	42
APPENDICES.....	50
VITA	90

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Treatment schedule	16
2	Physical characteristics of six commercial brands of praziquantel tablets in <i>in vitro</i> studies	21
3	Individual serum praziquantel concentrations from 8 subjects following oral administration of 40 mg/kg of four different brand of praziquantel tablets	28
4	Pharmacokinetic parameters for praziquantel form 8 subjects following oral administration of 40 mg/kg of four different brands of praziquantel tablets.....	32
5	Estimated pharmacokinetic parameters (Mean±SEM) for praziquantel from 8 subjects following oral administration of 40 mg/kg of four different brands of praziquantel tablets.....	36
6	<i>In vitro-in vivo</i> correlations	38
7	Test products information	53
8	Typical standard curve data for praziquantel concentration in absolute ethanol estimated using linear regression	55
9	Typical standard curve data for praziquantel concentration in simulated gastric fluid without enzyme (pH 1.2) estimated using linear regression.....	57

Table	Page
10 Typical standard curve data for praziquantel concentrations in simulated intestinal fluid without enzyme (pH 7.5) estimated using linear regression	59
11 Typical standard curve data for praziquantel concentrations in human serum estimated using linear regression...	61
12 Physiological characteristics of the subjects	71
13 Biochemical laboratory results	72
14 Stripping biexponentials from set of the serum praziquantel concentrations in subject no.1 following a single oral dose (40 mg/kg) of Brand C of praziquantel tablets	76

LIST OF FIGURES

Figure		page
1	Structural formula of praziquantel	4
2	Dissolution profile of six commercial brands of praziquantel tablets in simulated gastric fluid without enzyme (pH 1.2)	22
3	Dissolution profile of six commercial brands of praziquantel tablets in simulated intestinal fluid without enzyme (pH 7.5)	23
4	High pressure liquid chromatographic chromatogram of praziquantel(PZQ) and internal standard (IS).....	26
5	Serum praziquantel concentrations (Mean±SEM) from 8 subjects following oral administration of 40 mg/kg of four different brands	29
6	Comparison of mean serum praziquantel concentration-time curves from 8 subjects following oral administration of 40 mg/kg of four different brands of praziquantel tablets.30	
7	Life cycle of <i>Opisthorchis viverrini</i>	52
8	Typical standard curve for praziquantel concentration in absolute ethanol	56
9	Typical standard curve for praziquantel concentration in simulated gastric fluid without enzyme (pH 1.2).....	58

Figure		page
10	Typical standard curve for praziquantel concentration in simulated intestinal fluid without enzyme (pH 7.5)	60
11	Typical standard curve for praziquantel concentration in human serum	62
12	The output of one-way analysis of variance and student't-test using a computerized statistical program ABSTAT	64
13	Diagram of one-compartment open model with first-order absorption, first-order elimination and the lag time	73
14	Graphical technique of calculating estimated pharmacokinetic parameters in the serum praziquantel concentration-time curve by the method of residuals.	75
15	The output of example 1-fitting data to Model 3 (one compartment model - first order input and output) of the PCNONLIN Library	78
16	The output of example 1-fitting data to Model 4 (one compartment model - first order input and output includes a time lag) of the PCNONLIN Library	84

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	= degree Celcius
g	= gram
hr	= hour
kg	= kilogram
L or l	= litre
mg	= milligram
ml	= millilitre
rpm	= revolutions per minute
%	= percent
µg	= microgram
$[AUC]_0^\infty$	= area under the serum concentration-time curve
C_t	= serum concentration at time t
V_d	= apparent volume of distribution
F	= fraction of an extravascular dose of drug absorbed
K_a	= absorption rate constant
K_e	= overall elimination rate constant
t	= half-life
t_0 or T_{lag}	= lag time
Na^+	= sodium ion
Ka^+	= potassium ion
Cl^-	= chloride ion
CO_2	= carbondioxide
A.P.	= alkaline phosphatase
LDH	= lactic dehydrogenase
SGOT	= serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	= serum glutamic pyruvic transaminase
CPK	= creatine phosphokinase
T.P.	= total protein
ALB	= albumin
Ca^{++}	= calcium ion
In. P.	= inorganic phosphate
Glu OX	= glucose oxidase
BUN	= blood urea nitrogen
CREA	= creatinine
U.A.	= uric acid
Trig	= triglycerides