

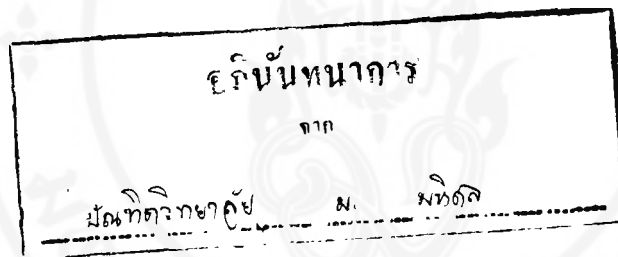


๒๕๓๑

COMPARATIVE INHIBITORY EFFECTS OF MEFLOQUINE AND PRIMAQUINE
ON HEPATIC DRUG-METABOLIZING ENZYMES

THANANDA SUKHUMANAN

๖



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright © 1988 Mahidol University

12234

ชื่อวิทยานิพนธ์ : การเปรียบเทียบผลของยาเมฟลอกวิน (Mefloquine) และ
ไพรมาควิน (Primaquine) ต่อเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง
ยาในตับ

ผู้วิจัย : นางสาว ธนินดา สุขุมาพันธ์

ปริญญา : วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ :

นายอานวย กิราพันธ์, Ph.D.(ประธานกรรมการ)

นางกรองทอง ยุถาวร, Ph.D.(กรรมการ)

นางอรทัย อร่ามพงษ์พันธ์, M.S.(กรรมการ)

วันที่สำเร็จการศึกษา : 22 สิงหาคม 2531

บทคัดย่อ

การศึกษาเปรียบเทียบผลของยารักษามาเลเรียเมฟลอกวิน (Mefloquine) และไพรมาควิน (Primaquine) ต่อเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาในตับของหนู การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยใช้ type I compounds (aminopyrine และ hexobarbital) พบว่า เมฟลอกวินมีผลยับยั้งเฉพาะเอ็นไซม์ aminopyrine N-demethylase ขณะที่ไพรมาควินมีผลยับยั้งทั้ง aminopyrine N-demethylase และ hexobarbital oxidase โดยที่ความเข้มข้น 10^{-4} M ทั้งไพรมาควิน และเมฟลอกวินยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ aminopyrine N-demethylase ได้ใกล้เคียงกัน คือประมาณ 54% แต่ที่ความเข้มข้นต่ำกว่านี้ ไพรมาควินมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ดังกล่าวมากกว่าเมฟลอกวิน ในกรณีของ type II compounds (aniline และ p-chloro-N-

methylaniline) พบว่าเมพลอควินมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ aniline hydroxylase เพียงเล็กน้อย (23% ที่ความเข้มข้น 10^{-4} M) และไม่มีผลต่อเอ็นไซม์ p-chloro-N-methylaniline N-demethylase ในทางตรงข้าม ไพรมาควินมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ aniline hydroxylase อย่างมาก แต่มีผลยับยั้งเอ็นไซม์ p-chloro-N-methylaniline N-demethylase เพียงเล็กน้อย (11% ที่ความเข้มข้น 10^{-4} M) ในกรณีของ reverse type I compound ซึ่งศึกษาโดยใช้ p-nitroanisole ยาทั้งสองมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ p-nitroanisole O-demethylase แม้ว่าเมพลอควินจะมีผลเพียงเล็กน้อย จากการศึกษาจลนศาสตร์ของเอ็นไซม์ พบว่าเมพลอควิน ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ aminopyrine N-demethylase แบบ noncompetitive ในขณะที่ไพรมาควินยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ดังกล่าวแบบ competitive และไพรมาควินมีผลยับยั้งแบบ noncompetitive ต่อเอ็นไซม์ hexobarbital oxidase สำหรับ type II compounds ไพรมาควินมีการยับยั้งแบบ noncompetitive ต่อ aniline hydroxylase และแบบ competitive ต่อ p-chloro-N-methylaniline N-demethylase สำหรับ reverse type I compound การยับยั้งของยาทั้งสองเป็นแบบ noncompetitive

การศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ได้ผลสนับสนุนการศึกษาในหลอดทดลอง โดยพบว่าไพรมาควินขนาด 50 มิลลิกรัมค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าช่องท้องหนู (IP) มีผลเพิ่มระยะเวลาการเป็นอัมพาตจากยา zoxazolamine ขณะที่เมพลอควินขนาดเท่ากันให้ทางปาก (PO) ไม่ทำให้เกิดผลดังกล่าว ผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ไพรมาควินมีผลยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยานัดบุนแรงกว่าเมพลอควิน

Thesis title : COMPARATIVE INHIBITORY EFFECTS OF
MEFLOQUINE AND PRIMAQUINE ON HEPATIC
DRUG-METABOLIZING ENZYMES

Name : Thananda Sukhumanan

Degree : Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee :

Ammuay Thithapandha, Ph.D.

(Major Advisor)

Krongtong Yoovathaworn, Ph.D.

(Co-advisor)

Auratai Aramphongphan, M.S.

(Co-advisor)

Date of graduation : August 22, 1988

ABSTRACT

The effect of mefloquine (MQ) on hepatic drug-metabolizing enzymes in the rat has been compared with that of primaquine (PQ) both in vitro and in vivo. For in vitro studies using type I compounds (aminopyrine and hexobarbital), it was found that MQ inhibited only aminopyrine N-demethylase whereas PQ inhibited both aminopyrine N-demethylase and hexobarbital oxidase. At the concentration of 10^{-4} M these two antimalarials produced comparable per cent inhibition (approximately 54%) on aminopyrine N-demethylase, while at the lower concentration PQ produced greater inhibition than MQ. As for type

II compounds (aniline and p-chloro-N-methylaniline), MQ exerted a very weak inhibitory effect on aniline hydroxylase (23% at 10^{-4} M) but had no effect on p-chloro-N-methylaniline N-demethylase. On the contrary, PQ was found to be quite a potent inhibitor of aniline hydroxylase but to be a very weak inhibitor of p-chloro-N-methylaniline N-demethylase (11% at 10^{-4} M). For a reverse type I compound, p-nitroanisole, both MQ and PQ could inhibit the enzyme p-nitroanisole-O-demethylase, though MQ was a very weak inhibitor. Kinetic studies showed that aminopyrine N-demethylase was inhibited noncompetitively by MQ whereas the inhibition by PQ was competitive. PQ was also found to be a noncompetitive inhibitor of hexobarbital oxidase, while producing a noncompetitive and competitive inhibition on aniline hydroxylase and p-chloro-N-methylaniline N-demethylase, respectively. The kinetic nature of inhibition by both MQ and PQ on the metabolism of the reverse type I compound was noncompetitive.

The results from studies in vivo were consistent with the in vitro findings. PQ (50 mg/kg, IP) was found to prolong zoxazolamine paralysis time while MQ (50mg/kg, PO) had no effect. These findings thus demonstrate that MQ is a much weaker inhibitor of hepatic drug-metabolizing enzymes than PQ.