Thai Journal of Pharmacology

www.thaipharmacol.org

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Proceeding of 34rd Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand Meeting

22-24 March 2012

Vol.34, Suppl. 1, 2012 ISSN 0125-3832

Embracing Life

World Class Pharmaceutical Manufacturer

- The First PIC/S Certified in Thailand 2009-2011
- Thai FDA Quality Award 2009 & 2011
- ISO/IEC 17025:2005

PIC/S
2009-2011

2009 & 2011

QUALITY ASSURANCE Q DMSc
Accreditation Number 1194/53
ISO/IEC 17025:2005
2010

Trusted Quality with High Technology

BIOLAB CO., LTD.

625 Moo 4 Bangpoo Industrial Estate (Soi 7A) Samutprakarn, Thailand.

Tel. (66) 2709-3121-2, (66) 2324-0775 info@biolab.co.th

Thai Journal of Pharmacology

is owed and published every four months by the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Board of Editors

Advisory Editor Supatra Srichairat

Editor Laddawal Phivthong-ngam

Associate Editors Yamaratee Jaisin Anusorn Thampithak

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp
Bunkerd Kongyingyoes
Chaichan Sangdee
Chandhanee Itthipanichpong
Darawan Pinthong
Kesara Na-Bangchang
Krongtong Yoovathaworn
Mayuree Tantisira
Nongluk Sookvanichsilp
Nisamanee Satyapan
Orapin Wongsawatkul
Pornpen Pramyothin
Pravit Akarasereenont
Sirintorn Yipchokanand
Somjai Nakornchai
Somsong Lawanprasert
Sopit Thamaree
Srichan Phornchirasilp
Supeecha Wittayalertpanya
Supatra Srichairat
Veerapol Kukongviriyapan
Wanna Chaicharoenkul
Wichittra Tassaneeyakul
Wongwiwat Tassaneeyakul

Office Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Srinakharinwitot University,
Sukhumwit 23 Road, Klongtoey, Wattana,
Bangkok 10110, Thailand. Tel/Fax 022602233 ext. 4803

Notice The opinions expressed here in are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors or the publisher.

Printed at Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700.Tel: 024126552

วารสารเภสัชวิทยา *(Thai Journal of Pharmacology)* นี้เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ไม่อนุญาตให้นำส่วนใดส่วนหนึ่งของเอกสารฉบับนี้ไปถ่ายเอกสาร ผลิตหรือพิมพ์ซ้ำ หรือนำไปใช้เพื่อประโยชน์ทางการค้าโดยปราศจากการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากบรรณาธิการ

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2553-2554

คณะกรรมการที่ปรึกษา	ภก.พลตรี สุนันท์ โรจนวิภาต
	รศ.น.สพ.ดานิศ ทวีติยานนท์
	รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
	รศ.ภก.ดร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.พลตรี ดร.บพิตร กลางกัลยา
คณะกรรมการบริหาร	
นายกสมาคม	รศ.ภญ.ดร.มยุรี ตันติสิระ
ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม	รศ.ภญ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
อุปนายก	ศ.ดร.เกศรา ณ บางช้าง
เลขาธิการ	ภก.ดร.พิสิฐ เขมาวุฒฒ์
ฝ่ายวิชาการ	รศ.ภญ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
เหรัญญิก	ผศ.รท.หญิง ภญ.ดร.ภัสราภา โตวิวัฒน์
ปฏิคม	พ.อ.หญิง ภญ.นิสามณี สัตยาบัน
นายทะเบียน	รศ.ภญ.สมใจ นครชัย
บรรณาธิการวารสาร	รศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม
กรรมการกลาง	รศ.ภญ.ดร.จินตนา สัตยาศัย
	ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล
	ผศ.ดร.พยงค์ วณิเกียรติ
	ภญ.ดร.อัญชลี จูฑะพุทธิ
	รศ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์ขจรศิลป์

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 34, Supplement 1, 2012

Preface 6

Schedule 9

The 19th Chiravat Sadavongvivad Memorial Lecture 11
Drug use in the elderly
ศ.ดร. อำนวย ถิฐาพันธ์

Symposium 1: Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand: From the Beginning to the Future 13
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย: ความเป็นมาและเป็นไป
ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ

Symposium 2: Antiaging: The Appraisal of Contemporary Practice

Aging and Anti-Aging in Dermatology 15
ศ.นพ. ประวิตร อัศวานนท์

Symposium 3: Ion Channels as Novel Drug Targets: Chloride Channel & Aquaporins

Chloride Channels as Targets of Drug Discovery 16
ดร.นพ. ฉัตรชัย เหมือนประสาท

Aquaporins in Human Diseases 17
ผศ.ดร.นพ.ปณภัฏ เอื้อวิทยา

Plenary Lecture 1: Novel Target-based Drugs in Diabetes Mellitus Therapy 18
SGLT-2 Inhibitor: the New Therapeutic Option in Type 2 Diabetes
รศ.ภก.ดร. เนติ สุขสมบูรณ์

Plenary Lecture 2: Novel Targets for Neurological Disorders: Parkinson's Disease Therapy 20
ผศ.ดร.นพ. นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา

Plenary Lecture 3: Nutraceutical for Neurological Disorder Prevention: Caffeine/Coffee as Nutraceutical to Reduce Risk of Parkinson's and Alzheimer's Diseases 21
รศ.ภก.ดร. ชัยชาญ แสงดี

Special Lecture 1: Exploring Treatment Options in Type 2 Diabetes: Liraglutide, a Novel GLP-1 Analogue 22
รศ.ภก.ดร. เนติ สุขสมบูรณ์

Special Lecture 2: PO4 the Silent Killer in CKD: Myth or Reality? vs the New Non-absorbed Phosphate Binder 24
ผศ.พญ. สินี ดิษฐบรรจง

Special Lecture 3: Diagnosis and Pharmacological Management of Parkinson's Disease 27
รศ.นพ. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ

P01 Antibacterial Activity of Isolated Steroidal Alkaloid from The Seeds of *Combretum quadrangulare* Kurz. (Combretaceae) 28

P02 Investigation on the Anticancer Activities of Thai Medicinal Plants for Treatment of Cholangiocarcinoma 29

P03 False Interpretation of Methamphetamine and Amphetamine Abuse in Thai Patients Receiving Selegiline 30

P04 Genetic Polymorphisms of *Plasmodium falciparum* Merozoite Surface Protein (*PfMSP*) in Mae Sot Isolates 31

P05 Association of *EPHX1* Polymorphism and Clinical Factors with Carbamazepine Responsiveness in Thai Patients with Epilepsy 32

P06 Effect of *Phyllanthus amarus* Aqueous Extract on Human CYP3A4 Activity in HepG2 Cells 33

P07 Association of *HLA* Genotype and Co-trimoxazole-induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Thai Patients 34

P08 Mutagenicity of Ben-Cha-Moon-Yai Remedy using Ames Test 35

P09 Antimalarial and Cytotoxic Activities of Thai Medicinal Plants and Herbal Formulations 36

P10 Preliminary Proteomics Study of Dihydroartemisinin Action in *Plasmodium falciparum* 37

P11 Prevalence of *CYP 2B6* Gene Polymorphism in Patients with Acute Uncomplicated Falciparum Malaria in Malaria Endemic Area along the Thai-Mynmar Border 38

P12 Preliminary Investigation of *in vitro* and *in vivo* Antimalarial Activity of the Ethanolic Extract of *Garcinia mangostana* Linn. (Mangosteen) 39

P13	Genetic Polymorphisms of *Plasmodium vivax* Dihydrofolate Reductase *(Pvdhfr)* and Dihydropteroate Synthase (*Pvdhps*) in Malaria Endemic Areas of Thailand	40
P14	Anti-inflammatory Effect of The Novel Compounds Isolated from *Curcuma comosa* in Lipopolysaccharide-induced Microglial Activation: Involvement of PPAR-γ	41
P15	Identification of Potential Biomarkers for Cholangiocarcinoma by GEL-LC-MS/MS	42
P16	*Curcuma comosa* Protects Against Hydrogen Peroxide-Induced Cytotoxicity in C6 Astroglial Cells	43
P17	Anti-nociceptive Effects of Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa 233 in Tail-flick Test	44
P18	Overexpression of NQO1 Promotes Chemotherapy Resistance of Cholangiocarcinoma Cells	45
P19	Structure-Free Radical Scavenging Activity Relationship of Quercetin: Catechol Group as an Essential Component of Antioxidant Activity	46
P20	Investigation on the Association between *In Vitro* Sensitivity of *Plasmodium falciparum* isolates in Thailand to Antimalarial Drugs and Polymorphisms of Molecular Markers of Antimalarial Drug Resistance	47
P21	Effect of Acoholic Extract of *Pseuderanthemum palatiferum* (Nees) Radlk on CYP450 3A4 in Human Hepatoma HepG2 Cells	48
P22	Inhibitory Effects of Nomilin on the Cytochrome P450 3A4 Activity	49
P23	Preliminary *in vitro* Cytotoxicity of Lipophilic Extracts against HepG2 (Hepatocellular Carcinoma Cell) and MCF-7 (Breast Cancer Cell)	50
P24	Development of a Mathematical Model for Describing Drug-Drug Interaction between Simvastatin and Nelfinavir in Humans	51
P25	*In Vitro* Cytotoxic Potential of Lipophilic Extracts Against Human Breast Adenocarcinoma Cell Line	52
P26	Effects of Valproate on Cerebral Amino Acid Neurotransmitters during K^+- Evoked Cortical Spreading Depression in Rats	53
P27	Effects of Genestein on Neointimal Changes after Balloon Injury of Carotid Artery in Ovariectomized Rats	54
P28	Effect of *Piper nigrum* Extract on Macrophage J774A.1 Cells	55

P29	NRF2 Polymorphisms in a Thai Population	56
P30	Effects of Rhinacanthin-N on Efflux Drug Transporters in Caco-2 Cells Effects of Rhinacanthin-N on Efflux Drug Transporters in Caco-2 Cells	57
P31	High Performance Liquid Chromatography Assay for a Determination of Mycophenolic Acid in Human Plasma	58
P32	Effects of the *UGT1A9*3* (M33T) Polymorphism on UGT1A9 Activity	59
P33	Effect of Dabigatran Etexilate in Bleomycin-Induced Pulmonary Inflammation in Mice	60
P34	Increased Nitric Oxide Degradation by Plasma of β-Thalassemia/Hb E Patients	61
P35	Effect of Wisumpayayai Ethanol Extract on Lipopolysaccharide-Activated Macrophage	62
P36	Inhibition of Neutrophil CD62L Shedding, Chemotaxis and Superoxide Anion Generation by a Pure Compound from *Artocarpus lakoocha* Roxb.	63
P37	Simple Bioassay for Screening of Active Recombinant Insulin	64
P38	Screening of Antioxidant, Antityrosinase and Antibacterial Activities from Extracts of *Lannea coromandelica* (Houtt.)	65
P39	Quantitative Analysis Method for Determination of α-mangostin in Mangosteen rind Extract: Application for Quality Assessment	66
P40	Effect of Iron on LPS Induced Free Radical Production in Microglia cells	67
P41	Investigation of the Efficacy of Bromelain in Rat Model of Anterior Cruciate Ligament Transaction (ACLT)-Induced Osteoarthritis	68
P42	Anti-inflammatory Activity of Water Extract from Treehom Remedy	69
P43	Inhibition of Human CYP1A2 and CYP3A4 Activities by Thai Medicinal Plants with Promising Antimalarial Activity	70
P44	The Role of Renal Eicosanoid-Producing CYPs in the Hypertensive Phenotype of Cd Exposure	71

P45 Urinary Excretion of Flavonoids after Ingestion of Guava Juice 72

P46 *Bacopa monnie*ri Extract Affects Major Cytochrome P450 mRNA Expression and Monooxygenase Activities in Human Hepatocyte Cultures. 73

P47 Effects of the Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa233 on KCN-inhibited Mitochondrial Respiration Using Mitochondria Isolated from Mouse Brain 74

P48 Relationship between Methamphetamine Concentrations in Urine and Blood of Thai Methamphetamine Abusers 75

P49 Effect of *Morus alba* L. Extract on Pain Associated with Osteoarthritis in Rats 76

สรุปผลงานของคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย 77
วาระปี พ.ศ. 2553-2554

สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

เรียนท่านสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาและท่านผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ในนามของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ดิฉันขอต้อนรับทุกท่านที่ได้ให้ความสนใจเข้าร่วมประชุมและเสนอผลงานในการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ ๓๔ ของสมาคมฯด้วยความยินดีเป็นอย่างยิ่ง การประชุมในหัวข้อ Novel Targets for Drug Actions ในครั้งนี้ นอกจาก ทางสมาคมฯจะได้รับเกียรติจากท่านวิทยากรหลายท่าน ซึ่งซึ่งล้วนแต่เป็นผู้ทรงคุณวุฒิและมีความเชี่ยวชาญในเรื่อง Ion channel และ Target-based drugs ที่นำมาใช้รักษาโรค มาร่วมเป็นผู้บรรยายในหัวข้อเหล่านี้แล้ว เรายังจะได้รับฟังเรื่องเกี่ยวกับยาในผู้สูงอายุซึ่งเป็นเรื่องที่สำคัญมากเรื่องหนึ่ง เนื่องจากจำนวนผู้สูงอายุที่ทวีขึ้นอย่างรวดเร็วในประเทศไทย การใช้อาหารเพื่อประโยชน์ในทางยาสำหรับความผิดปกติของระบบประสาท รวมทั้งความเป็นมา ปัจจุบันและอนาคตของสมาคมเภสัชวิทยาฯ จากมุมมองของสมาชิกอาวุโสและอดีตนายกสมาคมฯ ซึ่งดิฉันเชื่อว่าจะเป็นเรื่องที่น่าสนใจสำหรับทุกท่านที่เข้าร่วมประชุมในครั้งนี้ ดิฉันขอขอบพระคุณวิทยากรทุกท่านที่ได้สละเวลามาบรรยายและแลกเปลี่ยนความคิดเห็นกับผู้เข้าร่วมประชุมในครั้งนี้ และหวังว่าคงจะได้รับความร่วมมือจากท่านเช่นนี้อีกในโอกาสต่อไป

ดิฉันและคณะกรรมการบริหารของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยซึ่งจะหมดวาระลงในเดือนเมษายนนี้ ขอขอบพระคุณสำหรับความสนใจและความร่วมมือจากทุกท่านที่มีต่อสมาคมฯมาโดยตลอด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในการจัดงานประชุมวิชาการประจำปีในครั้งนี้ สมาคมฯได้รับความร่วมมืออย่างดียิ่งจาก คณะกรรมการจัดการประชุมซึ่งมี รศ.ภญ.จันทนี อิทธิพานิชพงษ์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเป็นประธาน ที่ได้อุทิศเวลา ทุ่มเทแรงกาย แรงใจในการจัดเตรียมการประชุมมาอย่างเข้มแข็ง คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ได้ให้ความอนุเคราะห์ในด้านสถานที่การประชุม การสนับสนุนค่าใช้จ่ายสำหรับการประชุมจากภาครัฐและเอกชน รวมทั้งความสนใจจากผู้เข้าร่วมประชุมซึ่งล้วนแต่เป็นองค์ประกอบสำคัญที่จะทำให้การจัดการประชุมครั้งนี้สำเร็จลงด้วยดี

สืบเนื่องจากมหาอุทกภัยที่เกิดขึ้นในปีพ.ศ. ๒๕๕๔ ทางสมาคมฯจึงได้เลื่อนงานแสดงมุทิตาจิตแก่สมาชิกผู้เกษียณอายุซึ่งปกติจะจัดในเดือนตุลาคมของปีที่เกษียณ มาจัดร่วมกับการประชุมวิชาการในครั้งนี้ ซึ่งก็จะเอื้อให้ท่านสมาชิกของสมาคมฯโดยเฉพาะท่านที่อยู่ในส่วนภูมิภาคเข้าร่วมงานกันได้สะดวกขึ้น จึงขอถือโอกาสนี้เชิญชวนสมาชิกทุกท่านให้เข้าร่วมงานโดยพร้อมเพรียงกัน

รองศาสตราจารย์ ภญ.ดร.มยุรี ตันติสิระ
นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

คำกล่าวรายงานพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 34
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วันพฤหัสบดี ที่ 22 มีนาคม 2555
ณ ห้องประชุมสี สิริสิงห อาคารสมเด็จย่า 93 คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กราบเรียน ศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล อธิการบดีจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในนามของประธานจัดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 34 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ดิฉันขอกราบขอบพระคุณท่านอธิการบดีที่ได้กรุณาให้เกียรติและสละเวลามาเป็นประธานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการในวันนี้ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีกำหนดจัดการประชุมวิชาการเป็นประจำทุกปีติดต่อกันโดยหมุนเวียนให้ภาควิชาเภสัชวิทยาของสถาบันต่าง ๆเป็นเจ้าภาพจัดการประชุม สำหรับจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยความร่วมมือของภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ และภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ ได้รับมอบหมายให้เป็นผู้จัดการประชุมวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาในครั้งนี้ โดยมีหัวข้อหลักในการประชุมวิชาการ คือ Novel Targets for Drug Action สำหรับวัตถุประสงค์ของการประชุมมีดังนี้

1. ผู้เข้าประชุมสามารถติดตามความรู้ทางเภสัชวิทยาที่เป็นปัจจุบันและแนวโน้มในอนาคตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดอาการไม่พึงประสงค์ให้เกิดน้อยที่สุด โดยมุ่งเน้นให้ยามีฤทธิ์จำเพาะต่อเป้าหมายที่ออกฤทธิ์
2. เผยแพร่ผลงานวิชาการของนักเภสัชวิทยาและนิสิตบัณฑิตศึกษา
3. แลกเปลี่ยนเรียนรู้ประสบการณ์ด้านการเรียนการสอน การวิจัย ในสาขาเภสัชวิทยา
4. สร้างเสริมความสัมพันธ์ระหว่างนักเภสัชวิทยาอาวุโสและนักเภสัชวิทยารุ่นใหม่

นอกจากหัวข้อการประชุมทางวิชาการแล้วการประชุมนี้ได้จัดการบรรยายพิเศษเพื่อรำลึกถึงนักเภสัชวิทยาผู้มีคุณูปการต่อวงการเภสัชวิทยาของประเทศไทย คือ รองศาสตราจารย์ ดร. จิรวัฒก์ สดาวงศ์วิวัฒน์ ในหัวข้อ Strategy for drug use in the elderly รวมทั้งเรื่องกระบวนการเรียนการสอนทางเภสัชวิทยา

รูปแบบของการประชุมประกอบด้วยการบรรยาย การอภิปราย การเสนอผลงานทางวิชาการ สำหรับผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการประกอบด้วยนักเภสัชวิทยา แพทย์ ทันตแพทย์ เภสัชกร บุคลากรด้านสาธารณสุข นิสิต นักศึกษา รวม 200 คน

การประชุมนี้ไม่อาจสำเร็จลุล่วงได้ถ้าไม่ได้รับความร่วมมือจากคณาจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยาทุกคณะในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย วิทยากร บริษัทผลิตภัณฑ์ต่าง ๆผู้ให้การสนับสนุนการประชุม บุคลากรและเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ผู้อยู่เบื้องหลัง รวมทั้งคณะทันตแพทยศาสตร์ ที่ได้กรุณาเอื้อเฟื้อสถานที่ประชุมรวมทั้งผู้เข้าประชุมทุกท่าน ดิฉันใคร่ขอขอบคุณมา ณ โอกาสนี้

บัดนี้ได้เวลาอันสมควร ดิฉันขอกราบเรียนเชิญท่านอธิการบดีกล่าวเปิดงาน และให้โอวาทแก่ผู้เข้าประชุม

รศ.จันทนี อิทธิพานิชพงศ์
ประธานจัดการประชุมวิชาการครั้งที่ 34

คำกล่าวเปิดงานประชุมวิชาการ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
โดยศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล อธิการบดีจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เนื่องในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 34
วันพฤหัสบดี ที่ 22 มีนาคม 2555
ณ ห้องประชุมสี สิริสิงห อาคารสมเด็จย่า 93 คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ประธานจัดการประชุมวิชาการครั้งที่ 34
ท่านวิทยากร และแขกผู้มีเกียรติทุกท่าน

กระผมในนามของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยขอต้อนรับแขกผู้มีเกียรติทุกท่าน ผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการ ครั้งที่ 34 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีปณิธานในการเป็นเสาหลักของแผ่นดิน เป็นที่พึ่งพิงแก่สังคมในทางวิชาการ จึงน่าชื่นชมที่สมาคมเภสัชวิทยามีความร่วมมือร่วมใจจัดการประชุมวิชาการติดต่อกันมาเป็นเวลากว่า 34 ปี เป็นที่ชุมชนทางวิชาการที่แข็งแกร่งในการเผยแพร่ความรู้สู่สังคม เป็นที่ทราบกันดีว่าแนวโน้มการใช้ยารักษาโรคในปัจจุบันมีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็วโดยการใช้เทคโนโลยีด้านวิทยาศาสตร์ที่ทันสมัยในการคิดค้นทั้งตัวยารูปแบบของยา การออกฤทธิ์ของยาให้มีความจำเพาะในการรักษาโรคเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดต่อผู้ป่วย นักเภสัชวิทยาจึงมีบทบาทในกระบวนการต่าง ๆ ดังกล่าว โดยเฉพาะการคิดค้นยาที่มีเป้าหมายจำเพาะ ตามหัวข้อการประชุม Novel Target for Drug Action จึงเป็นเรื่องที่ต้องติดตามความรู้ใหม่อยู่เสมอ จึงหวังว่าทุกท่านจะใช้โอกาสแห่งการประชุมนี้ติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการทำความรู้จักและแลกเปลี่ยนเรียนรู้ในการสร้างสรรค์ผลงานทางวิชาการระหว่างนักเภสัชวิทยาวิทยา

