

Thesis Title Relaxant Effect of Phenylalkane Derivatives on
Tracheo-bronchial Muscle

Author Miss Chompoonuch Ratana

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee: Assist. Prof. Dr. Ampai Panthong Chairman
 Assist. Prof. Dr. Duangta Kanjanapothi Member
 Assoc. Prof. Dr. Udom Boonayathap Member

ABSTRACT

Bronchodilator activity of five phenylalkane derivatives (PA-1, PA-2, PA-3, PA-4 and PA-5) was evaluated by using histamine-induced contraction in the isolated guinea-pig tracheal chain experiment. All of these derivatives seemed to be potential bronchodilators having EC_{50} values in the range of 0.34 - 200 ug/ml. PA-3, which was dissolved in NSS and of which relaxant effect was about 2 times more potent than compound D (a phenyl butenol compound present in Zingiber cassumunar Roxb.), was selected to be a representative of the phenylalkane derivatives for the detail study. The bronchodilator effect of PA-3 on the histamine- or methacholine-induced bronchospasm both in the in vitro and in vivo experiments was found to be dose-related. In the comparative studies using isolated tracheal preparations, the dose-response curve of PA-3 was found to parallel those of aminophylline, verapamil, papaverine

and compound D but not those of isoproterenol and atropine. In addition, the bronchodilator activity of PA-3 as well as aminophylline, verapamil and papaverine still existed in the presence of propranolol (a beta-adrenergic antagonist). It is therefore suggested that PA-3 does not exert bronchodilator activity via beta-adrenergic stimulation but might share a common mechanism of action with aminophylline, verapamil and papaverine. In the intact animals under pentobarbital anesthesia, PA-3 as well as reference drugs (isoproterenol, aminophylline, verapamil and papaverine) counteracted the increase in intratracheal pressure induced either by histamine in guinea-pigs or by cumulative doses of methacholine in rats. Moreover, the results obtained from the Hippocratic screening test showed that a mydriatic effect, which is caused by antimuscarinic agents such as atropine, was not observed following the administration of phenylalkane derivatives. These results suggest that phenylalkane derivatives do not interact with the muscarinic cholinergic receptor. Signs of the CNS depression were observed in response to intraperitoneal injections of phenylalkane derivatives. Marked CNS depression leading to respiratory arrest was seen at high doses of phenylalkane derivatives (equal or more than 1 gm/kg body weight).

ชื่อ เรื่องวิทยานิพนธ์

ฤทธิ์ขยายกล้ามเนื้อหลอดลมของอนุพันธ์ฟีนิลอัลเคน

ชื่อผู้เขียน

นางสาวชมพูนุช รัตนา

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์	ผศ. ดร.อำไพ	ปั้นทอง	ประธานกรรมการ
	ผศ. ดร.ดวงตา	กาญจนโพธิ์	กรรมการ
	รศ. ดร.อุคม	บุญทรพร	กรรมการ

บทคัดย่อ

ในการศึกษาฤทธิ์ขยายหลอดลมของอนุพันธ์ฟีนิลอัลเคนทั้งหมด 5 อนุพันธ์ ซึ่งทำการทดลองโดยใช้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่แยกออกมาจากหนูตะเภา และทำให้หดตัวด้วยฮีสตามีน พบว่าอนุพันธ์เหล่านี้สามารถต้านฤทธิ์ฮีสตามีนได้ โดยมีค่า EC_{50} อยู่ในช่วง 0.34 - 200 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในกลุ่มของอนุพันธ์ฟีนิลอัลเคนทั้ง 5 นี้ได้เลือก PA-3 เป็นตัวแทนกลุ่มอนุพันธ์ฟีนิลอัลเคน เพื่อศึกษารายละเอียดต่าง ๆ ต่อไป เนื่องจากพบว่า PA-3 ละลายได้ดีในน้ำเกลือและมีความแรงในการทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมคลายตัวมากกว่าสาร D (เป็นสารฟีนิลบิวทีนอลที่พบในไพล Zingiber cassumunar Roxb.) ประมาณ 2 เท่า จากการทดลองพบว่า PA-3 มีฤทธิ์ต้านสารที่เหนี่ยวนำให้หลอดลมหดตัวได้ทั้งในการศึกษาแบบในตัวและแบบแยกอวัยวะ และฤทธิ์ดังกล่าวจะเพิ่มมากขึ้น ถ้าเพิ่มขนาดของ PA-3 ผลจากการศึกษาแบบแยกอวัยวะพบว่า dose-response curve ของ PA-3 ชานานกับ dose-response curves ของอะมิโนไพลีน วีราพามิล ปาปาเวอริน และสาร D แต่ไม่ชานานกับของไอโซโปรเทอรินอล และอะโทรปีน นอกจากนี้ยังพบว่า โพรปราโนลอล ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ขยายกล้ามเนื้อหลอดลมของ PA-3 อะมิโนไพลีน วีราพามิล และปาปาเวอริน ซึ่งผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า PA-3 ไม่ได้ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น ตัวรับเบต้า แต่อาจจะออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ

อะมิโนโพลีแลน วีราพามิด และปาปาเวอร์รีน ผลจากการศึกษาแบบในตัวในหนูตะเภาและในหนูขาว พบว่า PA-3 และยามาตรฐาน ได้แก่ ไอโซโพรเทอรัโนล อะมิโนโพลีแลน วีราพามิด และ ปาปาเวอร์รีน ป้องกันการเพิ่มความดันในทางเดินหายใจที่เหนียวทำให้เกิดด้วยฮีสตามีน และ เมทาโคลีน นอกจากนี้ผลจากการทดสอบ Hippocratic screening ในหนูขาว พบว่าสารในกลุ่มของอนุพันธ์ฟีนอลอัลเคน ไม่ทำให้รูม่านตาขยายเช่นที่เกิดจากอะโทรปีน จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ขยายกล้ามเนื้อหลอดลมของอนุพันธ์ฟีนอลอัลเคน อาจไม่ได้เนื่องมาจากการออกฤทธิ์ยับยั้งที่ตัวรับฮิสตามีน เมื่อฉีดอนุพันธ์ฟีนอลอัลเคน เข้าทางช่องท้องของสัตว์ทดลองพบมีอาการกดของระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งจะมากขึ้นจนทำให้หยุดหายใจได้เมื่อได้รับสารในขนาดสูง ๆ (เท่ากับ หรือมากกว่า 1 กรัมต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved