

Thesis Title Morphine-like activities of sebiferine, an alkaloid from *Alseodaphne perakensis* (Gamb.) Kosterm

Author Miss. Prawpun Suwanakitch

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee :

Assist. Prof. Dr. Duangta Kanjanapothi Chairman

Assoc. Prof. Dr. Ampai Panthong Member

Assist. Prof. Tawat Teasotikul Member

Assoc. Prof. Dr. Udom Boonayathap Member

### ABSTRACT

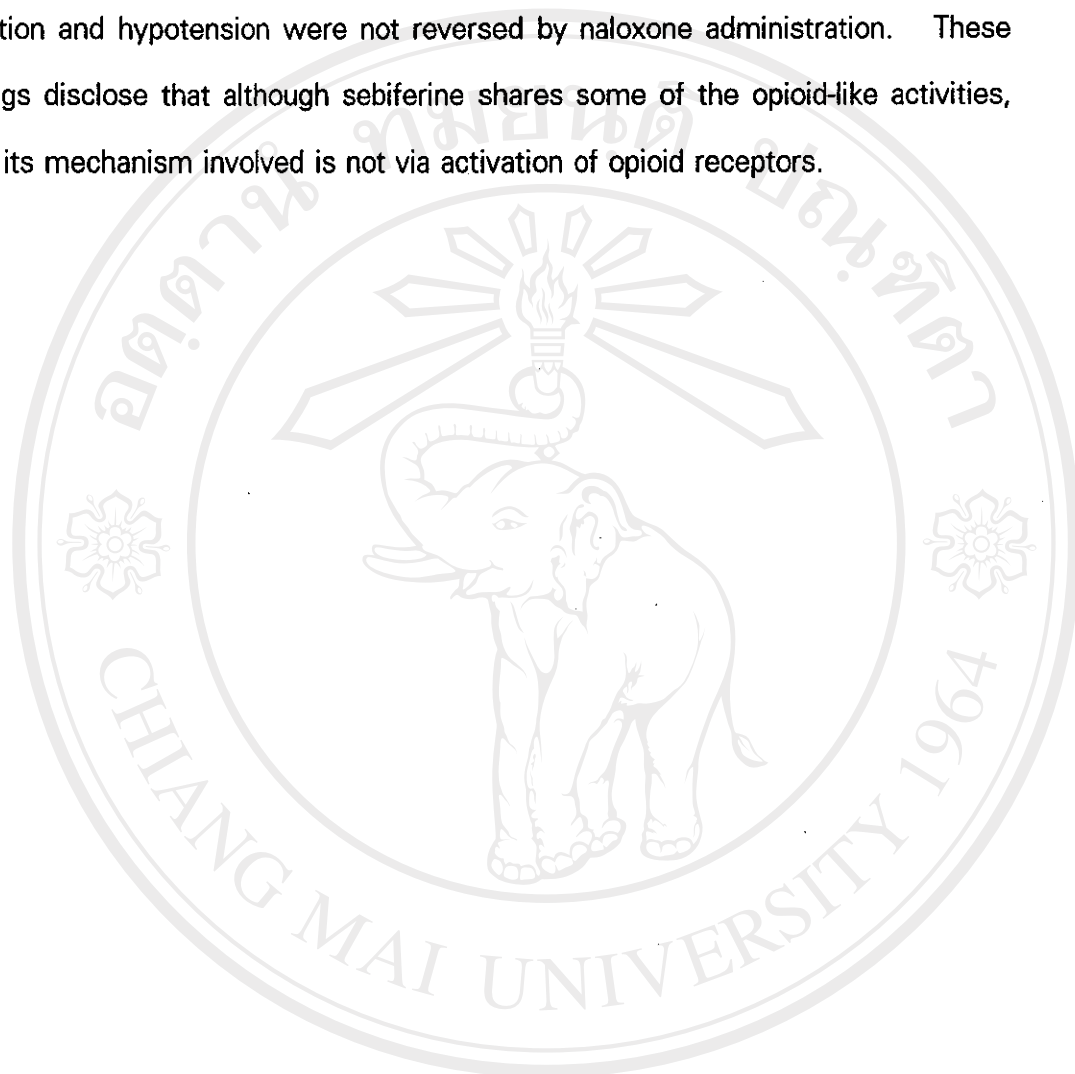
Sebiferine is an alkaloid of morphinane type isolated from *Alseodaphne perakensis* (Gamb.) Kosterm. Since the plant's virtue in medicinal uses has not been reported, sebiferine was subjected to various pharmacological testing models including morphine like effect testing for G.I. inhibitory action (effect on contraction

All rights reserved

of longitudinal muscle, antitransit and antidiarrheal effect), analgesic effect testing, assay for the central nervous system activity and tests for cardiovascular effect in anesthetized rats. Sebiferine inhibited the contraction of the guinea-pig longitudinal ileal muscle evoked by coaxial transmurally electrical stimulation and this effect was not reversed by naloxone, an opioid antagonist. The antitransit effect which possibly contributes to the antidiarrheal activity of sebiferine was demonstrated by delay of the intestinal motility and propulsion of intraluminal contents. Furthermore, sebiferine given to mice pretreated with castor oil significantly reduced the incidence of diarrhea, body weight loss and fecal excretion weight and thus suggested that the antidiarrheal effect of sebiferine is due to antisecretory mechanism. Sebiferine was found to exhibit analgesic effect when tested by the acetic acid induced writhing response in mice and tail-flick test in rats experiments. Results obtained from the prolongation of pentobarbital induced sleeping time and a decrease in the time on rod in rotarod test suggest a CNS depressant activity. The hypotensive and bradycardia effects were seen in anesthetized rats following intravenous doses of sebiferine and these effects could not be blocked by naloxone.