ในโอกาสนี้กระผมขอเปิดการประชุมวิชาการครั้งที่ 34 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ของอวยพรให้การประชุมสำเร็จตามวัตถุประสงค์ทุกประการ

กำหนดการประชุมวิชาการสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 34

เรื่อง Novel Targets for Drug Actions

วันที่ 22-24 มีนาคม 2555

ณ ห้องประชุมสี สิริสิงห อาคารสมเด็จย่า คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วันพฤหัสบดีที่ 22 มีนาคม 2555

08:00 – 08:45	ลงทะเบียน	
08:45 – 09:00	พิธีเปิด	
09:00 – 10:00	*The 19th Dr. Chiravat Sadavongvivad Memorial Lecture:* Strategy for drug use in the elderly	ศ.ดร. อำนวย ถิฐาพันธ์ รองประธานสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์
10:00 – 10:15	พักรับประทานอาหารว่าง	
10:15 – 11:10	*Symposium 1:* Pharmacological and therapeutic society of Thailand: From the beginning to the future	รศ.พญ. กาญจนา เกศสอาด พลตรี รศ.ดร. บพิตร กลางกัลยา ดร. อุดม จันทรารักษ์ศรี *Moderator:* รศ.ภญ.ดร. มยุรี ตันติสิระ
11:10 – 12:00	*Plenary Lecture 1:* Novel target-based drugs in diabetes mellitus therapy	รศ.ภก.ดร. เนติ สุขสมบูรณ์
12:00 – 13:15	พักรับประทานอาหารกลางวัน/ Poster Session (I)	
13:15 – 13:45	ประชุมธุรการสมาคม	
13:45 – 14:15	*Special Lecture 1*: Exploring treatment options in type 2 diabetes: Liraglutide, a novel GLP-1 analogue *(Sponsored by NOVO Nordisk)*	รศ.ภก.ดร. เนติ สุขสมบูรณ์
14:15 – 15:00	*Special Lecture 2*: PO4 the silent killer in CKD: Myth or reality? *vs* the new non-absorbed phosphate binder *(Sponsored by Sanofi)*	ผศ.พญ. สินี ดิษฐบรรจง
15:00 – 15:15	พักรับประทานอาหารว่าง	
15:15 – 17:00	Pharmacology edutainment	*Moderators*: ดร.นพ. ดนัย วังสตุรค ดร.พญ. ปาจรีย์ ลิลิตการตกุล ดร. ยามาระตี จัยสิน

วันศุกร์ที่ 23 มีนาคม 2555

08:00 – 08:30	ลงทะเบียน	
08:30 – 10:00	*Symposium 2:* Antiaging: The Appraisal of contemporary practice	พญ.ดร. บริสุทธิ์ หาญพานิช ศ.นพ. ประวิตร อัศวานนท์ *Moderator:* รศ.นพ. สุพรชัย กองพัฒนากูล
10:00 – 10:15	พักรับประทานอาหารว่าง	
10:15 – 11:15	*Plenary Lecture 2:* Novel targets for neurological disorders: Parkinson's disease therapy	ผศ.ดร.นพ. นิพัญจน์ อิศรเสนา ณ อยุธยา
11:15 – 12:00	*Plenary Lecture 3:* Nutraceutical for neurological disorder prevention: Caffeine/coffee as nutraceutical to reduce risk of Parkinson′s and Alzheimer′s diseases	รศ.ภก.ดร. ชัยชาญ แสงดี
12:00 – 13:30	พักรับประทานอาหารกลางวัน/ Poster Session (II)	
13:30 – 15:00	*Symposium 3:* Ion channels as novel drug targets: Chloride channel & Aquaporins	ดร.นพ. ฉัตรชัย เหมือนประสาท ผศ.ดร.นพ.ปณภัฏ เอื้อวิทยา *Moderator:* ผศ.ภญ.ดร. สุรีย์ เจียรณ์มงคล
15:00 – 15:15	พักรับประทานอาหารว่าง	
15:15 – 16:00	*Special Lecture 3*: Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's Disease *(Sponsored by GSK)*	รศ.นพ. รุ่งโรจน์ พิทยศิริ
16:00 – 16:15	ประกาศและมอบรางวัลการนำสนอผลงานวิจัย	
16:15	พิธีปิดการประชุม	

วันเสาร์ที่ 24 มีนาคม 2555

08:00 – 09:00	ลงทะเบียน
09:00 – 12:00	Workshop in pharmacology education session I
12:00 – 13:30	พักรับประทานอาหารกลางวัน
13:30 – 16:00	Workshop in pharmacology education session II

The 19th Dr. Chiravat Sadavongvivad Memorial Lecture

Drug Use in the Elderly

Amnuay Thithapandha, Ph.D.

Emeritus Professor of Pharmacology, Faculty of Science,
Mahidol University, Bangkok, Thailand

Today, Thailand is the second most aged country in the region (next to Singapore) --- over 10% of population is now over 60. As predicted by Institute for Population and Social Research, Mahidol University, the proportion of older persons in total population will increase to 14% in 2015, 19.8% in 2025 and nearly 30% by 2050(1). This means that the population of older persons will increase from the current 6.4 million to 9.0 million in 2012, 12.9 million in 2025 and exceed 20 million in 2050 (1,2).

In a systematic survey conducted by UCSF Division of Geriatrics Primary Care in USA in May 2001, the following results with regard to prescription drugs were concluded (3).

1. Elderly account for 1/3 of prescription drug use, while only 13% of the population.
2. Average of 5.7 prescription medicines per patient.
3. Average nursing home patient on 7 medicines.
4. Elder take average of 2-4 nonprescription drug daily.
5. Laxatives are used in about 1/3 to 1/2 of elders, many of whom are not constipated.
6. Non-steroidal anti-inflammatory medicines, sedating antihistamines, and H-2 blockers are all available without a prescription, and all may cause major side effects.

Many changes in both pharmacokinetics and pharmacodynamics of several drugs have occurred as a result of physiologic alteration in the elderly. Decrease in total body water (due to decrease in muscle mass) and increase in total body fat affect volume of distribution. Thus, serum levels of water-soluble drugs such as lithium, aminoglycosides, alcohol and digoxin may go up due to decreased volume of distribution. Half-life of fat-soluble compounds such as diazepam, thiopental and trazadone may be increased because of the increase in body fat.

The pharmacodynamics (what the drug does to the body) of drugs may also be altered. For example, alcohol causes increase in drowsiness in older people more than in younger people at the same serum levels, and this is also true for fentanyl, diazepam, morphine and theophylline. In contrast, some drug effects are decreased, e.g., diminished heart rate (HR) response to isoproterenol and beta-blockers in the elderly.

Some drugs should be prescribed to the elderly with great caution, because they often cause undesirable adverse reactions. These include meperidine, diphenhydramine, most anticholinergic tricyclics (amitriptyline, doxepin, imipramime), long-acting benzodiazepines such as diazepam, long-acting NSAIDs such as piroxicam and high dose thiazides (>25 mg) (3,4). Moreover, some medicines are absolutely to be avoided (4,5).

- Flurazepam (Dalmadour®) and diazepam (Valium®) often cause prolonged sedation and higher rates of falls and femoral fracture in older people.
- Ketorolac (Toradol®, Lixidol®) incurs risk of gastrointestinal bleeding ever in the short term.
- Naproxen (Naprosyn®) and piroxicam incur risk of gastrointestinal bleeding, renal insufficiency and hypertension if used over a long term.
- Ticlopidina (Tiklid®) may cause neutropenia even in a short term use.

In summary, the following points should be borne in mired when using drugs in the elderly:

1. Compliance may be a problem in same older persons. Thus, prescribe the simplest possible dosage regimen (e.g., od or hs).
2. Adverse drug reactions should be anticipated, simply due to drug-interactions. Risks go up with the number of drugs used.
3. Use the drug rationally and only when necessary.
4. Remember that both pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug may be significantly altered in the elderly, and this aspect must be considered when designing a dosage regimen.

References

1. American Geriatric Society Public Policy Committee. Drug Evaluation and Surveillance. The American Geriatrics Society Position Statement. April 2010.
2. UN Department of Economics and Social Affairs Division, In Hamilton SR (ed). World Population Aging 1950-2050. IARS, Lyon 2002: 146-155.
3. Johnston (B: Drug and the elderly---Practical Consideration. UCSF Division of Geriatrics Primary Care Lecture Series. Medical Education 2004; 38: 1103-1110.
4. Fick DM, Cooper JW, Walker JL, et al.: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch Intern Med 2003; 163: 2716-2724.
5. Elliott RA.: Problems with medication use in the elderly. J Pharm Prac 2006; 36: 58-66.

Symposium 1: Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand: From the Beginning to the Future

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย: ความเป็นมาและเป็นไป

ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ

นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยก่อตั้งขึ้นมาจากความร่วมมือร่วมใจของนักเภสัชวิทยาจากสถาบันต่าง ๆในรูปของชมรมเภสัชวิทยา โดยมีการจัดประชุมผู้ก่อตั้งครั้งแรกในวันที่ 19 ธันวาคม พ.ศ. 2520 ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล ผลจากการประชุมได้แต่งตั้งกรรมการ 2 ท่าน คือ รศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์ เป็นหัวหน้ากลุ่มและทำหน้าที่ร่างระเบียบการต่าง ๆ และ รศ.ดร.จิรวัฒก์ สดาวงศ์วิวัฒน์ ดำเนินการจัดประชุมวิชาการและจัดตั้งชมรมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยขึ้นในวันที่ 21 เมษายน 2521 โดย รศ.ดร.จิรวัฒก์ ได้รับเลือกให้ดำรงตำแหน่งประธานของชมรมประจำปี 2521-2522 รศ.นพ.บุญเจือ ดำรงตำแหน่งผู้รั้งตำแหน่งประธาน และ ภญ.ผศ. สดใส อัศววิไล ดำรงตำแหน่งเลขาธิการ ต่อมาชมรมฯ ได้รับการจดทะเบียนเป็นสมาคมฯ เมื่อวันที่ 2 เมษายน 2525 โดยมีวัตถุประสงค์ ดังนี้

1. เป็นศูนย์กลางการติดต่อระหว่างสมาชิกของสมาคมและระหว่างชมรมหรือสมาคมทางวิชาการอื่น ๆทั้งในและต่างประเทศ
2. เพื่อเผยแพร่ความรู้ความก้าวหน้าทางวิชาการและสนับสนุนกิจกรรมต่าง ๆอันจะเป็นประโยชน์ต่อสมาชิกและสังคมโดยส่วนรวม
3. เพื่อแลกเปลี่ยน ความรู้ ความคิดเห็น ระหว่างสมาชิกและช่วยเหลือซึ่งกันและกัน
4. กิจกรรมของสมาคมไม่เกี่ยวข้องกับการเมือง

ตลอดเวลาที่ผ่านมา สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้จัดกิจกรรมทางวิชาการในรูปแบบต่าง ๆ เช่น การบรรยาย การประชุมวิชาการทั้งการประชุมประจำปี การประชุมระดับชาติและนานาชาติ การจัดทำวารสารเภสัชวิทยา การจัดอบรมฟื้นฟูวิชาการเภสัชวิทยา รวมทั้ง การเป็นตัวแทนสมาชิกในการติดต่อกับองค์กรที่เกี่ยวข้องในระดับต่าง ๆ อาทิ การเข้าร่วมเป็นภาคีสมาชิกของสภาสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (สสวทท) ซึ่งเป็นองค์กรระดับประเทศที่ได้รับการสนับสนุนจากกระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีและมีการประชุมร่วมกันเป็นประจำทุกเดือน ส่วนในระดับภูมิภาค สมาคมเภสัชวิทยาฯเป็นสมาชิกของ Southeast Asian Western Pacific Regional Federation of Pharmacologists (SEAWP-RFP) ซึ่งสมาคมเภสัชวิทยาฯ เคยได้รับเกียรติเป็นประเทศเจ้าภาพ จัดการประชุมการวิชาการ ครั้งที่ 4 ของ SEAWP-RFP ในปี พ.ศ. 2528 และในปี พ.ศ. 2554 สมาคมเภสัชวิทยาได้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุม Executive Committee ของ SEAWP-RFP ณ Sasin International House จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งสมาคมได้เสนอตัวและได้รับเลือกให้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุมวิชาการครั้งที่ 13 ของ SEAWP-RFP ในปี พ.ศ. 2559 นอกจากนั้น

สมาคมเภสัชวิทยาฯ ยังเป็นสมาชิกของ International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) ซึ่งเป็นองค์กรระดับนานาชาติ การติดต่อระหว่างสมาคมเภสัชวิทยาฯ กับองค์กรต่าง ๆ ทั้งในและนอกประเทศเหล่านี้ ก่อให้เกิดประโยชน์แก่สมาคมฯ และสมาชิกของสมาคมฯ ในรูปแบบต่าง ๆ เช่น การให้ทุนสนับสนุน การจัดประชุมและการเข้าร่วมประชุมวิชาการระหว่างประเทศ และการส่งเสริมความสัมพันธ์ระหว่างนักเภสัชวิทยาของไทยกับนักเภสัชวิทยาชาติอื่น ๆ

การดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาฯ อยู่ในความรับผิดชอบของคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาฯโดยมีประธาน คือ นายกสมาคมเภสัชวิทยาซึ่งได้รับการเลือกตั้งจากสมาชิกในฐานะผู้รั้งตำแหน่งนายกฯเพื่อเข้าไปร่วมทำงานกับกรรมการบริหารชุดเดิมก่อนเป็นเวลา 2 ปี แล้วจึงขึ้นดำรงตำแหน่งนายกสมาคมฯ และแต่งตั้งกรรมการตำแหน่งต่าง ๆขึ้นมาร่วมกันทำงานให้กับสมาคมเภสัชวิทยาฯ โดยมีวาระการทำงานครั้งละ 2 ปี ในระหว่างปี พ.ศ.2553-2555ที่ผ่านมานี้ วิธีการติดต่อระหว่างสมาคมฯ กับสมาชิกส่วนใหญ่เป็นการติดต่อผ่าน website (www.thaipharmacol.org) หรือ E-mail เป็นหลัก จึงทำให้สมาชิกที่ไม่มี E-mail ขาดการติดต่อไปบ้าง แต่อย่างไรก็ตามวารสารเภสัชวิทยาซึ่งขณะนี้ได้เข้าไปอยู่ใน Thai Citation Index (TCI) แล้วก็ยังคงทำหน้าที่เป็นสื่อกลางจากสมาคมฯ ถึงสมาชิก เนื่องจากสมาคมเภสัชวิทยาฯ ไม่มีสำนักงานของตนเอง ที่อยู่ของสำนักงานของสมาคมฯ จึงต้องย้ายตามตัวนายกสมาคมฯ ไปทุก ๆ 2 ปี ทำให้ขาดความต่อเนื่องของการทำงานและเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เอกสารและหลักฐานสำคัญต่าง ๆที่เกี่ยวกับการก่อตั้งหรือการดำเนินงานของสมาคมฯจำนวนหนึ่งสูญหายไป จะเป็นการดียิ่งหากสมาคมเภสัชวิทยาฯจะมีที่อยู่เป็นหลักแหล่งของสมาคมฯเอง

รายนามนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยตั้งแตปี พ.ศ.2521-2554

1. 2521-2522 รศ.ดร. จิรวัฒก์ สดาวงศ์วิวัฒน์ (ชมรมเภสัชวิทยา)
2. 2523-2524 รศ.นพ บุญเจือ ธรณินทร์
3. 2525-2526 ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
4. 2527-2528 พ.ท.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
5. 2529-2530 ภญ.รศ.ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
6. 2531-2532 ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
7. 2533-2534 ภก. รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
8. 2535-2536 ภญ.รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
9. 2537-2538 ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
10. 2539-2540 ภญ.รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน
11. 2541-2542 รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
12. 2543-2544 พ.อ.รศ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
13. 2545-2546 ภญ.รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป
14. 2547-2548 ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
15. 2549-2550 ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
16. 2551-2552 ภญ.รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย
17. 2553-2554 ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ

Symposium 2: Antiaging: The Appraisal of contemporary practice

Aging and Anti-Aging in Dermatology

Pravit Asawanonda, MD

Professor of Dermatology, Division of Dermatology, Department of Medicine
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Being the largest and outermost organ of the body, the skin is continuously exposed to all sorts of noxious agents since life's day 1. These agents generate reactive oxygen and nitrogen species, which upon accumulation through life, result in gradual damage to the cells, the organs and the entire body system.

As is true for all organ systems, the skin also ages from the passage of time, known as intrinsic aging, which is largely governed by genetics. This process largely involves shortening of the telomeres.

Among the extrinsic factors that affect skin aging, the best-studied is arguably the ultraviolet radiation. The skin within the more chronically-sun-exposed areas of the body, namely, the face, nape of the neck, dorsal forearms and hands often display changes that are distinct from those seen in the better covered skin of the buttocks, inner thighs, or even upper inner arms. Histologically, the photodamaged skin demonstrates "solar elastosis" a change that is the hallmark seen only in areas with long-standing sun exposures. This is not seen in sun-protected skin even in advance-aged individuals.

Photoprotection plays significant roles in preventing the skin from being prematurely aged, slowing down the aging process, as well as preventing certain forms of skin cancers. Also, because reactive oxygen species are tightly involved in the aging process, antioxidants from various sources have received great attention in anti-aging medicine. To combat changes that have already taken place, such as wrinkles, laxity, and volumetric loss, specific treatment modalities have been developed. This will be discussed during the presentation.

Symposium 3: Ion Channels as Novel Drug Targets: Chloride Channel & Aquaporins

Chloride Channels as Targets of Drug Discovery

Chatchai Muanprasat, M.D., Ph.D.

Department of Physiology, Faculty of Science, Mahidol University

Chloride channels are ubiquitously expressed in many organ systems, where they are involved in a multitude of physiological functions such as transepithelial fluid secretion and control of membrane excitability. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) is a cAMP-activated chloride channels expressed in epithelial cells of lungs, intestine, kidney, pancreas and reproductive tract. Loss-of-function mutations of CFTR cause a common genetic disease in caucasians, cystic fibrosis, while over-function of CFTR contributes to pathogenesis of secretory diarrhea and polycystic kidney disease. In the past decade, many functional modulators of CFTR have been identified through screening of both synthetic and plant-derived molecules using a cell-based assay of CFTR functions. Identified by high-throughput screening of 100,000 drug-like small molecules, hydrazide-containing CFTR inhibitors blocks CFTR with a novel mechanism, i.e. occluding CFTR pore at extracellular surface. Subsequently, enormous effort has been made to develop non-absorbable CFTR inhibitors based on hydrazide-containing scaffolds. These non-absorbable CFTR inhibitors have been shown to be highly effective in preventing intestinal fluid secretion in mouse models of cholera. Testing collections of Thai natural products has led to identification of several potent CFTR inhibitors including dihydroisosteviol, hydrolysable tannin and isoliquiritigenin (ISLQ). Interestingly, ISLQ has been found to be specific to CFTR and may be used as a novel probe of CFTR function. In addition, ISLQ was found to be highly effective in retarding cyst growth in a model of polycystic kidney disease *in vitro*. Most recently, novel potent CFTR inhibitors with interesting mechanism of action and high anti-diarrheal efficacy *in vivo* have been discovered through structural modifications of compounds derived from indigenous Thai plants.

Symposium 3: Ion Channels as Novel Drug Targets: Chloride Channel & Aquaporins

Aquaporins in Human Diseases

Panapat Uawithya, Ph.D., M.D.,

Department of Physiology, Siriraj Hospital, Mahidol University

Aquaporins (AQPs) are a family of water channel proteins. They are found in all living organisms from bacteria to mammals, plants and fungi. They are selectively permeable to water molecules with some also transporting small solutes (e.g. urea, glycerol). Water is driven across cell membrane through aquaporins by the osmotic gradient. Aquaporins can be found throughout human body. They are involved in regulating water homeostasis in various organs, including brain, eyes, kidneys, salivary glands and skin. They are also required for proper adipocyte metabolism, cell migration and proliferation. Abnormality in aquaporin structure or function can lead to pathological conditions, such as congenital cataract (AQP0) or nephrogenic diabetes insipidus (AQP2). Autoantibody against aquaporin-4 of astrocytes causes a demyelinating neuroinflammatory disease called neuromyelitis optica (NMO). Multidisciplinary research is required to explore the function, regulation and pathology related to aquaporins. Drug discovery can lead to a novel diagnostic or treatment modality for aquaporin-related diseases (e.g. edema, brain swelling, NMO or obesity).

