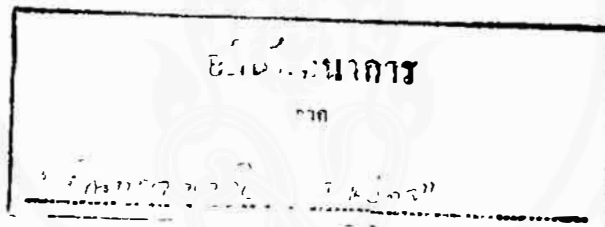




**ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF
DMPBD, A PHENYLBUTANOID
FROM ZINGIBER CASSUMUNAR ROXB.**

RATTIMA JEENAPONGSA



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PHARMACOLOGY)**

**IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

1994

ชื่อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัด DMPBD จากไพล
ผู้วิจัย	รัตติมา จินาพงษา
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	กำพล ศรีวัฒนกุล, พ.บ., ประ.ด. กรรทอง ยวถาวร, ภ.บ., ประ.ด. กิตติมา ศรีวัฒนกุล, Ph.D. อุบลวรรณ พงศ์ประยูร, Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	1 กรกฎาคม พ.ศ.2537

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดบริสุทธิ์จากไพล [(E)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)butadiene, (DMPBD)] โดยใช้รูปแบบการทดลองทั้ง in vivo และ in vitro การศึกษาแบบ in vivo ทำเพื่อดูประสิทธิภาพของ DMPBD ในการลดอาการบวมของใบหูของหนูขาวซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยการทาสาร ethyl phenylpropiolate (EPP), arachidonic acid (AA), หรือ 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA) และผลต่ออาการบวมของยังทำหนูขาวซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยการฉีดสาร carrageenan หรือ platelet-activating factor (PAF) ส่วนการศึกษา in vitro เป็นการศึกษาโดยคุณผลของ DMPBD และยาต้านการอักเสบที่ใช้ในปัจจุบันต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดซึ่งเกิดจากการเหนี่ยวนำโดย collagen adenosine diphosphate (ADP), AA และ PAF

DMPBD ที่ให้โดยวิธีการทาสสามารถลดอาการบวมของใบหูที่ถูกกระตุ้นโดย EPP และ AA ได้ดีกว่า oxyphenbutazone และ phenidone ตามลำดับ โดยมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์สูงสุดที่เวลา 30 นาทีในทั้งสองกรณี พบว่าประสิทธิภาพในการลดอาการบวมจาก TPA ของ DMPBD ในขนาดต่ำ (0.1-1000 ng/ear) จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่ใช้ ในขณะที่ DMPBD ในขนาดสูง (10-1000 µg/ear) กลับ

มีฤทธิ์ลดคลง เมื่อเปรียบเทียบกับ diclofenac DMPBD มีความแรงสูงกว่าโดยมีค่า ID₅₀ ที่เวลา 8 ชั่วโมง 660 pmole/ear ในขณะที่ ID₅₀ ของ diclofenac สูงถึง 7200 pmole/ear

DMPBD และ diclofenac ลดอาการบวมของยังเท้าหนูที่เกิดจากการฉีด carrageenan ได้ดีพอๆกัน โดยออกฤทธิ์สูงสุดที่ชั่วโมงที่ 4-5 หลังทายา ผลการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ใช้ สารทั้งสองตัวนี้ไม่สามารถลดอาการบวมที่เกิดจากการฉีด PAF ได้ ในขณะที่ salbutamol ซึ่งเป็น β_2 -agonist สามารถลดอาการบวมได้อย่างเด่นชัด และผลที่ได้แปรผันตามขนาดยาที่ใช้

เมื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำโดย collagen, ADP, AA และ PAF โดย aspirin, phenidone และ DMPBD พบว่า DMPBD ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำโดย PAF ได้ดีที่สุด ในขณะที่ phenidone ยับยั้งการเกาะกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำโดย collagen, ADP และ AA ได้ดีกว่า DMPBD และ aspirin

จากผลการศึกษาทั้งหมด เชื่อว่า DMPBD น่าจะมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยอาจออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase และ lipoxigenase ของกระบวนการ AA metabolism DMPBD เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีแตกต่างจากยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ที่ DMPBD จะเป็นสารในกลุ่มใหม่ที่มีศักยภาพพอที่จะนำมาพัฒนาเพื่อใช้เป็นยาลดการอักเสบ และสมควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมด้านพิษวิทยา การพัฒนารูปแบบยาเตรียม และการวิจัยผลของยาทางคลินิกต่อไป

Thesis Title Anti-inflammatory Activity of DMPBD, a
Phenylbutanoid from Zingiber cassumunar
Name Rattima Jeenapongsa
Degree Master of Science (Pharmacology)
Thesis Supervisory Committee
 Kampon Sriwatanakul, M.D., Ph.D.
 Krongtong Yoovathawom, Ph.D.
 Kittima Sriwatanakul, Ph.D.
 Ubonwan Pongprayoon, Ph.D.
Date of Graduation 1 July B.E. 2537 (1994)

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the anti-inflammatory effects of a pure substance, [(*E*)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)butadiene; (DMPBD)] isolated from *Zingiber cassumunar* Roxb., by using both *in vivo* and *in vitro* methods. The *in vivo* models included rat ear edema induced by topical applications of ethyl phenylpropionate (EPP), arachidonic acid (AA) or 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA) and rat paw edema induced by subplantar injections of carrageenan or platelet-activating factor (PAF). The *in vitro* method was the study of antiplatelet aggregating activities of various compounds on platelet aggregation induced by collagen, adenosine diphosphate (ADP), AA or PAF.

Topically applied DMPBD suppressed ear swelling induced by EPP or AA with higher potency than oxyphenbutazone and phenidone. In both cases, maximum activity was achieved at 30 minutes after application. Low doses of DMPBD (0.1-1000 ng/ear) inhibited ear

edema induced by TPA in a dose-related manner. However, with higher doses (10-1000 $\mu\text{g}/\text{ear}$) the activities were diminished. DMPBD was more potent than diclofenac with the ID_{50} values at 8 hr of 660 and 7200 $\mu\text{mole}/\text{ear}$, respectively.

DMPBD and diclofenac inhibited carrageenan-induced rat paw edema with similar potencies and peak time activity which was achieved at 4-5 hr after drug administration. The inhibitory effects were dose-related. However, both compounds failed to inhibit PAF-induced paw edema; while salbutamol, a selective β_2 -agonist, significantly inhibited edema in a dose-dependent manner.

When comparing the inhibitory effects of DMPBD, aspirin and phenidone on platelet aggregation induced by collagen, ADP, AA and PAF, DMPBD was the most potent inhibitor of PAF-induced platelet aggregation. Phenidone was more effective than DMPBD and aspirin when collagen, ADP and AA were used as inducers of platelet aggregation.

The overall results of this study indicate that DMPBD is a topically active anti-inflammatory agent. It appears to interact with the inflammatory process in a similar way as drugs inhibiting cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes of AA metabolism. The chemical structure of DMPBD is, however, entirely different from those of previously known anti-inflammatory drugs. DMPBD may, thus, represent a novel class of compounds with a potential for developing into anti-inflammatory drugs. Further studies related to toxicological studies, pharmaceutical formulation and clinical trials should be conducted.