

บทที่ 1

บทนำ



ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ได้พัฒนาขึ้นโดย ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยมีแนวความคิดมาจากการ เปลี่ยนสูตรโครงสร้างเดิม CU 763-10-01 ที่มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 315.85 จุดหลอมเหลวเท่ากับ 172-174°C สารนี้ละลายได้ดีใน ethanol, methanol, chloroform, acetone ซึ่ง CU 763-10-01 นี้ ได้จากการสังเคราะห์โดยใช้สาร 2 ตัวคือ 2-propylpentanal acetals กับ pyridoxin โดยที่ 2-propylpentanal acetals เป็น prodrug ของ Valproic acid ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการออกฤทธิ์กว้างในการต้านชักแต่มีปัญหาในการเตรียมยาต้นตำรับเพราะยา Valproic acid ไม่ละลาย ในน้ำ ส่วน pyridoxin หรือ vitamin B₆ เป็น cofactor ของ glutamic acid decarboxylase (GAD) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการสร้าง gamma aminobutyric acid (GABA) ซึ่ง GABA นี้เป็น inhibitory neurotransmitter การขาด vitamin B₆ อาจทำให้เกิดการชักได้ จึงคาดว่า CU 763-10-01 ที่สังเคราะห์ขึ้นจะมีประสิทธิภาพในการต้านชักสูง (เฉลิมเกียรติ, 2539) โดยได้มีการนำ CU 763-10-01 มาทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาด้วยการศึกษาฤทธิ์เบื้องต้นในการต้านชักของ CU 763-10-01 สามารถออกฤทธิ์ในการต้านชักที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยไฟฟ้า (Maximal Electroshock Seizures, MES) โดยขนาดยาที่สามารถป้องกันการชักได้ 50 เปอร์เซ็นต์ (median effective dose: ED₅₀) เท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และการทดสอบพิษของสารต่อการทำงานของระบบประสาทโดยวิธี Rotarod test พบว่าขนาดที่มีผลต่อการทำงานของระบบประสาทที่ทำให้กล้ามเนื้อเสียไป 50 เปอร์เซ็นต์ (median neurotoxic dose: TD₅₀) เท่ากับ 310 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม อย่างไรก็ตามขนาดที่ให้ผลในการต้านชักไม่มีผลเป็นพิษต่อระบบประสาท (มยุรี และ ทิพย์สุขน, 2538)

การทดสอบฤทธิ์เบื้องต้นต่อกล้ามเนื้อเรียบของกระต่ายและหนูขาวพบว่า CU 763-10-01 ออกฤทธิ์เป็น nonspecific antagonist เพราะว่าสามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อลำไส้เล็กของกระต่าย ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงของกล้ามเนื้อกระต่าย และลดการหดตัวของกล้ามเนื้อท่อนำสุจิของหนูขาว โดยไปยับยั้งการเคลื่อนที่ของ Ca²⁺ จากภายนอกเข้าสู่ภายใน cell ผ่านทาง ROC (receptor operated calcium channel) หรือ POC (potential operated calcium channel) เป็นหลัก (อุรารัตน์, 2539)

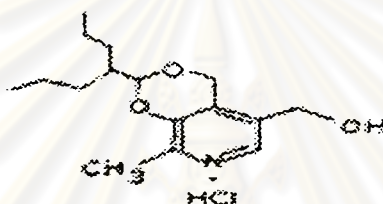
ผลของ CU 763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำสุจิ (vasdeferens) และหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) ที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย

norepinephrine(NE) ได้ แต่ไม่สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่ที่แยกจากกระต่ายได้เมื่อกระตุ้นด้วย NE แต่เมื่อกระตุ้นด้วย KCl (potassium chloride) ปรากฏว่า CU 763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบทั้ง 3 ชนิดได้ จะเห็นได้ว่าฤทธิ์ของ CU 763-10-01 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว , หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย และหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว มีความแตกต่างกันเมื่อกระตุ้นด้วย NE ซึ่งมีรายงานว่าในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดและท่อนำอสุจิ NE จะ mediate ผ่าน α_1 -adrenoceptor จึงคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ของ CU 763-10-01 มีผลต่อ α_1 -adrenoceptor แต่ละ subtype แตกต่างกัน (สุนิสา,2540)

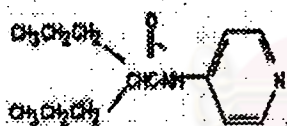
ส่วนในการศึกษาผลของ CU 763-10-01 ต่อหน้าที่ชีวพลังงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาวพบว่า สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจที่ complex I มากกว่า complex II เป็นผลให้กระบวนการออกซิเดทีฟ ฟอสฟอริลเลชัน และความสามารถในการสังเคราะห์ ATP ของไมโทคอนเดรียลดลง แต่ไม่มีผลต่อ ATPase activity ขณะที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase ได้ (สุธาทิพ,2539) จากการที่ CU 763-10-01 มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายประการทำให้มีการสังเคราะห์สารใหม่ขึ้นมาจำนวนหนึ่งโดยการปรับปรุงเปลี่ยนสูตรโครงสร้างของ CU 763-10-01 พัฒนาต่อ

ในปี 1998 ได้นำเอาสาร CU 763-15-13 ที่มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 220 และมีสูตรโครงสร้างดังในรูปที่ 1. เป็นของแข็งสีขาว ไม่ละลายในน้ำแต่ละลายได้ดีใน DMSO (Dimethyl sulfoxide) นำมาทดสอบผลต่อ กล้ามเนื้อเรียบ จากการทดลองพบว่าสามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ rabbit duodenum , rat aorta, rat vas deferens เมื่อกระตุ้นด้วย acetylcholine, barium chloride และ potassium chloride ลักษณะการออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ (กุลยา,2541) และจากการศึกษา CU 763-15-13 ต่อไมโทคอนเดรียพบว่า CU 763-15-13 เป็นสารที่ออกฤทธิ์เป็น respiratory chain inhibitor จากผลการศึกษาดังกล่าว ทำให้เกิดมีการพัฒนา CU 763-15-13 มาได้ CU763-16-04 มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 206 ดังมีสูตรโครงสร้างดังในรูปที่ 1. เพื่อต้องการให้มีคุณสมบัติในการคลาย กล้ามเนื้อได้ดียิ่งขึ้น(ชำนาญและเพ็ญพิมล,2541) และจากการทดลองพบว่า CU 763-15-13 มีผลในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารและหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT, ACh ,CaCl₂ , BaCl₂ ,TEA ในสารละลาย high K⁺ depolarizing และ หลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT, ACh ในสารละลาย Tyrode ส่วน CU 763-16-04 มีผลในการลดการหดตัวของกระเพาะอาหารและหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT, acetylcholine ในสารละลาย Tyrode เมื่อกระตุ้นด้วย barium chloride และ potassium

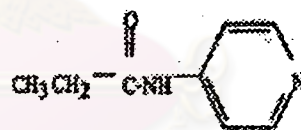
chloride ในสารละลาย high K^+ depolarizing ส่วนหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย
 CU 763-16-04 มีผลในการเพิ่มการหดตัว ทั้ง CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 มีลักษณะการ
 ออกฤทธิ์แบบไม่จำเพาะ (คณิตา,2542) และ CU 763-16-04 มีผลยับยั้งกระบวนการหายใจ
 complex I และ กระตุ้น complex II ของไมโทคอนเดรีย และยับยั้งการเข้าของแคลเซียมเข้า
 ไมโทคอนเดรีย (อัญชิษฐา,2543)



สูตรโครงสร้าง CU 763-10-01



สูตรโครงสร้าง CU 763-15-13



สูตรโครงสร้าง CU 763-16-04

รูปที่ 1. แสดงสูตรโครงสร้างของ CU 763-10-01 ,CU 763-15-13 และ CU 763-16-04

และเพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้น จาก CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้ แต่ยังไม่สามารถนำมาทำนายผลที่อาจเกิดกับมนุษย์ได้อย่างแน่นอน ดังนั้นการศึกษามูลของ CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่สายสะดือมนุษย์ จึงนับว่าเป็นเรื่องที่ควร จะทำการศึกษาโดยที่ยังไม่มีใครเคยศึกษามาก่อน ซึ่งคาดว่าจะได้ข้อมูลที่มีประโยชน์เพื่อนำไปสู่ การวิจัยและการพัฒนาสารในกลุ่มนี้ให้เป็นประโยชน์ต่อการแพทย์ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยที่กระทำการทดลองนอกร่างกาย (*in vitro*)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์
2. ทำให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้ของ CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำของสายสะดือมนุษย์ ที่แยกออกจากร่างกาย
3. เป็นแนวทางการศึกษาพัฒนา CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 มาใช้ในทางการแพทย์