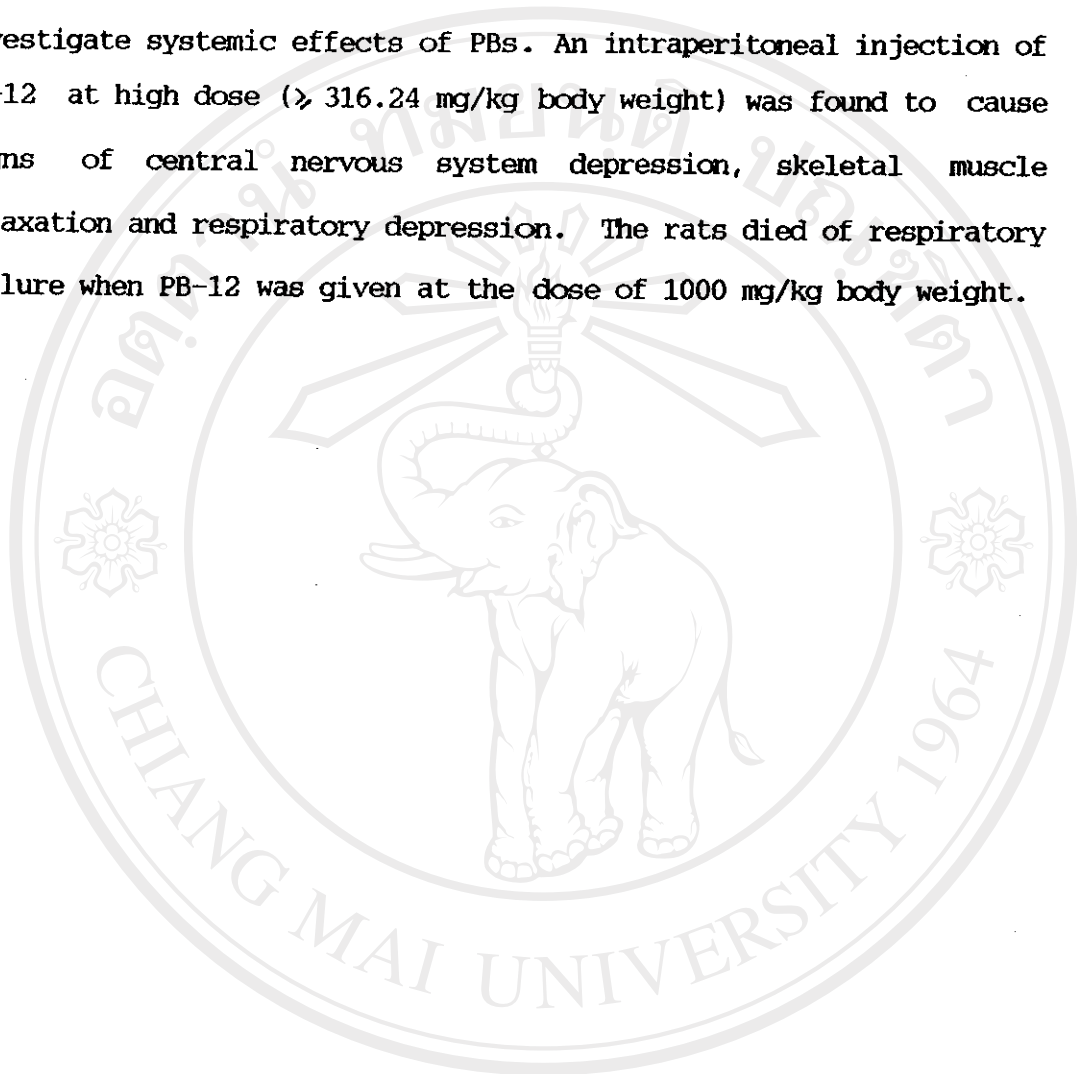


and the other reference drugs : isoproterenol, aminophylline, papaverine and verapamil. The dose - response curve of PB-12, as well as those of other reference drugs, were not parallel to that of isoproterenol. In addition, pretreatment of a beta - adrenergic antagonist (propranolol) blocked only the uterine relaxant effect of isoproterenol but not those of PB-12 and other reference drugs. The results obtained rather indicate that PB-12 exhibit uterine relaxant activity which is not involved a beta - adrenergic stimulation. In addition, when EC 50 values obtained from experiments using various inducers including CaCl_2 are taken into consideration, it rather suggests that PB-12 does not act as a calcium channel antagonist.

In the rat uterus in situ experiment, PB-12 exhibited a uterine relaxant effect on spontaneous contractions both of nonpregnant (diestrous stage) and pregnant uteri. PB-12 at doses of 10 and 20 mg/kg body weight caused the effects which were comparable to those of terbutaline at doses of 1 and 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight, respectively. The response of pregnant uteri to PB-12 varied with stages of pregnancy having order of response as follows : post implantation period ($\text{D}_7 - \text{D}_{10}$) > implantation period ($\text{D}_4 - \text{D}_6$) > ovum transport period ($\text{D}_1 - \text{D}_3$). The results rather imply that the sensitivity of the uterine smooth muscle to PB-12 is increased during the progress of gestation.