Plenary Lecture 1: Novel Target-based Drugs in Diabetes Mellitus Therapy

SGLT-2 Inhibitor: the New Therapeutic Option in Type 2 Diabetes

รองศาสตราจารย์เนติ สุขสมบูรณ์, ภบ, PharmD, PhD

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบันยาเม็ดที่ใช้ในการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 มีหลายกลุ่ม เช่น sulphonylureas, biguanides, thiazolidinediones, alpha-glucosidase inhibitors, DPP-4 inhibitors ในผู้ป่วยบางรายพบว่าการใช้ยารักษาโรคเบาหวานหลายตัวร่วมกันยังไม่สามารถควบคุมระดับของน้ำตาลกลูโคสในเลือด และไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ ซึ่งมีปัจจัยหลายประการที่มีผลทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ ปัจจัยหนึ่งที่เป็นไปได้คือ การที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยา โดยเฉพาะการเกิดอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ และ/หรือน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น รวมถึงข้อจำกัดของยาในกลุ่มผู้ป่วยต่างๆ เช่น ผู้ป่วยระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง ดังนั้น จึงมีการพัฒนายารักษาโรคเบาหวานชนิดใหม่ๆ เพื่อเพิ่มคุณภาพการรักษาเบาหวานให้เป็นไปตามเป้าหมายได้มากขึ้น รวมทั้งมีผลข้างเคียงต่ำ น้ำตาลกลูโคสเป็นแหล่งพลังงานสำคัญของอวัยวะต่างๆ ของร่างกายเช่น กล้ามเนื้อ สมอง เม็ดเลือดแดง การขนส่งกลูโคสไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ จำเป็นต้องอาศัยตัวพา (transporter) โดยตัวพาน้ำตาลกลูโคสที่สำคัญได้แก่ glucose transporters (GLUTs) และ sodium glucose co-transporters (SGLTs)[1,2,3] SGLTs ที่มีบทบาทสำคัญในการขนส่งน้ำตาล คือ SGLT-1 และ SGLT-2 พบ SGLT-1 ส่วนใหญ่ที่ลำไส้เล็ก ส่วน อวัยวะอื่นๆ ที่สามารถพบ SGLT-1 ได้อีกคือ หลอดลม หัวใจ และไต พบว่า SGLT-1 ทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลกลูโคสและกาแลกโตสที่บริเวณอวัยวะดังกล่าว ส่วน SGLT-2 พบที่ไตในส่วนของ proximal convoluted tubules โดยทำหน้าที่ขนส่งน้ำตาลกลูโคสเท่านั้น[4] ในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการเพิ่มจำนวนของ SGLT-2 ที่บริเวณ proximal tubules เป็น 3 เท่าของคนปกติ[5] ดังนั้นการยับยั้ง SGLT-2 จึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาเพื่อใช้ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด Dapagliflozin[6] หรือ BMS-512148 จัดเป็นยา SGLT-2 inhibitor ตัวแรก มีโครงสร้างเป็น C-aryl glycosides มีความคงทนต่อการทำลายของเอนไซม์ glucosidase ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง SGLT-2 อย่างจำเพาะเจาะจง และขัดขวางกระบวนการดูดกลับกลูโคสที่หน่วยไต ทำให้มีการขับออกของกลูโคสในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (glucosuria) มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดต่ำลง นอกจากนี้ dapagliflozin ยังมีข้อดีในการลดน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเบาหวาน เนื่องจากมีการสูญเสียกลูโคสไปในปัสสาวะด้วย dapagliflozin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังให้โดยการรับประทาน โดยการดูดซึมจะมีความเข้มข้นสูงสุด 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (tmax) อาหารมีไม่มีผลเปลี่ยนแปลงพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา (area under the curve, AUC) ค่าครึ่งชีวิตของ dapagliflozin ในคนปกติคือ 11.2 - 16.6 ชั่วโมง มีการศึกษาหลายการศึกษาของยา dapagliflozin เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา ทั้งการศึกษาโดยใช้ dapagliflozin เป็นยาเดี่ยว และใช้ร่วมกับยาลดน้ำตาลชนิดอื่นๆ List และคณะ[7] ศึกษา

บทบาทของการใช้ dapagliflozin เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 389 รายในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาชนิดอื่น ๆ มาก่อน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบการใช้ dapagliflozin ขนาด 2.5, 5, 10, 20, 50 มิลลิกรัม, metformin modified release ขนาด 750 -1500 มิลลิกรัม และยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา dapagliflozin ทุกขนาด ลดระดับ HbA1C ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.007) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ปวดหลัง โพรงจมูกอักเสบ คลื่นไส้ ปวดหัว การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน และการติดเชื้อที่บริเวณอวัยวะเพศ รวมถึงมีข้อควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอย่างรุนแรง

เอกสารอ้างอิง

1. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: Glucuretic treatment for type 2 diabetes. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2010;10(4):193-9.
2. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K et al. Renal sodium-glucose transport: Role in diabetes mellitus and potential clinical implications. Kidney Int. 2009;75(12):1272-7.
3. Brown GK. Glucose transporters: Structure, function, and consequences of deficiency. J Inherited Metab Dis. 2000;23:237-46.
4. Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of na+/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. Kidney Int Suppl 2007;106:S27-S35.
5. Adis Drug information. Dapagliflozin: BMS 512148. Drugs in R&D. 2010;10(1):47-54
6. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D et al. Dapagliflozin, a novel sglt2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(5):520-6.
7. List JF, Woo V, Morales E et al. Sodium–glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32:650-7.

Plenary Lecture 2:

Novel Targets for Neurological Disorders: Parkinson's Disease Therapy

Nipan Israsena

Stem Cell and Cell Therapy Research Unit,
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Parkinson's disease(PD), which is caused by the progressive loss of midbrain dopaminergic neurons, is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease and is an important cause of chronic disability. While currently available dopamine replacement strategies can maintain patient's function and improve quality of life in the early stage of disease, there is no known treatment that can stop cure the disease. Progressive neurodegeneration inevitably leads to the worsening of symptoms and a loss of therapeutic efficacy. Moreover, long-term treatment with levodopa results in the development of motor fluctuation including dyskinesia. Therefore, Issues such as preventing levodopa-induced motor complications, alleviating non-motor symptoms, and finding the disease modifying drugs are major focus areas of PD research. In this talk I will discuss new treatments that are currently in the pipeline, including gene therapy, and the possibility of using patient-specific stem cells as novel tools for PD drug development.

Plenary Lecture 3:

Nutraceutical for Neurological Disorder Prevention: Caffeine/Coffee as Nutraceutical to Protect against Alzheimer's and Parkinson's Diseases

Chaichan Sangdee

Visiting Professor, Department of Pharmacology, faculty of Medicine, Chiang Mai University

Caffeine in coffee, tea, and other caffeinated beverages has long and wrongly been blamed of causing health hazards to consumers. However, research findings that not only these beverages do not pose serious health problem, on the contrary, several recent research studies in the past two decades have found caffeine/coffee to reduce the risk of developing type 2 diabetes, liver cirrhosis and hepatitis, and to be neuroprotective against Alzheimer's (AD) and Parkinson's diseases (PD), to name a few. Since the etiologies of AD and PD are multi-factorial, it is not surprising that the mechanisms underlying the action of caffeine/coffee as neuroprotective against these two neurodegenerative diseases are therefore, diverse. Examples of some proposed mechanisms of caffeine/coffee against AD include decrease in β–amyloid synthesis, blocking of adenosine A2 receptors thereby enhancing hippocampal mossy fiber synaptic transmission or preventing β–amyloid-induced synaptotoxicity. and memory impairment or reversing age-related deficit in memory. Examples of some proposed mechanisms of caffeine/coffee against PD include prevention of neurotoxins such as 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 6-hydroxydopamine to induce degeneration of dopamine neurons in the substantia nigra (SN), blocking of adenosine A2 receptors thereby lessening neurodegeneration of dopamine neurons in SN. It seems that caffeine/coffee share certain common mechanisms to protect against AD and PD. Examples of these common mechanisms are prevention of blood brain barrier disruption, increase in cerebrospinal fluid production, reduction of oxidative stress inflammation induced neurotoxicity, and blockade of adenosine A2 receptors. Most if not all case-control and prospective epidemiological studies in human also showed that caffeine/coffee reduce the risk of developing AD and PD. These results are promising for the role of caffeine/coffee consumption to reduce the risk of AD and PD, and if confirmed, will carry a huge health impact since these two degenerative diseases impart a high burden in our ageing society.

Special Lecture 1: Exploring Treatment Options in Type 2 Diabetes

Liraglutide: a Novel GLP-1 Analogue

รองศาสตราจารย์เนติ สุขสมบูรณ์, ภบ, PharmD, PhD

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

อินครีติน (incretin) เป็น peptides hormones ที่สร้างจากเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารชนิด K-cells และ L-cells[1,2] เมื่อมีอาหารผ่านลงไปในทางเดินอาหาร เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารดังกล่าวจะสร้างอินครีตินออกมาสู่กระแสเลือด มีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากเซลล์เบตาของตับอ่อน ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง พบว่าอินครีตินสามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินของตับอ่อนได้ถึงร้อยละ 50-70[3] โดยระดับของการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจะขึ้นกับระดับกลูโคสในทางเดินอาหาร กระบวนการดังกล่าวเรียกว่า “incretin effect” [4,5] ในคนปกติเมื่อรับประทานอาหาร ระดับอินซูลินจะเพิ่มขึ้นประมาณ 3-4 เท่า[4] แต่ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการตอบสนองต่อผลของอินครีตินน้อยลง โดยความสัมพันธ์ระหว่างเซลล์ของเยื่อบุทางเดินอาหารที่สร้างอินครีตินกับเซลล์เบตาของตับอ่อน เรียกว่า entero-insular axis[6,7] นอกจากนี้ อินครีตินยังมีฤทธิ์อื่น ๆ เช่น ฤทธิ์ต่อศูนย์กลางความรู้สึกหิว-อิ่มในสมอง อินครีตินที่สำคัญในร่างกายมีสองชนิด ได้แก่ gastric inhibitory polypeptide (GIP) และ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ถึงแม้ว่า GIP และ GLP-1 จะมีบทบาทในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน แต่ GIP มีประสิทธิภาพในการกระตุ้นการหลั่งอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 น้อยกว่า GLP-1[8] ความแตกต่างระหว่าง GIP และ GLP-1 ได้แก่ GIP ไม่สามารถยับยั้งการหลั่งกลูคากอน หรือชะลอ gastric emptying ดังนั้นยาที่สามารถเพิ่มการทำงานของ GLP-1 น่าจะมีบทบาทในการนำมาใช้รักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่า จึงส่งผลให้มีการพัฒนายาเพื่อเพิ่มการออกฤทธิ์ของ GLP-1 โดยยาดังกล่าวอยู่ในกลุ่มที่เรียกว่า GLP-1 analogues ได้แก่ exenatide, exenatide LAR, liraglutide, lixisenatide, albiglutide ยาในกลุ่มนี้เป็นยาฉีด มีโครงสร้างคล้าย GLP-1 ในธรรมชาติ แต่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ได้ช้า เป็นการทำให้ยืดระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ GLP-1 ยาสามารถเพิ่มระดับ GLP-1 ในเลือดและเพิ่มฤทธิ์ในการควบคุมระดับน้ำตาล ยา liraglutide เป็นยาที่ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2554 ใช้รักษาเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเพียงอย่างเดียว ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด การศึกษาที่มีชื่อว่า Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) เป็นการศึกษาแบบ randomized, controlled, double blind มีทั้งสิ้น 6 การศึกษา เปรียบเทียบการใช้ liraglutide ทั้งเป็นยาเดี่ยว และร่วมกับยารักษาเบาหวานชนิดอื่น โดยเริ่มให้ยา liraglutide 0.6 มิลลิกรัม/วัน โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และเพิ่มสัปดาห์ละ 0.6 มิลลิกรัม จนถึงขนาดยาที่ต้องการ ผลการศึกษาพบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสีย โดยพบว่า

อาการเหล่านี้ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ และพบอุบัติการณ์ของภาวะ hypoglycemia น้อยมาก คือ ประมาณ 0.03–1.9 เหตุการณ์ต่อปี ผู้ป่วยทนยาได้ดี รวมทั้งทำให้น้ำหนักตัวลดลง ถึงแม้ว่ายานี้จะให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ยังคงต้องเฝ้าระวังความปลอดภัยในการใช้ยานี้ในระยะยาวต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Triplitt C, Wright A, Chiquette E. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: potential new therapies for type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2006;26:360-74.
2. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E199-206.
3. Holst JJ, Vilsboll T. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2004;47:357-66.
4. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E199-206.
5. Holst JJ, Orskov C. The incretin approach for diabetes treatment: modulation of islet hormone release by GLP-1 agonism. Diabetes 2004;53(suppl 3):S197-204.
6. McMahon GT. State-of-the-art diabetes care-where we've been, where we are, and where we're going. Adv Stud Med 2005;5(10A):S912-21.
7. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev 1999;20:876-913.
8. McMahon GT. State-of-the-art diabetes care-where we've been, where we are, and where we're going. Adv Stud Med 2005;5(10A):S912-21.

Special Lecture 2:

PO4 the Silent Killer in CKD: Myth or Reality? vs the New Non-absorbed Phosphate Binder

ผศ.พญ. สินี ดิษฐบรรจง

โรคไตวายเรื้อรังเกิดจากสาเหตุใดและสามารถป้องกันได้หรือไม่

โรคไตวายเรื้อรังอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุและมักแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค ซึ่งสาเหตุหลักของไตวายเรื้อรังในกลุ่มประเทศตะวันตกนั้นมักมาจากความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน แต่ยังมีปัจจัยอีกหลายอย่างที่ยังไม่ทราบแน่ชัด หรืออีกนัยหนึ่งคือ ยังไม่ทราบว่าไตวายเรื้อรังเกิดจากสาเหตุใด นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ไตอักเสบ แต่ปัจจัยดังกล่าวเป็นเพียงสาเหตุที่พบบ่อยเท่านั้น แต่สาเหตุหลักที่พบในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไตอักเสบแนวทางการป้องกันหรือชะลอโรคไตวายเรื้อรังนั้น ปัจจุบันยังไม่มีวิธีใดที่สามารถป้องกันโรคได้อย่างสมบูรณ์แต่มีหลายวิธีที่สามารถชะลอการดำเนินของโรคได้ บางวิธีก็เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้ว เช่น การควบคุมโรคเบาหวานอย่างเคร่งครัด และการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม นอกจากนี้ยาบางชนิด เช่น กลุ่ม ACE inhibitors ที่ใช้กันมาหลายปีแล้วก็ให้ผลดีในการชะลอโรคไตวายเรื้อรังโดยเฉพาะในคนไข้โรคเบาหวาน อย่างไรก็ตามความผิดปกติของไตอีกหลายประเภทยังไม่สามารถยับยั้งหรือชะลอได้ด้วยแนวทางการรักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

โรคไตวายเรื้อรังมีความเกี่ยวข้องกับโรคทั่วไปอย่างไร

โรคไตวายเรื้อรังสามารถเกิดร่วมกับโรคทั่วไป เช่น ในคนไข้ความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบโรคเบาหวานมักพบว่าเป็นโรคไตในภายหลัง แต่ก็ไม่ได้หมายความว่าคนไข้ทุกคนจะมีการพัฒนาไปเป็นโรคไตวายระยะสุดท้าย โรคไตวายจึงไม่ได้พบมากเท่าโรคเบาหวาน หรือความดันโลหิตสูงที่มีอุบัติการณ์ของโรคสูงจึงพบได้บ่อยมากในประชากรทั่วไป ในเรื่องนี้จะขอยกตัวอย่างของประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งมีคนไข้ล้างไตราว 300,000 คนจากประชากรราว 300ล้านคน ในขณะที่ประมาณการว่ามีจำนวนผู้ป่วยโรคไตเสื่อมอยู่ที่ 20-22 ล้านคน หรือกล่าวให้จำง่าย ๆ คือมีจำนวนผู้ป่วยโรคไตเสื่อม 25 ล้านคนจากจำนวนประชากร 300 ล้านคน

อะไรเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในคนไข้ไตวายเรื้อรัง

สาเหตุที่พบมากที่สุดคือ โรคหัวใจและหลอดเลือดโดยพบว่าการเสียชีวิตฉับพลัน (sudden death) เป็นสาเหตุอันดับหนึ่ง รองลงมา ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลวและกล้ามเนื้อหัวใจตาย ส่วนสาเหตุอื่น ได้แก่ โรคหลอดเลือดส่วนปลายและความดันโลหิตสูง ตลอดจนภาวะความผิดปกติของหลอดเลือด อย่างไรก็ดี สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดยังคงเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยที่การเสียชีวิตฉับพลันและภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มนี้

Vascular Calcification เป็นสาเหตุให้โรคไตวายเรื้อรังกำเริบหรือไม่ และเกิดขึ้นได้อย่างไร

Vascular Calcification อาจเกิดขึ้นสะสมเป็นเวลานาน พบว่าคนไข้ส่วนใหญ่มักมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) และเกิดภาวะไตวาย กระบวนการที่เกี่ยวข้องนี้มีอยู่สองประการ ประการแรกเป็นภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่เกิดจากการสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน ส่วนประการที่สองเป็นภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่เกิดจากการก่อตัวของแคลเซียมที่เป็นผลจากความบกพร่องในการควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัส ซึ่งมักพบได้บ่อยในคนไข้โรคไตวายโรคไตวายทำให้ร่างกายไม่สามารถควบคุมการผลิตวิตามินดีและฮอร์โมนพาราธัยรอยด์ บ่อยครั้งที่มีการผลิตฮอร์โมนพาราธัยรอยด์เพิ่มมากขึ้น อีกทั้งการควบคุมระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสที่เปลี่ยนไปจะส่งผลต่อการรักษาสมดุลทำให้เกิดการสะสมของฟอสฟอรัสส่วนเกินในร่างกาย และบางครั้งก็อาจเกิดการแตกหักของกระดูกนอกจากนี้การที่ร่างกายสะสมฟอสฟอรัสและแคลเซียมไว้มากเกินไปก็จะเพิ่มการกระตุ้นให้เกิด Vascular Calcification หรือมีการสะสมของฟอสฟอรัสและแคลเซียมที่ผนังหลอดเลือดนั่นเองฟอสฟอรัสและแคลเซียมที่จับตัวกันจะมีลักษณะคล้ายการก่อตัวของกระดูก หากสัมผัสบริเวณหลอดเลือดที่มีแคลเซียมเกาะก็จะพบบริเวณนั้นมีลักษณะคล้ายการก่อตัวของกระดูกได้ชัดเจน ดังนั้น Vascular Calcificationในโรคไตวายเรื้อรังจึงไม่ใช่เพียงการสะสมของแคลเซียมฟอสฟอรัส หรือผลึกในหลอดเลือดเท่านั้น หากแต่เป็นการก่อตัวของกระดูก (bone formation) อย่างที่พบในกระดูกสันหลังและกระดูกคอสะโพกนอกจากนี้คนไข้จำนวนมากที่พบว่ามี Vascular Calcification ก็มักมีปัญหาการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ทั้งหัวใจ สมอง ลำไส้ หลอดเลือดส่วนปลายและต่อมน้ำเหลือง ทำให้คนไข้เหล่านี้ประสบปัญหาการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญดังกล่าว จึงจำเป็นที่จะต้องยับยั้งการลุกลามของโรคหลอดเลือดในคนไข้ที่มี Vascular Calcification เพราะคนไข้มักเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะดังที่ได้กล่าวไว้ก่อนหน้านี้

ภาวะ Vascular Calcification ในคนไข้ไตวายเรื้อรังพบบ่อยเพียงใด

ความชุกขึ้นอยู่กับระยะของโรคไตวายเรื้อรัง พบว่าโรคไตวายเรื้อรังระยะท้าย ๆ จะพบภาวะนี้มากขึ้น เช่น หากตรวจคนไข้ไตวายเรื้อรังระยะที่ 3 ซึ่งเป็นระยะปาน กลางก็อาจพบ Vascular Calcification ได้ราวร้อยละ 40-50 แต่หากตรวจคนไข้ไตวายเรื้อรังระยะที่ 4 ก็อาจพบเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 60 หรือ 70 และหากตรวจในคนไข้ที่เข้ารับการล้างไตก็อาจพบภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 80 หรือ 90

ภาวะแคลเซียมเกาะหลอดเลือดมีอันตรายอย่างไรบ้าง

ผลกระทบที่เห็นชัดที่สุดก็คือ การแข็งตัวของหลอดเลือด หากจินตนาการถึงหลอดเลือดปกติที่มีความยืดหยุ่นสูงเพื่อช่วยนำเลือดไปเลี้ยงอวัยวะ แต่เมื่อใดที่หลอดเลือดเริ่มแข็งตัวก็จะทำให้เลือดไหลเวียนมาได้น้อยลง ผลที่ตามมาคือ เกิดปัญหาการขาดเลือดหรือมีเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงอวัยวะน้อยลง ดังนั้น อันตรายหรือผลกระทบที่สำคัญที่สุดจากภาวะ Vascular Calcification ก็คือ การที่มีเลือดไปเลี้ยงหัวใจ สมอง และอวัยวะสำคัญลดลง

