

Thesis Title Analgesic, Antipyretic and Anti-inflammatory Activities of Some
Flavonoid Derivatives: Structure-Activity Relationship

Author Miss Suwaree Tuanradr

M.Sc. Pharmacology

Examining Committee

Assoc. Prof. Dr. Ampai Panthong Chairman

Assist. Prof. Dr. Duangta Kanjanapothi Member

Assist. Prof. Tawat Taesotikul Member

Assoc. Prof. Dr. Udom Boonayathap Member

ABSTRACT

Anti-inflammatory activity of seven flavonoid derivatives (VR 1320, VR 1321, VR 1322, VR 1350, VR 1351, VR 1352 and VR 1680) was screened using carrageenin-induced rat paw edema model. All of these compounds at the same dose as aspirin (150 mg/kg) seemed to be potential anti-inflammatory agents having percent edema inhibition ranging from 21.43 to 44.64. The order of the anti-edema potency of flavonoids tested from high to low was: VR 1350 > VR 1351 > VR 1352 > VR 1320 = VR 1322 > VR 1321 > VR 1680. The difference in their potencies was postulated to depend on their chemical structures and, presumably partly due to their differences in pharmacokinetic

property. Acetylated flavonoids have greater lipophilicity than methoxylated and hydroxylated flavonoids and hence better absorption. Therefore, VR 1350, a 5,7-diacetoxyflavanone, showed highest anti-inflammatory potency in rat paw edema model and its effectiveness was comparable to that of aspirin. Dose-response relationship of VR 1350 was also assessed and found to be dose-related. Inhibitory activity of flavonoid derivatives at the 3rd and 5th hour after carrageenin injection suggests that the main mechanism of action of flavonoid derivatives may involve the prostaglandin biosynthesis pathway. In analgesic tests, all flavonoid derivatives possessed comparable inhibitory activity as aspirin in acetic acid-induced writhing response but elicited only weak effect in the tail-flick test when compared with morphine, except VR 1320 and VR 1351 which possessed moderate centrally acting analgesic effect. Therefore, the analgesic effect of flavonoid derivatives seemed to be mediated via a peripheral mechanism and could partly act via the central nervous system. Furthermore, in yeast-induced hyperthermia, VR 1320, VR 1321, VR 1351, VR 1352 and VR 1680 possessed antipyretic effect which could be due to their interference with the prostaglandin biosynthesis and release at the level of central nervous system. Although VR 1322 and VR 1350 might pass through the blood brain barrier, they might not interfere with the prostaglandin biosynthesis and release in the central nervous system, presumably due to their chemical structures.

Hippocratic screening test was used in order to investigate general effects of flavonoid derivatives. Symptoms of toxicity could be observed only in the groups of rats treated with VR 1320 and VR 1321. An intraperitoneal injection of VR 1320 and VR 1321 at high dose (2,000 and 3,000 mg/kg) caused signs of central nervous system depression. Tonic and clonic convulsions were observed 60 minutes after injection of VR 1321 at the doses of 2,000 and 3,000 mg/kg, which might be due to brain anoxia which occurred secondary from the CNS depression, and apnea leading to death was found thereafter.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ และด้านการอักเสบของอนุพันธ์
 ฟลาโวนอยด์บางชนิด: ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้าง
 และฤทธิ์

ชื่อผู้เขียน นางสาวสุวารี เตื่อนราชฎ์

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

รศ.ดร. อำไพ บันทอง ประธานกรรมการ

ผศ.ดร. ดวงตา กาญจนโพธิ์ กรรมการ

ผศ. ธวัช แต่โสติกุล กรรมการ

รศ.ดร. อุดม บุญยธรรมพ กรรมการ

บทคัดย่อ

การทดสอบฤทธิ์ระงับการอักเสบของอนุพันธ์ฟลาโวนอยด์ 7 ชนิด (VR 1320, VR 1321, VR 1322, VR 1350, VR 1351, VR 1352 และ VR 1680) โดยใช้การทดลองการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวที่เกิดจากคาราจีเนน (carrageenin) พบว่าสารเหล่านี้เมื่อให้ในขนาดเดียวกับแอสไพริน (150 มก. ต่อ กก.) มีแนวโน้มว่ามีฤทธิ์ระงับอาการอักเสบ โดยสามารถยับยั้งการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวได้ในช่วง 21.4 ถึง 44.6 เปอร์เซ็นต์ โดยเรียงลำดับความแรงจากมากไปน้อยดังนี้คือ VR 1350 >