Results obtained from the pharmacological screening of sebiferine revealed that sebiferine shares some of opioid-like activities such as antidiarrheal effect by

suppression of intestinal motility and antisecretory mechanism, analgesia, CNS depression, hypotension and bradycardia. However, it was found that the ileal inhibition and hypotension were not reversed by naloxone administration. These findings disclose that although sebiferine shares some of the opioid-like activities, but its mechanism involved is not via activation of opioid receptors.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์      ฤทธิ์คล้ายมอร์ฟินของอัลคาลอยด์เซบิเฟอร์รีนจากต้น

*Alseodaphne perakensis* (Gamb.) Kosterm

ชื่อผู้เขียน                      นางสาว แพรวพรรณ สุวรรณกิจ

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต      สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

ผศ. ดร. ดวงตา กาญจนโพธิ์	ประธานกรรมการ
รศ. ดร. อำไพ ปั่นทอง	กรรมการ
ผศ. ธวัช เต๋อเสตติกุล	กรรมการ
รศ. ดร. อุดม บุญยทรัพย์	กรรมการ

### บทคัดย่อ

เซบิเฟอร์รีนเป็นอัลคาลอยด์ที่มีสูตรโครงสร้างเป็นมอร์ฟินแน      สกัดได้จากต้น  
*Alseodaphne perakensis* (Gamb.) Kosterm      เท่าที่ผ่านมายังไม่มีรายงานประโยชน์  
 ของพืช ชนิดนี้ทางการแพทย์ จึงได้ทำการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่างของเซบิเฟอร์  
 รีน รวมทั้งฤทธิ์ที่คล้ายมอร์ฟิน ซึ่งได้แก่การศึกษาฤทธิ์ต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหาร  
 โดยศึกษาถึงผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบชั้น longitudinal ของลำไส้เล็ก ฤทธิ์ระงับ  
 การผ่านของสาร (antitransit) และฤทธิ์ต้านการหลั่งของสารจากทางเดินอาหาร  
 (antisecretory mechanism) การศึกษาฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด      การศึกษาฤทธิ์ต่อ  
 ระบบประสาทส่วนกลาง      และการศึกษาฤทธิ์ต่อระบบไหลเวียนโลหิต โดยทำการทดลองใน  
 หนูขาวที่สลบ จากการศึกษาพบว่าเซบิเฟอร์รีนสามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบชั้น  
 longitudinal ของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าได้ แต่การหดตัวไม่กลับคืนเดิม

Copyright © by Chiang Mai University  
 All rights reserved

เมื่อใช้นาลอกโซน (naloxone) ซึ่งเป็นยาต้านการออกฤทธิ์ของมอร์ฟิน จากการที่พบว่าเซบิเฟอร์รีนมีผลทำให้การเคลื่อนไหวและการขับ เคลื่อนในลำไส้ลดลง แสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ระงับ การผ่านของสารที่ลำไส้ อาจเป็นฤทธิ์ระงับ อาการท้องเดินของเซบิเฟอร์รีน นอกจากนี้การให้ เซบิเฟอร์รีนในหนูถีบจักรที่ได้รับน้ำมันระหุ่งจะลดอัตราการเกิดท้องเดิน ลดน้ำหนักตัว และ น้ำหนักอูจจาระ ซึ่งแสดงถึงการมีฤทธิ์ระงับอาการท้องเดินที่เกิดจากฤทธิ์ต้านการหลั่งของสาร จากทางเดินอาหาร เซบิเฟอร์รีนมีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด สามารถทดสอบได้ในการทดลองที่ ทำให้เกิดความเจ็บปวด โดยการฉีดกรดอะซิติกในหนูถีบจักร และการทดลอง tail-flick ใน หนูขาว จากผลที่เพิ่มระยะเวลาการนอนหลับในหนูขาวที่ได้รับเพนโทบาร์บิทัล ลดระยะเวลา ในการอยู่บน rotarod แสดงให้เห็นว่าเซบิเฟอร์รีนมีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง เมื่อฉีด เซบิเฟอร์รีนเข้าทางหลอดเลือดดำของหนูขาวที่สลบ พบว่าทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ และ อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงซึ่งไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์เหล่านี้ได้โดยนาลอกโซน

ผลที่ได้จากการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พบว่าเซบิเฟอร์รีนเป็นสารที่มีฤทธิ์คล้าย มอร์ฟินหลายอย่างด้วยกัน ซึ่งได้แก่ ฤทธิ์ระงับอาการท้องเดินโดยกีดการเคลื่อนไหวของลำไส้ และฤทธิ์ต้านการหลั่งของสารจากทางเดินอาหาร ฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด ฤทธิ์กดระบบ ประสาทส่วนกลาง ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต และอัตราการเต้นของหัวใจช้าลง อย่างไรก็ตาม การยับยั้งการหดตัวของลำไส้ และการเกิดความดันโลหิตต่ำไม่สามารถกลับคืนได้โดยนา ลอกโซน จึงชี้ให้เห็นว่าแม้เซบิเฟอร์รีนจะมีฤทธิ์คล้ายมอร์ฟิน แต่กลไกการออกฤทธิ์ไม่ผ่าน การกระตุ้นโอปิออยด์รีเซพเตอร์ (opioid receptor)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright © by Chiang Mai University  
All rights reserved