คนไข้และแพทย์จะรู้ได้อย่างไรว่าเกิดภาวะ Vascular Calcification

สามารถตรวจได้หลายวิธี เช่น วัดความดันโลหิต ในกรณีที่คนไข้มีภาวะ Vascular Calcification นั้นอาจพบค่าความดันชีพจรซึ่งเป็นผลต่างระหว่างค่าความดันโลหิตตัวบนและความดันโลหิตตัวล่างมีขนาดที่กว้างขึ้น แม้ในกรณีทำเส้นฟอกเลือด เช่น ในคนไข้ล้างไตที่ต้องติดเส้นฟอกเลือดกับเส้นเลือดแดง ซึ่งอาจทำให้ค่าความดันชีพจรกว้างขึ้น แต่ความดันชีพจรที่กว้างขึ้นนั้นก็ยังไม่เท่ากับความดันชีพจรที่พบในคนไข้ที่มีภาวะ Vascular Calcification ตัวอย่างเช่น ความดันชีพจรที่อยู่ระหว่าง 70–80 มิลลิเมตรปรอท จะเป็นดัชนีชี้ภาวะหลอดเลือดแข็งและโรคหลอดเลือดนอกจากนี้ยังสามารถตรวจด้วยการเอ็กซเรย์แขนขาเบื้องต้น การเอ็กซเรย์ช่องท้องหรือปอด ไปจนถึงการตรวจด้วยกระบวนการที่ซับซ้อน เช่น การตรวจซีทีสแกนปอดซึ่งมีประสิทธิภาพสูง และสามารถตรวจการก่อตัวของแคลเซียมได้อย่างชัดเจน ขณะเดียวกันก็สามารถตรวจด้วยวิธีง่าย ๆ เช่น ตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจซึ่งจะชี้ให้เห็นภาวะ Vascular Calcification ที่ลิ้นหัวใจ หรืออาจตรวจจากการวัดความเร็วคลื่นชีพจรผ่านหลอดเลือดที่มักใช้กันในงานวิจัยแต่ไม่ได้นำมาใช้ในการตรวจรักษาตามปกติ การวัดความเร็วคลื่นชีพจรผ่านหลอดเลือดสามารถตรวจสอบได้ว่าหลอดเลือดอยู่ในภาวะหลอดเลือดแข็งมากน้อยเพียงใด

แพทย์ควรทำอย่างไรหากตรวจพบภาวะ Vascular Calcification

แน่นอนว่าแคลเซียมและฟอสฟอรัสเป็นธาตุอันตรายที่กระตุ้นภาวะ Vascular Calcification ดังนั้น สิ่งจำเป็นที่ต้องทำโดยเร็วคือ การลดการสะสมของฟอสเฟตปริมาณมากและลดการเสริมแคลเซียมให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้อย่างไรก็ดี พบว่าปัจจุบันคนไข้ล้างไตจำนวนมากมักได้รับเกลือแคลเซียมเพื่อลดระดับฟอสฟอรัสในกระแสเลือด ซึ่งแม้การลดระดับฟอสฟอรัสจะให้ผลดี แต่การเสริมแคลเซียมมากเกินไปก็อาจเป็นผลเสีย ดังนั้น วิธีที่ดีเมื่อพบภาวะ Vascular Calcification ก็ควรที่จะหลีกเลี่ยงการเสริมแคลเซียมให้มากที่สุด และรักษาภาวะ Vascular Calcification ด้วยสูตรการรักษาที่ปราศจากแคลเซียมและฟอสเฟต

สรุป

ภาวะ Vascular Calcification เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในคนไข้โรคไตวายเรื้อรัง ความรุนแรงของโรคจะแปรผันตามระยะของโรคไตวายเรื้อรัง โดยสามารถพบได้แม้ในคนไข้โรคไตวายเรื้อรังระยะต้น ซึ่งอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สูงขึ้นเป็นผลกระทบที่เห็นได้ชัดจากภาวะ Vascular Calcification ในคนไข้โรคไตวายเรื้อรัง ในขณะเดียวกันภาวะหลอดเลือดแข็งก็เป็นผลกระทบที่สำคัญที่สุดของภาวะ Vascular Calcification ที่พบได้ตั้งแต่ต้น ซึ่งอาจนำไปสู่ความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงหัวใจ สมอง และระบบอวัยวะสำคัญต่าง ๆการรักษาด้วยยาจับฟอสเฟตแบบยารับประทานที่ปราศจากแคลเซียมและฟอสเฟตสามารถช่วยลดและชะลอการเกิดภาวะ Vascular Calcification ในคนไข้โรคไตวายเรื้อรังได้ โดยควรเริ่มรักษาตั้งแต่เนิ่น หรืออย่างน้อยที่สุดเมื่ออาการเข้าสู่ระยะที่ 3 หรือระยะที่ 4

Special Lecture 3:

Diagnosis and Pharmacological Management of Parkinson's Disease

Roongroj Bhidayasiri, MD, FRCP.

Chulalongkorn Center of Excellence on Parkinson's Disease & Related Disorders, Chualongkorn University Hospital, Bangkok 10330, Thailand
Email address: rbh@ucla.edu

Parkinson's disease (PD) is an age-related neurodegenerative disease with cardinal features comprising of bradykinesia, tremor at rest, rigidity and postural instability. Recent study of PD prevalence in Thailand conducted by Thai PD registry collaborative network indicated that the age-adjusted prevalence is comparable to other Asian countries of 424.57 PD cases/100,000 populations with the implications of urbanization and pesticide exposures as potential risk factors. Since the original description of the disease in 1817, the diagnosis remains clinical relying on the standard criterion. With the most widely adopted United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria, the diagnostic accuracy varies between 75-90% depending on symptoms at onset, physicians' expertise and level of training. Common misdiagnosis remains frequent, such as drug-induced parkinsonism and essential tremor.

The mainstay of treatment for PD remains symptomatic despite the rapid expansion in knowledge of its neurodegenerative process. Therapeutic options, both medical and surgical, have been markedly improved over the past decades, resulting in better motor function, activities of daily living, and quality of life for PD patients. The principle of PD management should be individualized and the selection of treatments should aim to control symptoms as well as to prevent or delay motor complications. In Thailand, various pharmacologic and surgical options are available, including different formulations of levodopa, dopamine agonists, monoamine oxidase B inhibitor, cathechol-O-methyltransferase inhibitor, pallidotomy, and lastly deep brain stimulation. The use of dopamine agonists in early PD has a levodopa sparing effect and reduces the incidence of motor complications. Continuous dopaminergic stimulation (CDS), which mimics physiological activation of dopaminergic receptors, has been proposed as a strategy to prevent motor complications. Based on current evidence, practical guidelines in the medical management of different types of motor and nonmotor symptoms will be outlined in the lecture according to what are available in Thailand.

P01

Antibacterial Activity of Isolated Steroidal Alkaloid from the Seeds of *Combretum quadrangulare* Kurz. (Combretaceae)

Khesorn Nantachit[1*], Patoomratana Tuchinda[2], Banyong Khantawa[3], Somjing Roongjang[1]

[1]*Department of Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University 50200, Thailand*
[2]*Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Paya Thai 10400, Thailand*
[3]*Central Laboratory, Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand*
[*]*E-mail: khesornn@gmail.com*

Objective To isolate new compound from the seeds of Combretum quadrangulare Kurz. that shows antibacterial activity. Method The seeds were macerated with 90% ethanol. Purified by column chromatography using Avicel as the adsorbent and using 50% methanol in water as the eluting solvent and further purified by Avicel preparative layer chromatogram 2 times by using 80% methanol in water as developing solvent. MIC of pure compound was done by two fold dilution method and Muller Hinton agar was chosen as the media. Conclusion It was found that the new compound combretin was steroidal alkaloid and showed antibacterial activity against E. coli ATCC 25922 and P. aeruginosa ATCC 27853 better than S. aureus ATCC 25923.

Keywords: Combretin, steroidal alkaloid, antibacterial activity

P02

Investigation on the Anticancer Activities of Thai Medicinal Plants for Treatment of Cholangiocarcinoma

Tullayakorn Plengsuriyakarn[1*], Vithoon Viyanant[1], Veerachai Eursitthichai[1], Pornthipa Picha[2], Piengchai Kupradinun[2], Arunporn Itharat[3], Kesara Na-Bangchang[1]**

[1]Thailand Center of Excellence for Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University, Pathumthani, Thailand
[2]Department of Research, National Cancer Institute, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand
[3]Applied Thai Traditional Medicine center, Faculty of Medicine, Thammasat University, Pathumthani, Thailand
[*]Presenting author, [**] Corresponding author

The aim of the present study was to investigate the potential roles of the crude ethanolic extracts of rhizomes of Zingiber Officinale Roscoe (Ginger, ZO) and Atractylodes Lancea thung. DC (Khod-Kha-Mao, AL), fruits of Piper chaba Hunt. (Dee-Plee, PC), Pra-Sa-Prao-Yhai formulation (PPF) and curcumin compound (CUR) for treatment of cholangiocarcinoma (CCA) in different in vitro (cytotoxic, antioxidant, anticlonogenic activities, and inhibitory effects on cell invasion and angiogenesis) and in vivo (CCA-xenograft and toxicity) models. The cytotoxic activity of the test materials against the CCA cell line CL-6 (selectivity index: SI = 3.93-18.26) was found to be more specific when compared with HepG2 (SI = 2.17-6.35) and significantly more potent than the reference drug 5-FU in CL-6 for both the calcein-AM and Hoechst 33342 cytotoxic assays. CUR compound produced the most potent antioxidant activity with potency of about 2-3 times of 5-FU. AL produced the most potent inhibitory effect on clonogenic survival of CL-6 cells compared with the reference drug 5-FU and control. The test materials at all concentration levels significantly inhibited tube formation and inhibitory effects on cell invasion. Promising anti-CCA activity in nude mouse xenograft model was shown for AL at all dose levels (1000, 3000, and 5000 mg/kg body weight) as well as the extracts of ZO, PPF and CUR compound at the highest dose level (5000, 4000 and 5000 mg/kg body weight, respectively). PC produced no significant anti-CCA activity with no significant toxicity, except stomach irritation and general CNS depressant signs.

Keywords: Cholangiocarcinoma, Thai medicinal plants, cytotoxicity, nude mouse xenograft model.

P03

False Interpretation of Methamphetamine and Amphetamine Abuse in Thai Patients Receiving Selegiline

Nunthika Kaewpunya[1*], Wichian Tungtananuwat[2], Akravudh Viriyavejakul[3], Patramon Yongpanich[2], Nantana Thong-ra-ar[2], Somsong Lawanprasert[1]**

[1]Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.
[2]Institute of Forensic Medicine, Police General Hospital, Bangkok 10330, Thailand.
[3]Prasat Neurological Institute, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Bangkok 10330, Thailand.
[*]Presenting author; E-mail: Nunthika_kaew@hotmail.com
[**]Corresponding author; E-mail: lsomsong@chula.ac.th

The purpose of this study was to determine methamphetamine (MA) and amphetamine (AM) concentrations in urine of Thai patients receiving selegiline so as to evaluate the incidence of false interpretation of MA and AM abuse in these patients. Urine samples were collected from eleven Thai patients (9 men and 2 women, 52-76 years old). They were outpatients of Prasat Neurological Institute and were prescribed selegiline for medical purpose. Urine samples were collected at 2, 4, 6, 8 and 20 hours after selegiline administration. To determine concentrations of MA and AM which are metabolites of selegiline, solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry (SPME-GC-MS) was employed. The results showed that both MA and AM concentrations found in the urines collected from 2 to 20 hours after selegiline administration were mostly more than 1,000 ng/ml, the concentration which is the cut-off value for positive interpretation of illicit MA abuser according to the regulation. However, the mean ratio of AM/MA in urine at 2-20 hours after selegiline administration was ranged from 0.63-0.91which was higher than the ratio of AM/MA in urine of most MA abusers reported in other studies. MA and AM detected in urines of patients receiving therapeutic dose of selegiline can cause false interpretation of MA or AM abuse. The ratio of AM/MA is preliminarily useful to differentiate patients receiving selegiline from MA abusers.

Keywords: Methamphetamine, Amphetamine, Selegiline

P04

Genetic Polymorphisms of *Plasmodium falciparum* Merozoite Surface Protein (*PfMSP*) in Mae Sot Isolates

Jiraporn Kuesap*, Vithoon Viyanant, Kanchanok Ketprathum, Puntanat Tattiyapong, Kesara Na-Bangchang

Thailand Center of Excellence on Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University (Rangsit campus), Patumthani, Thailand
**E-mail: jirajira28@yahoo.com*

Malaria remains a major public health problem in Thailand due to the emergence of multidrug resistance *Plasmodium falciparum.* Malaria infection caused by *P. falciparun* can cause coma, especially cerebral malaria and lead to death. Understanding genetic diversity of parasites is essential for developing effective drugs and vaccines for malaria control. The objective of this study was to investigate the genetic diversity pattern of merozoite surface protein 1 (*PfMSP-1*) and merozoite surface protein 2 (*PfMSP-2*) genes in a total of 50 *P. falciparum* isolates collected from Mae Sot district, Tak province, Thailand during 2009 to 2010. The polymorphisms of *PfMSP-1* and *PfMSP-2* were investigated by polymerase chain reaction (PCR). Both individual gene and their combination patterns showed marked genetic diversity. These two polymorphic genes could be used as molecular markers to detect multiple clone infections and differentiate recrudescence from re-infection in *P. falciparum* isolates in Thailand.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, Merozoite Surface Protien (MSP), Genetic polymorphisms

P05

Association of *EPHX1* Polymorphism and Clinical Factors with Carbamazepine Responsiveness in Thai Patients with Epilepsy

Khanistha Tuanthaisong[1], Yotin Chinvarun[2], Mayuree H. Tantisira[1,3], Pornpimol Kijsanayotin[1,*]

[1]*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*
[2]*Neurology Unit, Pramongkutklao Hospital, Bangkok, Thailand*
[3]*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chonburi, Thailand*
[*]*E-mail: pornpimol.k@chula.ac.th*

The treatment outcomes of carbamazepine (CBZ) vary widely among patients. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics of CBZ may influence patients' response to CBZ. We aimed to investigate the association of SNPs in *SCN1A* and *EPHX1* genes along with clinical factors with response to CBZ treatment in Thai patients with epilepsy. A total of 79 Thai patients diagnosed with focal epilepsy and being treated with CBZ were included in the analysis. The genotypes of 3 candidate SNPs (*SCN1A* c.603-91G>A, *EPHX1* c.337T>C and *EPHX1* c.416A>G) were identified by using TaqMan Assays. The association between the polymorphisms and response to CBZ was assessed by multiple logistic regression. The polymorphism in *EPHX1* (c.337T>C) along with age at the onset of epilepsy and types of seizure were associated with response to CBZ. Patients with CBZ resistant epilepsy were significantly more likely to have CC and CT genotypes than patients with CBZ responsive epilepsy (adjusted OR 6.107 [95% CI: 1.184-31.489] and adjusted OR 4.093 [95% CI: 1.047-16.002] respectively). The *SCN1A* c.603-91G>A and *EPHX1* c.416A>G genotypes revealed no significant influence on CBZ responsiveness. This study suggests that the *EPHX1* c.337T>C polymorphism along with age at the onset of epilepsy and types of seizure may influence the CBZ responsiveness in Thai patients with epilepsy.

Keywords: Carbamazepine, Carbamazepine responsiveness, Drug resistant epilepsy, *EPHX1* polymorphism, *SCN1A* polymorphism

P06

Effect of *Phyllanthus amarus* Aqueous Extract on Human CYP3A4 Activity in HepG2 Cells

Kridsada Anuntawuttikul[1*], Sureerut Porntadavity[2], Pornpen Pramyothin[1], Somsong Lawanprasert[1]**

[1]*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand.*
[2]*Department of Clinical Chemistry, Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Thailand.*
[*]*Presenting author; E-mail: kridsada.a@student.chula.ac.th*
[**]*Corresponding author; E-mail: lsomsong@chula.ac.th*

Phyllanthus amarus Schum. & Thonn. has been used in traditional medicine for treatment of diverse conditions. Various pharmacological effects of its extracts have been reported such as hepatoprotective, antioxidant, anti-inflammatory, antiviral and anticarcinogenic activities. However, safety data regarding herb-drug interaction of this plant is still marginally reported. Drug interaction issue is one of the major concerns in drug utilization since it may cause therapeutic failure or serious adverse reaction of co-administered medicines. The purpose of this study was to investigate effect of *P. amarus* aqueous extract on human cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) activity in hepatoma HepG2 cells. Cytotoxicity of *P. amarus* aqueous extract was determined by MTT assay. The result showed that the extract reduced percent cell viability of HepG2 cells with IC_{50} values of 3.69, 1.76 and 1.24 mg/ml for the incubation periods of 24, 48 and 72 hours, respectively. The extract at concentration of 0.5 mg/ml significantly increased CYP3A4 activity in a time-dependent manner. As compared to the control, CYP3A4 activity was enhanced by 1.64, 2.07 and 2.43 fold following incubation with the extract for 24, 48 and 72 hours, respectively. The induction effect of the extract found in this study provides an information of herb-drug interaction potential, thus further study *in vivo* is suggested.

Keywords: Cytochrome P450 3A4, HepG2 cells, Herb-drug interaction, *Phyllanthus amarus*

P07

Association of *HLA* Genotype and Co-trimoxazole-induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Thai Patients

Thachanan Kongpan[1,5*], Sirimas Kanjanawart[1,5], Usanee Khunakornsiri[2], Prarinya Konyoung[2], Pansu Chumworathayi[3], Somsak Tiamkao[4], Wichittra Tassaneeyakul[1,5]**

[1]Department of Pharmacology, [2]Pharmacy Unit, Udon Thani hospital, Thailand, [3]Pharmacy Unit, [4]Department of Medicine, [5]Research and Diagnostic Center for Emerging Infectious Diseases, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002
[*]Presenting author; E-mail: i_s_ine@hotmail.com
[**]Corresponding author; E-mail: wichitt@kku.ac.th

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare but severe cutaneous adverse drug reactions. Co-trimoxazole has been reported as the most common culprit drug of SJS or TEN in Thailand. This study aimed to investigate the relationship between *HLA* alleles and co-trimoxazole-induced SJS or TEN in Thai patients. Ten co-trimoxazole-induced SJS or TEN patients were recruited in the study. *HLA* genotyping were determined by sequence specific oligonucleotide (SSO) technique. Compare to the frequency of *HLA* alleles reported in the general Thai subjects, the frequencies of *HLA-A*11*, *HLA-B*13*, *HLA-B*07*, *HLA-C*06*, *HLA-C*07* and *HLA-DRB1*07* observed in co-trimaxazole-induced SJS or TEN patients were apparently higher. Of these 10 patients, 4 (40%) patients carried the *HLA-DRB1*07* while only 47 out of 400 (11.75%) of the general Thai subjects carried this allele. The risk of co-trimoxazole-induced SJS or TEN was significantly in the patients with *HLA-DRB1*07* with an odds ratio (OR) of 5.01 [95% CI 1.36–18.40, $P<0.05$]. However, due to small number of patients, further studies in larger population need to be confirmed whether or not the *HLA-DRB1*07* is a valid genetic marker for screening Thai individuals who may be at risk of co-trimoxazole-induced life-threatening SJS and TEN.

Keywords: Co-trimoxazole, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), human leukocyte antigen (HLA)

P08

Mutagenicity of Ben-Cha-Moon-Yai Remedy Using Ames Test

Rawiwan Manohan[1*], Chanida Palanuvej[1], and Nijsiri Ruangrungsi[1,2]

[1]College of Public Health Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.
[2]Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University,Bangkok, Thailand.
[*]Email: nijsiri.r@chula.ac.th

The mutagenicity of Ben-Cha-Moon-Yai remedy and its crude drugs were evaluated. The remedy has been traditionally used as an antipyretic and anti-inflamatory drug. It's composed of five roots in an equal part by weight, including the roots of *Oroxylum indicum* (L.) Kurz (Bignoniaceae), *Aegle marmelos* (L.) Correaex Roxb. (Rutaceae), *Dimocarpus longan* Lour. subsp. *longan* var. *longan* (Sapindaceae), *Walsura trichostemon* Miq. (Meliaceae) and *Dolichandrone serrulata* (DC.) Seem. (Bignoniaceae).The ethanolic and water extracts of the five roots and the remedy extract were investigated for their mutagenicities on *Salmonella typhimurium* strain TA98 to detect frame-shift mutation and strain TA100 to detect base-pair substitution mutation in an acidic condition (pH 3-3.5) without enzyme activating system by using the pre-incubation method of Ames test. The results demonstrated that only the water extracts from the root of *A. marmelos* exhibited direct mutagenicity on both strains.Whilst, most of the extracts exhibited their mutagenicity after they were treated with sodium nitrite (nitrosation) on both strains. However, there were no mutagenic effects of the ethanolic extracts of *D. serrulata* and *W. trichostemon* on strain TA100 and the water extracts of *D. serrulata* on strain TA98. The results showed the direct acting genotoxicity in Ames test after being treated with nitrite. It implied that most of the extracts contained certain precursors that could react with nitrite under acidic condition to produce direct mutagenic products causing frame-shift (TA98) and base-pair substitution (TA100) mutation. Therefore, during the use of these remedy or its ingredients, consumer should avoid nitrite containing food.

Keywords: Ben-Cha-Moon-Yai remedy, Mutagenicity, Ames test, *Salmonella typhimurium*, Nitrosation

P09

Antimalarial and Cytotoxic Activities of Thai Medicinal Plants and Herbal Formulations

Artitaya Theingsusuk*, Vithoon Viyanant, Wanna Chaijaroenkul, Kesara Na-Bangchang

Thailand Center of Excellence in Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University (Rangsit Campus), Pathumtani 12121, Thailand
**E-mail: air_ayana@hotmail.com*

The emergence and spread of multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* has become problematic in undermining malaria control programs in most endemic regions of the world. Discovery and development of new antimalarial drugs is urgently needed. Natural products are one of the important sources of promising antimalarial drugs. The aim of the present study was to investigate the antimalarial activities of fifteen medicinal plants/formulations used in Thai traditional medicine for treatment of various ailments. The antimalarial activity of each plant extract was assessed against chloroquine-resistant K1 and chloroquine-sensitive 3D7 *P. falciparum* clones using SYBR green-I-based assay. The extracts of five plants/formulation, *i.e.*, *Piper chaba* Hunt. (fruit), *Kaempferia galangal* Linn. (leaf), *Myristica fragrans* Houtt.(seed), *Garcinia mangostana* Linn.(pericarp), and Pra-Sa-Prao-Yhai formulation (a mixture of parts of 18 plants) exhibited potent antimalarial activities against 3D7 or K1 *P. falciparum* clone or both with IC_{50} values of less than 10 µg/ml. Cytotoxicity of each extract against human renal epithelial (HRE) cell line was performed using MTT assay and the selectivity index (SI) was calculated. Results showed that all the plant extracts except *Garcinia mangostana* Linn. were highly selective for both *P. falciparum* clones with SI greater than 10. The ethanolic extract of *Piper chaba* Hunt.was both the most potent and selective candidate. All five plants/formulation will be further investigated for their active ingredients and molecular targets of action including their antimalarial activities in animal model.

Keywords: *Plasmodium falciparum,* Thai medicinal plants, antimalarial activity, drug resistance

P10

Preliminary Proteomics Study of Dihydroartemisinin Action in *Plasmodium falciparum*

Wanna Chaijaroenkul*, Vithoon Viyanant, Piyathida Kumsuk , Wipada Kiatkangwankul, Kesara Na-Bangchang

Thailand Center of Excellence in Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University, Patumthani, Thailand
**E-mail: wn_ap39@yahoo.com*

The multidrug resistance *Plasmodium falciparum* is a major health problem in the malaria endemic areas of the world including Thailand. To cope with the situation, development of effective and safe antimalarial drugs is urgently required. Artemisinin and derivatives (dihydroartemisinin, artemeter, artesunate, arteether) are currently the mainstay in chemotherapy of multidrug resistance falciparum malaria. The objective of the study was to observe the protein patterns of *P. falciparum* following exposure to DHA for 5 hours. Proteins were extracted from G112 *P. falciparum* clone in the presence (3 nM) and absence (control) of DHA. Proteins were separated by two-dimension gel electrophoresis and stained with silver stain. Analysis and comparison of protein patterns between DHA-exposed and non-exposed parasite was done by PDQuest Program. Results showed that approximately 63 spots of protein patterns were similar, but the number of protein spots was markedly lower in the exposed parasite (99 spots) comparing to non-exposed parasite (147 spots).

Keywords: *Plasmodium falciparum*, proteomics, dihydroartemisinin

P11

Prevalence of *CYP 2B6* Gene Polymorphism in Patients with Acute Uncomplicated Falciparum Malaria in Malaria Endemic Area along the Thai-Mynmar Border

Papichaya Phompradit*, Kesara Na-Bangchang

Thailand Center of Excellence on Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University (Rangsit Campus), Patumthani 12121, Thailand
**E-mail: v_iv_iii_ii_i@hotmail.com*

The human cytochrome P450, CYP2B6, is involved in the metabolism of antimalarial drug artemisinin and its derivatives (artesunate and β-arteether). In this study, we investigated the genetic polymorphism in *CYP2B6* gene in a total of 100 blood samples collected from Burmese patients with acute uncomplicated malaria patients who were treated with a 3-day regimen of mefloquine-artesunate combination. Of the 100 samples, 21 samples were collected from patients with treatment failure. The most commonly found four non-synonymous mutation were investigated in *CYP2B6* gene, in exon 1 (64C>T), exon 4 (516G>T) and exon 5 (777C>A and 785A>G) using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Only the allelic variant *CYP2B6*9* (516G>T) was detected at the frequency of 10% (10/100), of which 3 (30%) were samples collected from patients with treatment failure. No variant alleles of *CYP2B6*2,*3,*4* and *6* were found in the study samples.

Keywords: CYP2B6 alleles, uncomplicated malaria, artesunate-mefloquine combination therapy

P12

Preliminary Investigation of *in vitro* and *in vivo* Antimalarial Activity of the Ethanolic Extract of *Garcinia mangostana* Linn. (Mangosteen)

Ratchanu Bunyong*, Vithoon Viyanant, Wanna Chaijoenkul, Kesara Na -Bangchang

Thailand Center of Excellence in Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University (Rangsit Campus), Pathumtanee, Thailand
**E-mail: rbunyong@yahoo.com*

Garcinia mangostana Linn., commonly known as mangosteen, is a tropical fruit tree belonging to the family Clusiaceae (Guttiferae). Several parts of this plant has been used for traditional medicine, especially pericarp of mangosteen. The aim of study was to evaluate antimalarial activity of the crude ethanolic extract of pericarp of *Garcinia mangostana* Linn. The finger print of the extract and content of the marker compound α-mangosteen (32.9%) was analysed by HPLC. Antimalarial activity of the extract was evaluated *in vitro* against 3D7 (chloroquine-sensitive) and K1 (chloroquine resistant) *Plasmodium falciparum* clones. The extract exhibited moderate antimalarial activity with IC_{50} values (inhibition concentration 50%) of 10.94 and 7.54 µg/ml against 3D7 and K1 clones, respectively. It exhibited promising antimalarial activity with safety profile in acute and subacute toxicity tests in mice. The extract at the dose of 250 mg/kg produced maximal activity (66.42% chemosuppression).

Keywords: *Garcinia mangostana* Linn, pericarp mangosteen, *Plasmodium falciparum*, antimalarial activity

P13

Genetic Polymorphisms of *Plasmodium vivax* Dihydrofolate Reductase *(Pvdhfr)* and Dihydropteroate Synthase (*Pvdhps*) in Malaria Endemic Areas of Thailand

Pimwan Thongdee[1*], Vithoon Viyanant[1], Jiraporn Kuesap[1], Kanchana Rungsihirunrat[2], Pongsri Tippawangkosol[3], Kesara Na-Bangchang[1]

[1] *Thailand Center of Excellence on Drug Discovery and Development (TCEDD), Thammasat University, Pathumtani, Thailand*
[2] *Malaria Research Program, College of Public Health Sciences, Chulalongkorn University, Thailand*
[3] *Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Chiangmai University, Chiangmai, Thailand*
[*] *E-mail: pim_meow333@yahoo.com*

The prevalence and patterns of mutations of *Pvdhfr* and *Pvdhps* were investigated in a total of 41 blood samples collected from patients with *P. vivax* infection who attended the malaria clinics in Mae-hongson (n= 30), Ranong (n= 11) during 2009-2010. SNP-haplotypes at positions 13, 33, 57, 58, 61, 117 and 173 of the *Pvdhfr* and positions 383 and 553 of the *Pvdhps* were examined by nested PCR-RFLP. All isolates carried mutations at codons 58R, 117N and 117T. Thirteen isolates carried mutations at codons 61M. Mutation at codon 57 consisted of two types, 57I and 57L. For *Pvdhps*, the most prevalent alleles were the mutant 383G (63.4%) and the wild-type A553 (100%) alleles. For *Pvdhfr*, the most common alleles were triple mutant 57L/58R/117T (34.2%), 57I/58R/117T (29.3%), 58R/61M/117N (7.3%), and 57F/L/58R/117T (2.4%). Two isolates carried double mutant 58R/117N.Ten isolates carried quadruple mutant: 57I/58R/61M/117T (19.6%), 57L/58R/61M/117T (2.4%) and 57F/L/58R/61M/117N/T (2.4%). The most prevalent combination allele was triple *Pvdhfr* mutant allele 57I/58R/117T combined with single *Pvdhps* mutant allele 383G. Data suggest that the distribution and patterns of polymorphisms of *Pvdhfr* and *Pvdhps* varies depending on *P. vivax* endemic areas.

Keywords: *Plasmodium vivax, Plasmodium vivax dihydrofolate reductase (Pvdhfr), Plasmodium vivax dihydropteroate synthase (Pvdhps)*, PCR-RFLP, sulfadoxine-pyrimethamine (SP).

P14

Anti-inflammatory Effect of the Novel Compounds Isolated from *Curcuma comosa* in Lipopolysaccharide-induced Microglial Activation: Involvement of PPAR-γ

Nittaya Jiamvoraphong[1*], Nattinee Jantaratnotai[1], Anusorn Thampithak[2], Pawinee Piyachaturawat[3], Pimtip Sanvarinda[1], Yupin Sanvarinda[1]

[1] *Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.*
[2] *Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chonburi, Thailand.*
[3] *Department of Physiology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.*
[*] *E-mail: pattypat4@hotmail.com*

Chronic inflammation plays an important role in the pathogenesis of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Activated microglia releases a number of pro-inflammatory mediators, such as, nitric oxide (NO), superoxide anion, and cytokines that cause damage of neurons. The rhizome of *Curcuma comosa* Roxb. (Zingiberaceae), or Waan Chak Modluk, has been used in Thai traditional medicine in various applications, such as, treatment of post-partum uterine bleeding, treatment of uterine inflammation, or to promote lactation. Our previous research showed that hexane extract of the crude powder of *C. comosa* can attenuate the release of pro-inflammatory cytokines in activated microglial cell line. In this study, we focused on the effect of the pure compounds, compound 049 and 092, from the hexane extract of *C. comosa*, on the production of pro-inflammatory mediators in lipopolysaccharide (LPS)-activated Highly Aggressive Proliferating Immortalized (HAPI) microglial cell line. LPS at 0.1 µg/mL can significantly stimulate the production of NO without causing the loss of cell viability. We further investigated the effect of the compound 049 and 092, and the PPAR-γ agonist, pioglitazone, on the NO production in activated microglia cell line. We found that both compound 049 and 092 have similar ability in reducing NO production as pioglitazone, suggested that the anti-inflammatory effect was mediated by the same mechanism. Further studies are needed to confirm whether the compound 049 and 092 exert their anti-inflammatory effect through the PPAR-γ axis.

Keywords: microglia, *Curcuma comosa*, inflammation, nitric oxide

P15

Identification of Potential Biomarkers for Cholangiocarcinoma by GEL-LC-MS/MS

Kanawut Kotawong[1*], Veerachai Eursitthichai[1], Tullayakorn Plengsurikarn[1], Kesara Na-Bangchang[1], Narumon Phaonakrop[2], Sittiruk Roytrakul[2], Vithoon Viyanant[1]

[1]*Thailand Center of Excellence for Drug Discovery and Development, Thammasat University, Pathumthani 12121, Thailand*
[2]*Center for Genetic Engineering and Biotechnology (BIOTEC), National Science and Technology Development Agency, Pathumthani 12120, Thailand*
[*]*E-mail: snioper_dota@hotmail.com*

Cholangiocarcinoma (CAA), a cancer of bile duct, causes a severe health problem in Thailand due to high mortality rate. At present, there is no effective diagnosis or specific biomarkers that can detect the early stage or prognosis of CCA. The aim of the study was to identify new specific biomarkers for CCA using GEL-LC-MS/MS technique. Plasma samples collected from healthy subjects (control) and patients with CCA (20 each) were pooled and proteins were separated by 12.5% SDS-PAGE (30 µg/well of plasma protein) and detected by silver staining. Each gel sample lane was cut into 29 pieces, digested with trypsin and subjected to LC-MS/MS analysis. Separated proteins were analyzed by DeCyder™ and Mascot™ to discriminate and identify significantly expressed proteins in plasma of both groups. Results revealed a total of 1,587 identified proteins, of which 33 and 23 proteins were specifically detected only in plasma of healthy subjects and CCA patients, respectively. The candidate proteins will be further studied to confirm the differentially expressed mRNA and proteins which may useful for CCA diagnosis.

Keywords: Biomarker, Cholangiocarcinoma, GEL-LC-MS/MS.

P16

Curcuma comosa Protects against Hydrogen Peroxide-induced Cytotoxicity in C6 Astroglial Cells

Jaturavit Vattanarongkup[1*], Yupin Sanvarinda[1], Pawinee Piyachaturawat[2], **Nattinee Jantaratnotai[1]**

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand*
[2]*Department of Physiology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand*
[*]*E-mail:j.vattanarongkup@gmail.com*

Oxidative stress is one of the major mechanisms causing neuron and astrocyte death in various neurological disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and brain ischemia. We used hydrogen peroxide as a model of oxidative stress to study the cytoprotective effect of a medicinal plant, *Curcuma comosa*, on C6 astroglia. *C. comosa* was extracted with hexane and methanol to yield 2 pure diarylheptanoid compounds, C049 and C092, respectively. The screening assay to determine antioxidant activity revealed that C092 possessed strong free radical scavenging activity, while C049 showed no antioxidant activity. Treatment with hydrogen peroxide at 400 µM for 12 h caused marked C6 astroglial cell death while pretreatment with C092 significantly increased cell viability. This study provides preliminary information on the beneficial effect of diarylheptanoid extracted from *C. comosa* on oxidative insult in astroglial cells.

Keywords: *Curcuma comosa*, antioxidant, cytotoxicity, diarylheptanoid

P17

Anti-nociceptive Effects of Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa 233 in Tail-flick Test

Pataweekorn Ketkomol[1] , Pasarapa Towiwat[2] , Boonyong Tantisira[2,3], Mayuree H. Tantisira[2,4,*]

[1]*Interdepartmental Program of Pharmacology, Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand*
[2]*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330 Thailand*
[3]*Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Silapakorn University,* Nakornpathom *73000 Thailand*
[4]*Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chonburi 20131 Thailand*
[*]*E-mail: tmayuree@chula.ac.th*

The purpose of this study was to evaluate anti-nociceptive effect of Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa 233 (ECa 233) at various doses in male ICR mice. The tail-flick latencies (cut-off 4 sec) were determined in experimental animals prior to the administration of 0.9% normal saline solution (NSS; 10 ml/kg, i.p.), morphine (MO; 10 mg/kg, i.p.), 0.5% carboxymethylcellulose (CMC; 10 ml/kg, p.o.), or various doses of ECa 233 (10, 30, 60, 100 and 300 mg/kg, p.o.) and were subsequently determined at 15, 30, 45, 60, 90, 120 and 240 min after the administration of the test compounds. The percentage of maximum possible effect (%MPE) was calculated and used in the determination of the area of analgesia (%MPE-min). It was found that morphine significantly (p<0.001) increased tail-flick latency producing an area of analgesia of 15461.03 ± 942.02 %MPE-min compared with that of normal saline solution (NSS), -59.89± 633.29 %MPE-min. Furthermore, in comparison to vehicle, 0.5% CMC, orally given ECa 233 apparently exhibited analgesic activity in a dose-dependent manner and significant increases of tail-flick latency were observed at the dose of 100 and 300 mg/kg with %MPE-min of 4147.36 ± 840.82 %MPE-min. (p<0.05) and 6334.49 ± 1650.82 %MPE-min. (p<0.001), respectively. The results obtained clearly demonstrated central analgesic activity of ECa 233 at the spinal levels. Further studies are required to delineate the underlying mechanisms.

Keywords: Anti-nociception, Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa 233, Tail-flick test

P18

Overexpression of NQO1 Promotes Chemotherapy Resistance of Cholangiocarcinoma Cells

Ponsilp Zeekpudsa[1,2]*, Auemduan Prawan[1,2], Veerapol Kukongviriyapan[1,2], Laddawan Senggunprai[1,2]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand 40002*
[2]*Liver Fluke & Cholangiocarcinoma Research Center, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand 40002*
[*]*E-mail:pornsin.z@gmail.com*

Cholangiocarcinoma (CCA) is highly resistant to most known anticancer treatment. Identification of the genes crucial for predicting tumor response to chemotherapy drugs or conferring cytoprotection and growth advantage to CCA cells is necessary to improve outcomes of treatment. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) is an antioxidant/detoxifying enzyme recently emerged as an important contributor to chemoresistance in some types of human cancers. However, the contribution of NQO1 to chemotherapy resistance in CCA is unknown. To investigate whether NQO1 is involved in resistance to chemotherapy-induced cytotoxicity in CCA, we transfected the human NQO1 gene into CCA cell and assessed the changes in cell sensitivity response to chemotherapeutic drugs by assays for cytotoxicity and apoptosis. M214, an undetectable or very low NQO1-expressing CCA cell, was transfected with pCMV6-XL5-NQO1 expression vector using a Lipofectamine™ LTX with Plus™ Reagent mediated protocol. The results showed that the NQO1-transfected M214 cell had 44-folds increase of NQO1 protein level as determined by Western blot, where the NQO1 activity was 5 pmol/min/mg proteins as determined by enzymatic assay. Overexpression of NQO1 in M214 cell resulted in the decreased chemosensitivity to doxorubicin treatment compared to control vector-transfected M214 cell. These results provide evidence that NQO1 overexpression is associated with poor tumor response to doxorubicin treatment and may promote resistance to chemotherapy of CCA. This warrants further investigation of NQO1 as an alternative therapeutic target for adjuvant chemotherapy in CCA.

Keywords: NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1)**,** Cholangiocarcinoma (CCA), Chemoresistance, Overexpression

P19

Structure-free Radical Scavenging Activity Relationship of Quercetin: Catechol Group as an Essential Component of Antioxidant Activity

Panthipa Supraditaporn[1*], Pichit Khetkam[2], Apichart Suksamran[2], Nattinee Jantaratnotai[1], Noppawan Phumala Morales[1], Yamaratee Jaisin[3], Pimtip Sanvarinda,[1] Yupin Sanvarinda[1]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University Bangkok 10400, Thailand.*
[2]*Department of Chemistry, Faculty of Science, Ramkhamhaeng University Bangkok 10240, Thailand.*
[3]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University Bangkok 10110, Thailand.*
[*]*E-mail: panthipa_nymph@hotmail.com*

Flavonoids are large group of polyphenolic compounds, which are found ubiquitously in commonly consumed fruits and vegetables. Quercetin is one of the most potent antioxidants in the flavonoids family. Quercetin possesses a broad range of pharmacological properties including antioxidative property, which involves the phenolic hydroxyl groups in the structure. The purpose of this study was to compare the antioxidant activity of quercetin and its methyl ether derivatives to the antioxidant activity of trolox, using DPPH assay. We found that quercetin has significantly higher free-radicals scavenging activity than trolox. Substituting hydroxyl groups of quercetin to methyl ether groups reduced the antioxidant activity to the same potency as trolox, as found in compound 005, 007, 008, 009, 010, and 013. We identified the critical role of 3', 4'-dihydroxy group, which forms the catechol structure, in free-radical scavenging activity. We selected the compounds that showed antioxidative property and tested for cell toxicity in SH-SY5Y dopaminergic neuronal cell line, using MTT assay. Further studies will be done to evaluate the property of quercetin and its methyl ether derivatives in protection of SH-SY5Y cells against oxidative damage induced by 6-OHDA.

Keywords: quercetin, quercetin substitution, free radical scavenging activity, structure-activity relationship

P20

Investigation on the Association between *in vitro* Sensitivity of *Plasmodium falciparum* Isolates in Thailand to Antimalarial Drugs and Polymorphisms of Molecular Markers of Antimalarial Drug Resistance

Poonuch Muhamad*, Vithoon Viyanant, Wanna Chaijaroenkul, Papichaya Phompradit, Kesara Na-Bangchang

Thailand Center of Excellence on Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University (Rangsit Campus), Paholyothin Road, Klong Luang District, Pathumtani, Thailand.
**E-mail: nurah_ab@yahoo.com*

The emergence and spreading of multidrug resistance *Plasmodium falciparum* throughout is a major problem in malaria control in Thailand. The aim of this study was to assess the *in vitro* susceptibilities of 25 *P. falciparum* isolates in Thailand to the four standard antimalrial drugs, *i.e.,* chloroquine (CQ), quinine (QN), mefloquine (MQ) and artesunate (AS) including their relationships with polymorphisms (gene mutation and copy number of *pfcrt* and *pfmdr1* genes). *In vitro* sensitivity test was performed using SYBR green I assay. The mutations of *pfcrt* and *pfmdr1*genes were analysed by PCR-RFLP and copy number of *pfmdr1*was determined by SYBR green I real-time PCR. The median IC_{50} (95%CI) values of CQ, QN, MQ and AS were 96.02 (67.72-132.29), 226.95 (163.88-299.66), 23.88 (19.40-31.29) and 1.73(1.30-2.04) nM, respectively. All isolates (100%) carried mutation of *pfcrt* at codons 76, 220, 271, 326, 356, 371. No mutation of *pfmdr1*at codon 86 was detected; 19 isolates (76%) carried 1 *pfmdr1* copy number while 6 isolates (24%) carried more than 1 *pfmdr1* copy number. MQ resistant phenotype correlated well with the increase in *pfmdr1* copy number. Further investigation should be focused on confirmation of these observations in larger sample size.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, drug resistance, antimalarial drugs, *pfcrt*, *pfmdr1*

P21

Effect of Alcoholic Extract of *Pseuderanthemum palatiferum* (Nees) Radlk on CYP450 3A4 in Human Hepatoma HepG2 Cells

Kornrat Rattanawattanathorn[1*], Sureerut Porntadavity[2], Chaiyo Chaichantipyuth[3], Supatra Srichairat[4]

[1]*Inter-Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Thailand*
[2]*Department of Clinical Chemistry, Faculty of Medical Technology, Mahidol University, Thailand,*
[3]*Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand*
[4]*Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand*
[*]*E-mail: j_oo_y@hotmail.com*

Pseuderanthemum palatiferum (Nees) Radlk or Hoan-Ngoc is a herb used as traditional medicine in Vietnam and also widely used for treatment of many chronic diseases in Thailand. Thus, a potential interaction when this plant is concomitantly used with drugs is of great interest. The aim of this study was to investigate the cytotoxicity of alcoholic extract of *P. palatiferum* and its effect on CYP3A4 activity in HepG2 cells. HepG2 cells were exposed to various concentrations of the extract for 24, 48 and 72 h. MTT assay was used in cytotoxicity test and CYP3A4 enzyme activity was determined by P450-Glo assay. MTT assay showed that the IC_{50} at 24, 48 and 72 h were 320.63, 266.07 and 299.23 µg/ml of the extract, respectively. We found that the extract at all concentration (1-25 µg/ml) could not induce CYP3A4 activity of the HepG2 cells. In addition, there was insignificant difference of the CYP3A4 activities between the treated and the control group. In conclusion, the extract shows very low cytotoxic activity against HepG2 and no effect on CYP3A4 activity. Thus, this plant may be safely used with other therapeutic drugs which are CYP3A4 substrate.

Keywords: CYP 3A4, HepG2 Cells, *Pseuderanthemum palatiferum* (Nees) Radlk

P22

Inhibitory Effects of Nomilin on the Cytochrome P450 3A4 Activity

Alisa Suk-aim[1*], Nusara Piyapolrungroj[2], Suree Jianmongkol[1]**

[1]*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand*
[2]*Department of Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Thailand*
[*]*Presenting Author,* [**]*Corresponding author; E-mail:* sureejmk@yahoo.com

Inhibition of the cytochrome P450 especially CYP3A4 may result in clinically significant drug interactions and adverse reactions due to a change in metabolic clearance of the drug. Nomilin, a bitter taste limonoid found abundantly in citrus species, was investigated for its inhibition against recombinant human cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) activity. The enzyme activity was determined by the production of 6β-hydroxytestosterone from testosterone, which was quantified by the high-performance liquid chromatography (HPLC) technique. Our results showed that nomilin inhibited CYP3A4 activity with the IC_{50} value of 14.54 μM. The inhibitory profile suggested the mixed type inhibition with the apparent K_i value of 4.832 μM. It was possible that nomilin and natural product containing nomilin could interfere CYP3A4-mediated metabolisms, and potentially lead to food-drug interaction problems.

Keywords: Nomilin, cytochrome P450, CYP3A4, inhibition

P23

Preliminary *in vitro* Cytotoxicity of Lipophilic Extracts against HepG2 (Hepatocellular Carcinoma Cell) and MCF-7 (Breast Cancer Cell)

Kridsada Sirisabhabhorn[1*], Pilaiwan Siripreukpong[1], Saranya Vajrodaya[2], Omaporn Rungsuriyawiboon[1]

[1]*Department of Medical Technology Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University, Thailand*
[2]*Department of Botany Faculty of Sciences, Kasetsart University, Thailand*
[*]*E-mail: kridsiri@hotmail.com*

To investigate the anticancer activities of lipophilic extracts from roots & florets of *Acmella ciliata*, bark & leaves of *Aglaia odorata*, leaves of *Azadirachta indica* and bark of *Harrisonia perforata*. The lipophilic extracts were prepared from 50% chloroform-water extraction. *In vitro* cytotoxic effects of these extracts were determined on the human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and breast cancer MCF-7 cells by MTT assay compared with 5-fluourocil (5FU). Chloroform extracts of *A. odorata* leaves exhibited the highest cytotoxic activity with IC_{50} value of 72.97±6.67 μg/ml against HepG2 cells. The most active extract against MCF-7 cells was the chloroform extract of *A. odorata* bark with IC_{50} of 65.55±5.58 μg/ml. Both extracts of *A. odorata* demonstrated potential anticancer properties because their IC_{50} below 100 μg/ml. All of the extracts had higher cytotoxicity than 5FU which had IC_{50} of 80.42±1.67 μg/ml and 119.97±5.10 μg/ml against HepG2 and MCF-7 cells, respectively. At their IC_{50}, both extracts of *A. odorata* had no effect on viability of Vero cells which was higher than 95%. This study is the first report in Thailand which indicates that *A. odorata* or Pra-Yong may contain phytochemicals needed to further study as candidates for anticancer agents in the future.

Keywords: Cytotoxicity, Anticancer, lipophilic extracts, Inhibitory concentration of 50%

P24

Development of a Mathematical Model for Describing Drug-Drug Interaction between Simvastatin and Nelfinavir in Humans

Patcharaporn Kunyamee[1, 2 *], Warangkana Jindasri[1, 2], Warune Wattanasaovaluk[1, 2], Anoot Kraiboot[1, 2], Manupat Lohitnavy[1, 2, 3]

[1]Excellent Center for Environmental Health and Toxicology, [2]Pharmacokinetic Research Unit, [3]Department of Pharmacy Practice, Naresuan University, Phitsanulok 65000, THAILAND
[*]E-mail: manupatl@gmail.com

Simvastatin (SMV) is a commonly used HMG-CoA reductase Inhibitor which is extensively metabolized by CYP3A4. Therefore, co-administration of SMV and a CYP3A4 inhibitor can affect SMV pharmacokinetics. Nelfinavir (NFV) is a protease inhibitor used in AIDS patients. NFV and its metabolite (M8) are known to be potent CYP3A4 inhibitors. Thus, when the drugs are concomitantly administered, SMV pharmacokinetics is significantly altered and increases the risk of rhabdomyolysis. The objective of study was to develop a mathematical model describing a drug-drug interaction between the drugs in humans. Searching for pharmacokinetic interaction studies between SMV and NFV in humans in PubMed was performed. Four studies in humans with sufficient pharmacokinetic information were selected, including; 1) a SMV oral single-dose; 2) a NFV oral twice daily; 3) a NFV oral twice daily dose, and; 4) a NFV-SMV repeated-dose interaction study. Subsequently, concentration-time course data from the studies were digitally extracted and computer models to describe the studies were coded using Advanced Continuous Simulating Language Extreme program. We successfully developed 4 models which are able to describe all of the selected datasets. Interestingly, in the interaction model, the bioavailability (F) value must be changed from 0.05 in the non-interaction study to 0.4 to produce a simulation with a good agreement with the experimental data. Our models could successfully describe concentration – time courses of SMV oral single dose, SMV oral repeated dose, NFV oral repeated dose and SMV-NFV interaction.

Keywords: Pharmacokinetic Interaction, Simvastatin, Nelfinavir, CYP3A4, Bioavailability

P25

In Vitro Cytotoxic Potential of Lipophilic Extracts Against Human Breast Adenocarcinoma Cell Line

Pattama Yamsiri[1], Benjawan Rungreung[1], Oumaporn Rungsuriyawiboon[1*]

[1]*Department of Medical Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University*
[*]*Corresponding author: Email: Tasanor@yahoo.com*

The aim of this study was to investigate the *in vitro* cytotoxicity of lipophilic extracts against human breast adenocarcinoma cell line (MCF-7) compared with African green monkey kidney cell line (Vero) by MTT colorimetric assay. Experiments were measured in four different concentrations (62.5, 125, 250, 500 µg/ml) and times (24, 48, 72 h). The result showed that *Acmella oleracea* roots had highest cytotoxic efficiency with IC_{50}=96.85 µg/ml at 48 h. *Swietenia macrophylla* leaves had less activity with IC_{50}=367.49 µg/ml at 48 h. Both lipophilic extracts were non toxic to Vero cells (%cell viability≥80%). In contrast, the extracts of leaves and florets of *A.oleracea* showed lower toxicity than the root extracts on these two cell lines. *Psychotria* sp. was low toxicity for the two cell types. Measuring of cell viability by MTT assay demonstrated the dose and time dependent growth inhibition. Subsequently, the extracts of *A.oleracea* roots and *S.macrophylla* leaves were further selected for studying morphological change of MCF-7 cells and DNA ladder assay in associated with IC_{50}. The morphological change of MCF-7 cells could be obviously observed when the addition of extracts was at incubation time of 24, 48 and subsequently 72 h. MCF-7 cells were shrunken, chromatin condensation and many vacuoles in the cytoplasm, but DNA fragmentation was not observed. The further study on the mechanism of apoptosis induced by *A.oleracea* roots and *S.macrophylla* leaves should be extensively investigated including the morphological change of cell at IC_{50} in comparison with IC_{90} and the effect in the condition of 72 h treatment period.

Keywords: MCF-7, Lipophilic extracts, Cytotoxicity, DNA fragmentation

P26

Effects of Valproate on Cerebral Amino Acid Neurotransmitters during K^+- Evoked Cortical Spreading Depression in Rats

Soontaraporn Huntula[1], Anan Srikiatkhachorn[2], Boonyong Tantisira[3,4], Mayuree H. Tantisira[3,5,*]

[1]Interdepartmental Program in Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand
[2]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand
[3]Department of Pharmacology and Physiology, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
[4]Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Silapakorn University, Nakornpathom 73000 Thailand
[5]Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University, Chonburi 20131 Thailand
[*]E-mail: tmayuree@chula.ac.th

This study aimed to investigate the effects of valproate on the levels of cerebral amino acid neurotransmitters during K^+- evoked cortical spreading depression (CSD) in male Wistar rats (200-300 g) using microdialysis technique. The rats were anesthetized by urethane (1.5 g/kg, i.p.) and then placed in stereotaxic frame. The scalps were cut open to expose the skulls and two burr holes were drilled on the right hemisphere. The anterior hole at frontal bone was to place microdialysis probe (aCSF, 2 µl/min flow rate), whereas the posterior hole at the parietal bone was used for an application of solid KCl (3 mg). Microdialysis probe was inserted into frontoparietal cortex and intraperitoneal injection of either 0.5%CMC (1 ml/kg) or VPA (200 mg/kg) was made following a stabilization period of 60 minutes. Thirty minutes after administration of the test compounds, CSD was induced by placing solid KCl onto the brain and observation was made for another 90 minutes. Dialysates were collected every 30 minutes throughout the experimental period and being analyzed for amino acid neurotransmitters by HPLC-FLD. It was found that levels of both cortical excitatory (glutamate and aspartate) and inhibitory (GABA and glycine) amino acid neurotransmitters in VPA-treated group were significantly decreased in comparison to those of CMC-treated group at any observed times ($p = 0.05$). However, the depression was greatest on glutamate which is a major excitatory amino acid neurotransmitter whereas smaller effect was noted on the others. The results obtained were consistent with electrophysiological depression of CSD by VPA previously reported by other investigators and may explain the effect of VPA in migraine prophylaxis.

Keywords: Microdialysis, Cortical spreading depression, Valproate, Amino Acid Neurotransmitters

P27

Effects of Genestein on Neointimal Changes after Balloon Injury of Carotid Artery in Ovariectomized Rats

Jirawan Mala[1*], Wasan Udayachalerm[2], Sompol Sangaunrungsirikul[2], Pichet Sampatanukul[3]

[1] *Inter- Program of Physiology, Graduate School, Chulalongkorn University,Thailand.*
[2] *Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,Thailand.*
[3] *Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,Thailand.*
[*] *Presenting Author*

The aim of the present study was to investigate the effects of genistein on neointimal changes after balloon injury of carotid artery in ovariectomized rats. Animals in this study were divided into 4 groups namely i) the ovariectomized rats treated with DMSO 100 µl/day subcutaneous (sc) (n=8;OVX+DMSO), ii) the ovariectomized rats treated with genistein 0.25 mg/kg/day.sc (n=8;OVX+genistein), iii) the ovariectomized rats treated with 17β-estradiol 0.2 µg/kg/day.sc (n=8;OVX+E2) and iv) the sham operation group treated with dimethyl sulfoxide (DMSO) 100 µl/day sc (n=8;Sham+DMSO). Three groups of ovarictmized rats underwent balloon injury of left carotid artery and the other group underwent sham operation. Histology of the left carotid arteries were examined two weeks after the injury event. It showed that the intima area and the ratio of intima area to media area were significantly increased in the OVX+DMSO group compared with the Sham+DMSO group (3167.78 ± 562.75 μm^2 and 1.36 ± 0.23 respectively).The intimal thickness and its ratio to media were significantly decreased in the OVX+genistein group and the OVX+E2 group compared with the OVX+DMSO group (1392.37± 235.12 μm^2, 0.6 ± 0.09 and 1298.00 ± 152.02 μm^2, 0.58 ± 0.07 respectively). The findings suggest that genisetein could inhibit neointimal changes from balloon injury of carotid artery in ovariectomized rats as similar to estrogenic administration.

Keywords: Genistein, neointimal change, balloon injury, ovariectomy

P28

Effect of *Piper nigrum* Extract on Macrophage J774A.1 Cells

Nakuntwalai Wisidsri[1*], Naowarat Suthamnatpong[2], Usa Suwannasual[3], Wacharee Limpanasithikul[4]

[1]*Interdepartmetal Program of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Thailand*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Thailand*
[3]*Department of Medical Science, Faculty of Science, Rangsit University, Thailand*
[4]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand*
[*]*E-mail: noi.mu@hotmail.com*

This study aimed to investigate the effect of water extract from *Piper nigrum* seeds on phagocytic activity of macrophages. Phagocytosis of mouse macrophages J774A.1 cells was determined by zymosa-NBT reduction assay. The extract promoted phagocytic activity of J774A.1 cells in a concentration-dependent fashion at the concentrations of 1.56-50 µg/ml. Effect of the extract on nitric oxide (NO) which is one of the free radicals involve in oxygen dependent mechanism for killing pathogen during phagocytosis was also evaluated by using Griess reagent. The extract augmented NO production in J774A.1cells, in a concentration-dependent fashion. It also up regulated the mRNA expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), which is the enzyme responsible for NO generation in activated macrophages. The results from this study demonstrated that the water extract of *Piper nigrum* seeds is able to boost phagocytic activity of macrophages.

Keywords: *Piper nigrum*, macrophage, phagocytosis, immunomodulation

P29

NRF2 Polymorphisms in a Thai Population

Tueanjai Khunluck[1,2*], Auemduan Prawan[1,2], Veerapol Kukongviriyapan[1,2], Laddawan Senggunprai[1,2]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002.*
[2]*Liver Fluke & Cholangiocarcinoma Research Center, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002.*
[*]*E-mail: jaae12_top21@hotmail.com*

Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-Like 2 (NFE2L2 or NRF2) is a transcription factor regulating the expression of detoxifying and antioxidant genes. Recently, a close connection between the risk of oxidative stress-related diseases and polymorphisms of NRF2 gene has been shown. However, NRF2 polymorphisms in Asian population, particularly Thai, are unknown. Four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of NRF2 gene including rs2886161 (C>T), rs6726395 (A>G), rs1806649 (C>T) and rs10183914 (C>T) were studied in 117 unrelated healthy Thai subjects (85 male and 32 female, who were native-born in the northeast region of Thailand). NRF2 SNPs were genotyped using TaqMan® SNP genotyping assays (Applied Biosystems, USA). The frequency of C allele of rs2886161 SNP was 63%, A allele of rs6726395 was 38%, C allele of rs1806649 was 95% and C allele of rs10183914 was 94%. All the analyzed SNPs were in Hardy-Weinberg equilibrium (χ^2-test, p-value>0.05). Four NRF2 genotypes commonly found in Thai were the rs1806649 C/C genotype (92.3%), rs10183914 C/C (88.9%), rs2886161 C/T (51.3%) and rs6726395 A/G (50.4%). A Thai population showed a higher frequency of rs1806649 C allele and rs10183914 C allele, and a lower of rs6726395 A allele compared with European population (p-value<0.05). These data would be fundamental and useful information for pharmacogenetic studies on NRF2-regulated genes.

Keywords: NRF2, polymorphism, Thai

P30

Effects of Rhinacanthin-N on Efflux Drug Transporters in Caco-2 cells

Ratjika Wongwanakul[1*], Nontima Vardhanabhuti[2], Suree Jianmongkol[3]**

[1]*Graduate Program in Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[2]*Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*
[3]*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*
[*] *Presenting author; E-mail: gift_wong@hotmail.com*
[**]*Corresponding author; E-mail: sureejmk@yahoo.com*

Rhinacanthin-N is a bioactive naphthoquinone compound with a therapeutic potential as an anticancer agent. The purpose of this study was to determine the influence of this compound on the multidrug resistant efflux transporters in particular P-gp and MRP2, using the *in vitro* model of the Caco-2 cells. The activities of P-gp and MRP2 were determined by following the retention of its specific fluorescent probes (calcein and CDCF) in the uptake assays. Our results showed that rhinacanthin-N was able to interfere the activities of P-gp and MRP2. The inhibitory effect against P-gp was relatively weak and could be reversed at high concentration. By contrast, the inhibitory effect of this compound was more potent toward the function of MRP2. It was likely that the molecular structure of rhinacanthin-N was more compatible for its interaction with MRP2 than P-gp.

Keywords: rhinacanthin-N, P-glycoprotein, MRP2, Caco-2 cells

P31

High Performance Liquid Chromatography Assay for a Determination of Mycophenolic Acid in Human Plasma

Weeraya Phaisal[1*], Pajaree Lilitkarntakul[2], Supeecha Wittayalertpanya[2], Yingyos Avihingsanon[3]

[1]*Inter-department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*
[3]*Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*
[*]*E-mail: phweeraya7@gmail.com*

A selective and highly accurate high performance liquid chromatography with ultraviolet detecting (HPLC-UV) method is established to determine concentrations of mycophenolic acid (MPA), the active substance of enteric-coated mycophenolate sodium (Myfortic®) in human plasma. The method described here is relatively simple and highly reproducible. Sample purification requires protein precipitation with 0.1 M phosphoric acid in acetonitrile in the presence of phenolphthalein glucuronide (PG) as an internal standard (IS). Separation was performed by a reversed-phase HPLC, using a Zorbax Eclipse XDB C18 column. The analytes were eluted under gradient conditions using a mobile phase composed of methanol and 0.15% phosphoric acid. A linear calibration curve of the concentrations ranged from 0.2–50 μg/ml was performed with $r^2 > 0.999$. Intra- and inter-day precisions of MPA concentrations (0.6, 15 and 40 μg/ml) were 1.04–3.68% and 1.89–3.28%, respectively. The accuracy of the technique was 93–109%. Mean absolute recovery of all three analytes was more than 93.5%. This analytical technique for the determination of MPA in human plasma is a proved reliable and convenient procedure that meets the criteria for the routine clinical drug monitoring and pharmacokinetic studies.

Keywords: pharmacokinetics, mycophenolate sodium, mycophenolic acid

P32

Effects of the *UGT1A9*3* (M33T) Polymorphism on UGT1A9 Activity

Porntipa Korprasertthaworn[1,2*], Andrew Rowland[2], Benjamin C. Lewis[2], John O. Miners[2], Peter I. Mackenzie[2], Krongtong Yoovathaworn[1]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.*
[2] *Department of Clinical Pharmacology, Flinders University, Adelaide, South Australia.*
[*]*E-mail: porntipa_kor@hotmail.com*

UDP-glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) is an important enzyme involved in glucuronidation of many drugs, non-drug xenobiotics and endogenous compounds. The *UGT1A9*3* (98T>C; M33T) polymorphism occurs at a frequency of 1 - 4% in Caucasian and African-American populations and has been demonstrated to have variable capacity to glucuronidate UGT1A9 substrates relative to the wild-type enzyme. Residues at the equivalent position in other UGT1A enzymes have also been shown to influence substrate selectivity and glucuronidation activity (Kubota et al., 2007). The aim of this study is to characterize the effects of amino acid substitution wild-type methionine (M) with threonine (T; UGT1A9*3) generated by site-directed mutagenesis and expressed in HEK293T cells. Glucuronidation activities of wild-type and mutant UGT1A9 enzymes were assessed by validated HPLC methods using 4-methylumbelliferone (4-MU), mycophenolic acid (MPA), propofol (PRO), frusemide (FSM), (*S*)-naproxen (NAP) and sulfinpyrazone (SFZ) as substrates. The results showed that the effects of the M33T substitution were substrate-dependent. Compared with wild-type, UGT1A9*3 exhibited lower efficiencies (intrinsic clearance) for the glucuronidation of 4-MU, PRO, NAP and SFZ due to decreases in both capacity (V_{max}) and affinity (K_m), except for 4-MU which showed increases in both V_{max} and K_m values indicating that, while affinity decreased, the capacity to glucuronidate 4-MU increased. In contrast, UGT1A9*3 had higher glucuronidation activity with FSM than that of wild-type and there was no difference in activity towards MPA. The results indicate that the UGT1A9*3 polymorphism variably affects drug and xenobiotic glucuronidation, although in most cases metabolic clearance will be reduced.

Keywords: UGT1A9, *UGT1A9*3*, Glucuronidation, Amino acid substitution

P33

Effect of Dabigatran Etexilate in Bleomycin-Induced Pulmonary Inflammation in Mice

Ninu Shrestha*, Nongluck Sookvanichsilp

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
**E-mail: ninu_shrestha@hotmail.com*

Chronic inflammation causes pulmonary fibrosis. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis is a serious well-known adverse effect and bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis is generally used as a model of interstitial lung disease. Thrombin plays an important role in the initial phase of pulmonary inflammation. The present study aimed to investigate the effect of dabigatran, a direct thrombin inhibitor at a low antithrombotic dose on bleomycin-induced pathological changes of the lung. Moreover, dabigatran safety profile on the stomach was also studied. Male mice were divided into 3 groups, *i.e.* saline, bleomycin (25 mg/kg/day in two divided doses, intravenously on day 1) and dabigatran (pretreated with bleomycin at the dosage mentioned above and 10 mg/kg/day dabigatran etexilate orally on days 2-9). On day 10 after euthanatization and tissue dissecting, the lung was fixed in 10% formalin solution for pathological study while the stomach was freshly observed under the microscope. From the histological results, a trend of decreasing mean inflammation score in dabigatran group (8.85±1.07) compared to bleomycin group (9.60±2.16) was found although the difference was not significant ($p>0.05$). Mean gastric ulcer index of the dabigatran group (2.57±0.79) was significantly higher than the bleomycin (1.00±0.63, $p<0.01$) and the saline (1.16±0.41, $p<0.01$) groups. It can be concluded that dabigatran etexilate at a dose of 10 mg/kg/day for 8 days can only show a slight trend of beneficial effect against bleomycin-induced pathological changes of the lung while it can produce gastric ulcers. Therefore, dabigatran alone may not be useful for the prevention of bleomycin-induced lung adverse reactions.

Keywords: bleomycin, dabigatran etexilate, pulmonary inflammation, stomach ulcer

P34

Increased Nitric Oxide Degradation by Plasma of β-Thalassemia/Hb E Patients

Amara Wankham[*], Nathawut Sibmooh[1]

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand
[*]*E-mail*: *ammrung@hotmail.com*

Thalassemia is an inherited disorders characterized by the complete or partial reduction of production of hemoglobin due to defective synthesis of globin chains. The defective hemoglobin causes abnormal red blood cell deformity and hemolysis. The chronic hemolysis causes the release of cell-free hemoglobin which degrades nitric oxide (NO). NO is oxidized by cell-free hemoglobin to nitrate and methemoglobin. In this study, we measured the NO degradation by plasma and the plasma nitrate levels in the β-thalassemia/Hb E. The patients were classified into 3 groups according to the severity as mild, moderate, and severe thalassemia. The NO degradation by plasma and the plasma nitrate levels of the thalassemic patients were measured by the chemiluminescence method. We found that the severe thalassemia plasma in vitro had higher ability to degrade NO than normal plasma ($P < 0.05$). Moreover, NO degradation by plasma of mild and moderate thalassemia was different from the severe thalassemia ($P < 0.05$). However, the plasma nitrate levels of thalassemia patients were not different from those of normal subjects. This could be due to the ten to twenty-fold higher levels of plasma nitrate than the degraded NO. The increased NO degradation by thalassemia plasma may result from scavenging by cell-free hemoglobin due to chronic hemolysis. These results lead to better understanding the cause of reduced NO levels in thalassemia.

Keywords: nitric oxide, cell-free hemoglobin, nitrate

P35

Effect of Wisumpayayai Ethanol Extract on Lipopolysaccharide-activated Macrophage

Sunisa Prasit[1*], Chandhanee Itthipanichpong[2], Nijsiri Ruangrungsi[3], Wacharee Limpanasithikul[2]

[1]*Interdepartmental Program of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Thailand.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of medicine, Chulalongkorn University, Thailand.*
[3]*Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[*] *Presenting Author*

Wisumpayayai is an herbal remedy which has been used as anti-flatulence and anti-dyspepsia medication. This study aimed to investigate the effect of the ethanol extract of Wisumpayayai remedy on phagocytosis, nitric oxide (NO) production and inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in lipopolysaccharide-activated J774A.1 macrophage. The extract significantly decreased the phagocytic activity of the activated macrophage in a concentration-dependent manner. It suppressed nitric oxide production in these cells in a concentration-dependent manner. It also decreased the expression of the inducible nitric oxide synthase which is responsible for NO production in activated macrophage. The results from this study indicated that the Wisumpayayai ethanol extract may be able to inhibit macrophage functions. This remedy may have other potential pharmacological properties beyond anti-flatulence and anti-dyspepsia effects.

P36

Inhibition of Neutrophil CD62L Shedding, Chemotaxis and Superoxide Anion Generation by a Pure Compound from *Artocarpus lakoocha* Roxb.

Krittanai Maneenual[1], Mathurose Ponglikitmongkol[2], Vichai Reutrakul[3], Payong Wanikiat[1]

[1]Department of Pharmacology, [2]Department of Biochemistry, [3]Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.
[*]Corresponding author; E-mail: scpwt@mahidol.ac.th

Artocarpus lakoocha Roxb., belonging to the family Moraceae and called Ma-Haad in Thailand, has been used as traditional folk medicine for the treatment of various diseases. A pure compound from *A. lakoocha* (Compound A) was demonstrated to possess strong anti-inflammatory activity in the EPP-induced mouse ear edema model. Neutrophils play an important role in acute inflammation. The aims of this study were to investigate the anti-inflamatory effects of Compound A *in vitro* based on neutrophil surface adhesion molecule expression, chemotaxis, and superoxide anion generation. Neutrophils were isolated from the peripheral blood of healthy donors by discontinuous Percoll density gradient centrifugation and viability was assessed by trypan blue exclusion. The effects of Compound A on fMLP-induced L-selectin shedding and MAC-1 expression on neutrophils were assessed using flow cytometry and fMLP-induced neutrophil chemotaxis and superoxide anion generation (SAG) were determined spectrophotometrically. Its cytotoxic effects and free-radical scavenging activity were evaluated by XTT assay and the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging assay, respectively. The results showed that fMLP-induced neutrophil L-selectin shedding, neutrophil chemotaxis and SAG were inhibited in a concentration-dependent manner by Compound A, while the fMLP-induced MAC-1 expression was not inhibited. This compound exhibited strong radical-scavenging activity when compared to trolox and very slight cytotoxic effects in human neutrophils. These findings suggested that inhibition of fMLP-induced neutrophil L-selectin shedding, chemotaxis and superoxide anion generation might account, at least in part, for the anti-inflammatory activity of Compound A.

Keyword: *Artocarpus lakoocha*, neutrophil surface adhesion molecules, neutrophil chemotaxis, neutrophil superoxide anion genration, DPPH scavenging

P37

Simple Bioassay for Screening of Active Recombinant Insulin

Kannika Sermsuvitayawong[1*], Sarintip Sooksai[2], Apichat Kanjanatat[2]

[1]*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10110*
[2]*The Institute of Biotechnology and Genetic Engineering, Chulalongkorn University, Bangkok 10330*
[*]*E-mail: kannikasermsu@yahoo.com*

Up to date, the necessity of insulin therapy in patients with diabetes type I and type II diabetic patients whom effectively treated with insulin combination, is widely propagate therefore the huge amount of insulin solution, natural or recombinant types, has been used in each year. In recent decade, the recombinant insulin can be genetically engineered and expressed in bacteria and yeast systems. It would be possible to get high yield of expressed protein of insulin but there is troublesome for evaluation of its biological activity. In this study, we have established a simple method for screening the activity of produced insulin. We have cultured H9C2 and SHSY-5Y cell lines, under optimized condition. In our system, we could evaluate insulin activity at level of 1 µM. This method could be further applied for identification of active fraction of expressed product of insulin in the pilot or productive scales.

Keywords: bioassay, recombinant insulin, H9C2, SHSY-5Y

P38

Screening of Antioxidant, Antityrosinase and Antibacterial Activities from Extracts of *Lannea coromandelica* (Houtt.)

Napat Prabmeechai[1], Pimjai Saenjamla[2], Narin Chansri[1]

[1]Faculty of Pharmaceutical Sciences, [2]Clinical laboratory section, Khon Kaen University, Khon Kean, Thailand.
[*]E-mail: Napatprabmechai@gmail.com

The aim of this study was to screen biological properties of water, 50% ethanol and 95% ethanol extract of *Lannea coromandelica* (Houtt.) Merr (Family: Anacardiaceae) bark and wood. Extracts were tested for total phenolic contents by Folin–Ciocalteau's reagent assay, antioxidant activity by 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) scavenging methods , antityrosinase activity by enzymatic assay and antibacterial activities by broth dilution and agar plate diffusion method. The results showed that the phenolic content was correlated with the polarity of the solvent and part of the plant that 95% ethanol bark extract had highest total phenolic content at 370.04 ±11.04 mg GAE/g., while the total phenolic content in water extracts of wood was the lowest at 59.16 ± 62.69 mg GAE/g. The bark extracts with 95% ethanol and 50% ethanol exhibited high antioxidant activity which showed the 50% inhibitory concentration (IC_{50}) at 285.64 ± 59.38 and 297.55 ± 36.14 µg/ml, respectively. Among the extracts, the bark extract of 95% ethanol showed the best tyrosinase inhibition activity with the IC_{50} 222.75 ± 25.59 µg/ml, although significantly less active than kojic acid which has the IC_{50} 27.86 ± 0.78 µg/ml. The 95% ethanol and 50% ethanol bark extract also showed the best antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Propionibacterium acnes*. This study indicated that *Lannea coromandelica* bark extract by 95% ethanol had highest total phenolic content and resulted in the highest antioxidant, antityrosinase activities and antibacterial activities.

Keywords: *Lannea coromandelica*, phenolic content, antioxidant, antityrosinase, antibacterial

P39

Quantitative Analysis Method for Determination of α-mangostin in Mangosteen rind Extract: Application for Quality Assessment

Anurak Cheoymang[1,2*], Kesara Na-Bangchang[1]

[1]*Thailand Center of Excellence in Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University (Rangsit Campus), Pathumtani 12121, Thailand*
[2]*Graduated Program in biomedical sciences, Faculty of Allied Health Sciences, Thammasat University (Rangsit Campus), Pathumtani 12121, Thailand*
[*]*E-mail: anurak_ch9@yahoo.com*

Mangosteen (Garcinia mangostana Linn.) is a tropical evergreen tree originated in Southeast Asia and used for centuries as a folk medicine. A major active component is α-mangostin, has been used in thai traditional medicine, food supplements and herbal cosmetic preparations. α-Mangostin is used as a marker quantitative analysis and standardization of the raw materials and preparation from this plant. The aims of this study were to develop and validate a reverse-phase high performance liquid chromatographic (HPLC) method for quality assesment of α-mangostin from mangosteen rind extract. Chromatographic separation was carried out on a Hypersil® Gold C-18 column (4.6 x 250 mm, 5 μm) at room temperature. The a gradient mobile phase consisting of 55-85 % acetonitrile running through the column at a flow rate of 1.0 ml/min. The wavelength was set at 256 nm. The method was validated for linearity, precision, accuracy and limit of quantitation (LOQ). Calibration curves were linear (r^2 > 0.9999) in the ranges 5–200 μg/ml. The limit of quantification was 0.10 μg/ml. The precision of the method based on within-day repeatability and reproducibility (day-to-day variation) was below 2% (% coefficient of variations: % CV). Good accuracy was observed for both the intra-day or inter-day assays. The mean recoveries were 100.69%. The method was applied successfully to the determined of α-mangostin for analytical research and routine quality assessment of mangosteen rind extract and products.

Keywords: alpha-mangostin, Garcinia mangostana L., Method validation, Quality control

P40

Effect of Iron on LPS Induced Free Radical Production in Microglia cells

Samaphorn Maneethep[1], Ronald E. Morales Vargas[2], Yupin Sanvarinda[1], Noppawan Phumala Morales[1,*]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University Bangkok 10400, Thailand.*
[2]*Department of Medical Entomology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.*
[*]*E-mail: scnpm@mahidol.ac.th*

Abnormal iron accumulation in central nervous system (CNS) has been accepted to play roles in several neurodegenerative diseases. Iron may catalyze free radical reactions in CNS, however, the mechanism has not been clearly defined. Microglia activation may be a source of free radical production. Therefore, we investigated the intracellular reactive oxygen species (ROS) production in microglia (High Aggressive Proliferating Immortalized (HAPI)) cells after lipopolysaccharide (LPS) stimulation. The cells were cultured in normal medium (free phenol-red Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplement with 2.5% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS)) or iron overloaded condition (normal medium loaded with 10 μM Fe_2SO_4) for 3 days before experiment. Intracellular ROS production was monitored by an oxidant-sensing fluorescent probe, 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) and cell viability was determined by MTT assay. The results demonstrated that LPS activated intracellular ROS production and decreased cell viability in concentration dependent manner. Significant enhanced production of ROS, in corresponding with decreased cell viability, was detected in microglia cells cultured under iron overloaded condition. In conclusion, the microglia cells were more susceptibility to LPS activation in iron overloaded condition that may implicate in pathogenesis of neurodegenerative diseases. Furthermore, the cellular and molecular mechanisms need to be clarified.

Keywords: Iron overload, Microglia, Reactive oxygen species

P41

Investigation of the Efficacy of Bromelain in Rat Model of Anterior Cruciate Ligament Transaction (ACLT)-Induced Osteoarthritis

Sujinna Lekmeechai[1], Arada Khunakornvichaya[2], Piyanee Ratanachamnong[1], Yupin Sanvarinda[1], Warinkarn Hemstapat[1]*

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Thailand
[2]Graduate Program in Toxicology, Multidisciplinary Unit, Faculty of Science, Mahidol University, Thailand
[*]E-mail: kamon_ann@hotmail.com

Osteoarthritis (OA) is the most prevalent form of joint disease and is a leading cause of joint dysfunction and disability in the elderly. Currently, there are no gold standard treatments for OA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in patients with OA aiming at relieving pain and restoring the joint function. However, a number of undesirable effects have been reported following a long term use of NSAIDs. Hence, there is still a tremendous need to identify novel agents for the treatment of OA with superior safety profile. The aim of this study was to investigate the efficacy of bromelain, an enzyme obtained from pineapple on pain-related behavior in the anterior cruciate ligament transaction (ACLT) rat model of OA. OA was surgically induced in the right knee joint by anterior cruciate ligament transaction in male wistar rat. A number of beneficial properties of bromelain have been reported including promoting chondrocyte survival, anti-inflammatory and analgesic effects. The pain-related behavior during OA development was accessed up to 15 weeks post-OA induction using hind limb weight bearing tester. From week 5 post-OA induction, the hind paw weight distribution appeared stabilized and significantly different from the control group. Interestingly, bromelain demonstrated the ability to significantly attenuate the OA-associated joint pain in similar manner as glucosamine. Thus, present results suggest that bromelain might be useful as alternative or adjuvant treatment for patients who suffering from OA pain. However, the mechanism in which bromelain exerts its antinociceptive effect remains to be investigated.

Keyword: Osteoarthritis, Bromelain, anterior cruciate ligament transaction (ACLT), rat, pain

P42

Anti-inflammatory Activity of Water Extract from Treehom Remedy

Jaree Treekeaw[1*], Nijsiri Ruangrungsi[2,3], Wacharee Limpanasithikul[4], Chandhanee Itthipanichpong[4]

[1]*Interdepartmental Program of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Thailand*
[2]*Department of Phamacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand*
[3]*College of Public Health Sciences, Chulalongkorn University, Thailand*
[4]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Thailand*
[*]*Presenting Author*

Treehom remedy is a Thai traditional medicine used for relieving pyrexia. Its composition are *Terminalia* sp., *Terminalia bellirica* Roxb., *Phyllanthus emblica* L., *Coriandrum sativum* Linn., *Aristolochia* sp., *Angelica dahurica* Benth., *Glycyrrhiza glabra* L., Sodium borate, *Trigonella foenum-graecum* L., *Terminalia chebula* Retz., *Rheum officinale* Baill. The aim of this study was to investigate the anti-inflammatory potential of the water extract from this remedy on LPS-activated J774A.1 macrophages. Our results demonstrated that the water extract of Treehom remedy significantly inhibited LPS-stimulated NO production in a concentration-dependent manner with the IC_{50} value of 60.05µg/ml. This extract did not affect J774A.1 cell viability at all concentrations used in the study. The extract significantly decreased the mRNA expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS), which is the enzyme responsible for NO production in activated macrophages. This finding corresponded to the effect of the extract on NO generation. The extract also significantly decreased the mRNA expression of COX-2 enzyme which is up-regulated in activated macrophages during inflammatory process. All these results showed anti-inflammatory potential of the water extract of Treehom remedy.

P43

Inhibition of Human CYP1A2 and CYP3A4 Activities by Thai Medicinal Plants with Promising Antimalarial Activity

Wiriyaporn Sumsakul[1*], Vithoon Viyanant[1], Wiratchanee Mahavorasirikul[1], Anurak Cheoymong[1], Wichittra Tassaneeyakul[2], Kesara Na-Bangchang[1]

[1] *Thailand Center of Excellence on Drug Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University, Pathumthani, Thailand*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*
[*]*E-mail: vevy357@hotmail.com*

The constituents in medical plants or herbal formulations may interfere with human liver drug metabolizing enzyme particularly cytochrome P450s (CYPs). This interaction may result in toxicity when co-administered these plants with some certain drugs that are metabolized by the same CYP isozyme. The aim of this study was to investigate the propensity to inhibit CYP1A2 and CYP3A4 mediated hepatic drug metabolism of the crude ethanolic extracts of the seven Thai medicinal plants/herbal formulation with promising antimalarial activities, *i.e.*, *Dioscorea membranacea* Pierre. (rhizome), *Dracaena loureiri* Gagnep (stem, bark), *Myristica fragrans* Houtt. (seed), *Plumbago indica* Linn. (root), *Garcinia mangostana* Linn. (pericarp), *Piper chaba* Hunt. (fruit), and Benjakul formulation 1(a mixture of parts of 5 plants), using human liver microsomes *in vitro.* The extract of *Dioscorea membranacea* Pierre exhibited the most potent inhibitory activities on CYP1A2 and CYP3A4 with IC_{50} of 0.15 and 0.24 µg/ml, respectively. Results suggest that the potential for toxicity should be aware of for future development of *Dioscorea membranacea* Pierre as antimalarial drugs.

Keywords: antimalarial drugs, metabolism, human liver microsome, medicinal plants, CYP450 inhibition.

P44

The Role of Renal Eicosanoid-Producing CYPs in the Hypertensive Phenotype of Cd Exposure

Kanyarat Boonprasert[1], Vithoon Viyanant[1], David A Vesey[2], Ronnatrai Ruenweerayut[3], Kesara Na-Bangchang[1*]

[1]*Thailand Center of Excellence in Drg Discovery and Development (TCEDDD), Thammasat University, Pathumthani, Thailand.*
[2]*Centre for Kidney Disease Research, University of Queensland School of Medicine, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia.*
[3]*Mae Sot Hospital, Tak, Thailand.*
**E -mail: noei_noey@hotmail.com*

Cadmium (Cd) is an environmental pollutant which mainly accumulates in kidney, especially the proximal tubules. The role of renal eicosanoid-producing cytochrome P450 (CYP) has been linked to Cd-induced hypertensive phenotype. The aims of the study were to investigate (i) the effect of Cd on the expression of CYP4 family in primary culture of proximal tubular cells (PTCs), and (ii) relationship between chronic exposure of Cd and renal eicosanoid-producing CYPs production (20-HETE) in an exposed population residing in Mae Sot district, Thailand. PTCs were freshly isolated and cultured with different concentrations of Cd for 48hrs. Toxicity was determined using the WST-1 cytotoxicity assay, LDH release and [^{3}H]-thymidine incorporation into DNA. Expressions of CYP4F2 and CYP4A11 were determined in PTCs using immunoblotting. Blood and urine samples were collected from Thai subjects who resided in Cd-contaminated areas for Cd concentration and 20-HETE level analysis. The resulted that Cd concentration above 20 µM was toxic in PTCs. Expression of CYP4F2 protein was detected in primary culture of PTCs, while CYP4A11 protein was not. No significant difference in CYP4F2 protein expression was observed on exposure to various Cd concentration. Moreover, in total of 200 Thai subjects, no significant correlation was observed between blood or urinary Cd level and urinary 20-HETE levels. Therefore, the present study does not support the role of renal eicosanoid-producing CYPs in Cd-linked hypertensive phenotype.

Keywords: cadmium, hypertension, CYP, PTCs

P45

Urinary Excretion of Flavonoids after Ingestion of Guava Juice

Lalita Chomphen[1], Paveena Yamanont[1], Nuntavan Bunyapraphatsara[2], Noppawan Phumala Morales[1*]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
[2]Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand.
[*]E-mail: scnpm@mahidol.ac.th

The urinary excretion of flavonoids after ingestion of guava juice was determined by an LC-MS/MS method. After overnight fasting, a healthy male volunteer was given a glass of 180 ml of guava juice. Urine samples were collected during 0-6, 6-12 and 12 -24 hours after ingestion. Solid-phase extraction was performed on an Oasis^{TM} HLB cartridge (>95% recovery). The chromatographic system was carried out using Hypersil BDS C18 column (250×4.6 mm I.D., 5 µm). The gradient mobile phase composed of 0.1% formic acid in acetonitrile and water and flow rate was 0.2 ml/min. To determine flavonoids metabolites, β-glucuronidase and aryl salfatase were used to hydrolyze urine samples before extraction. The results demonstrated that only conjugated metabolites of quercetin, luteolin and keampferol were excreted in the urine during 12 hours after ingestion. Quercetin was excreted as glucuronide and sulfate forms, accounting for 477 and 760 µg of free quercetin, respectively, while luteolin and keamferol were excreted only as sulfate metabolites, accounting for 354 and 215 µg of free respective flavonoids. On the basis of these results, flavonoid in urinary excretion provide a database for further study on bioavailability and health benefits derived from adequate ingestion of guava juice.

