การประเมินคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 ของสาร IND8 และ QND8

นางสาวเกศวิภา จันทร์ปาน
นางสาวณัฐศุภางค์ เสมอวงษ์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2559

EVALUATION OF ENZYME CYTOCHROME P450 INHIBITOR PROPERTIES OF IND8 AND QND8

MISS KESWIPA CHANPAN
MISS NATSUPANG SMOEWONG

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY
2016

โครงการพิเศษ

เรื่อง การประเมินคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 ของสาร IND8 และ QND8

.....

(นางสาวเกศวิภา จันทร์ปาน)

.....

(นางสาวณัฐศุภางค์ เสมอวงษ์)

.....

(อ.ดร.กันตรัตน์ อรุณรุ่งวิเชียร)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(ศ.ดร.โอภา วัชระคุปต์)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....

(รศ.ดร.เพ็ญโฉม พึ่งวิชา)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....

(อ.ดร.บรมพจน์ พฤฒิวนาสัณฑ์)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ
การประเมินคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 ของสาร IND8 และ QND8

เกศวิภา จันทร์ปาน, ณัฐศุภางค์ เสมอวงษ์
อาจารย์ที่ปรึกษา: กันตรัตน์ อรุณรุ่งวิเชียร*, โอภา วัชระคุปต์*, เพ็ญโฉม พึ่งวิชา**, บรมพจน์ พฤฒิวนาสัณฑ์*
*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
**ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
คำสำคัญ: IND8, QND8, สารยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 (CYP450)

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันของยาในขั้นตอนการพัฒนายาจะทำให้ได้ข้อมูลเกี่ยวกับข้อควรระวังที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาร่วมกัน โครงการพิเศษนี้ได้ศึกษาความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 (CYP450) ชนิด 3A และ 2C ของสาร IND8 และ QND8 ซึ่งเป็นสารต้นแบบที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ โดยใช้ไมโครโซมจากหนูแรท ด้วยวิธี indirect method คือ การหาปริมาณของซับสเตรต (substrate) ที่เหลือจากปฏิกิริยาเมแทบอลิซึมด้วยเทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโทกราฟี (high performance liquid chromatography, HPLC) มิดาโซแลม (midazolam) และไดโคลฟีแนค (diclofenac) ที่ความเข้มข้น 30 และ 10 μM ได้ถูกนำมาใช้เป็นซับสเตรต (substrate) สำหรับปฏิกิริยาเมแทบอลิซึมบนเอนไซม์ชนิด 3A และ 2C ตามลำดับ ปริมาณของ diclofenac และ midazolam ที่เหลือภายหลังจากการเกิดปฏิกิริยาเมแทบอลิซึมเป็นเวลา 30 นาทีจะถูกวิเคราะห์หาปริมาณด้วยเทคนิคไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโทกราฟี และนำไปเปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีสาร IND8 และ QND8 ด้วยวิธีทางสถิติโดยใช้ paired t-test ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ผลการศึกษาพบว่าสาร IND8 ที่ความเข้มข้น 10 μM สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP450 3A และ 2C ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (p-value = 0.001) สาร QND8 ที่ความเข้มข้น 1μM สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP450 ชนิด 2C ได้อย่างมีนัยสำคัญ (p-value = 0.000) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นเป็น 10 μM จะไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของ CYP450 ชนิด 2C นอกจากนี้ยังพบว่าสาร QND8 ไม่มีคุณสมบัติในเปลี่ยนแปลงการทำงานของ CYP450 ชนิด 3A ที่ระดับความเข้มข้น 1 และ 10 μM

Abstract

Evaluation of enzyme cytochrome P450 inhibitor properties of IND8 and QND8

Keswipa Chanpan, Natsupang Smoewong

Project advisor: Kuntarut Arunrungvichian*, Opa Vajragupta*, Penchom Puengvicha**, Brompoj Prutthiwanasan*

*Department of pharmaceutical chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Department of physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keywords: IND8, QND8, Cytochrome P450 (CYP450) inhibitor

The drug interaction studies during drug development process provide information on the precaution of therapy. This special project evaluated the enzyme cytochrome P450 (CYP450) inhibitor properties especially to isoforms 3A and 2C of IND8 and QND8, which are potential drug candidates for treatment of Alzheimer's disease, using rat microsomes. The indirect method, which determined the amount of substrate left after a given time of metabolism, was applied as a study technique. Midazolam and diclofenac at 30 and 10 μM were used as a substrate for CYP450 isoforms 3A and 2C, respectively. After 30 minutes of metabolism, the amounts of diclofenac and midazolam were quantitatively analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) and statistically compared with a control group lacking of IND8 and QND8 by paired t-test at 95% confidence interval. The study found that IND8 at 10 μM significantly inhibited CYP450 isoforms 3A and 2C activity (p-value = 0.001) when compared with the control group. QND8 at 1 μM significantly inhibited CYP450 isoform 2C (p-value = 0.000), but the inhibitory effect was abolished when increased the concentration of QND8 to 10 μM. In addition, QND8 at 1 and 10 μM concentration did not function as CYP450 isoform 3A inhibitor.