VR 1351 > VR 1352 > VR 1320 = VR 1322 > VR 1321 > VR 1680 ความแรงของฤทธิ์ที่ต่างกันนี้คาดว่าขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางเคมี และบางส่วนขึ้นอยู่กับเภสัชจลนศาสตร์ของสารแต่ละชนิดนั้นคือ acetylated flavonoids มีความสามารถในการละลายในไขมันได้ดีกว่า methoxylated และ hydroxylated flavonoids จะถูกดูดซึมได้ดีกว่าดังนั้น VR 1350 หรือ 5,7-diacetylflavanone จึงมีฤทธิ์แรงสูงสุดในการยับยั้งการบวมของอุ้งเท้าหนู และมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับแอสไพริน ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดสารที่ให้การตอบสนองที่เกิดขึ้นของ VR 1350 พบเป็นแบบ dose-related การที่อนุพันธ์ฟลาโวนอยด์สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการบวมได้ในชั่วโมงที่ 3 และ 5 หลังการฉีดคาราจีเนนนั้นแสดงว่าอนุพันธ์ฟลาโวนอยด์น่าจะมีการออกฤทธิ์โดยยับยั้งชีวสังเคราะห์ของโพรสตาแกลนดินส์ ในการทดสอบฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด พบว่าอนุพันธ์ฟลาโวนอยด์ทั้ง 7 ชนิดสามารถออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดได้ดีพอๆกับแอสไพรินในการทดลองที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดโดยการฉีดกรดอะซิติคเข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักร แต่มีฤทธิ์เพียงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับมอร์ฟีนในการทดลอง tail-flick ยกเว้น VR 1320 และ VR 1351 มีฤทธิ์ปานกลางในการระงับปวดผ่านระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้นคาดว่า อนุพันธ์ฟลาโวนอยด์ออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด โดยผ่านกลไกนอก ระบบประสาทส่วนกลางเป็นส่วนใหญ่ และสามารถออกฤทธิ์บางส่วนผ่านระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ในการทดลองฤทธิ์ลดไข้ในหนูที่ใช้ยีสต์กระตุ้นให้เกิดไข้ พบว่า VR 1320, VR 1321, VR 1351, VR 1352 และ VR 1680 มีฤทธิ์ในการลดไข้ได้ ทั้งนี้ น่าจะเกิดจากการยับยั้งชีวสังเคราะห์และการหลั่งของโพรสตาแกลนดินส์ในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วน VR 1322 และ VR 1350 ถึงแม้ว่าน่าจะผ่าน blood brain barrier แต่อาจไม่สามารถไปยับยั้งชีวสังเคราะห์และการ

หลังของโพรสตาแกลนดินส์ในระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งนี้อาจเนื่องจากโครงสร้างทางเคมีของสารก็ได้

การศึกษาฤทธิ์โดยทั่วไปของอนุพันธ์ฟลาโวนอยด์ใช้การทดลอง Hippocratic screening test พบว่าสามารถสังเกตอาการพิษที่เกิดขึ้นได้จากเฉพาะหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ VR 1320 และ VR 1321 เท่านั้น โดยเมื่อให้ VR 1320 และ VR 1321 ทางช่องท้องของหนูขาวในขนาดสูง (2,000 และ 3,000 มก. ต่อกก.น้ำหนักตัว) ทำให้เกิดอาการกดระบบประสาทส่วนกลางถูกกด ในหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ VR 1321 ในขนาด 2,000 และ 3,000 มก. ต่อกก.น้ำหนักตัว จะพบเกิดการชักเกร็ง สลับกับการชักกระตุกหลังจากฉีดสารได้ 60 นาที ซึ่งอาจเกิดจากสมองขาดออกซิเจนจากการที่ระบบประสาทส่วนกลางถูกกด และหนูขาวตายเนื่องจากหยุดการหายใจ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved