

Thesis Title: Uterine Relaxant Effect of 1-(3,4-dimethoxy phenyl)-1,4-butane diol,

Name : Miss Patchareewan Pichaipalakorn

Thesis For : Master of Science in Pharmacology
Chiang Mai University, 1983

ABSTRACT

The effect of a compound 1-(3,4-dimethoxy phenyl)-1,4-butane diol (or VR-273) on uterine activity was investigated in the rat under pentobarbital anesthesia in which the intrauterine pressure was recorded. It was found to be effective in causing the suppression of uterine contraction of pregnant and nonpregnant rat occurring either spontaneously or being induced by oxytocin. The uterine relaxant activity was dose-dependent and the effective dose range was 10-80 mg/kg body weight. According to the four-point assay for uterine relaxant potency, it was found that the activity of VR-273 $1 \mu\text{g}$ was equal to that of isoproterenol $6-9 \times 10^{-5} \mu\text{g}$. The study of mechanism of uterine relaxant activity was carried out in the isolated rat uterus experiment, and the reference drugs used were : isoproterenol, papaverine and aminophylline. By statistical analysis, it revealed that the dose-response curve of VR-273 was parallel to those of papaverine and aminophylline but not that of isoproterenol. In addition, pretreatment with propranolol did not block the uterine relaxant effects of VR-273, papaverine and aminophylline.

The findings suggest that VR-273 shares a similar mechanism of action with papaverine and aminophylline rather than through β -adrenergic receptor stimulation like that of isoproterenol.

In the pentobarbital anesthetized rat, an intravenous administration of VR-273 resulted in a fall of blood pressure. Maximum hypotension (approximate 30% reduction of blood pressure) occurred with the doses of 40 and 80 mg/kg body weight. The hypotension was thought to be due to the reduction of total peripheral resistance occurring as a consequence of relaxant effect of VR-273 on vascular smooth muscle. Results obtained from the hippocampal screening test in the rat, demonstrated that at high dose, VR-273 showed marked depressant effect on the central nervous system. The signs which indicated hypotensive had occurred, i.e. enophthalmos and blanching of the ears, were also observed. The LD_{50} of VR-273 determined from the acute toxicity study in mice, was found to be 2.25 gm/kg body weight, whereas the ED_{50} (with respect to uterine relaxant effect) was 20.42 mg/kg body weight.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ของ 1-(3,4-dimethoxy phenyl)-1,4-butane diol ที่ทำ
ให้กล้ามเนื้อมดลูกคลายตัว

ชื่อผู้เขียน นางสาวพัชรีวัลย์ พิชัยผลากร

วิทยานิพนธ์ วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชา เกษษวิทยา
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ๒๕๒๖

บทคัดย่อ

การศึกษาฤทธิ์ของ 1-(3,4-dimethoxy phenyl)-1,4-butane diol หรือ VR-273 ต่อการหดตัวของมดลูกของหนูขาวที่สลบด้วย pentobarbital sodium โดยบันทึกการเปลี่ยนแปลงของความดันภายในมดลูก พบว่า VR-273 ในขนาดระหว่าง ๑๐-๔๐ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม สามารถยับยั้งการหดตัวของมดลูกที่เกิดขึ้นเองและที่ถูกกระตุ้นให้เกิดขึ้นโดยการใช้ oxytocin ทั้งในหนูขาวที่อยู่ในภาวะตั้งครรรภ์และไม่ตั้งครรรภ์ ฤทธิ์ของ VR-273 ที่ยับยั้งการหดตัวของมดลูกจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อขนาดของ VR-273 เพิ่มขึ้น จากการวิเคราะห์หาความแรงของ VR-273 เมื่อเปรียบเทียบกับ isoproterenol โดยใช้วิธี Four point assay พบว่า VR-273 ๑ ไมโครกรัมมีฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของมดลูกเทียบเท่ากับ isoproterenol $๖-๘ \times ๑๐^{-๕}$ ไมโครกรัม สำหรับการศึกษเพื่อหากลไกการออกฤทธิ์ของ VR-273 นั้น ได้ทำการทดลองโดยใช้มดลูกที่แยกออกมาจากตัวของหนูขาว และใช้ isoproterenol, papaverine และ aminophylline เป็นยาอ้างอิง ผลจากการทดลองร่วมกับการใช้วิธีทดสอบทางสถิติ พบว่า dose-response curve ของ VR-273 นั้นขนานกับ dose-response curve ของ papaverine และ aminophylline แต่ไม่ขนานกับของ isoproterenol นอกจากนั้นยังพบว่า propranolol ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ VR-273, papaverine และ aminophylline ซึ่งผลทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่า VR-273 มีกลไกการออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกับ papaverine และ aminophylline และไม่ได้ออกฤทธิ์โดยการไปกระตุ้นที่ β -adrenergic receptor.

การให้ VR-273 ทางหลอดเลือดดำของหนูขาวที่สลบ พบว่ามีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง VR-273 ในขนาด ๔๐ และ ๘๐ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม จะทำให้ความดันโลหิตลดลงต่ำสุด (ประมาณ ๓๐%) การที่ความดันโลหิตลดลงนั้นเข้าใจว่าเป็นผลเนื่องมาจาก total peripheral resistance ลดลง ซึ่งเกิดขึ้นเพราะ VR-273 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว ในการศึกษาโดยใช้ Hippocratic screening test ในหนูขาว พบว่า VR-273 ในขนาดสูงจะมีฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง และสังเกตได้ว่ามีอาการลูกตาตลบ (enophthalmos) และเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไขสันหลัง ซึ่งอาการเหล่านี้เป็นผลเนื่องมาจากการที่ความดันโลหิตลดลง นอกจากนี้ได้ทำการศึกษถึงความเป็นพิษอย่างเฉียบพลันของ VR-273 ในหนูถีบจักรพบว่า ค่า LD_{50} ของ VR-273 มีค่าเท่ากับ ๒.๒๕ กรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม ส่วนค่า ED_{50} ที่ได้จากทดสอบฤทธิ์ซึ่งทำให้หมดลูกคลายตัวนั้นมีค่าเพียง ๒๐.๘๒ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved