

PIRANTEL PAMOATO: ESTUDIO EXPERIMENTAL
COMPARATIVO DE SU ACTIVIDAD OXIURICIDA
EN DOS FORMAS DISTINTAS DE ADMINISTRACION

ALONSO MÉNDEZ, M. T.; BERENGUER PUVÍA, F. J.;
GÁLLEGO BERENGUER, J.

Departamento de Parasitología
Facultad de Farmacia
Universidad de Barcelona

(Recibido el 5-4-1983)

SUMMARY

The oxiuricide activity of Pyrantel pamoate has been studied on white mice naturally infected by both *Aspicularis tetraptera* and *Syphacia obvelata*. A single dose of the drug was given per os in two different forms: in suspension (in 50% w/w sugar syrup) and in solution (in propyleneglycol:water 60:40 v/v). The results show that the correlation lines between dose and anthelmintic activity are significantly different, with a different slope for both dosage forms. The drug, at a dose as low as 2,5 $\mu\text{g/g}$, shows to be more active when administered in suspension than in solution; but at a dose as high as 40 $\mu\text{g/g}$, the drug shows to be as active in suspension as in solution. This different action is considered to be a result of the lower absorption of the drug when it is administered in suspension than in solution. The therapeutic index of th's drug shows to be safe enough.

Key Words: Oxiuricide activity, Acute toxicity, Pyrantel pamoate, *Aspicularis tetraptera*, *Syphacia obvelata*.

RESUMEN

Se investiga la actividad oxiuricida de Pirantel pamoato en ratones albinos parasitados por *Aspicularis tetraptera* y *Syphacia obvelata* en in-

festación mixta natural. Se administra el fármaco a dosis única, por vía oral y bajo dos formas distintas: en suspensión (en jarabe de azúcar al 50% p/p) y en solución (en propilenglicol-agua 60:40 v/v). Los resultados obtenidos demuestran que las rectas de correlación dosis-actividad para el producto administrado en suspensión y en solución son significativamente no paralelas y distintas de modo que el producto, a dosis bajas (2,5 µg/g) es más activo en suspensión que en solución, mientras que estas actividades son equiparables para el producto administrado a dosis más elevadas (40 µg/g). Se interpreta esta diferencia de acción en virtud de la menor capacidad de absorción del producto en forma de suspensión que la que presenta en forma solubilizada. El índice terapéutico de esta droga, presenta asimismo un amplio margen de seguridad.

Palabras Clave: Actividad oxiuricida, Toxicidad aguda, Pirantel pamoato, *Aspiculuris tetraptera*, *Syphacia obvelata*.

INTRODUCCION

La búsqueda, desarrollo y estudio experimental y clínico de nuevos fármacos con posible actividad oxiuricida ocupa un lugar destacado en la investigación de antihelmínticos, dada la gran incidencia de las oxiuriasis en la especie humana. Uno de estos compuestos, sintetizado por AUSTIN y col. (1966), y ampliamente utilizado en clínica humana para el tratamiento de la oxiuriasis, es el Pirantel pamoato. GOODMAN y GILMAN (1979) afirman que, hoy en día, es la droga de elección para este tipo de helmintiasis, por su elevada capacidad de acción, escasa toxicidad y prácticamente nulos efectos secundarios.

Sin embargo, el Pirantel pamoato, al igual que otros fármacos de actividad oxiuricida semejante, presenta la característica de ser altamente insoluble en agua, lo que obliga a administrarlo en clínica humana en forma de suspensión o de comprimidos, o bien como simple principio activo adicionado a las dietas en el caso de los tratamientos comúnmente empleados en veterinaria.

En este trabajo nos hemos propuesto estudiar comparativamente la actividad oxiuricida y la toxicidad aguda del Pirantel pamoato administrado en suspensión y bajo una forma solubilizada.

MATERIAL Y METODOS

1. *Hospedador*. R ratones albinos ♂ de la raza Charles River, cepa CD-1, naturalmente infestados por sus oxiuros habituales *Aspiculuris tetraptera* y *Syphacia obvelata*, en infestación mixta.

2. *Actividad oxiuricida*.

2.1. Método experimental: Utilizamos el método descrito por BERENGUER y GALLEGO (1971, 1973a, 1973b). Consiste esencialmente en la administración del fármaco a los ratones (agrupados en lotes de 10 animales cada uno) a distintas dosis, por vía oral (mediante sonda gástrica), trabajando paralelamente en cada experiencia con un lote de ratones no tratados que actúa como lote control. Una vez intubados, los animales se mantienen a dieta de azúcar y agua durante 48 horas, al cabo de las cuales se sacrifican y se lleva a cabo la separación, concentración y recuento de los oxiuros recuperados.

Como criterio de evaluación de resultados, siguiendo a los autores citados, utilizamos el "índice de eliminación", que es el porcentaje de oxiuros eliminados en cada uno de los lotes tratados en relación con los oxiuros albergados por el correspondiente lote control no tratado.

2.2. Criterios y cálculos estadísticos: La variabilidad de resultados obtenida nos obliga a realizar un mínimo de cinco experiencias para cada dosis, en las condiciones establecidas anteriormente, a fin de poder aplicar un criterio de eliminación de resultados aberrantes; el criterio elegido es el propuesto por Chauvenet. Asimismo se han aplicado los criterios estadísticos propugnados por FRAILE (1957, 1963). Los cálculos estadísticos realizados se basan en el capítulo de Estadística aplicada a la Biología que figura en las tablas científicas de DOCUMENTA GEIGY, 6.ª Ed.

3. *Toxicidad aguda*. Para la determinación de la toxicidad aguda de Pirantel pamoato en suspensión y en solución en los vehículos utilizados se aplica el conocido método de Reed Muench.

RESULTADOS

1. Actividad oxiuricida.

1.1. En suspensión: El fármaco se administra a diferentes dosis, en suspensión en jarabe de azúcar al 50% p/p. Los ensayos efectuados con las dosis empleadas, los índices de eliminación hallados para cada una de ellas y el valor medio de estos índices de eliminación parciales con sus límites fiduciaros de error para una probabilidad del 95% ($P = 0,05$), después de haber aplicado el criterio de eliminación de resultados aberrantes, se detallan en el Cuadro n.º 1.

En la Gráfica n.º 1 se presenta la recta de correlación ha-

CUADRO N.º 1

ACTIVIDAD OXIURICIDA DEL PIRANTEL PAMOATO EN SUSPENSION

Cuadro-Resumen de resultados

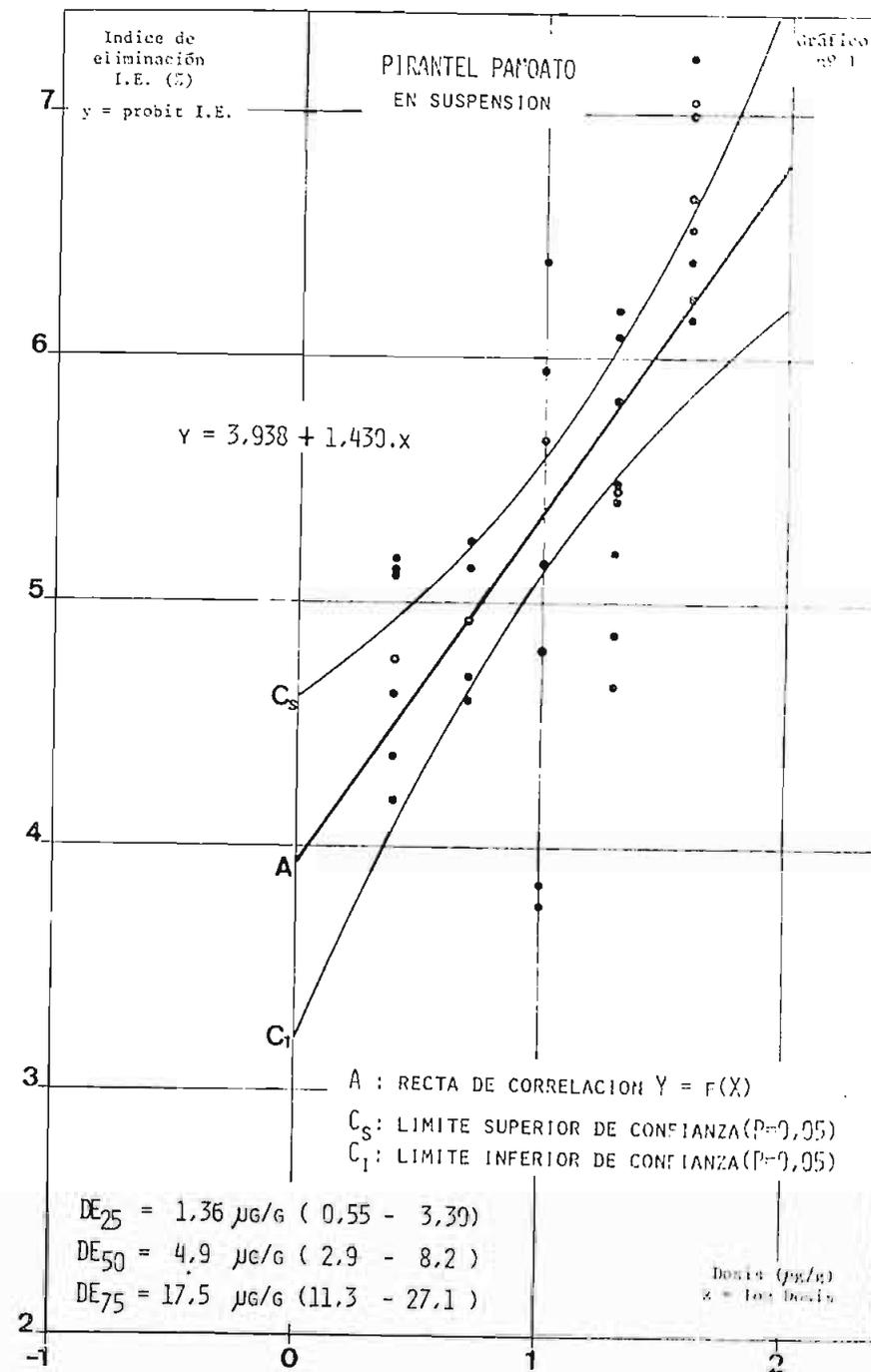
DOSIS Intubada $\mu\text{g/g}$	Número de determinaciones	I.E.% VALOR MEDIO	I.E.% VALOR REAL (Prob. $P = 95\%$)
2,5	6	41,5	$41,5 \pm 16,8$
5	5	46,9	$46,9 \pm 13,5$
10	7	55,7	$55,7 \pm 31,2$
20	9	66,0	$66,0 \pm 13,5$
40	7	93,9	$93,9 \pm 4,1$

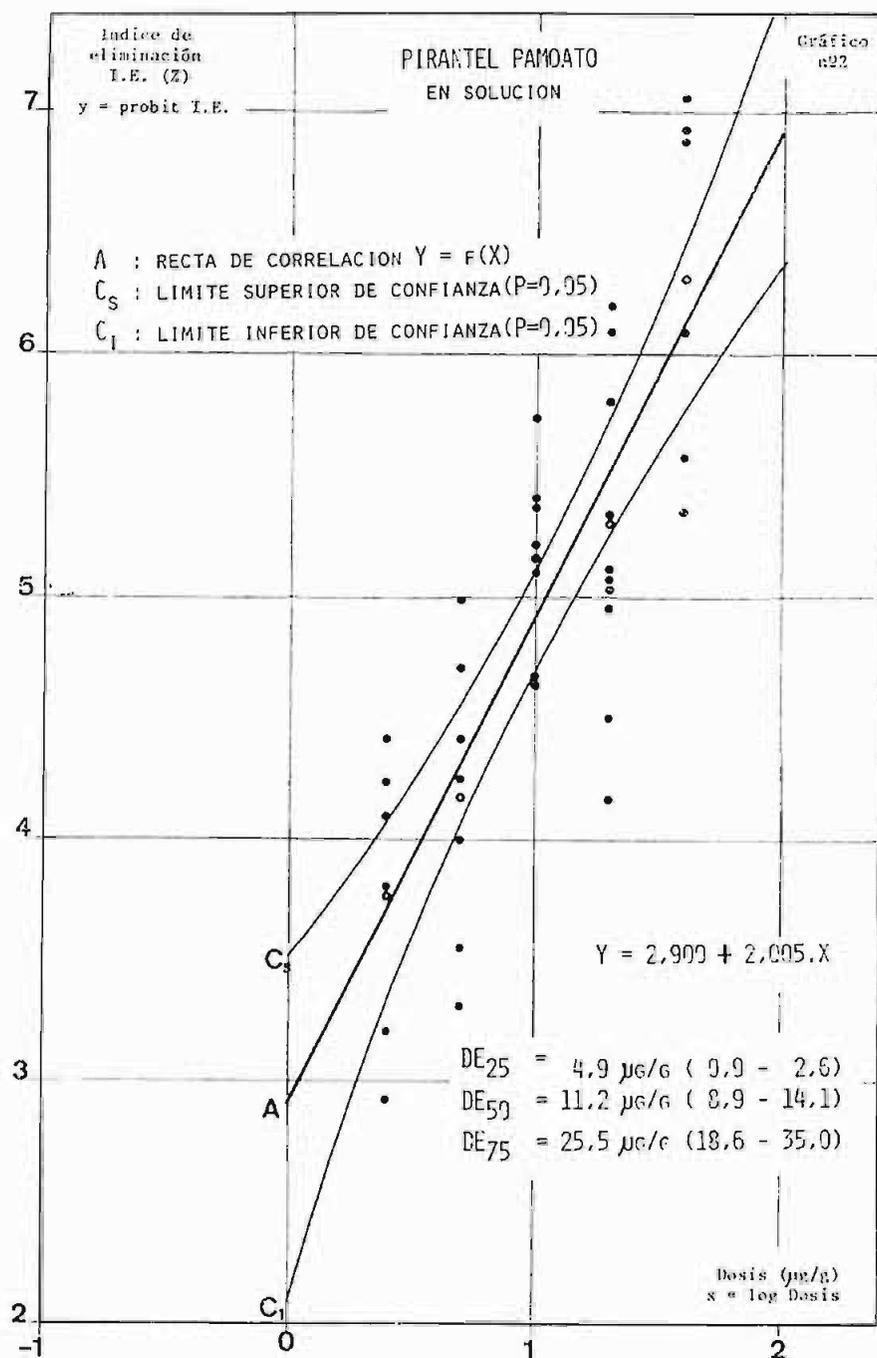
CUADRO N.º 2

ACTIVIDAD OXIURICIDA DEL PIRANTEL PAMOATO EN SOLUCION

Cuadro-Resumen de resultados

DOSIS Intubada $\mu\text{g/g}$	Número de determinaciones	I.E.% VALOR MEDIO	I.E.% VALOR REAL (Prob. $P = 95\%$)
2,5	6	14,3	$14,3 \pm 10,9$
5	8	23,3	$23,3 \pm 12,6$
10	7	56,0	$56,0 \pm 11,0$
20	12	60,3	$60,3 \pm 13,9$
40	6	85,6	$85,6 \pm 15,5$





llada a partir de los resultados experimentales obtenidos y se especifican los valores de las dosis que corresponden al 25, 50 y 75 % de eliminación de oxiuros.

1.2. En solución: Como en el caso anterior se emplea el fármaco a distintas dosis, si bien se administra solubilizado en una mezcla de propilenglicol-agua en la proporción 60/40 v/v. En el Cuadro n.º 2 se aportan los mismos resultados que hemos señalado para la determinación de la actividad oxiuricida de la droga en suspensión. Asimismo en la Gráfica n.º 2 se presenta la recta de correlación dosis-actividad hallada para el producto administrado en solución y se especifican los valores correspondientes al 25, 50 y 75 % de eliminación de oxiuros.

2. Toxicidad aguda.

2.1. En suspensión: El vehículo utilizado para la preparación de las suspensiones es, como en el caso de la determinación de la actividad oxiuricida, el jarabe de azúcar al 50% p/p. Las dosis administradas y los resultados hallados por aplicación del método de Reed Muench, se expresan en el Cuadro n.º 3 adjunto.

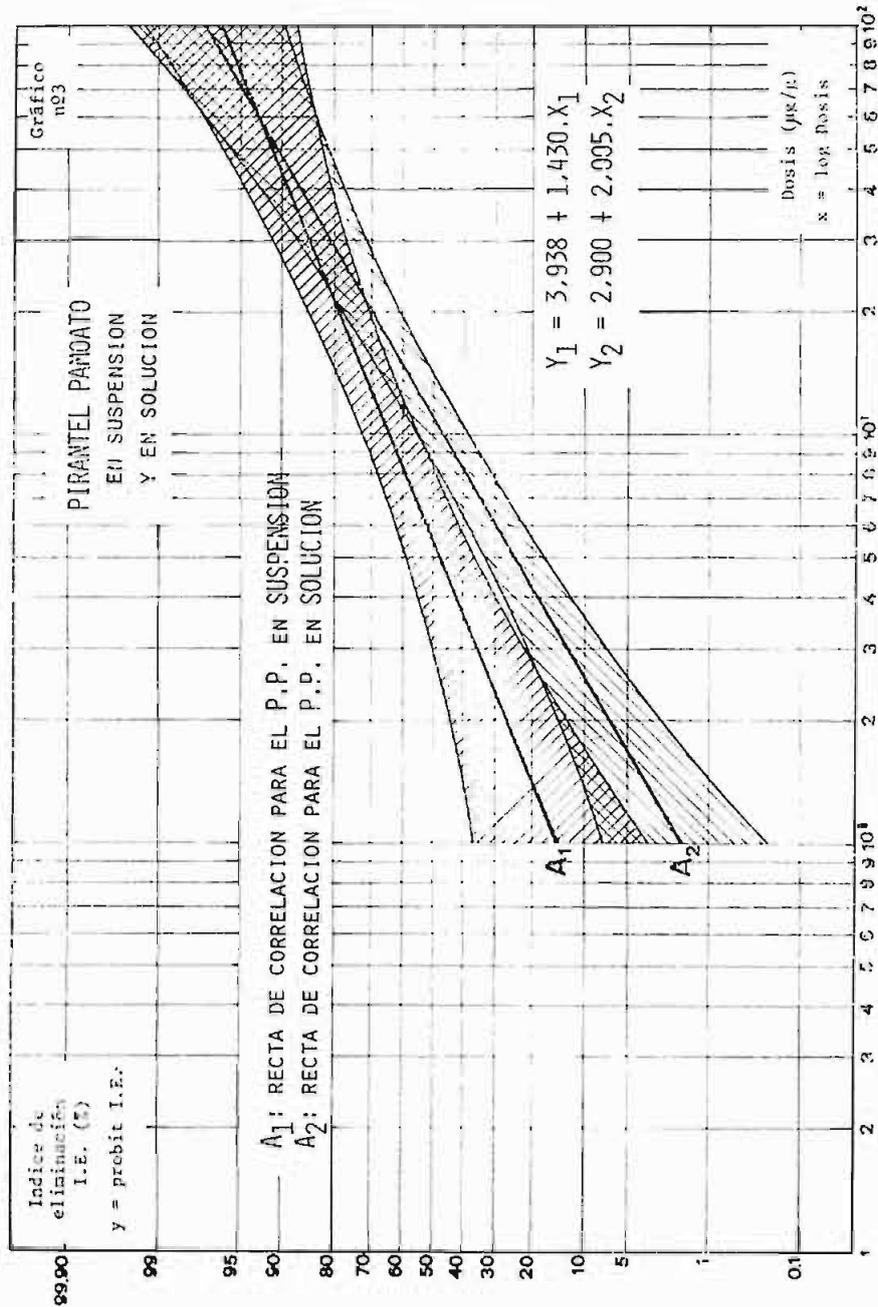
CUADRO N.º 3
PIRANTEL PAMOATO EN SUSPENSION

Resultados obtenidos en el ensayo de la toxicidad aguda

Concentración de la suspensión mg/ml	Dosis intubada µg/g	Valores Reales			Mortalidad %
		Ratones intubados	vivos	muertos	
15	187.5	20	20	0	0
30	375	20	20	0	0
60	750	17	17	0	0
120	1.500	15	15	0	0

A la luz de estos resultados se desprende que no hay posibilidad de determinación de la DL₅₀ del Pirantel pamoato en suspensión, en el ratón y por vía oral, por imposibilidad física de intubar suspensiones de droga de concentración superior a 120 mg/ml. Concluimos por tanto que:

$$DL_{50} \text{ (oral, ratón)} > 1.500 \text{ µg/g}$$



2.2. En solución: El vehículo utilizado ha sido, también como en la determinación de la actividad oxiuricida, una mezcla de propilenglicol-agua en la proporción 60/40 v/v. Hemos intentado solubilizar el fármaco a las mismas concentraciones que para la determinación de la toxicidad aguda del producto en suspensión, pero la gran insolubilidad del Pirantel pamoato y las elevadas concentraciones requeridas imposibilitan esta solubilización, impidiendo por tanto la determinación de la DL_{50} .

DISCUSION

1. Si bien el Pirantel pamoato ha sido profusamente estudiado en ensayos clínicos, tanto en medicina humana como en veterinaria, hemos hallado escasas referencias bibliográficas de ensayos experimentales llevados a cabo "in vivo" sobre pequeños animales de laboratorio. BRODY y ELWARD (1971) estudian el efecto oxiuricida de Pirantel (en forma de tartrato) frente a infestaciones naturales del ratón blanco de laboratorio por *A. tetraoptera* y *S. obvelata*; administran el fármaco ad libitum con el alimento, a una concentración de 1.000 p.p.m. y encuentran un porcentaje de desparasitación del 100% después de 18 días de tratamiento.

HOWES y LYNCH (1967) trabajando sobre el mismo sistema hospedador-parásito (ratón blanco y los oxiuros *A. tetraoptera* y *S. obvelata*), ensayan la actividad oxiuricida del Pirantel tartrato, por vía oral y en dosis única, y hallan los siguientes resultados:

Dosis Intubada	Indice de eliminación
25 µg/g	< 25 %
50 µg/g	67 %
100 µg/g	70 %
200 µg/g	90 %

Los resultados hallados por nosotros con el Pirantel pamoato difieren de los anteriores en cuanto a la actividad oxiuricida, puesto que los valores encontrados para estas dosis, aplicando las ecuaciones de las correspondientes rectas de correlación dosis-actividad halladas, serían los siguientes:

Dosis	Indice de eliminación calculado	
	Droga en suspensión	Droga en solución
25 $\mu\text{g/g}$	82,6 %	75,9 %
50 $\mu\text{g/g}$	91,4 %	90,4 %
100 $\mu\text{g/g}$	96,4 %	97,2 %
200 $\mu\text{g/g}$	98,6 %	99,4 %

Para las dosis más elevadas (200 $\mu\text{g/g}$) hay concordancia de resultados. Esta concordancia va siendo menor a medida que las dosis intubadas del fármaco son menores, siendo ya francamente discordantes a las dosis de 50 y 25 $\mu\text{g/g}$: en nuestros ensayos encontramos una actividad oxiuricida para el Pirantel pamoato sensiblemente más elevada que la encontrada por HOWES y LYNCH (1967) con el Pirantel tartrato. La explicación de esta discordancia de resultados podría estar en la distinta solubilidad de las dos sales de Pirantel ensayadas:

El Pirantel tartrato es soluble, y por tanto fácilmente absorbible; esto ha de producir una disminución de la cantidad de fármaco presente en el lumen intestinal, a causa de la cantidad del mismo que es absorbido por el hospedador, metabolizado y eliminado, lo que da como resultado una disminución de la concentración de droga que va a actuar sobre los oxiuros del ciego y recto del ratón (y por consiguiente una menor actividad aparente de la droga).

El Pirantel pamoato es muy insoluble y por tanto muy poco absorbible; por esta causa, la concentración de fármaco que llega hasta los oxiuros parásitos del ciego y recto del ratón hospedador es prácticamente la misma que ha sido intubada por vía oral. Esto explicaría su mayor actividad oxiuricida, así como su relativa menor toxicidad.

2. Según los resultados experimentales que hemos obtenido (Cuadros 1 y 2) el Pirantel pamoato resulta ser altamente activo contra los oxiuros del ratón. Pero parece ser que al mismo tiempo es más activo cuando se administra en forma de suspensión que cuando se hace en forma de solución, especialmente

a dosis bajas; mientras que a dosis elevadas (del orden de los 40 $\mu\text{g/g}$) su actividad oxiuricida parece ser equiparable, independientemente de la forma (suspensión o solución) de administración.

Por aplicación del cálculo estadístico hemos investigado la significación de la diferencia de actividad oxiuricida de Pirantel pamoato entre las dos formas de administración ensayadas. El análisis de la varianza de las dos rectas de correlación obtenidas y la diferencia de significación de los coeficientes de correlación de cada una de estas rectas, nos llevan a concluir que no son paralelas y que pueden ser consideradas como estadísticamente diferentes (la diferencia hallada entre ellas es estadísticamente significativa): son pues, dos rectas distintas.

En el Gráfico n.º 3 se representan comparativamente ambas rectas de correlación dosis-actividad (para el fármaco administrado en suspensión y en solución) con los correspondientes límites fiduciaros de error para una probabilidad del 95%, $P = 0,05$.

Esta diferencia de acción la interpretamos en función de la capacidad del producto para ser absorbido por el tracto intestinal del animal hospedador, según sea la forma de administración empleada:

El producto administrado en suspensión es prácticamente insoluble. GOODMAN y GILMAN (1979) citan que solo un 10% del Pirantel pamoato administrado (en la clínica humana) se elimina por orina como catabolito, siendo excretado conjuntamente con las heces el 90% restante.

El Pirantel pamoato administrado en solución se halla en forma de dispersión molecular en el disolvente empleado, con lo cual se ha de favorecer aparentemente su absorción a través de la mucosa intestinal del hospedador. En este caso, cuando la dosis de droga es baja, la proporción de droga absorbida, en relación con la droga total administrada, puede ser significativamente importante, con lo cual la droga remanente en el tracto digestivo, disponible para ejercer su acción oxiuricida, es relativamente menor. Ello explicaría su menor actividad en comparación con la misma dosis de droga administrada en suspensión. Sin embargo, si la dosis administrada en solución es alta, la cantidad absorbida de la misma a través de la pared

intestinal del hospedador puede ya ser irrelevante en relación a la dosis total administrada. Por esta razón, la actividad en estas condiciones viene a ser comparativamente la misma en ambas formas de administración.

3. Por otra parte, el Pirantel pamoato es utilizado en clínica humana, y muy frecuentemente a la dosis única por vía oral, de 10 $\mu\text{g/g}$ (10 mg/Kg). Con esta dosificación se describen unos índices de desparasitación total (porcentaje de individuos que resultan totalmente desparasitados, o al menos negativos en cuanto a la eliminación de huevos), comprendidos entre el 66 y el 98 %.

Los resultados hallados por nosotros para la dosis de 10 $\mu\text{g/g}$ en aplicación única por vía oral y en el ratón, corresponden a un índice de eliminación (porcentaje de eliminación de oxiuros parásitos) de 64,3% (para el fármaco administrado en suspensión) y de 46,2% (para el fármaco administrado en solución).

Aunque los resultados de estos dos grupos de ensayos no son rigurosamente comparables entre sí (sistema hospedador-parásito distinto y criterio de evaluación de la actividad oxiuricida distinto), no cabe duda de que a primera vista se puede observar una cierta correlación entre los resultados obtenidos por ambas series de ensayos.

