



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

● ต.ค.-ธ.ค. 2525

● ปีที่ 4 เล่มที่ 4

● Oct.-Dec. 1982

● Vol.4 No. 4

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ EDITOR

บพิตร กลางกัลยา

Borpit Klangkalya

รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITORS

จنگล หนูขวัญ
ชัยชาญ แสงดี
นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

Chongkol Nookhwun
Chaichan Sangdee
Noppamars Wongwitdecha

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กาญจนา เกษสอาด
จินตนา สัตยาชัย
จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
ทัศนัย สุริยจันทร์
ประกร จุฑะพงษ์
พรเพ็ญ เปรมโยธิน
พลวัต เชนณวาสิน
เมธี สรรพานิข
ลัดดาวัลย์ สันญปรีดากุล
วรา พานิขเกรียงไกร
วัฒนา คอนธิคามิ
วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์
สมเกียรติ ทาจำปา
สุรวุฒ ปริชาชนนท์
อัมพวัน อภิสริยะกุล
อำนวย ธิฐาพันธ์

Kanchana Ketsa-ard
Jintana Sattayasai
Jutamaad Satayavivad
Dhasanai Suriyachan
Prakorn Chudapongse
Pornpen Pramyothin
Polavat Chennavasin
Methi Sunbhanich
Laddawan Sunyapridakul
Vara Panichkriangkrai
Watana Konthicami
Vichitr Lapagasemthip
Somkiat Tachampa
Surawut Prichanont
Amphawan Apisariyakul
Amnuay Thithapandha

ผู้จัดการ MANAGER

ชัยณรงค์ เชิดชู

Chainarong Cherdchu

ผู้ช่วยผู้จัดการ ASSISTANT MANAGER

สุเพ็ญ ภทรกิจวานิช

Supen Patarakitvanich

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กท. ๑๐๔๐๐
โทร. ๒๘๒๘๑๘๑ ต่อ ๒๑๐

Department of Pharmacology
Pramongkutklao College of Medicine
Rajavithi Road Bangkok 10400
Tel. 2828181 Ext. 210

พิมพ์ที่ PRINTED AT

กิจสยามการพิมพ์
๑๑/๑๖ ซอยสมบุญสุข
ถนนประชาชื่น โทร. ๕๘๘-๑๗๕๐
อติสรณ์ พุ่มชูศรี
ผู้พิมพ์ผู้โฆษณา ๒๕๒๔

Kitsiam Press
11/16 Soi Somboonsuk
Phachachuen Road Bangkok Thailand
Tel. 588-1750
Atison Phumchoosri



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

ที่ปรึกษา

รศ. ดร. จีรวัฒน์ สดางวงศ์วิวัฒน์
รศ. นพ. บุญเจือ ธรณินทร์
พ.อ. สุนันท โรจนวิภาต
รศ. พญ. พาณี เตชะเสน
พลตรี พิศาล เทพสิทธิ์
ศจ. ประสบ บุรณมานัส

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ดร. อุดม จันทราภักดิ์ศรี

อุปนายก

รศ. นพ. ไพโรจน์ ศิริวงษ์

ผู้รั้งตำแหน่งนายก

พ.ท. ดร. หัตถ์ชัย สุริยจันทร์

เลขาธิการ

ผศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์

ผู้ช่วยเลขาธิการ

ผศ. ยุพิน สังวรินทะ

เหรัญญิก

ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน

ปฏิคม

รศ. น.สพ. คาณิศ ทริติยานนท์

นายทะเบียน

ผศ. มยุรี หาญตระกูล

ประธานฝ่ายวิชาการ

รศ. ดร. อำนวย ธิฐาพันธ์

บรรณาธิการวารสาร

พ.ด. ดร. บพิตร กลางกัลยา

กรรมการ

ดร. ภักดี โพธิศิริ

รศ. ดร. อรพรรณ มาตังคสมบัติ

ผศ. ดร. ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ

ADVISORY COMMITTEE

Chiravat Sadavongvivad
Boonchua Dhorranintra
Sunan Rojanavipat
Panee Tejasen
Pisarn Tapesitha
Prasob Buranamanas

EXECUTIVE COMMITTEE

President

Udom Chantharaksri

Vice-President

Pairojana Sirivongs

President Elect

Dhasanai Suriyachan

Secretary-General

Jutamaad Satayavivad

Deputy Secretary-General

Yupin Sanvarinda

Treasurer

Pornpen Pramyothin

Reception Secretary & Public Relation

Danis Davitiyananta

Registrar

Mayuree Hantrakul

Chairman of Scientific Section

Amnuay Thithapandha

Editor

Borpit Klangkalya

Members

Pakdee Pothisiri
Oraphan Matangkasombat
Prasert Songkittiguna

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 4 เล่มที่ 4 ค.ศ.-ธ.ค. 2525

Vol. 4 No. 4 Oct.-Dec. 1982

สารบัญ CONTENTS

บทความพิเศษ SPECIAL ARTICLE

- 171 Antimalarial Drug Resistance: Problems and Prospects.
H. Kyle Webster

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 193 การศึกษาผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทของหนู
นพมาศ ว่องวิทย์เดชา
A Study of the Effects of Chlorpromazine on Rat Peripheral
Nerves.
Noppamars Wongwitdecha
- 205 การศึกษาฤทธิ์ด้านการเจริญเติบโตต่อแบคทีเรียบางชนิดของสารสกัดจากใบพลู
พิมลวรรณ ทัญญูพิการณ, ขวัญฤดี เดชาดิวงส์ ณ อยุธยา, พิมพ์ พงษ์เพชร
และ อมรรัตน์ สีสารณ
Antibacterial Activity of Extracts of Piper Betle Leaf.
*Pimolwan Tappayuthpijarn, Quanrudi Dejatiwongse Na Ayudhya,
Pintip Pongpetch and Amornrat Leelaporn*

บทความทั่วไป GENERAL ARTICLE

- 213 Drugs and Plastic Containers.
สุมิตรา ไชยเสนะ
Sumitra Chaiyasena

เวทีทัศน์ VIEWPOINT

- 225 Mefloquine: an Unfinished Challenge.
ชัยณรงค์ เชิดชู
Chainarong Cherdchu

- 229 ดรรชนี INDEX

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

/ /

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า _____

ที่อยู่ _____

มีความประสงค์จะรับวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ _____ ฉบับที่ _____ เป็นต้นไป รวม _____ ปี _____ ฉบับ
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคาร ในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"

ส่งจ่าย ณ ป.ณ. สยามเป้า หรือ _____

เป็นจำนวนเงิน _____ บาท ปร เป็นค่าบำรุงด้วยแล้ว

ลงชื่อ _____

(_____)

อัตราค่าบอกรับ "วารสารเภสัชวิทยา"

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา

อัตราบอกรับปีละ 60 บาท

3. นิสิต/นักศึกษา

อัตราบอกรับปีละ 30 บาท

4. ต่างประเทศ (รวมค่าส่ง)

อัตราบอกรับปีละ US \$ 20.00

หรือ US \$ 35.00/ 2 ปี

25-26

หมายเลข _____

26-27

27-28

28-29

29-30

SPECIAL ARTICLE

ANTIMALARIAL DRUG RESISTANCE: PROBLEMS AND PROSPECTS

H. Kyle Webster

*Department of Immunology and Biochemistry, U.S. Army Medical Component,
Armed Forces Research Institute of Medical Sciences (AFRIMS),
Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.*

THE PROBLEMS

MALARIA IN THAILAND-EMERGENCE OF DRUG RESISTANCE

Although the prevalence of malaria in Thailand today is greatly reduced compared to 30 years ago the threat from malaria remains persistent and serious. In 1947 the mortality rate for malaria was 297.1 deaths per 100,000 population making malaria the leading cause of death in Thailand. By 1980 the malaria death rate had dropped to 8.1 per 100,000. Still there were 395,442 cases of malaria detected in 1980 and 473,210 in 1981 (1). It is not, however, in the number of current cases or deaths due to malaria that the present threat from malaria is defined. Rather the malaria threat comes with the persistent emergence of drug resistance in Thailand and most other malarious regions of the world. Resistance to the antimalarial drug chloroquine by *P. falciparum* was first reported in Thailand by Harinasuta and colleagues in 1962 (2). By 1967 it was apparent that chloroquine resistance was a widespread and serious problem in Thailand (3, 4). During the period 1965-1971 clinical trials were begun in Thailand on various alternative therapies (both single and combination drug treatment regimens) to deal with the problem of chloroquine resistance (4, 5). These studies produced basically 3 alternative treatments: quinine, quinine combined with tetracycline, and pyrimethamine-sulfonamide combinations. The combination of pyrimethamine with sulfadoxine (Fansidar) was initially shown to be particularly effective against

chloroquine resistant *P. falciparum* (6). However, it was apparent by 1975 that the long-use prospect for pyrimethamine-sulfadoxine was doubtful and over the ensuing 5 year period the cure rate fell from 80% in 1976 to 10% in 1980 (7). Other studies in Thailand have confirmed the loss in effectiveness of pyrimethamine-sulfadoxine for resistant *P. falciparum* malaria (8, 9, 10, 35).

As of 1982 there remained but one conventional antimalarial drug for the treatment of multi-drug resistant *P. falciparum* malaria in Thailand-quinine or a quinine-tetracycline combination. The use of quinine in combination with tetracycline speaks to the heart of the issue of drug-resistance since quinine itself has been decreasing in effectiveness. Studies at the Bangkok Hospital for Tropical Diseases have shown a progressive decrease in the cure rate for quinine : 94% (1963 - 1979), 86% (1979 - 1980) and 80% (1981) (7). In a recent study Pinichpongse and colleagues (1982) (35) observed an overall cure rate of 90% for a 7-day course of quinine in patients from five geographically separate areas of Thailand.

Thus, what was once an impressive arsenal of antimalarial drugs for use against *P. falciparum* malaria has now been reduced to one perhaps faltering survivor, quinine, bolstered somewhat by its combination with tetracycline. As for prophylaxis against *P. falciparum* there are no remaining conventional drugs of choice that can be prescribed with confidence. Only the advent of the new antimalarial drug mefloquine makes matters seem less than disastrous. Even the prospects with mefloquine, as we shall discuss, are not without serious concern.

It should be noted that the situation with *P. vivax* malaria is comparatively good. Chloroquine in combination with primaquine is effective for prophylaxis and treatment of *P. vivax* malaria in Thailand (7). Resistance of *P. vivax* blood forms to chloroquine or other 4-aminoquinolines has not been reported in Thailand. In Thailand *P. falciparum* remains the

predominant form of malaria, although the proportion of *P. vivax* malaria has increased in recent years (from 17% of malaria cases in 1971 to 31% in 1981) (1).

