LIBRARY AND INFORMATION CENTER
MAHIDOL UNIVERSITY

6 JUL 1994

IRON MOBILIZING ABILITY OF 1,2-DIETHYL-3-HYDROXYPYRIDIN-4 -ONE (CP94) IN IRON-OVERLOADED RATS

อภินันทนาการ
จาก

TARINEE INTHONG

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

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1993

Copyright © Mahidol University

26953

ชื่อวิทยานิพนธ์ ความสามารถในการดึงเหล็กของ 1,2-diethyl-3 -hydroxypyridin-4-one (CP94) ในหนูที่ได้รับเหล็กเกิน

ผู้วิจัย ธาริณี อินทอง

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

อุดม จันทรารักษ์ศรี Ph.D.

โกวิท พัฒนาปัญญาสัตย์ Ph.D.

สุภีนันท์ อัญเชิญ Ph.D.

วันสำเร็จการศึกษา 13 พฤษภาคม พ.ศ. 2537

บทคัดย่อ

การศึกษานี้แสดงความสามารถในการดึงเหล็กของ 1,2-diethyl-3-hydroxypyridin -4-one (CP94) ซึ่งเป็นสารขับเหล็กชนิดรับประทานตัวใหม่ ในหนูที่ได้รับเหล็กเกิน หนูที่ได้รับเหล็กเกิน เกิดจากการให้เหล็ก 32 มิลลิกรัม ในรูปของ iron dextran ฉีดเข้าทางช่องท้องแก่หนูปกติเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าหนูดังกล่าวมีการสะสม ของเหล็กที่ตับเพิ่มขึ้น 8 เท่า และซีรั่ม TBARs ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงสภาวะการเกิดออกซิเดชั่นของไขมันมีค่าเพิ่มขึ้นด้วย อย่างไรก็ดีเหล็กในซีรั่มไม่มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้เป็นการสร้างรูปจำลองเพื่อใช้อธิบายการกระจายตัวของเหล็ก และความสามารถของ CP94 ในการดึงเหล็ก เมื่อสารนี้เข้าสู่ระบบไหลเวียนของเลือด เมื่อให้ CP94 ขนาด 100 ม ก./ก.ก. ครั้งเดียวทางหลอดเลือดดำ โดยผ่านทาง jugular vein catheter แก่หนูปกติและหนูที่ได้รับเหล็กเกิน ผลการทดลองแสดงว่าทั้งหนูปกติและหนูที่ได้รับเหล็กเกิน มีระดับของ CP94 ในพลาสมาในช่วงเวลาต่างๆ ตลอดจนค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่ต่างกัน แต่หลังจากที่ให้ CP94 ไปแล้ว 1 ชั่วโมง พบว่าระดับของเหล็กในซีรั่มในหนูที่ได้

Copyright© by Chulalongkorn University

รับเหล็กเกินจะเพิ่มขึ้นมากกว่าหนูในภาวะปกติ จากผลนี้ชี้ให้เห็นว่าการกระจายของเหล็กในซีรั่มนั้นไม่ขึ้นกับระดับความเข้มข้นของ CP94 ในพลาสมาเพียงอย่างเดียวแต่อาจมีปัจจัยอื่นๆมาร่วมกำหนดด้วย ในช่วงที่เหล็กในซีรั่มมีระดับสูงแต่ในขณะเดียวกัน ระดับของ CP94 ในพลาสมามีระดับต่ำ อาจเป็นไปได้ว่าเหล็กในซีรั่มอยู่ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนกับเมตาบอไลท์ของ CP94 ซึ่งยังคงมีความสามารถในการจับเหล็กอยู่

ปริมาณเหล็กที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับระดับของเหล็กในซีรั่ม ซึ่งชี้ให้เห็นว่า CP94 สามารถนำเหล็กออกจากแหล่งเก็บไปยังระบบไหลเวียนเลือดและขับออกทางปัสสาวะ ผลนี้เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็วโดยสามารถเพิ่มการขับเหล็กได้มากที่สุดใน 2 ชั่วโมงหลังการให้ CP94 เมื่อวัดระดับของซีรั่ม TBARs พบว่ามีแนวโน้มที่จะลดลง หลังจากให้ CP94 ไปแล้ว 1 ชั่วโมง ซึ่งอาจจะเป็นผลของการต้านออกซิเดชั่นร่วมกับ คุณสมบัติในการเป็นสารขับเหล็กของ CP94

Copyright by Mahidol University

Thesis Title Iron Mobilizing Ability of 1, 2-Diethyl-3-Hydroxypyridin-4-one (CP94) in Iron-overloaded Rat.

Name Tarinee Inthong

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Supervisory Committee

Udom Chantharaksri, Ph.D.
Kovit Pattanapanyasat, Ph.D.
Supeenun Unchern, Ph.D.

Date of Graduation 13 May B.E. 2537 (1994)

ABSTRACT

An iron mobilizing ability of a new orally active iron chelator, 1,2-diethyl-3-hydroxypyridin-4-one (CP94) was studied in iron-overloaded rats. The study was performed in both normal and iron-overloaded rats, having the right jugular vein pre-cannulated with a catether 24-hr before the experiment. The catheter was used for drug administration and blood sampling. Iron-overloaded rats were prepared by giving thirty two milligrams of iron (as iron dextran) intraperitoneally to normal rats (2 times per week) over a period of one month. This model was able to build up 8-fold increase of liver iron while the level of serum iron was not changed. Serum TBARs, an indicator of lipid peroxidation, was significantly elevated in iron-overloaded rats.

This study provided an animal model for ascessing the initial iron mobilizing activity of the chelator once it get into the cirrculating blood. A single *iv*-dose of 100 mg/kg CP94 was given directly into the right atrium via the catheter in a concious rat. The result showed that plasma profile of CP94 in iron-overloaded rats was not different from that of normal rats. One hour after the administration of CP94, serum iron was significantly elevated in the

Copyright© by Mahidol University

iron overloaded rats while minimal change was observed in normal controls. This evidence indicated that CP94 has a potent iron mobilizing ability once it appeared in the plasma without having the CP94 penetrated into the iron deposited pool. The indifferent of plasma levels and pharmacokinetic parameters of CP94 in both iron-overloaded and normal rats supported this contention. The appearance of higher levels of serum iron when serum CP94 had almost disappeared from the circulating blood suggesting that iron might form complexes with either active metabolites of CP94 eg., hydroxylated metabolite or other plasma factors.

Increased urinary excretion of iron at the first 2-hr coincided with peak plasma level of Fe indicating that CP94 was responsible for attracting iron from the deposited pool to the central (blood) compartment and then excreted into the urine. With the fall of serum TBARs as early as 1 hr after giving the CP94, it was likely that CP94 might have an antioxidant activity in addition to its iron chelating property.

Copyright by Mahidol University