Como se ha citado anteriormente, no ha podido ser determinada la DL_{50} de este fármaco dada su gran insolubilidad y las elevadas concentraciones del mismo que se requieren. Sin embargo, admitimos que, para la droga administrada en suspensión, la DL_{50} está por encima de los 1.500 $\mu\text{g/g}$, y en base a este dato calculamos el Índice Terapéutico que, siguiendo a Brock y GEKS (1951), ERHARDT (1955), THOMPSON y REINERTSON (1952) y WHITLOCK y BLISS (1943) entre otros, lo expresamos como la relación entre la DL_{50} y la DE_{95} . Calculada a partir de la recta de correlación dosis-actividad la dosis eliminativa 95 (que resulta ser aproximadamente 100 $\mu\text{g/g}$) y sabiendo que la dosis letal 5 es superior a 1.500 $\mu\text{g/g}$ (así lo admitimos para la DL_{50}), se obtiene para ambas formas de administración un Índice Terapéutico superior a 15, lo cual ofrece una absoluta garantía en el uso del Pirantel pamoato, ya que la dosis terapéutica útil (DE_{95}) queda muy alejada de la dosis umbral tóxica (DL_5).

REFERENCIAS

- AUSTIN, W. C. et al. (1966).—Pyrantel tartrate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals. *Nature, London*, 212: 1273-1274.
- BERENQUER, F. J.; GALLEGO, J. (1971).—Estudios sobre antihelmínticos. Estudio y desarrollo de un procedimiento práctico para la determinación experimental de la actividad oxiuricida. *Revista Ibérica de Parasitología*, 31: 61-80.
- BERENQUER, F. J.; GALLEGO, J. (1973a).—Estudios sobre antihelmínticos. V. Estudio experimental de la actividad oxiuricida y estrongilicida de Piperacina, Fenotiacina y algunos derivados Fenotiacin-Piperacínicos. *Revista Ibérica de Parasitología*, 33: 81-106.
- BERENQUER, F. J.; GALLEGO, J. (1973b).—Estudios sobre antihelmínticos. VI. Estudio experimental de la actividad oxiuricida de Fenotiacina y Piperacina a distintos niveles de dosificación; correlación lineal dosis-actividad. *Revista Ibérica de Parasitología*, 33: 573-598.
- BROCK, N.; GEKS, F. J. (1951).—Zur Pharmakotherapie der Oxiuriasis. II: Die Bestimmung der Therapeutischen Breite von Arzneimitteln. *Arzneimitteln-Forschung*, 1: 63-72.
- BRODY, G.; ELWARD, T. E. (1971).—Comparative Activity of 29 Known Anthelmintics Under Standardized Drug-Diet and Gavage Medication Regimens Against Four Helminth Species in Mice. *Journal of Parasitology*, 57: 1068-1077.
- ERHARIT, A. (1955).—Zur Pharmakotherapie der Oxiuriasis. VI: Chemotherapeutische Untersuchungen an der Kaninchen-Oxyuriasis mit Piperazynhydrat. *Arzneimittel-Forschung*, 5: 350-351.
- FRAILE, A. (1957).—Ensayos biológicos: Análisis de resultados. *Galénica Acta*, 10: 199.
- FRAILE, A. (1963).—Ensayos y valoraciones biológicas. Enciclopedia Farmacéutica, tomo III, pág. 765-784.
- GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. (1979).—Bases farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Interamericana. 5.^a Ed.
- HOWES, H. L.; LYNCH, J. E. (1967).—Anthelmintic studies with pyrantel; therapeutic and prophylactic efficacy against the enteral stages of various helminths in mice and dogs. *Journal of Parasitology*, 53: 1085-1091.
- THOMPSON, P. E.; REINERTSON, J. W. (1952).—Chemotherapeutic studies of natural pinworm infections in mice. *Experimental Parasitology*, 1: 384-391.
- WHITLOCK, J. H.; BLISS, C. I. (1943).—A bioassay technique for anthelmintics. *Journal of Parasitology*, 29: 48-58.