This article is not intended to provide an extensive review of antimalarial drug resistance in Thailand, Southeast Asia or the World. For this the reader is referred to a selection of excellent reviews (7, 10, 11). Rather the purpose of this short review is to emphasize the serious threat posed by malaria drug resistance and to explore some of the scientific prospects for dealing with this formidable problem.

ANTIMALARIAL DRUGS-CURRENT SITUATION

Existing antimalarial drugs may be assigned to the basic groups ("chemical" categories) listed in Table 1. Perhaps most simply anti-malarials may be regarded as conventional or newer drugs. Antibiotics and traditional medicines provide some exception in that antibiotics though recent in practice are conventional drugs whereas traditional remedies (medicinal plants) while new to western medicine have nonetheless been used to treat malaria since ancient times.

There are two other ways of classifying antimalarial drugs: (a) biologically, that is in relation to the stage of the parasite life cycle at which they are most effective (Table 2), and (b) chemotherapeutically (causal prophylaxis, suppressive treatment, clinical cure, radical cure, suppressive cure and gametocytocidal therapy) (12).

Comment on the current medical practice in Thailand for chemotherapy and prophylaxis of malaria is not within the scope of this review. However, the situation as of 1982 has been extensively reviewed (7) and the most up-to-date information may be obtained from the Malaria Division, Ministry of Public Health, Bangkok.

Table 1: ANTIMALARIAL DRUGS

1. Cinchona alkaloids (Quinine)
2. 4-aminoquinolines (Chloroquine)
3. 8-aminoquinolines (Primaquine)
4. 9-aminoacridines (Mepacrine)
5. Biguanides (Proguanil)
6. Diaminopyrimidines (Pyrimethamine)
7. Sulfones (Dapsone)
8. Sulfonamides (Sulfadoxine)
9. Antibiotics (Tetracycline)
10. 4-quinolinemethanol (Mefloquine)
11. 9-phenanthrenemethanols (Halofantrine)
12. Traditional medicines (Qinghaosu)
13. 4-pyridinemethanols (WR 180 409)
14. (Arylthio) quinazolines (WR 158 122)
15. Phenylphenols (WR 194 965)
16. Dihydrotriazines (WR 38 839)

Categories of antimalarial drugs with major example. Categories 1-9 represent conventional drugs, whereas 10-12 are newer drugs and 13-16 are experimental drugs.

Summarily, the current situation for *P. falciparum* malaria, as already discussed, is serious due to widespread multiple-drug resistance. Only quinine and quinine-tetracycline combination remain among conventional drugs as effective antimalarials.

Table 2: BIOLOGICAL CLASSIFICATION OF ANTIMALARIALS

1. Tissue Schizontocides

- a. Causal prophylaxis.
- b. Act on preerythrocytic stages (primary tissue forms or primary exoerythrocytic forms); therefore, prevent blood phase infection.
- c. Proguanil, pyrimethamine.

2. Tissue Schizontocides

- a. Antirelapse drugs.
- b. Act on exoerythrocytic stages or tissue forms of P. vivax and P. ovale; therefore, produce radical cure of infection.
- c. Primaquine.

3. Schizontocides

- a. Schizontocidal drugs (blood phase).
- b. Act on erythrocytic stages. Produce clinical cure or suppression to a subpatent level of infection with all species of susceptible malaria parasite. Also act on sexual erythrocytic forms except for mature gametocytes of P. falciparum.
- c. Quinine, chloroquine, mefloquine.

4. Gametocytocides

- a. Gametocytocidal drugs.
- b. Act on all sexual forms of the parasite. Also act on parasite development stages in the anophelines.
- c. Primaquine, quinine (except for P. falciparum).

5. Sporontocides

- a. Sporontocidal drugs (antisporegonic drugs).
- b. Act to prevent formation of oocysts and sporozoites in anophelines fed on carriers of gametocytes; therefore, interfere with malaria transmission.
- c. Primaquine.

Fortunately, there is the new antimalarial drug, mefloquine. Mefloquine, a quinolinemethanol, was developed by the U.S. Army and has undergone clinical evaluation in Thailand (8, 13, 14). Mefloquine is currently the only single drug capable of providing suppression and cure of multi-drug resistant *P. falciparum* malaria. There is already, however, reason to be concerned about resistance to mefloquine. A case of type II mefloquine resistance was recently reported from a study being conducted by the Royal Thai Navy and U.S. Army Medical Component, AFRIMS at Chantaburi (15). Potential resistance to mefloquine should not be surprising in view of its structural relation (Fig 1) to quinine suggesting the possibility of cross-resistance.

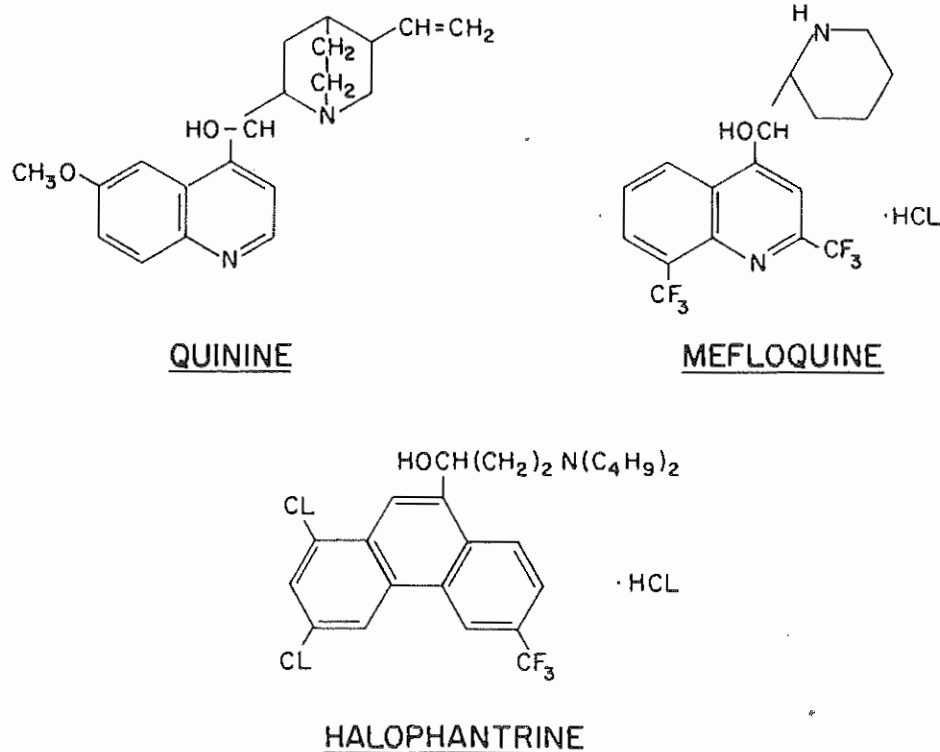


FIGURE 1. STRUCTURE OF NEW ANTIMALARIAL DRUGS
COMPARED TO QUININE.

Halofantrine, a phenanthrenemethanol, is the newest drug from the U.S. Army Antimalarial Drug Development Program (14) to be introduced for clinical study in Thailand. It is currently being evaluated in a study by the Royal Thai Navy and U.S. Army Medical Component, AFRIMS. Halofantrine appears to be an effective blood schizontocide for use against drug resistant *P. falciparum*.

There are a number of other new antimalarial drugs under development by the U.S. Army at the Walter Reed Army Institute of Research in Washington, D.C.. Which of these experimental drugs turn out to be reliable in the field remains to be learned. The fielding of a new antimalarial drug is a rather slow process. Mefloquine has taken about 10 years to reach its current position of extended field trials (Phase 5). The principles, stages and models of antimalarial drug screening are reviewed in detail by Peters (16).

This slow process coupled with the frank paucity of new drugs to put into the field has resulted in malariologists giving considerable attention to the business of trying conventional antimalarials in new combinations. Antibiotics have been of considerable interest especially in view of the reliance on quinine-tetracycline to treat *P. falciparum*. Of particular importance to these drug combination studies is the need to determine dosage schedules.

An exciting finding that has emerged from the renewed interest in antibiotics is the discovery that erythromycin potentiates the action of chloroquine (17). These studies done in a rodent malaria model demonstrated that erythromycin potentiated the action of chloroquine against two chloroquine resistant strains of *P. berghei*, but not against a drug-sensitive strain. The implication of this observation if it can be extended to human malaria is the revived effectiveness of chloroquine for treatment of resistant *P. falciparum* malaria.

Considerable interest has recently come about over the "rediscovery" of a Chinese traditional medicine for the treatment of malaria.

A crude extract of the medicinal herb, *Artemisia annua*, was described as being used originally for treatment of malaria over the past 2000 years. In 1971 the Chinese Institute of Materia Medica rediscovered the antimalarial activity in *Artemisia annua* and produced a purer crystalline extract called qinghaosu (18). It is active against the asexual blood form of the malaria parasite. Qinghaosu is characterized by rapid onset of action, short half-life and low toxicity and is effective against *P. vivax* and *P. falciparum* (both chloroquine sensitive and resistant strains). It may be administered either orally or parenterally. The rapid onset of action of qinghaosu suggests its potential use in the treatment of complicated malaria-especially cerebral malaria. It has been recommended for use in combination with mefloquine for the treatment of multiple-drug resistant *P. falciparum* malaria (19).

Interest in traditional medicines for the treatment of malaria is not limited to China. A number of medicinal plants used to treat malaria have been identified from folk-lore in Thailand. These plants appear to have played an important role in the self-treatment of malaria during World War II due to shortages of conventional drugs. In 1950 clinical trials on treatment of naturally infected malaria patients with preparations of various Thai medicinal plants confirmed the schizonticidal activity of a number of these plants (20). There appear to be no published follow-up studies on these plants. Most probably the success of chloroquine during the early 1950's mitigated against continued interest in folk medicines.

Recently, however, there has been renewed laboratory interest in medicinal plants. Of particular note is the work with *Eurycoma longiflora* done by the School of Pharmacy, Mahidol University and the U.S. Army Medical Component, AFRIMS. These studies resulted in production of a pure compound with potent antimalarial activity *in vitro* against chloroquine resistant *P. falciparum* (21). Comprehensive studies are currently underway by the Division of Medical Research, Ministry of Public Health and the U.S. Army Medical Component, AFRIMS to identify and confirm the antimalarial activity of a number of Thai medicinal plants.

Thus the current situation with antimalarial drugs is one of hope. This hope, however, is tempered by the persistent threat of drug resistant malaria.

The production of new synthetic antimalarials (e.g. mefloquine) or the discovery of effective traditional medicinal products (e.g. qinghaosu) is at best a short term solution to what is surely a continuing problem. As will be discussed this assessment is particularly true when the serendipitous element associated with production of new antimalarial drugs is considered.

What must be taken into account, if we are to successfully deal with the problem of antimalarial drug resistance, is the molecular and biochemical basis of malaria parasite resistance mechanisms. Comparatively little has been done on this subject and it can only be hoped that the medical and scientific community will give their attention and support to the difficult task of understanding causes of parasite drug resistance as distinct from hoping to have a new drug each time the effects of malaria parasite resistance worsen.

ANTIMALARIAL DRUG RESISTANCE

Until such time that there is productive insight into the molecular basis of drug resistance mechanisms or the unlikely stockpiling of empirically developed new antimalarial drugs it is essential that continued assessment of drug resistance in the field be conducted. The key to critical assessment of drug resistance is continuous detection in the field. Detection itself depends on reliable *in vivo* and *in vitro* methods that are standardized and permit quantitative expression.

DEFINITION OF DRUG RESISTANCE

The World Health Organization defines drug resistance in malaria as the "ability of a parasite strain to survive and/or to multiply despite

the administration and absorption of a drug given in doses equal to or higher than those usually recommended but within the limits of tolerance of the subject". WHO goes on to qualify this definition by stating that "the form of the drug active against the parasite must gain access to the parasite or the infected red blood cell for the duration of time necessary for its normal action" (22).

The WHO has established a system for grading the response of asexual malaria parasites (*P. falciparum*) to schizontocidal drugs. Depending upon the evidence observed the response to a schizontocidal drug may be graded either sensitive or resistant. Sensitivity (S) is defined as clearance of asexual parasitemia within 7 days of initiation of treatment, without subsequent recrudescence. There are three grades of resistance: (RI) clearance of asexual parasitemia as in sensitivity, followed by recrudescence; (RII) marked reduction of parasitemia, but no clearance; and, (RIII) no marked reduction of asexual parasitemia (22).

DETECTION OF DRUG RESISTANCE

There are both *in vivo* and *in vitro* methods by which to assess the susceptibility (sensitivity) of malaria parasites to blood schizontocidal drugs. Each of these tests has limitations and it is best to consider the results of *in vivo* and *in vitro* observation together.

The WHO has established test criteria for *in vivo* evaluation of drug resistance and these are discussed in detail in a recent monograph (22). Interpretation of *in vivo* tests may be influenced by several factors: level of patient immunity, patients' clinical condition, improper drug intake supervision, inadequate follow-up examination and exposure to reinfection during the observation period (4, 16).

In vitro tests help to eliminate the difficulties associated with *in vivo* methods and thus provide an objective means for measurement of drug susceptibility. There are two basic *in vitro* test systems: (1) short

term culture involving microscopic evaluation of parasite maturation in the absence and presence of various drug dilutions. There are two versions of this test - the microtechnique and the macrotechnique which are based on methods developed by Rieckmann et al (23); (2) short term culture involving incorporation of a radiolabelled metabolite (^3H -hypoxanthine) - the radioisotope - microdilution technique of Desjardins et al. (24).

An important consideration in the long-term application of both the morphological and radioisotope methods is the use of continuous culture techniques to establish laboratory reference strains of malaria parasites with defined drug response characteristics.

Both *in vivo* and *in vitro* antimalarial drug assessment is being conducted on a continuing basis in Thailand by several groups with coordination by the Ministry of Public Health and WHO. The U.S. Army Medical Component, AFRIMS in cooperation with the Royal Thai Navy, has recently begun extensive *in vitro* testing using a modified radioisotope microdilution method.

THE PROSPECTS

AN OVERVIEW OF APPROACHES

The prospects for finding chemotherapeutic solutions to the problems of antimalarial drug resistance may be considered under *four* approaches:

1. Controlled use of existing and new antimalarial drugs;
2. Applied research into ways of improving conventional drugs or new combinations of drugs already approved for human use. Included in this approach should be work on improving the delivery of drugs to the host target such as through the use of lysosomotropic agents (25);
3. Basic research on the molecular and biochemical basis of antimalarial drug resistance and on the mechanisms of action of antimalarial drugs; and,

4. Basic research directed at the rational development of new antimalarial drugs.

Only the fourth approach will be discussed in this review; however, the other three approaches must be considered of equivalent importance to the overall control of antimalarial drug resistance. The fourth approach-rational drug development-must be considered in close relation to empirical drug development which so far has been the only successful means whereby new antimalarial drugs have been produced.

EMPIRICAL DRUG DEVELOPMENT-THE SITUATION

In 1963 the U.S. Army established an Antimalarial Drug Development Program at the Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) in Washington, D.C.. The purpose of the program was to develop drugs for the prevention and treatment of malaria caused by chloroquine-resistant strains of *P. falciparum*. The design of the program included screening of available chemicals identified from various sources and the synthesis of new compounds based on successful leads (26). Over the past 20 years some 250,000 chemical compounds have been screened by the WRAIR program for antimalarial activity. Out of the screen 27 compounds were selected for clinical and field testing and submitted as investigational new drugs to the U.S. Food and Drug Administration. At present only one drug, mefloquine, has reached the stage of mass availability and controlled use. Mefloquine is, however, the only single drug available for treatment of multiple-drug resistant *P. falciparum* malaria. Another drug, halofantrine, is currently undergoing limited field trials in Thailand. Detailed accounts of the U.S. Army's Program and the current status of experimental new drugs are in reviews by Rozman and Canfield (14) and Canfield and Rozman (26).

Through tremendous effort and cost the U.S. Army's Program has made the empirical approach work. This is at time when a new effective

antimalarial drug is urgently needed in the field. Mefloquine is such a drug and there are several other drugs, such as halofantrine, coming along in various stages of testing and evaluation. The critical question is, however, how long will these new drugs last in the field. There is some evidence, already discussed, that mefloquine may run into problems under mass usage due to cross-resistance with quinine. An even more critical question is whether the U.S. Army's Program can continue to produce sufficient new drugs to deal with what is already an escalating problem of widespread drug resistance. By the very nature of its empirical approach this is impossible to predict.

My own assessment is that the empirical approach cannot by itself produce sufficient new antimalarial drugs to meet the world's demands. Rather I would propose it is time to undertake a concerted effort toward rational drug development. It is important to emphasize that the issue is not rational versus empirical approaches to drug development. Both approaches are needed only now is the time to promote and support major research along rational lines of endeavor. In fact much of what has been learned from the empirical approach particularly the chemical structure relationships established for candidate antimalarial compounds, can be used in support of rational design approaches. The problem of course is that for this type of integrated activity to occur we must first understand the molecular and biochemical basis of the various drug mechanisms of action. Before this can occur, however, we must understand the basic biochemistry of the malaria parasite. It is at this fundamental level that rational studies must begin.

RATIONAL DRUG DEVELOPMENT-THE PREDICAMENT

Before advocating the rational approach for development of new antimalarial agents it is important to point out that this method has yet to produce a single clinically proven new drug. There are two basic reasons for this situation. First, as has been discussed new antimalarial

The critical role of hypoxanthine in malaria parasite purine metabolism was demonstrated by inhibitor experiments. It was shown that bredinin (4-carbamoyl-1-B-D-ribofuranylozyl-imidazolium-5-olate) blocked IMP dehydrogenase thus interfering with synthesis of guanylates from hypoxanthine (31). It was further observed that hadacidin (N-formyl hydroxy-aminoacetic acid) inhibited adenylosuccinate synthetase thus blocking production of adenyates from hypoxanthine (32). In both cases inhibition of the specific purine pathway was lethal to the malaria parasite.

We have observed a very high *in vivo* activity for adenosine deaminase in both *P. falciparum* and *P. vivax* parasitized erythrocytes from patients with naturally acquired malaria infection (manuscript in preparation). Studies with rhesus monkeys infected with *P. knowlesi* showed that deoxycoformycin inhibited adenosine deaminase *in vivo* interfering with parasite proliferation (33). We have confirmed that deoxycoformycin specifically blocks *P. falciparum* adenosine deaminase *in vitro* (manuscript in preparation). These studies were novel in that the *P. falciparum* were grown in human adenosine deaminase deficient erythrocytes thus providing a unique source of parasite enzyme (34).

In summary, our studies on purine metabolism in *P. falciparum* have identified three parasite enzymes (IMP dehydrogenase, adenylosuccinate synthetase and adenosine deaminase) that may prove potential targets for the design of directed chemotherapy. In addition, three metabolic inhibitors (bredinin, hadacidin and deoxycoformycin) have been identified which represent three novel classes of compounds with antimalarial activity.

CONCLUDING REMARKS

In the final assessment for means to deal with the problem of antimalarial drug resistance it must be emphasized that new and improved chemotherapy is but one of the tools available for use in the control

and prevention of malaria. It is a fact long appreciated by malariologists that sustained success against malaria requires that all available resources be brought to bear on every aspect of the parasite and its natural life-cycle. In addition to chemotherapy there is a continued need for research and development on understanding the mosquito vector and means for its control and on the increasingly realizable goal of a malaria vaccine. Last but not least is education. Education for the professionals at all levels who carry on the daily fight against malaria as well as the politicians and administrators responsible for health policy and budgets and education for the people who are at risk to this most persistent of human infectious diseases-malaria.

REFERENCES

1. General Information on The Anti-malaria Programme in Thailand. Malaria Division, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand, 1982.
2. Harinasuta, T., Migasena, S., Bunnag, D. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* in Thailand. UNESCO First Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites, Singapore, p. 148, 1962.
3. Harinasuta, T., Suntharasamai, P., Viravan, C. Chloroquine-resistant *falciparum* malaria in Thailand. *Lancet* 2: 657, 1965.
4. Colwell, E.J. A review of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 3(2): 190-197, 1972.
5. Harinasuta, T., Gilles, H.M., Sandosham, A.A. Malaria in Southeast Asia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 7(4): 645-678, 1976.
6. Harinasuta, T., Viravan, C., Reid, A.A. Sulphormethoxine in chloroquine resistant *falciparum* malaria in Thailand. *Lancet*, 1: 1117, 1967.
7. Harinasuta, T., Dixon, K.E., Warrell, D.A., Doberstyn, E.B. Recent advances in malaria with special reference to Southeast Asia. *Southeast Asian J. Trop. Med. Pub. Hlth.* 13(1): 1-34, 1982.