Hippocratic screening test was performed in order to investigate systemic effects of PBs. An intraperitoneal injection of PB-12 at high dose (> 316.24 mg/kg body weight) was found to cause signs of central nervous system depression, skeletal muscle relaxation and respiratory depression. The rats died of respiratory failure when PB-12 was given at the dose of 1000 mg/kg body weight.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ อนุพันธ์ เพนนิลบิวทีนอล : การศึกษาฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว

ชื่อผู้เขียน นางสาววรารมภ์ แซ่ลี

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ :

ผศ.ดร.ดวงตา	กาญจน์โพธิ์	ประธานกรรมการ
ผศ.ดร.อำไพ	ปิ่นทอง	กรรมการ
รศ.ดร.อุดม	บุญยทรรพ	กรรมการ

บทคัดย่อ

ในการศึกษาเพื่อทดสอบ ฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวของ อนุพันธ์ เพนนิลบิวทีนอล 13 ตัว โดยใช้การทดลองกับกล้ามเนื้อที่แยกออกมาจากตัวของหนูขาว พบว่าอนุพันธ์ เพนนิลบิวทีนอลทุกตัว มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดโดยการใช้อะเซทิลโคลีน โดยมีค่า EC₅₀ อยู่ในช่วง 68.39 ถึง 266.07 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การเสนอถึงความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างของอนุพันธ์ เพนนิลบิวทีนอล และฤทธิ์ในการทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อโดยอาศัยค่า EC₅₀ ที่ได้จากการทดลองพบว่า PB-12 (4-เมธิลเพนนีลบิวทีนอล) เป็นอนุพันธ์ เพนนิลบิวทีนอลที่มีฤทธิ์แรงที่สุด จึงคัดเลือกเพื่อเป็นตัวแทนของกลุ่มสำหรับการศึกษาดำเนินไป ในการทดลองที่ใช้กล้ามเนื้อที่แยกออกมาจากตัวของหนูขาว และกระตุ้นให้เกิดการหดตัวโดยการใช้อัตรากระตุ้นชนิดต่าง ๆ เช่น อะเซทิลโคลีน, ออกซีโทซิน และ แคลเซียม คลอไรด์ เพื่อแสดงถึงฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวของ PB-12 และยามาตรฐานอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ ไฮโซโพรเทอรินอล, อมิโนพิลลีน, พาพาเวอริน และ เวอร่าพามิล Dose - response curves ของ PB-12 และของยามาตรฐานอื่น ๆ ไม่ขนานกับของไฮโซโพรเทอรินอลนอกจากนั้นยังพบ

VIII

ว่า โพรพาราโนลอล สามารถยับยั้งเฉพาะฤทธิ์ของไอโซโพรเทอริโนลเท่านั้น จากผลการทดลองที่ได้แสดงให้เห็นว่า PB-12 ทำให้เกิดการคลายตัวกล้ามเนื้อตลกโดยไม่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นที่ เบต้า-แอดรีเนอร์จิก รีเซพเตอร์ การพิจารณาค่า EC 50 ที่ได้จากการทดลองเมื่อใช้ตัวกระตุ้นต่าง ๆ รวมทั้งแคลเซียมคลอไรด์ ทำให้สามารถเสนอแนวความคิดว่า PB-12 ไม่ได้ออกฤทธิ์โดยการเป็นแคลเซียม แชนแนล แอนตาโกนิสต์

PB-12 มีฤทธิ์ทำให้เกิดการคลายตัวของมดลูกที่มีการหดตัวเกิดขึ้นเองทั้งในขณะที่ไม่ตั้งครมภ์ (ระยะไดเอสตรัส) และตั้งครมภ์ PB-12 ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว มีผลใกล้เคียงกับ เทอร์บูทาลีน ในขนาด 1 และ 2 ไมโครกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว การตอบสนองของมดลูกขณะตั้งครมภ์ต่อ PB-12 แปรตามระยะต่าง ๆ ของการตั้งครมภ์ ซึ่งมีลำดับดังต่อไปนี้คือ ระยะหลังการฝังตัวของตัวอ่อน > ระยะที่มีการฝังตัวของตัวอ่อน > ระยะที่ตัวอ่อนเคลื่อนสู่มดลูก ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ความไวในการตอบสนองของมดลูก ต่อ PB-12 เพิ่มขึ้น เมื่ออายุของการตั้งครมภ์มากขึ้น

Hippocratic screening test ถูกนำมาใช้เพื่อศึกษาฤทธิ์ของ PB-12 ต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เมื่อให้ PB-12 ทางช่องท้องของหนูขาวในขนาดสูง (มากกว่าหรือเท่ากับ 316.24 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว) ทำให้เกิดอาการที่แสดงถึงระบบประสาทส่วนกลางถูกกด, กล้ามเนื้อคลายตัว และ การหายใจถูกกด พบว่าหนูขาวตาย เนื่องจากการหายใจล้มเหลว เมื่อได้รับ PB-12 ในขนาด 1000 มิลลิกรัม ต่อ กิโลกรัมของน้ำหนักตัว