Keywords: LC-MS/MS, flavonoid, Guava

P46

Bacopa monnieri Extract Affects Major Cytochrome P450 mRNA Expression and Monooxygenase Activities in Human Hepatocyte Cultures.

Dumrongsak Pekthong[1,2,3*], Kornkanok Ingkaninan[4], Jessica Gromand[2], Bruno Heyd[5], Jean-Christophe Weber[6], Lysiane Richert[2,3], Hélène Martin[2]

[1]*Department of Pharmacy practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, 65000 Phitsanulok, Thailand*
[2]*Laboratoire de Toxicologie Cellulaire, EA 3185 Fonctions et Dysfonctions Epithéliales, Faculté de Médecine et de Pharmacie, 25030 Besançon, France*
[3]*KaLy-Cell, Bioparc, Boulevard Sébastien Brant, 67400 Illkirch, France*
[4]*Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, 65000 Phitsanulok, Thailand*
[5]*Service de Chirurgie Viscérale et Digestive – Centre de Transplantation Hépatique, Hôpital Jean Minjoz, 25000 Besançon, France.*
[6]*Clinique de l'orangerie, 67 000 Strasbourg, France*
[*]*E-mail: dumrongsakp@yahoo.com*

The aim of the present study was to evaluate *in vitro* the potential of *Bacopa monnieri* crude extract (BME) to interact with the hepatic cytochrome P450 (CYP) system. For this, five major CYP isoforms were selected: CYP1A2, 2B, 2C, 2E1 and 3A. Liver microsomes of rat and human origin were first used to study the direct inhibitory potential of BME on these CYP isoforms. We found that BME was a weak inhibitor of CYP2B, 2C and 3A isoforms (IC_{50} > 200 µg/ml), while CYP2E1 activity was not affected in both species. A huge interspecies difference was observed for the effects of BME on CYP1A2, with a strong inhibition in rat microsomes (IC_{50}= 59.4 µg/ml) and no substantial effect in human microsomes (IC_{50} = 836.1 µg/ml). Further evaluation of the modulatory effects of BME on CYPs was performed using human hepatocyte cultures. BME was tested at three non-cytotoxic concentrations: a low concentration of 51.05 µg/ml, corresponding to 1 µM bacopaside II, a mid concentration of 510.5 µg/ml, corresponding to 10 µM bacopaside II and a high concentration of 5105 µg/ml corresponding to 100 µM bacopaside II. Modulation of CYP1A2 (induction/repression) and CYP3A4 (repression) at the level of mRNA expression occurred in human hepatocytes exposed to BME. The inhibition of CYP2B6 and activation of CYP2C9, seen in human hepatocytes but not microsomes, suggest that metabolite(s) of BME could be produced in hepatocytes and modulate CYP activities and/or that transporters present in hepatocytes could lead to an accumulation of compound. The reported effects of BME on the major CYPs involved in drug metabolism strengthen the value of human hepatocytes for the *in vitro* evaluation of the safety of xenobiotics. Until more data are available for BME, people taking simultaneously medications and BME are advised to exercise caution, since we cannot exclude from the present study that BME could cause herb–drug or herb-herb interactions in humans especially through lower CYP3A activity.

Keywords: *Bacopa monnieri*, Cytochrome P450, hepatocyte, inhibition, induction

P47

Effects of the Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa233 on KCN-inhibited Mitochondrial Respiration Using Mitochondria Isolated from Mouse Brain

Nattanan Losuwannarak, Boonyong Tantisira, Mayuree H. Tantisira, Ratchanee Rodsiri

Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

The inhibition of mitochondrial cytochrome *c* oxidase by β-amyloid has been reported as one of the mechanism of β-amyloid-induced cell death in Alzheimer's disease. The protective effect of the standardized extract of *Centella asiatica* ECa233 against hippocampal cell loss in mice model of Alzheimer's disease induced by β-amyloid i.c.v. injection has been demonstrated. The present study aimed to investigate the protective effects of ECa233 on mitochondrial respiration using mitochondria isolated from mouse brain and mitochondrial cytochrome *c* oxidase was inhibited by potassium cyanide (KCN). In this study, the IC50 of KCN was determined (0.3 mg/ml) and ECa233 (1, 10, 25, 50, 75 and 100 mg/ml) showed no toxic effect on the normal respiration of mitochondria. The protective effects of ECa233 were examined by incubating the mitochondria with KCN (0.3 mg/ml) followed by ECa233 (10, 25, 50, 75 or 100 mg/ml). The data showed that ECa233 did not improve the mitochondrial oxygen consumption rate-inhibited by KCN indicating that the neuroprotective effect of ECa233 did not involve the protection of mitochondrial cytochome *c* oxidase.

Keywords: Standardized Extract of *Centella asiatica* ECa233, mitochondrial cytochrome *c* oxidase, KCN

P48

Relationship between Methamphetamine Concentrations in Urine and Blood of Thai Methamphetamine Abusers

Rungtip Narapanyakul[1*], Wichian Tungtananuwat[2], Patramon Yongpanich[2], Theerin Sinchai[2], Nantana Thong-ra-ar[2], Somsong Lawanprasert[1]**

[1]*Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.*
[2] *Department of Toxicology, Institute of Forensic Medicine, Police General Hospital, The Royal Thai Police Headquarter, Bangkok 10330, Thailand.*
**Presenting author; E-mail: trustdham@hotmail.com*
***Corresponding author; E-mail: lsomsong@chula.ac.th*

Toxicological investigation is performed to help identification the cause and manner of unnatural death. Urine samples are used as evidences of methamphetamine (MA) abuse under the Narcotics Laws of Thailand, whereas blood samples are specimens for investigation of poisoning from drugs or illicit substances. MA use or toxicity is implicated as a direct/an antecedent cause of death or even a significant contributing factor. This study investigated the relationship between MA concentrations in urine and blood of Thai MA abusers. Urine and blood samples of 30 Thai MA abusers were quantitated for MA using head space-solid phase microextraction/gas chromatography-mass spectrometry technique. The results showed that MA concentrations in urine and blood samples collected from 25 corpses were closely correlated with a correlation coefficient (r) of 0.93 ($p < 0.05$) with a linear regression equation of $y = 0.0009x + 6.066$. This relationship is preliminarily advantageous for prediction of MA concentration in urine from MA concentration in blood sample while urine sample is not available or vice versa.

Keywords: methamphetamine, blood, urine

P49

Effect of *Morus alba* L. Extract on Pain Associated with Osteoarthritis in Rats

Arada Khunakornvichaya[2], Sujinna Lekmeechai[1], Tasana Pitaksuteepong[3], Noppawan Phumala Morales[1], Warinkarn Hemstapat[1*]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand*
[2]*Graduate Program in Toxicology, Multidisciplinary Unit, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand*
[3]*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand*
[*]*E-mail: scwarinkarn@mahidol.ac.th*

Osteoarthritis (OA) is a common disorder of synovial joint. Knee pain is a predominant clinical symptom that causes disability especially in elderly. It is typically worse with weight bearing and activities resulting in the loss of patient's quality of life. The current medications used for OA such as steroids and NSAIDs cause serious side-effects. Therefore alternative medicines that offer a superior safety profile are required. *Morus alba* L. (Mulberry tree) has long been widely used in traditional Chinese medicines. It has been reported to have various pharmacological properties including antihyperglycemic, anti-oxidant and in particular anti-inflammatory effects. *M. alba* extract has been shown to suppress the production of inflammatory mediators including NO, PGE_2. Although a number of studies have reported the anti-inflammatory effects of *M. alba*, its potential for treating pain associated with OA has not been explored. Thus, this study was designed to investigate the efficacy of *M. alba* extract on pain-related behavior in rat model of OA. OA was induced in male Wistar rats by anterior cruciate ligament transection (ACLT). The pain-related behavior during OA development was determined up to 12 weeks post-OA induction by using hind limb weight bearing tester. *M. alba* extract significantly reduced OA-associated joint pain in similar manner as glucosamine. This study is the first to demonstrate that *M. alba* extract could attenuate pain associated with OA in rat model. However, further studies are required to determine the active components and the mechanism of action responsible for its effect.

Keywords: Osteoarthritis, *Morus alba* L., anterior cruciate ligament transection, joint pain

สรุปผลงานของคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย วาระปี พ.ศ. 2553-2554

1. นายกสมาคมฯเป็นผู้แทนเข้าร่วมประชุมธุรการของ International Union of Basic and Clinical Pharmacology ซึ่งจัดขึ้นในการประชุม 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology ระหว่างวันที่ 17-23 กรกฎาคม 2553 ณ กรุงโคเปนฮาเกน ซึ่งสมาคมเภสัชวิทยาของประเทศญี่ปุ่นได้รับการคัดเลือกให้เป็นประเทศเจ้าภาพจัดการประชุมครั้งที่ 18 ในปีค.ศ. 2018 ณ เมืองเกียวโต
2. ร่วมแสดงนิทรรศการ กับสภาสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทยฯ (สสวทท.)ในงานมหกรรมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ ซึ่งจัดขึ้นที่ Bitec บางนา ระหว่างวันที่ 7-23 สิงหาคม 2553 โดยจัดทำโปสเตอร์แนะนำวิชาเภสัชวิทยาและสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย การพัฒนายา รวมทั้งตั้งแสดงแบบจำลองการทดสอบความจำและภาวะวิตกกังวลในสัตว์ทดลอง
3. ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จัดการอบรมความรู้เรื่องโรคอ้วนแก่เยาวชน ณ โรงเรียนขอนแก่นวิทยายน 2 ในวันที่ 25 สิงหาคม 2553 โดยได้รับการสนับสนุนจากสสวทท.
4. จัดทำ Website ของสมาคมฯใหม่ภายใต้ชื่อ www.thaipharmacol.org ทดแทน www.phartherst.org ซึ่งได้หยุดกิจกรรมและปิดลงไป เริ่มใช้งาน Website ได้ในเดือนตุลาคม 2553
5. จัดงานแสดงมุทิตาจิตแด่สมาชิกผู้เกษียณอายุในปี 2554 ซึ่งได้แก่ ผศ.ทญ. ธาราทิพย์ โลกประดิษฐ์, รศ.ภญ โสภิต ธรรมอารี, รศ.ภญ.ดร.พาลาภ สิงหเสนี, ผศ.ดร.สุรชัย อัญเชิญ ในวันที่ 8 ตุลาคม 2553 ณ ห้องประชุมสโมสรกองทัพบก ถนนวิภาวดีรังสิต
6. ประสานงานการขอทุนและได้รับTravel grant จาก **Southeast Asian Western Pacific Regional Federation of Pharmacologist** (SEAWP-RFP) จำนวน 14 ทุน(ทุนละ 700 เหรียญสหรัฐฯ)ให้แก่นักวิทยาศาสตร์รุ่นเยาว์จากประเทศไทยเพื่อเข้าร่วมเสนอผลงานในการประชุม SEAWP-RFP ครั้งที่ 11 ณ เมืองโยโกฮามา ประเทศญี่ปุ่นระหว่างวันที่ 23-24 มีนาคม 2554 แต่ต้องระงับทุนเนื่องการประชุมฯถูกงดไปเนื่องจากอุบัติภัยสึนามิ และการประชุมครั้งต่อไปที่สาธารณรัฐประชาชนจีน ก็ถูกเลื่อนขึ้นมาจัดในปี 2556
7. ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ จัดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 33 ระหว่างวันที่ 17-19 มีนาคม 2554 ณ ห้องประกายเพชร โรงแรมไดมอนด์พลาซ่า อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา
8. เป็นเจ้าภาพจัดการประชุม Executive Committee ของ SEAWP-RFP ณ Executive Alumni Lounge, Sasin International House จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งมีผู้เข้าร่วมประชุม 10 คน จาก 6 ประเทศ ในวันที่ 15 กรกฎาคม 2554 และจัดงานเลี้ยงต้อนรับบนเรือล่องแม่น้ำเจ้าพระยา โดยได้รับการสนับสนุนและอำนวยความสะดวกจาก Thailand Conference and Exhibition Bureau (TCEB)

ในการประชุมดังกล่าวสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้เสนอ Proposal เพื่อยืนยันความพร้อม และได้รับเลือกให้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุมวิชาการครั้งที่ 13 ของ Southeast Asian Western Pacific- Regional Federation of Pharmacologists (SEAWP-RFP) ซึ่งกำหนดจะจัดขึ้นที่กรุงเทพฯในปีพ.ศ. 2559 โดย ศ.ดร.เกศรา ณ บางช้าง มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ได้รับเป็นประธานจัดการประชุมดังกล่าว

9. ร่วมแสดงนิทรรศการ กับสภาสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทยฯ (สสวทท.)ในงานมหกรรมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติซึ่งจัดขึ้นที่ Bitec บางนา ระหว่างวันที่ 6-21 สิงหาคม 2554 โดยจัดทำโปสเตอร์แนะนำสมาคมเภสัชวิทยาและการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีนิวเคลียร์ในงานด้านเภสัชวิทยา
10. จัดการบรรยายทางวิชาการที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยารวม 3 ครั้งคือ
    10.1 What is Biosimilars ?" ที่ ห้องประชุม ชั้น 6 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในวันที่ 14 กรกฎาคม 2553 เวลา 9.00-12.00น โดย รศ.ภญ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นวิทยากรผู้บรรยาย
    10.2 Update in Cancer Management" ที่ ห้องประชุม ชั้น 6 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในวันที่ 9 กุมภาพันธ์ 2554 เวลา 9.00-12.00 น. โดยมี นายแพทย์ชัยยุทธ เจริญธรรม จาก คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นวิทยากรผู้บรรยาย โดยได้รับการสนับสนุนจากบริษัทNovartis
    10.3 Biological Mechanisms of Motor Complications in PD Patients after L-dopa Treatment" ที่ ห้องประชุม ชัยนาทนเรนทร ชั้น 1 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในวันที่ 24 มกราคม 2554 เวลา 9.00-12.00 น. โดยมี รศ.ภญ.ดร.จินตนา สัตยาศัย จากภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เป็นวิทยากรผู้บรรยาย โดยได้รับการสนับสนุนจากบริษัท GSK
11. จัดทำวารสารเภสัชวิทยาปีละ 2 เล่มเพื่อมอบแก่สมาชิกและห้องสมุดสถาบันการศึกษา และวารสารฯซึ่งทำกันมาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 33 ปีก็ได้รับการรับรองจาก Thai Citation Index ในปีพ.ศ. 2554
12. ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยาของคณะแพทยศาสตร์ เภสัชศาสตร์ ทันตแพทยศาสตร์และสัตวแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย จัดการประชุมวิชาการประจำปีพ.ศ.2555 ครั้งที่ 34 ในหัวข้อ Novel Targets for Drug Actions ระหว่างวันที่ 22-24 มีนาคม 2555 ณ ห้องประชุม สี สิริสิงห อาคารสมเด็จย่า 93 คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เนื่องจากมหาอุทกภัยในปีพ.ศ. 2554 จึงเลื่อนการจัดงานแสดงมุทิตาจิตแก่สมาชิกผู้เกษียณอายุในปีพ.ศ. 2554 คือ รศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล, รศ.นพ.วิบูลย์ ฤทธิทิศ, ภญ.รศ.ดร.ไขแสง โรจนสถาพร และ ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ มาไว้ในโอกาสเดียวกันกับการประชุมวิชาการประจำปี

ในนามของคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาฯดิฉันขอขอบคุณเป็นอย่างยิ่งสำหรับความสนใจและความร่วมมือจากสมาชิกทุกท่าน การสนับสนุนจากภาครัฐและเอกชนโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ภาควิชาเภสัชวิทยาของคณะต่าง ๆ สสวทท TCEB และบริษัทต่าง ๆที่ได้ให้การสนับสนุนการจัดกิจกรรมวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาฯมาโดยตลอด ความอนุเคราะห์เหล่านี้เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ภารกิจของคณะกรรมการฯซึ่งอาสามาทำงานเป็นเวลา 2 ปีลุล่วงไปด้วยดี และหวังใจว่าเราทั้งหมดจะก้าวไปด้วยกันต่อไปในอนาคต

เภสัชกรหญิง รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ
นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ขอขอบพระคุณ

ผู้ให้การสนับสนุนการจัดประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 34

วันที่ 22-24 มีนาคม 2555

รายชื่อผู้สนับสนุนเรียงลำดับตามตัวอักษร ดังนี้

ห้างหุ้นส่วนจำกัด เอ็น.วาย.อาร์.

บริษัทกิจถาวร ซัพพลาย

บริษัทเคมิเคิล เอ็กซ์เพรส จำกัด

บริษัทโคคา-โคล่า (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทชาเขียว จำกัด

บริษัทเซอร์เวียร์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัททีโอ. เคมีคอลล์ (1979) จำกัด

บริษัทโนโว นอร์ดิสค์ ฟาร์ม่า (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทเบอร์ลินฟาร์มาซูติคอล อินดัสตรี้ จำกัด

บริษัทเบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ (ไทย) จำกัด

บริษัทพาราไซแอนติฟิค จำกัด

บริษัทรัชมอร์ พรีซิชั่น จำกัด

บริษัทหริกุล ซายเอนซ์จำกัด

บริษัทอดินพ จำกัด

บริษัทแอสตร้าเซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด

โรงงานเภสัชกรรมทหาร

บริษัทควอเตอร์แล็ป อินสทรูเมนต์ จำกัด

บริษัทเครื่องดื่มกระทิงแดง จำกัด

บริษัทจีเอสเค (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทซาโนฟี่-อเวนทีส (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทไซแอนติฟิค โปรโมชั่น จำกัด

บริษัทเนสท์เลย์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทเบคไทย กรุงเทพอุปกรณ์ เคมีภัณฑ์ จำกัด

บริษัทเบอร์ลี่ ยุคเกอร์ จำกัด (มหาชน)

บริษัทไบโอแลป จำกัด

บริษัทฟาร์มา นูวา จำกัด

บริษัทโรช ไดแอกโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทห้างยาไทย จำกัด

บริษัทแอตแลนติค ฟาร์มาซูติคอล จำกัด

บริษัทโอสถสภา จำกัด

Apolets

Clopidogrel bisulfate equivalent to 75mg of clopidogrel base

The Reliable Effective Antiplatelets

Approved Indication

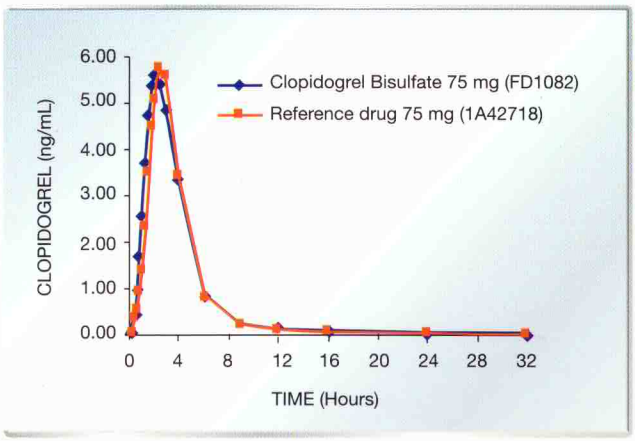
- ✔ Recent MI, Recent Stroke or Established PAD
- ✔ Acute Coronary Syndrome (ACS)
  - *Non-STEMI (unstable angina/non-Q-wave MI)*
  - *ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI)*

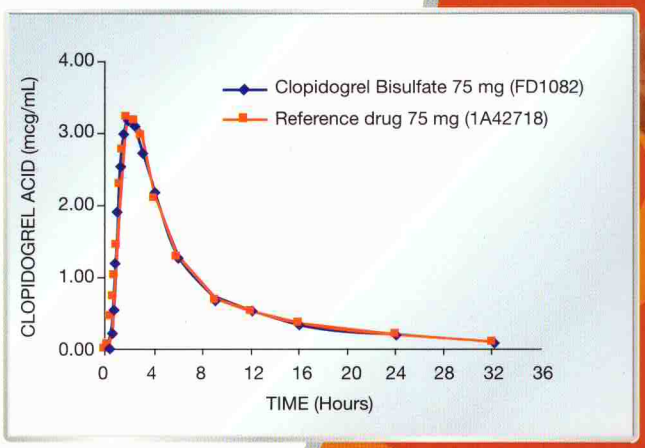
Affordable Price

Imported Finish Product from Canada[1]

Confidence with Bioequivalence Study [3]

Single oral dose, randomise two-way cross over design, under fed condition Mean plasma Clopidogrel & Clopidogrel acid concentration-time profiles of 18 subjects following oral administration of 2x75 mg tablets of Apolets® and innovator's product





Apolets® is bioequivalent to the innovator's product in term of both the rate and the extent of drug absorption, and that two products can be considered interchangeable in medical practice.

References:
1. Data on files
2. The National Heart Foundation of New Zealand: http://www.heartfoundation.org.nz/index.asp?PageID=2145830940
3. "Comparative, Randomized, 2-Way Crossover Bioavailability Study of CLOPIDOGREL BISULFATE (Apotex) and Reference Under Fed Conditions", Apotex Incorporated.

โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา
ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ฆศ. 904/2553

Manufactured by: Apotex Incorporated, Ontario, Canada
Imported and Distributed by: BERLIN PHARMACEUTICAL INDUSTRY CO., LTD.
359 New Road, Bangkok 10100, Thailand. Tel. 0-2225-4261-3 Fax. 0-2225-4260 E-mail: Info@berlinpharm.com

Berlin