8. Doberstyn, E.B., Phintuyothin, P., Noeypatimanondh, S., Teerakiartkamjorn, C. Single-dose therapy of falciparum malaria with mefloquine or pyrimethamine-sulfadoxine. Bull. WHO 57: 275, 1979.
9. Hurwitz, E.S., Johnson, D., Campbell, C.C. Resistance of *Plasmodium falciparum* malaria to sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar) in a refugee camp in Thailand. Lancet 1: 1068, 1981.
10. Peters, W. Antimalarial drug resistance: An increasing problem. Brit. Med. Bull. 38(2): 187-192, 1982.
11. Wernsdorfer, W.H. The importance of malaria in the world. In: Malaria, ed. by J.P. Kreier, pp. 1-93, Academic Press, New York, 1980.
12. Rollo, I.M. Drugs used in the chemotherapy of malaria. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp. 1038-1199, Macmillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.
13. Pearlman, E.J., Doberstyn, E.B., Sudook, S., Thiemanun, W., Kennedy, R.S., Canfield, C.J. Chemosuppressive field trials in Thailand: IV. The suppression of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasitemias by mefloquine. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 29: 1131-1137, 1980.
14. Rozman, R.S., Canfield, C.J. New experimental drugs. Adv. Pharmacol. Chemother. 16: 1-43, 1979.
15. Boudreau, E.F., Webster, H.K., Pavanand, K., Thosingha, L. Type II mefloquine resistance in Thailand. Lancet 2: 1335, 1982.
16. Peters, W. Chemotherapy of malaria. In: Malaria, ed. by J.P. Kreier, pp. 145-283, Academic Press, New York, 1980.
17. Warhurst, D.C., Robinson, B.L., Peters, W. The chemotherapy of rodent malaria, XXIV. Ann. Trop. Med. Parasit. 70(3): 253-258, 1976.
18. Antimalarial studies of qinghaosu; Chinese Institute of Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine (unpublished document, March 1979).
19. Jiang, J-B., Li, G-Q., Kong, Y.C., Arnold, K. Antimalaria activity of mefloquine and qinghaosu. Lancet 1: 285-288, 1982.

20. Ketusinh, O. Report on experimental antimalarial therapy of Thai medicinal plants. Proceedings of the Siriraj 60th Anniversary Meeting pp. 275-281, 1950.
21. Sunthorncharoenond, N., Pavanand, K., Somnaphan, A., Theptharanond, Y. Second National Malaria Conference (Chiangmai, Thailand), 1981.
22. Bruce-Chwatt, L.J. (editor) : Chemotherapy of malaria. World Health Organization Monograph Series (No. 27), WHO, Geneva, 1981.
23. Rieckmann, K.H., Campbell, G.H., Sax, L.J., Mrema, J.E. Drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*. An *in vitro* microtechnique. Lancet 1: 22-23, 1978.
24. Desjardins, R.E., Canfield, C.J., Haynes, J.D., Chulay, J.D. Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. Antimicrob. Agents Chemother. 16(6): 710-718, 1979.
25. Howells, R.E. Advances in chemotherapy. Brit. Med. Bull. 28: 193-199, 1982.
26. Canfield, C.J., Rozman, R.S. Clinical testing of new antimalarial compounds. Bull. WHO 50: 203-212, 1974.
27. Trager, W., Jensen, J.B. Human malaria parasites in continuous culture. Science 193: 673-675, 1976.
28. Webster, H.K., Whaun, J.M. Application of simultaneous UV-radioactivity high performance liquid chromatography to the study of intermediary metabolism: I. purine nucleotides, nucleosides and bases. J. Chromatography 209: 283, 1981.
29. Sherman, I.W. Biochemistry of *Plasmodium* (malaria parasites). Microbiol. Rev. 43(4): 453-359, 1979.
30. Webster, H.K., Whaun, J.M. Purine metabolism during continuous erythrocyte culture of human malaria parasites (*Plasmodium falciparum*). Prog. Clin. Bio. Res. 55: 557, 1981.
31. Webster, H.K., Whaun, J.M. Antimalarial properties of bredinin: Prediction based on identification of differences in human host-parasite purine metabolism. J. Clin. Invest. 70: 461, 1982.

32. Webster, H.K., Wiesmann, W.P., Walker, M.D., Whaun, J.M., Bean, T.
Hypoxanthine metabolism by human malaria infected erythrocytes:
Focus for the design of new antimalarial drugs. Human Purine and
Pyrimidine Metabolism (IV International Symposium, Maastricht), Plenum,
New York, 1982 (In press).
33. Webster, H.K., Wiesmann, W.P., Pavia, C.S. Adenosine deaminase in
malaria infection: Effect of 2'-deoxycoformycin *in vivo*. Human
Purine and Pyrimidine Metabolism (IV International Symposium,
Maastricht), Plenum, New York, 1982 (In press).
34. Wiesmann, W.P., Webster, H.K., Dadonna, P.D., Lambrose, C.W.
Culture of human malaria parasite (*P. falciparum*) in adenosine
deaminase deficient erythrocytes. Clin. Res. 1983 (In press).
35. Pinichpongse, S., Doberstyn, E.B., Cullen, J.R., Yisunsri, L.,
Thongsombun, Y., Thimasarn, K. An evaluation of five regimens for
the outpatient therapy of *falciparum* malaria in Thailand 1980-81.
Bull. WHO 60: 907-912, 1982.

Thai Japan Distributors Co., Ltd.

บริษัท ไทย-แจแปน
ดิสทริบิวเตอร์ จำกัด

D.T.C. House 176 Soi Phong Wet Anusorn
Sukhumvit Road (64), Bangkok, Thailand
P.O. Box 2673

Telephone : 311-1371 (6 Lines)
Cable : YAKUGYO BANGKOK
Telex : DITRACO TH 2087

ผู้จำหน่ายเวชภัณฑ์ที่แพทย์ในโรงพยาบาลทั่วประเทศ

นิยมใช้รักษาผู้ป่วย

MAGTACID SUSPENSION

- Antacid + Dimethicone

CALFERMIN-C TABLET

- Anti-anemic agent with
Ferrous fumarate

SATIBON TABLET

- The perfectly Vitamin
for pregnancy

MERCEDIN TABLET

- A complete remedy for
cold symptom

DESPA INSTANT SYRUP

- Brand of Colistin
Sulfate for diarrhea

176 ซอยพงษ์เวชอนุสรณ์ ถนนสุขุมวิท (64) พระโขนง กทม.

โทร. 3111371-6

รายงานวิจัย

การศึกษาผลของ CHLORPROMAZINE ต่อเส้นประสาทของหนู

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

A STUDY OF THE EFFECTS OF CHLORPROMAZINE ON RAT PERIPHERAL NERVES*

Noppamars Wongwitdecha

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University,
Bangkok 10400, Thailand.

SUMMARY

The present study was undertaken to determine the problem of the nerve fiber-size dependence of the nerve-blocking concentrations of chlorpromazine, using two types of myelinated nerves, sciatic and phrenic nerves of the rat; and to compare the blocking concentrations of the drug with those found in the plasma of the schizophrenic patients. The results showed that chlorpromazine significantly reduced the amplitude of the evoked action potential of the isolated rat sciatic nerves, recorded with extracellular electrodes. The latent period in these nerves was prolonged indicating lower conduction velocity than the control ones. The depressant action of chlorpromazine on the amplitude of the compound action potential was reversible and dose-dependent. The concentrations required to block the rat phrenic nerves were about 10-fold lower than those for rat sciatic nerves and were higher than those found in the plasma of the schizophrenic patients.

* Supported in part by the National Research Council of Thailand.

Chlorpromazine เป็นยาที่นิยมใช้รักษาโรคจิตเภทมากที่สุดชนิดหนึ่ง นักวิจัยกลุ่มแรกที่ใช้ยานี้ทดลองรักษาผู้ป่วยจิตเภท คือ Delay และ Deniker (1952) ตั้งแต่นั้นมาได้มีการศึกษาผลทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของยานี้อย่างมากมาย ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า Chlorpromazine มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง (1-4) ฤทธิ์ที่ทราบกันดีอย่างหนึ่งได้แก่ฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่ง (5-7) ซึ่งการออกฤทธิ์แบบนี้มีผู้นำไปอธิบายผลของยาในการรักษาโรค

จิตเภท โดยมีสมมุติฐานว่า การที่ยารักษาโรคจิต (Antipsychotics) มีผลในการบำบัดรักษาโรคจิตเภทนั้น เนื่องจากมันมีฤทธิ์กีดการนำสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง (7,8) สมมุติฐานนี้ได้รับความสนใจมาก เพราะความเข้มข้นของยารักษาโรคจิตที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่งมีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเลือด ที่มีผลบำบัดโรคจิตเภท (7)

การศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยารักษาโรคจิตที่มีต่อเส้นประสาทนอกสมอง ได้มีผู้รายงานไว้บ้างแล้ว แต่รายงานส่วนใหญ่มักเป็นการศึกษาใน Squid giant axon (5,9) และในเส้นประสาทของกบ (10) การศึกษาเกี่ยวกับผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทนอกสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมยังนับว่ามีน้อย ดังนั้น การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลของ Chlorpromazine ที่มีต่อเส้นประสาท Sciatic และ Phrenic ของหนูขาว ซึ่งมีขนาดหรือเส้นผ่าศูนย์กลางต่างกัน และเปรียบเทียบความเข้มข้นของยาที่กีดการนำสัญญาณประสาท กับความเข้มข้นของยาที่มีรายงานในพลาสมาของผู้ป่วย

วัสดุและวิธีการทดลอง

สัตว์ทดลอง ใช้หนูขาว (Albino rat) ตัวผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม ซึ่งเพาะพันธุ์และเลี้ยงในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน ที่ศูนย์เลี้ยงสัตว์ทดลอง คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารละลายและยาที่ใช้ ยาและสารเคมีที่ใช้ในการทดลองทั้งหมดนี้เป็น Analytic chemical grade

สารละลายที่ใช้ในการทดลองทุกครั้ง ได้แก่ Tyrode solution ซึ่งประกอบด้วยสารเคมีต่อไปนี้ 137 mM NaCl, 0.5 mM MgCl₂, 3 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 0.4 mM NaH₂PO₄, 20 mM NaHCO₃ และ 6 mM glucose สารเหล่านี้ละลายในน้ำกลั่น และรักษาให้มี pH 7.4 อยู่เสมอ โดยการเติม 10% HCl

ยาที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ Chlorpromazine hydrochloride ซึ่งจะถูกทำให้ละลายใน Tyrode solution

