

Thesis Title Relaxation of uterine and other smooth muscles by
 compound D. from Zingiber cassumunar Roxb.

Name Mrs. Poonsup Soparat

Thesis for Master of Science in Pharmacology
 Chiang Mai University.

Abstract

Compound D, 4-(4-hydroxy-1-butenyl) veratrole, exhibited uterine relaxant effect when it was tested in the rat and the rabbit by using the uterus in situ experiment. It caused inhibited of uterine contraction of the rat, which occurred spontaneously and of the rabbit, which was induced by oxytocin. The uterine relaxant effect was dose related, when the ED₅₀ values of 95 and 117 mg/Kg body weight, in the rat and the rabbit, respectively. The potency of compound D was assayed against isoproterenol by using the four point assay method. It was found that the uterine relaxant potency of compound D in nonpregnant rat, pregnant rat, and nonpregnant rabbit were 1/1408, 1/204, and 1/446 times of isoproterenol, respectively. The mechanism of action of compound D was determined by comparing the response with those of isoproterenol, papaverine, and aminophylline in the isolated rat uterus experiment. The dose-response curves of compound D paralleled with that of papaverine, but not to those of isoproterenol and aminophylline.

In addition, propranolol blocked only the effect of isoproterenol but did not block the effects of papaverine, aminophylline and compound D. It is suggested that compound D does not act via beta adrenergic receptor stimulation and that compound D and papaverine share similar mechanism of action.

Relaxant effect of compound D was found in other smooth muscle in addition to the uterus. In isolated guinea-pig tracheal chain experiment, compound D could inhibit the contraction induced by histamine, with the ED₅₀ of 0.47 mg/ml. Contraction of the isolated rat ileum induced by acetylcholine was also found to be inhibited by compound D, and the ED₅₀ was 0.9 mg/ml. In rat under pentobarbital anesthesia, four doses (10, 20, 40 and 80 mg/Kg body weight) of compound D were tested, and only brief (2 min) hypotensive effect with the magnitude of the fall of about 35-45 % were observed. However, the hypotensive response was partially dose related.

Systemic effects of compound D which could be seen from the Hippocratic screening test were: central nervous system depression, hypotension, skeletal muscle relaxation, and respiratory depression. The threshold dose that caused the rat died with respiratory failure was 500 mg/Kg body weight. Acute toxicity test in mice revealed that the LD₅₀ was 724 mg/Kg body weight, or 724(605.08-825.36) mg/Kg body weight at the confidence limit of 95 %.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การคลายตัวของกล้ามเนื้อมดลูก และกล้ามเนื้อเรียบอื่น ๆ
จากสาร D ซึ่งสกัดได้จากไหล

ชื่อผู้เขียน นางขุนทรัพย์ ไสภารัตน์

วิทยานิพนธ์ วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา
มหาวิทยาลัย เชียงใหม่ 2527

บทคัดย่อ

สาร D 4-(4-hydroxy-1-butenyl) veratrole ทำให้เกิดการคลายตัวของมดลูก เมื่อถูกทดสอบในหนูขาว และในกระต่าย โดยใช้การทดลองกับมดลูกในตัวสัตว์ทดลอง (the uterus in situ experiment) ผลของสาร D นั้น ทำให้เกิดการยับยั้งการหดตัวของมดลูกของหนูขาวที่เกิดขึ้นเอง และของกระต่าย ซึ่งการหดตัวถูกกระตุ้นให้เกิดโดยการใช้ออกซีโทซิน (oxytocin) การคลายตัวของมดลูกดังกล่าว เกิดขึ้นโดยมีความสัมพันธ์กับขนาดของสาร D ค่า ED50 ของหนูขาวคือ 95 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม การตรวจสอบหาความแรงของสาร D เทียบกับไอโซโพรเทอริโนล (isoproterenol) โดยการใช้วิธี Four point assay ได้ค่าความแรงของสาร D ที่ทำให้มดลูกคลายตัวในหนูขาวไม่ตั้งครรภ์ หนูขาวตั้งครรภ์ และกระต่ายไม่ตั้งครรภ์ เป็น 1/1408, 1/204 และ 1/446 เท่าของไอโซโพรเทอริโนล ตามลำดับ กลไกการออกฤทธิ์ของสาร D หาได้โดยการเปรียบเทียบผลการทดลอง และทดสอบค่าทางสถิติกับ ไอโซโพรเทอริโนล พาพาเวอรีน (papaverine) และ อมิโนฟิลลีน (aminophylline) โดยใช้การทดลองกับมดลูกที่แยกออกมาจากตัวของหนูขาว พบว่า dose-response curve ของสาร D ขนานกับ dose-response curve ของพาพาเวอรีน แต่ไม่ขนานกับ dose-response curve ของไอโซโพรเทอริโนล และของอมิโนฟิลลีน นอกจากนั้นยังพบว่า โพรพรานอลอล (propranolol) ซึ่งเป็นตัวกั้นฤทธิ์โดยเฉพาะของไอโซโพรเทอริโนล ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของพาพาเวอรีน อมิโนฟิลลีน และสาร D ได้ จึงเสนอว่าสาร D ไม่ได้ออกฤทธิ์ โดยผ่านการกระตุ้น ปีต้า อดรีเนอร์จิก รีเซพเตอร์

VII

และน่าจะมียกเลิกการออกฤทธิ์ เช่นเดียวกับพาราเวอริน

สาร D ยังมีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากมดลูกคลายตัวได้ ในการทดลองกับหลอดลมที่แยกออกมาจากตัวของหนูตะเภา พบว่าสาร D สามารถยับยั้งการหดตัวที่ถูกกระตุ้นโดยฮีสตามีน โดยมีค่า $ED_{50} = 0.47$ มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนการหดตัวของลำไส้เล็กที่แยกออกมาจากตัวของหนูขาวที่ถูกกระตุ้นโดย อะเซทิลโคลีน จะถูกยับยั้งได้โดยสาร D ซึ่งได้ค่า $ED_{50} = 0.9$ มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร หนูขาวที่สลบด้วยเพนโทบาบิทัล เมื่อให้สาร D 4 ขนาด คือ 10, 20, 40 และ 80 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง ในระยะเวลาสั้น ๆ (2 นาที) เท่านั้น และมีขนาดของความดันโลหิตที่ลดลงเป็น 35-45 % เมื่อทดสอบทางสถิติพบว่า การลดลงของความดันโลหิตมีความสัมพันธ์พหุคูณกับขนาดของสาร D

ผลของสาร D ต่ออาการหัวใจของหนูขาว ที่ไม่ได้ทำให้สลบ โดยการทดสอบวิธี Hippocratic screening พบอาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกกด มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อลาย และการหายใจถูกกด ขนาดต่ำสุดของสาร D ที่เริ่มทำให้หนูขาวตายด้วยระบบทางเดินหายใจล้มเหลวคือ 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ส่วนการทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร ได้ค่า $LD_{50} = 724$ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หรือ 724(605.08-825.36) มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ที่ขอบเขตความเชื่อมั่นที่ 95 %