การเตรียมผ่าตัดเส้นประสาทของหนู

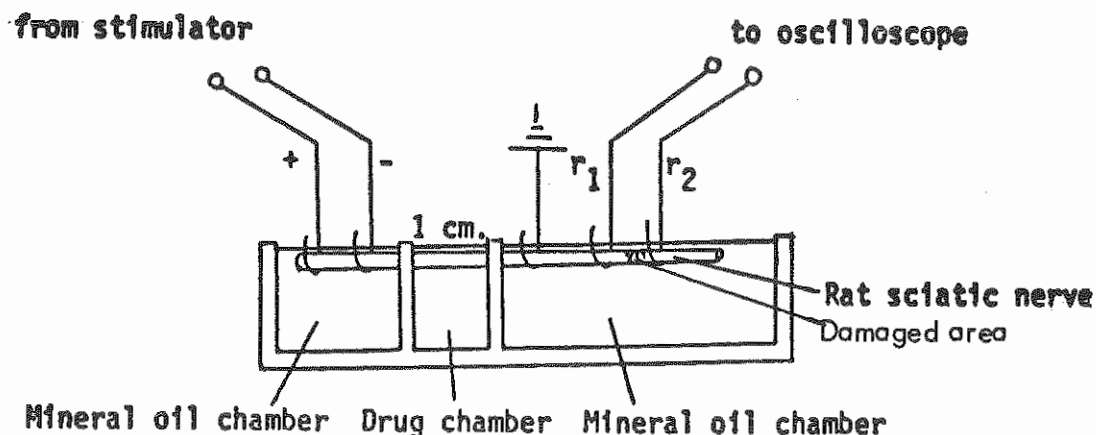
วิธีการผ่าตัดและทดลองศึกษาการทำงานของเส้นประสาทหนู ได้ดัดแปลงวิธีการมาจาก Kuperman และ Okamoto ที่ได้รายงานไว้เมื่อปี ค.ศ. 1966 (11) ซึ่งวิธีการพอสรุปย่อๆ ดังต่อไปนี้

หนูขาว (Albino rat) ตัวผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม ถูกทำให้สงบโดยฉีด Sodium pentobarbital 50 mg/kg เข้าที่ช่องท้อง พอหนูสลบก็ผ่าตัดแยก Sciatic หรือ Phrenic nerve ออกมาแช่ไว้ใน Tyrode solution ซึ่งควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37±1°C และปรับ pH ประมาณ 7.4

การสังเกตและบันทึกขนาดของ Compound action potential, Conduction velocity และ Spontaneous activity

หลังจากแช่ใน Tyrode solution ประมาณ 10 นาที Sciatic หรือ Phrenic nerve จะถูกนำไปวางบน Electrodes ที่แช่อยู่ใน Three-compartment chamber ซึ่งมีการควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ด้วยเครื่อง B. Braun Melsungen เมื่อต้องการบันทึกผลจากการทดลองในขณะที่ยังไม่ได้ใส่ยา Compartment กลางของ Chamber ซึ่งมีความกว้างประมาณ 1 ซม. จะบรรจุด้วย Tyrode solution แต่ถ้าต้องการศึกษาฤทธิ์ของยา Compartment กลางจะบรรจุยาที่ได้ละลายใน Tyrode solution ส่วน Compartment สองข้างที่เหลือนั้นบรรจุ Mineral oil

รูปที่ 1. Compound action potential จะเกิดขึ้นโดยการกระตุ้น Sciatic nerve ด้วยกระแสไฟฟ้าซึ่งมาจาก Square wave stimulator ความต่างศักย์ (Voltage) ที่ใช้กระตุ้นมีค่า Supra maximal สำหรับ A fibers อนึ่งในการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อขนาดของ Action potential จำเป็นต้องบันทึก Action potential แบบ Monophasic action potential ซึ่งสามารถทำได้โดยการทำลายเส้นประสาทส่วนที่อยู่ระหว่าง Bipolar distal recording electrodes



รูปที่ 1 แสดงภาพของ Three-compartment chamber และการจัด Electrodes ที่ใช้ในการทดลองเส้นประสาท Sciatic ของหนูขาว

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อเส้นประสาทโดยไม่ต้องกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า เพื่อดูว่ายานั้นมีฤทธิ์ทำให้เกิด Spontaneous activity หรือไม่ก็สามารถทำได้โดยวิธีการเดียวกันคือ วางเส้นประสาทที่ผ่าตัดมาแล้วไว้บน Electrodes เหล่านั้นบันทึกขนาดของ Base line (noise) ก่อนใส่ยาและหลังจากใส่ยา (ที่ Compartment กลาง) ถ้าวัดขนาด (Amplitude) ของ Base line มีค่ามากขึ้นแสดงว่ายานั้นทำให้เกิด Spontaneous activity ขนาดของ Spontaneous activity และ Monophasic action potential จะถูกขยายด้วยเครื่อง Preamplifier แล้วถูกส่งไปยัง Cathode-ray oscilloscope ปรากฏเป็นภาพบนจอซึ่งสามารถวัดและบันทึกภาพได้

ก่อนการทดสอบฤทธิ์ของยาทุกครั้งจะต้องบันทึก Amplitude ของ Base line (μV) และ Monophasic action potential (mV) สังเกตรูปร่างของ Action potential และวัด Latent period เพื่อคำนวณหา Conduction velocity ทุก 5 นาทีเป็นเวลาประมาณ 15-20 นาที ระยะเวลานี้เรียกว่า Control period อนึ่งในการทดลองฤทธิ์ของยาหรือของสารเคมีใดๆ ที่ความเข้มข้นหนึ่งๆ จะใช้เส้นประสาทประมาณ 10 เส้น และเส้นประสาทเส้นหนึ่งใช้ทดสอบฤทธิ์ของยาหรือสารเคมีเพียงความเข้มข้นเดียวเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยทั้งหมด (Amplitude ของ Compound action potential และ Amplitude ของ Spontaneous activity) จะบันทึกเป็น % Control โดยมีสูตรในการคำนวณดังนี้

$$\% \text{ Control} = \frac{\text{Response}}{\text{Control}} \times 100$$

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัย บางทีแสดงในรูปของ Dose-response curve หรือ Time action curve และตาราง ซึ่งแต่ละจุดหรือแต่ละค่าที่แสดงเป็นค่าของ Means $\pm$ S.E. ส่วน Regression lines สำหรับ Dose-response curves จะหาโดยวิธีของ "Least square" ค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (Significance of differences) คำนวณโดยใช้ Student's t-test

ผลการทดลอง

1. การศึกษาการทำงานของเส้นประสาท Sciatic ของหนู

การทดลองนี้ได้ศึกษาโดยใช้เส้นประสาท Sciatic ของหนูจำนวน 12 เส้น และ

ให้แต่ละเส้นแช่ใน Three-compartment chamber ที่มี Tyrode solution เป็นเวลานาน 1 ชั่วโมง บันทึกค่าต่าง ๆ ทุก 5 นาที ตามวิธีที่กล่าวไว้ข้างต้น ผลการทดลองปรากฏว่าค่า Amplitude ของ Base line (μV) และ Amplitude ของ Compound action potential (mV) หลังจากแช่เส้นประสาท Sciatic ใน Tyrode solution นาน 15, 30, 45 และ 60 นาที มีค่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P > 0.5$) ตารางที่ 1 นอกจากนี้อาจจะเร็วในการนำสัญญาณก็มีค่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นตลอดการวิจัยนี้ค่า Control จะเป็นค่าที่วัดได้หลังจากแช่เส้นประสาท ใน Three-compartment chamber นาน 15 นาที ซึ่งระยะเวลานี้จะเรียกว่า Control period

ตารางที่ 1 แสดงค่า Amplitude ของ Compound action potential (mV) และ Base line (μV) หลังจากแช่เส้นประสาท Sciatic ใน Tyrode solution ที่ระยะเวลาต่าง ๆ กัน

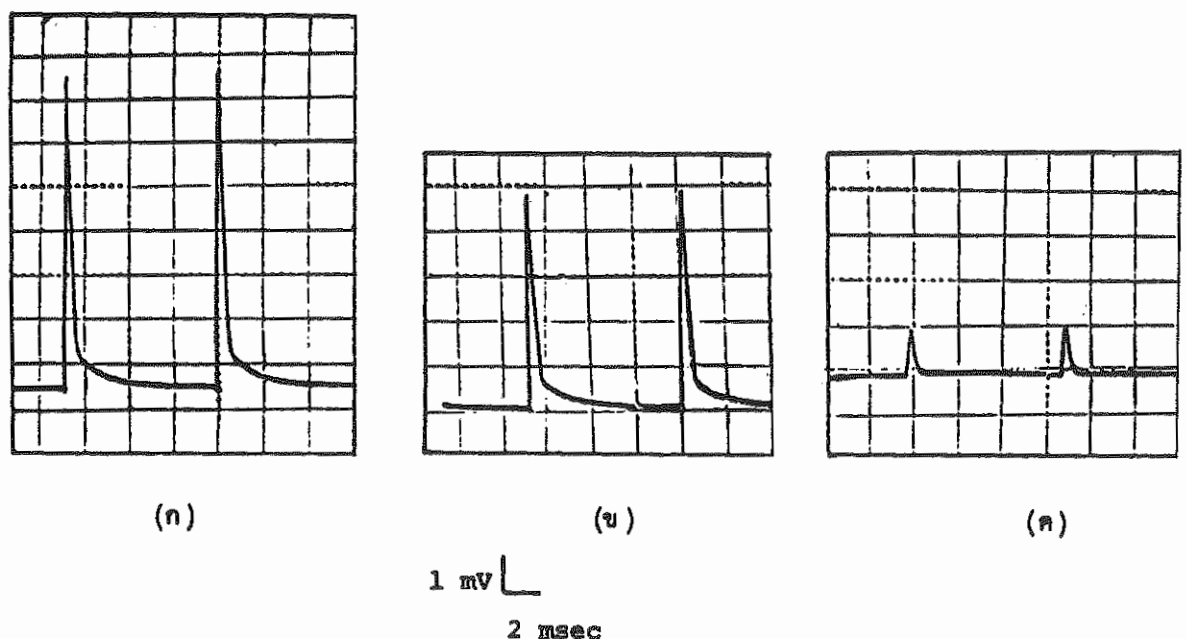
Time (min)	Amplitude of compound action potential (mV) *	Amplitude of base line (μV) *
0	8.25 ± 1.18	62.14 ± 6.55
5	8.78 ± 1.14	61.67 ± 9.87
10	9.15 ± 1.09	57.51 ± 4.98
15	9.36 ± 1.01	53.67 ± 6.89
20	$9.45 \pm 0.99^{**}$	$52.75 \pm 9.17^{**}$
25	$9.63 \pm 1.05^{**}$	$51.43 \pm 4.81^{**}$
30	$9.52 \pm 0.89^{**}$	$49.67 \pm 5.03^{**}$
45	$9.17 \pm 1.12^{**}$	$50.35 \pm 6.27^{**}$
60	$8.95 \pm 1.07^{**}$	$48.97 \pm 4.05^{**}$

* เป็นค่า Mean $\pm$ S.E. ที่ได้จากเส้นประสาท Sciatic จำนวน 12 เส้น

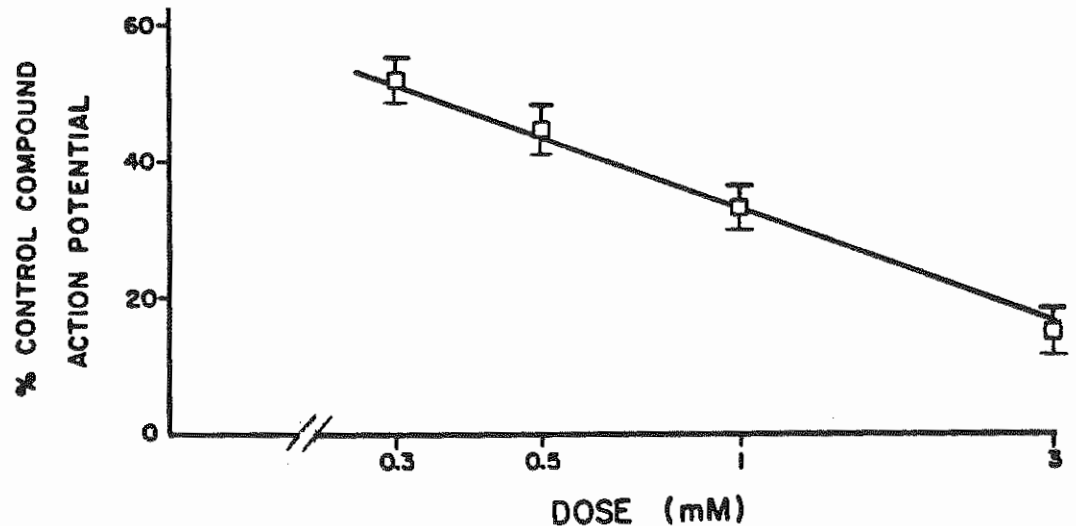
** มีค่าไม่แตกต่างจากเมื่อเวลา 15 นาที ($P > 0.5$)

2. ผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาท Sciatic ของหนู

หลังจาก Control period ศึกษาฤทธิ์ของยา Chlorpromazine ในขนาดของยาต่างๆ ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM โดยแทนที่ Tyrode solution ใน Compartment กลางของ Chamber ด้วย Tyrode solution ที่มี Chlorpromazine ขนาดยาหนึ่งๆ ละลายอยู่ ผลการวิจัยพบว่าทุกๆ ขนาดหรือความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ (0.3, 0.5, 1 และ 3 mM) มีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential ดังแสดงในรูปที่ 2 และรูปที่ 3 ซึ่งการออกฤทธิ์นี้ขึ้นกับความเข้มข้นของยา Chlorpromazine ในขนาดต่ำๆ จะลด Amplitude ของ Action potential เพียงเล็กน้อย แต่ถ้าให้มียาในขนาดสูงก็จะมีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential ได้มาก นอกจากนี้ทุกๆ ขนาดของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ยังสามารถลดความเร็วในการส่งสัญญาณประสาท (Conduction velocity) แต่ไม่ทำให้เกิด Spontaneous activity



รูปที่ 2 แสดงผลของ 0.5 mM Chlorpromazine ในการลด Amplitude ของ Compound action potential ใน Sciatic nerve (ก) ก่อนให้ยา (ข) 15 นาทีหลังจากให้ยา (ค) 40 นาทีหลังจากให้ยา



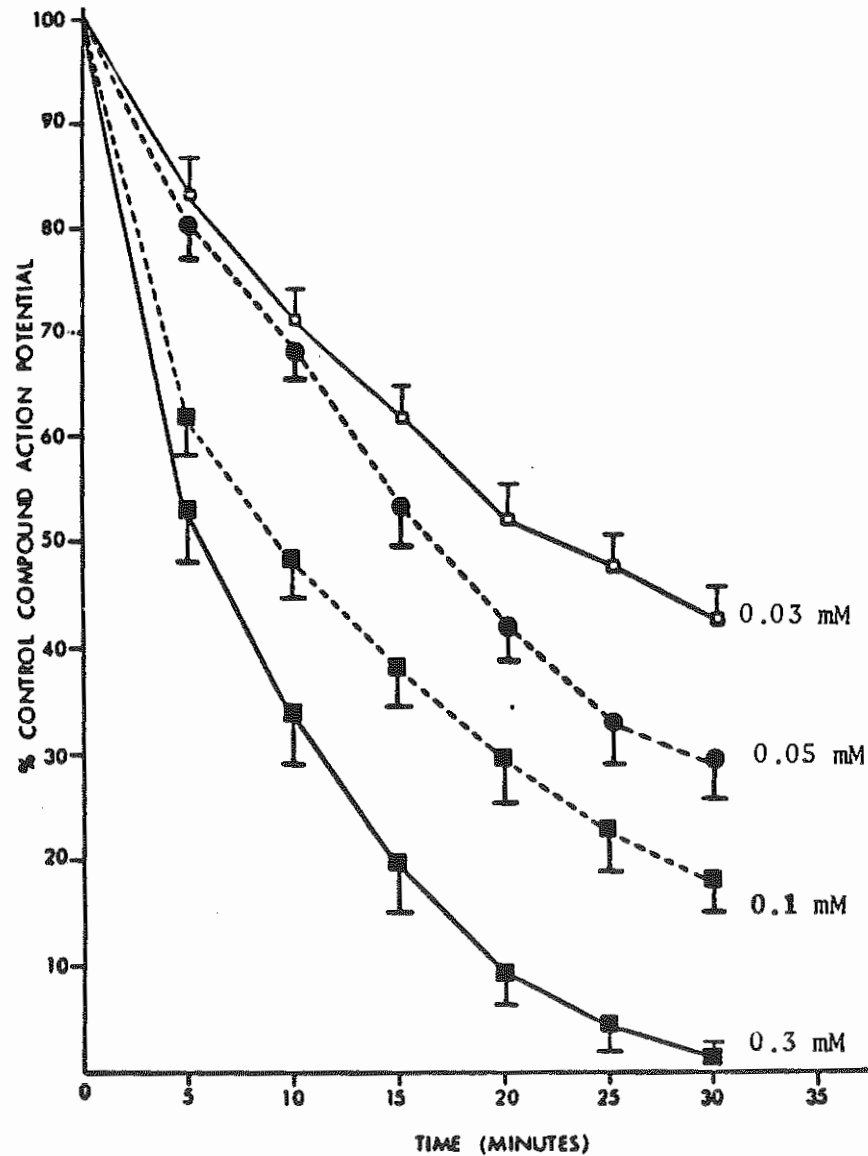
รูปที่ 3 แสดง Semilogarithmic plots ของ Chlorpromazine ที่ความเข้มข้นต่างๆ กับผลของยาในการลด Amplitude ของ Compound action potential ในเส้นประสาท Sciatic ของหนู หลังจากให้ยา 25 นาที

3. ผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาท Phrenic ของหนู

การทดลองนี้ได้ศึกษาผลของ Chlorpromazine ในความเข้มข้น 0.03, 0.05, 0.1 และ 0.3 mM โดยให้ยาละลายใน Tyrode solution เช่นเดียวกับการทดลองแรก ผลการวิจัยพบว่าทุกๆ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้มีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential ในเส้นประสาท Phrenic ของหนูอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) รูปที่ 4 และการออกฤทธิ์ขึ้นกับความเข้มข้นของยา อนึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลการทดลองในเส้นประสาท Sciatic แล้ว ปรากฏว่า เส้นประสาท Phrenic จะไวต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine มากกว่าเส้นประสาท Sciatic ประมาณ 10 เท่า

วิจารณ์

โดยเหตุที่เส้นประสาทในระบบประสาทส่วนกลางส่วนใหญ่จะมีขนาดเล็กกว่าเส้นประสาท Sciatic มาก การที่จะผ่าตัดแยกเส้นประสาทเหล่านี้มาทดสอบฤทธิ์ของยาเช่นเดียวกับที่ได้ทดลองกับเส้นประสาท Sciatic นั้นย่อมเป็นไปได้ ดังนั้นจึงต้องศึกษาทางอ้อม โดยศึกษาผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทที่มีขนาดหรือเส้นผ่าศูนย์กลางต่างกัน เช่น เส้นประสาท Sciatic (ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลาง $\approx 16 \mu$) และเส้นประสาท Phrenic (ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลาง $\approx 10 \mu$) เพื่อนำผลที่ได้ไปเปรียบเทียบและคาดคะเนฤทธิ์ของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทในสมอง เช่นเส้นประสาท Dopaminergic (ส่วนใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลาง $\approx 0.2 \mu$)



รูปที่ 4 แสดงผลของ Chlorpromazine ที่ความเข้มข้น 0.03, 0.05, 0.1 และ 0.3 mM ในการลด Amplitude ของ Compound action potential ในเส้นประสาท Phrenic ของหนูขาวที่ระยะเวลาต่างๆ

ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า Chlorpromazine เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการกีดการนำสัญญาณประสาทในเส้นประสาท Sciatic ของหนู ทุกๆ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM มีฤทธิ์ลด Amplitude ของ Action potential และลดความเร็วในการนำสัญญาณประสาทอย่างมีนัยสำคัญ และการออกฤทธิ์ขึ้นกับความ

เข้มข้นของยา ยานี้ออกฤทธิ์นานและระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ (Onsets) ค่อนข้างช้า ตัวอย่างเช่น 0.5 mM Chlorpromazine จะใช้เวลาประมาณ 17 นาทีจึงสามารถลด Amplitude ของ Action potential ลงไป 50% การที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากไม่ได้แยกเอา Tissue sheath ออก เพราะ เมื่อเอาออกแล้วแม้การออกฤทธิ์ของยาจะเร็วขึ้นแต่ก็มีผลเสียทำให้เส้นประสาทตายเร็ว

อนึ่ง เมื่อนำเส้นประสาทที่กำลังทดสอบฤทธิ์ของ Chlorpromazine ไปแช่ใน Tyrode solution ที่ไม่มียาละลายอยู่ปรากฏว่า Amplitude ของ Action potential จะสูงขึ้นเท่ากับปกติก่อนให้ยา แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine เป็นแบบกลับปามา ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองที่กระทำในเส้นประสาท Phrenic ของหนู

ความเข้มข้นของ Chlorpromazine มีผลลดการนำสัญญาณของเส้นประสาท Phrenic มีค่าต่ำกว่าที่ใช้กับเส้นประสาท Sciatic ประมาณ 10 เท่า แสดงว่าเส้นประสาท Phrenic มีความไวต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine มากกว่าเส้นประสาท Sciatic ประมาณ 10 เท่า ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากเส้นประสาท Phrenic มีเส้นผ่าศูนย์กลางเล็กกว่าและมีเยื่อ Myelin บางกว่าเส้นประสาท Sciatic (7-12) ผลการทดลองนี้ช่วยยืนยันรายงานวิจัยของคนอื่นๆ ที่ว่า การออกฤทธิ์ต่อเส้นประสาทของยาชาเฉพาะแห่ง เช่น Chlorpromazine ฯลฯ นอกจากจะขึ้นกับขนาดของยาแล้วยังขึ้นกับเส้นผ่าศูนย์กลางของเส้นประสาทและความหนาของ Myelin (12,13) เส้นประสาทที่มีขนาดเล็กจะมี Myelin lamellation บาง (14) ยาชาในความเข้มข้นต่ำๆ ก็สามารถกดการทำงานของเส้นประสาทเล็กๆ ได้ (12) ถ้านำผลที่ได้จากการทดลองนี้ไปเปรียบเทียบกับผลของ Chlorpromazine ที่อาจมีต่อเส้นประสาทในสมอง เช่น เส้นประสาท Dopaminergic ซึ่งมีขนาดเล็กมาก เส้นประสาทในสมองเหล่านี้ก็น่าจะไวต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine

Chlorpromazine นับว่าเป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้ยาสูง ขนาดของยาที่ใช้ อาจใช้ได้ตั้งแต่ 100-1,800 ม.ก./วัน ผู้ป่วยโรคจิตเภทโดยทั่วไปจะได้รับยานี้ในขนาด 400-800 ม.ก./วัน ซึ่งเป็นขนาดของยาที่พอเหมาะในการบำบัดโรคจิตเภท (15) แต่นับว่ามีขนาดสูงมากเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่ง ฉะนั้นอาจมีผู้สงสัยว่าขนาดของยาที่ใช้รักษาโรคจิตเภทจะมีผลต่อเส้นประสาทอื่นๆ นอกสมองหรือไม่ ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าหลังจากผู้ป่วยรับประทาน Chlorpromazine แล้วยานี้จะถูกทำลายในขณะที่ดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร นอกจากนี้ อาจถูกทำลายที่ตับ (16) ดังนั้น เมื่อวัดระดับของยาในพลาสมาโดยใช้ Gas liquid chromatography ปรากฏว่ามีค่าประมาณ 50-300 ng/ml (15) เมื่อปี ค.ศ. 1973 Rivera - Calimlim (17) และเพื่อนร่วมงานของเขาได้รายงานว่าระดับของ Chlorpromazine ในพลาสมาถ้าต่ำกว่า 30 ng/ml จะไม่มีผลในการรักษา ถ้าสูงประมาณ 150-300 ng/ml หรือมากกว่านี้จึงจะมีประสิทธิภาพดีในการบำบัดโรคจิตเภท แต่ถ้าระดับของยาสูงมากประมาณ 750-1,000 ng/ml จะเป็นอันตรายอาจทำให้มือเท้าสั่นและเกิดอาการชักได้

ในปี ค.ศ.1972 Sakalis(18) และเพื่อนร่วมงานของเขาได้รายงานไว้ว่า ผู้ป่วยโรคจิต-
เภทที่รับประทาน Chlorpromazine 600 ม.ก./วัน ปรากฏว่ามีความเข้มข้นของยาในพลาสมา
ประมาณ 0.3 μ M. ซึ่งความเข้มข้นนี้มีค่าเท่ากับ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่อาจยับยั้งการ
นำสัญญาณประสาทของเส้นประสาท Dopaminergic ในสมองซึ่งเส้นประสาทเหล่านี้มีขนาดเล็กมาก
(ประมาณ 0.2 μ) และมีความสำคัญต่อพยาธิสภาพของผู้ป่วยโรคจิตเภท ดังนั้นจึงมีสมมติฐานว่า
Chlorpromazine อาจออกฤทธิ์ยับยั้งโรคจิตเภทโดยกีดขวางการนำสัญญาณในสมอง (7,8) แต่ความ
เข้มข้นของ Chlorpromazine ในพลาสมาจะไม่สูงพอที่จะมีผลต่อเส้นประสาทอื่นๆ ที่อยู่นอกสมอง
เพราะเส้นประสาทเหล่านี้มีขนาดใหญ่กว่ามาก ตัวอย่าง เช่น เส้นประสาท Phrenic ของหนูมีเส้น
ผ่าศูนย์กลางประมาณ 10 μ และของ Sciatic ประมาณ 16 μ (ดูเอกสารอ้างอิง 7) ความเข้มข้นต่ำสุดของ
Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ได้แก่ 0.03 mM จึงจะมีผลลดการนำสัญญาณประสาทของเส้น
ประสาท Phrenic และเมื่อเพิ่มขึ้น 10 เท่า คือความเข้มข้น 0.3 mM จึงจะมีผลต่อเส้นประสาท
Sciatic ของหนู ทั้งเส้นประสาท Sciatic และ Phrenic อาจเป็นตัวแทนของเส้นประสาทอื่นๆ
ที่อยู่นอกสมอง ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่จะมีผลต่อเส้นประสาทนอกสมองเหล่านี้มีค่า
สูงกว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาของผู้ป่วยหลายเท่า

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยและภาควิชา
เภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่อำนวยความสะดวกให้งานวิจัยดำเนินไปด้วยดี
และคุณสุภา แสงอุบล ที่ได้กรุณาพิมพ์ต้นฉบับของผลงานวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Kessler, K.A. and Waletzky, J.P. Clinical use of the antipsychotics. Am. J. Psychiatry. 138: 202-209, 1981.
2. Davis, J.M. and Casper, R. Antipsychotic drugs : Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 14: 260-282, 1977.
3. Hollister, L.E. Human pharmacology of antipsychotic and antidepressant drugs. Ann. Rev. Pharmacol. 8: 491-516, 1968.
4. Goodman, L.S. and Gilman, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed. Macmillan Co., New York, 1980.

5. Gruener, R. and Narahashi, T. The mechanism of excitability blockade by chlorpromazine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 181: 161-170. 1972.
6. Seeman, P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol. Rev.* 24: 583-655, 1972.
7. Seeman, P., Chau-Wong, M. and Lee, T. Dopamine receptor-block and nigral fiber impulse-blockade by major transquilizer. *Fed. Proc.* 33: 246, 1974.
8. Kwant, W.O. and Seeman, P. Chlorpromazine absorption to brain regions. *Biochem. Pharmacol.* 20: 2089-2091, 1971.
9. Rosenberg, P. and Bartels, E. Drug effects on the spontaneous electrical activity of the squid giant axon. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 155: 532-544, 1976.
10. Kuperman, A.S. and Okamoto, M. A comparison between the effects of tetraethylammonium and triethylammonium of frog neuromuscular transmission. *Brit. J. Pharmacol.* 26: 218-228, 1966.
12. Staimann A. and Seeman, P. The impulse-blocking concentrations of anesthetics, alcohols, anticonvulsants, barbiturates, and narcotics on phrenic and sciatic nerves. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 52: 535-550, 1974.
13. Mather, L.E. and Cousins, M.J. Local anesthetics and their current clinical use. *Drugs.* 18: 185-205, 1979.
14. Friede, R.L. and Samorajski, T. Relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibres of vagus and sciatic nerve of mice. *J. Comp. Neurol.* 130: 223-232, 1967.
15. Rivera-Calimlim, L., Nasrallah, H. and Strauss, J. Clinical response and plasma levels: Effect of dose, Dosage schedules, and drug interactions on plasma chlorpromazine levels. *Am. J. Psychiatry.* 133: 646-652, 1976.
16. Comar, D., Zarifian, E., Verhas, M., Soussaline, F., Maziere, M., Berger, G., Loo, H., Cuche, H., Kellershohn, C. and Deniker, P. Brain distribution and kinetics of ¹⁴C-Chlorpromazine in Schizophrenics: Position emission tomography studies" *Psychiatry Research* 1: 23-29, 1979.

17. Rivera-Calimlim, L., Castaneda, L. and Lasagna, L. Effects of the mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 14: 978-986, 1973.
18. Sakalis, G., Curry, S.H., Mould, G.P. and Ladder, M.H. Physiologic and clinical effects of chlorpromazine and their relationship to plasma level. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13: 931-946, 1972.

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

Call for Papers

Thai Journal of Pharmacology intends to publish both original and review articles in all fields of pharmacology and related disciplines. General article, points of view, letter to editor, and book review will also be published at the discretion of the Editor. Manuscript will be reviewed by the editorial board or by invited referees; the author will be notified of any change or suggestion for the revision before final typing and publishing. A total of 25 reprints of each paper will be provided free of charge to the author. There will be no page charge.

The papers are published in Thai or English. Manuscript of original article, case report, short communication and review article must contain a SUMMARY in English. The title page should be a separate sheet, bearing title, full name (s) of author(s), address(es), and a footnote of correspondence if it is not clear from the above. References should be given as number in order of citation in the text. Figures and tables, if are not to be reduced, should not exceed 15 x 20 cm (the typing area of the Journal). The manuscript should be sent to Borpit Klangkalya, Ph.D. Editor: Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Rajavithi Road, Bangkok 10400, Thailand.

รายงานวิจัย

การศึกษาฤทธิ์ต้านการเจริญเติบโตต่อ
แบคทีเรียบางชนิด ของสารสกัดจากใบพลู

พิมลวรรณ ทัญญูพิจารณ์* ขวัญฤดี เดชาติวงศ์ ณ ออยุธยา* พิมพ์พิงษ์ พงษ์เพ็ชร**
และ อมรรัตน์ ลีลาภรณ์**

*ภาควิชาเภสัชวิทยา และ **ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10700

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF EXTRACTS OF PIPER BETLE LEAF

Pimolwan Tappayuthpijarn*, Quanrudi Dejatiwongse Na Ayudhya*,
Pintip Pongpetch** and Amornrat Leelaporn**

**Department of Pharmacology and **Department of Microbiology,
Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700,
Thailand,*

SUMMARY

Piper betle (L.) leaves were extracted employing the Soxhlet method. The crude extract samples obtained were: volatile oil, petroleum ether extract, ether extract, absolute alcohol and distilled water extracts. Each of these crude extract samples was tested for their inhibitory effects on the growth of 3 species of bacteria isolated from the outpatients who attended Outpatient Department at Siriraj Hospital Medical School from April 1982 to August 1982. The 3 species tested were *Staphylococcus aureus* (122 strains), *Escherichia coli* (31 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (57 strains). The results showed that *S. aureus* was the most sensitive microorganism to all extracts, while *E. coli* and *Ps. aeruginosa* showed similar response but somewhat less sensitive.

Among various extracts obtained from Piper betle leaves, volatile oil exhibited the highest inhibitory effect on the growth of the 3 species of bacteria tested; i.e., its MIC₉₀ against *S. aureus* was 1.7 µg/ml. Ether and petroleum ether extracts showed less potent activity having MIC₉₀ against *S. aureus* of 0.151 and 0.2 mg/ml., respectively. The antibacterial activity was found to be lowest in the water extract fraction.

พลู (*Piper betle*, Linn) เป็นพืชที่รู้จักกันดี และสามารถปลูกได้ทั่วไป สรรพคุณทางยาแต่เดิมเท่าที่ทราบส่วนใหญ่ ใช้รักษาโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร อาทิเช่น ปวดท้อง ท้องอืด (1,2) เมื่อไม่นานมานี้มีผู้รายงานว่า น้ำมันหอมระเหยจากใบพลูมีฤทธิ์ลดการอักเสบทำลายแบคทีเรีย และใช้รักษาการอักเสบของเยื่อจมูก และ คอ (3) และสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ในหลอดทดลองที่ความเข้มข้นเพียง 1 : 5,000 ได้ (4) พรสวรรค์ ดิษยบุตร และคณะ ได้ศึกษาสารสกัดเบื้องต้นจากพืชหลายชนิดโดยใช้ตัวละลายหลายอย่าง ได้พบว่า สารสกัดจากใบพลูมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียสายพันธุ์มาตรฐาน (Standard strain) ได้หลายชนิด (Species) โดยเฉพาะสารที่ได้จากการสกัดด้วยอีเธอร์ (5) แต่ในรายงานของ พรสวรรค์ ดิษยบุตร และคณะ ใช้วิธี Disc diffusion และจำนวนของแบคทีเรียที่ใช้แต่ละชนิด ก็ใช้เพียงชนิดละหนึ่งสายพันธุ์เท่านั้น และใช้เฉพาะสายพันธุ์มาตรฐาน ดังนั้นในการศึกษานี้เพื่อให้ได้ผลละเอียดยิ่งขึ้น ผู้รายงานจึงได้ศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ของสารสกัดจากใบพลูโดยใช้ตัวละลายเช่นเดียวกับที่รายงานของพรสวรรค์ ดิษยบุตร และคณะต่อแบคทีเรียก่อโรคที่แยกได้บ่อยจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราช ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* และ *Escherichia coli* โดยวิธี Agar dilution ซึ่งได้ผลออกมาเป็นค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (MIC)

วัสดุและวิธีการ

แบคทีเรีย

เชื้อที่ใช้ในการศึกษา แยกได้จากตัวอย่างส่งตรวจจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชระหว่างเดือน เมษายน 2525-สิงหาคม 2525 รวม 210 สายพันธุ์ ในจำนวนนี้เป็น *Staphylococcus aureus* 122 สายพันธุ์ *Escherichia coli* 31 สายพันธุ์ และ *Pseudomonas aeruginosa* 57 สายพันธุ์

การเตรียมสารสกัดจากใบพลู

นำใบพลูสด (2 กิโลกรัม) ที่อบแห้งแล้วที่อุณหภูมิ 50° ซ. จำนวน 580 กรัม มาบดละเอียด สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ใน Soxhlet apparatus จากใบพลูที่เหลือนำมาสกัดด้วยอีเธอร์ แล้วสกัดต่อโดยหมักด้วย แอลกอฮอล์ และน้ำตามลำดับ การสกัดกระทำที่อุณหภูมิ 50°ซ. เป็นเวลา 24 ช.ม. นำสารละลายที่ได้จากการสกัดมาทำให้แห้งด้วยเครื่องมือ Rotary vacuum evaporator (Buchi) ที่อุณหภูมิ 50°ซ. ผลสุดท้ายได้สารสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์, อีเธอร์, แอลกอฮอล์ และน้ำ 23.32, 25.13, 20.3 และ 63.8 กรัมตามลำดับ

สกัดน้ำมันหอมระเหยโดยใช้ใบพลูสด (6 กก.) กลั่นด้วยไอน้ำ จากนั้นแยกส่วนที่เป็นน้ำมัน (6 มล.) ออกจากน้ำโดยตั้งทิ้งไว้ให้แยกชั้นที่อุณหภูมิ 4°ซ.

การเตรียมอาหารเพาะเลี้ยงเชื้อ

หาระดับความเข้มข้นของสารสกัดจากใบพลูต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของ เชื้อ (MIC) โดยวิธีเจือจางในอาหารวุ้น (Agar-dilution method) ตามวิธีของ Washington และ Sutter (6) เตรียมอาหารวุ้น (Mueller-Hinton Agar, Difco) ในวันทดลอง ผสมสารที่ได้จากการสกัดที่ต้องการทดสอบแต่ละชนิดลงในอาหารวุ้นที่อุณหภูมิ 55 °ซ. ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 32, 16, ---- 0.03 และ 0.015 มก./มล. ตามลำดับ สำหรับน้ำมันหอมระเหยมีหน่วยความเข้มข้น เป็น ไมโครลิตร/มล.

การเตรียมเชื้อ

เพาะเลี้ยงแบคทีเรียที่จะทดสอบความไว รวมทั้งเชื้อ Staph. aureus (ATCC 25923) ซึ่งเป็นตัวควบคุมมาตรฐานการทดลองในอาหารเหลว Mueller Hinton Broth (MHB) 3 มล. เป็นเวลานาน 18 ช.ม. เจือจางเชื้อด้วย MHB แล้วหยดเชื้อที่เจือจางแล้วลงบนอาหารวุ้นที่เตรียมไว้ ด้วย Multipoint inoculator ให้มีความเข้มข้นของเชื้อแต่ละจุด 10^{-4} CFU นำ plate ที่ลงเชื้อแล้วไปอบที่อุณหภูมิ 37 °ซ. นาน 18 ช.ม.

บันทึกผลความเข้มข้นของสารสกัดจากใบพลูต่ำสุดที่สามารถหยุดยั้งการเจริญเติบโตของ เชื้อได้หมด หรือยังมีเชื้อขึ้นได้ไม่เกิน 1 CFU

ผลการทดลอง

จากการทดลองหาค่า MIC ของสารสกัดจากใบพลูพบว่า สารสกัดใบพลูด้วยอีเทอร์ เลียมอีเธอร์ มีฤทธิ์หยุดยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ S. aureus, E. coli และ Ps. aeruginosa ได้ร้อยละ 90 (MIC_{90}) ที่ระดับความเข้มข้น 0.2, 0.88 และ 1.54 มก./มล. ตามลำดับ สารสกัดใบพลูด้วย อีเธอร์มีค่า MIC_{90} ต่อเชื้อ S. aureus, E. coli และ Ps. aeruginosa 0.151, 0.423 และ 0.413 มก./มล. สารสกัดใบพลูด้วยแอลกอฮอล์มีค่า MIC_{90} สำหรับ S. aureus, E. coli และ Ps. aeruginosa เท่ากับ 6.31, 17.58 และ 13.54 มก./มล. สารสกัดใบพลูด้วยน้ำมันมีค่า MIC_{90} สำหรับ S. aureus, E. coli และ Ps. aeruginosa เป็น 11.99, 15.38 และ 14.77 มก./มล. ตามลำดับ น้ำมันหอมระเหยมีค่า MIC_{90} สำหรับเชื้อทั้ง 3 เป็น 1.5, 25.85 และ 32 ไมโครลิตร/มล. หรือ 0.0017, 0.029 และ 0.036 มก./มล. เมื่อเปรียบเทียบเป็นน้ำ-หนัก ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1-4 และ รูปที่ 1 ตัวทำละลายที่ใช้สกัดทุกชนิดไม่มีผลค้ำเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้นผลที่ได้จึงเป็นผลของสารที่สกัดได้ ปริมาณของสารสกัดแต่ละส่วนที่ MIC_{90} ต่อเชื้อ S. aureus เทียบเป็นปริมาณใบพลูสดแสดงไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 1 จำนวนสายพันธุ์ของ *S. aureus* ที่ถูกยับยั้งด้วยสารสกัดต่างๆ จากใบพลูในระดับความเข้มข้นต่างๆ กัน

ชนิดสารสกัด	จำนวนสายพันธุ์	ร้อยละของจำนวนเชื้อซึ่งถูกยับยั้งที่ความเข้มข้นต่างๆ (มก./มล.)
		.015 .03 .06 .125 .25 .5 1 2 4 8 16 32
ปิโตรเลียมอีเธอร์	122	- 0.8 15 67 100
อีเธอร์	122	0.8 19 57 85 100
แอลกอฮอล์	122	- - - - - - - 13 67 99 100
น้ำ	115	- - - - - - - 13 45 79 99 100
น้ำมันหอมระเหย *	52	- - - - 2 13 71 98 100

* ความเข้มข้นมีหน่วยเป็นไมโครลิตร/มล.

ตารางที่ 2 จำนวนสายพันธุ์ของ *E. coli* ที่ถูกยับยั้งด้วยสารสกัดต่างๆ จากใบพลูในระดับความเข้มข้นต่างๆ กัน

ชนิดสารสกัด	จำนวนสายพันธุ์	ร้อยละของจำนวนเชื้อซึ่งถูกยับยั้งที่ความเข้มข้นต่างๆ (มก./มล.)
		.015 .03 .06 .125 .25 .5 1 2 4 8 16 32
ปิโตรเลียมอีเธอร์	31	- - - - 3 51 96 100
อีเธอร์	31	- - 3 16 38 100
แอลกอฮอล์	31	- - - - - - - 3 61 87 100
น้ำ	31	- - - - - - - 13 96 100
น้ำมันหอมระเหย *	31	- - - - - - - 32 87 96

* ความเข้มข้นมีหน่วยเป็นไมโครลิตร/มล.

ตารางที่ 3 จำนวนสายพันธุ์ของ *Ps. aeruginosa* ที่ถูกยับยั้งด้วยสารสกัดต่างๆ จากใบพลูในระดับความเข้มข้นต่างๆ กัน

ชนิดสารสกัด	จำนวนสายพันธุ์	ร้อยละของจำนวนเชื้อซึ่งถูกยับยั้งที่ความเข้มข้นต่างๆ (มก./มล.)
		.125 .25 .5 1 2 4 8 16 32
ปิโตรเลียมอีเธอร์	57	- 14 58 63 100
อีเธอร์	57	31 58 100
แอลกอฮอล์	57	- - - - - 47 100
น้ำ	57	- - - - - 2 100
น้ำมันหอมระเหย *	57	- - - - 12 40 59 75

* ความเข้มข้นมีหน่วยเป็นไมโครลิตร/มล.

ตารางที่ 4 จำนวนสายพันธุ์ของเชื้อต่างๆ ที่ถูกยับยั้งด้วยน้ำมันหอมระเหยจากใบพลูในระดับความเข้มข้นต่างๆ กัน

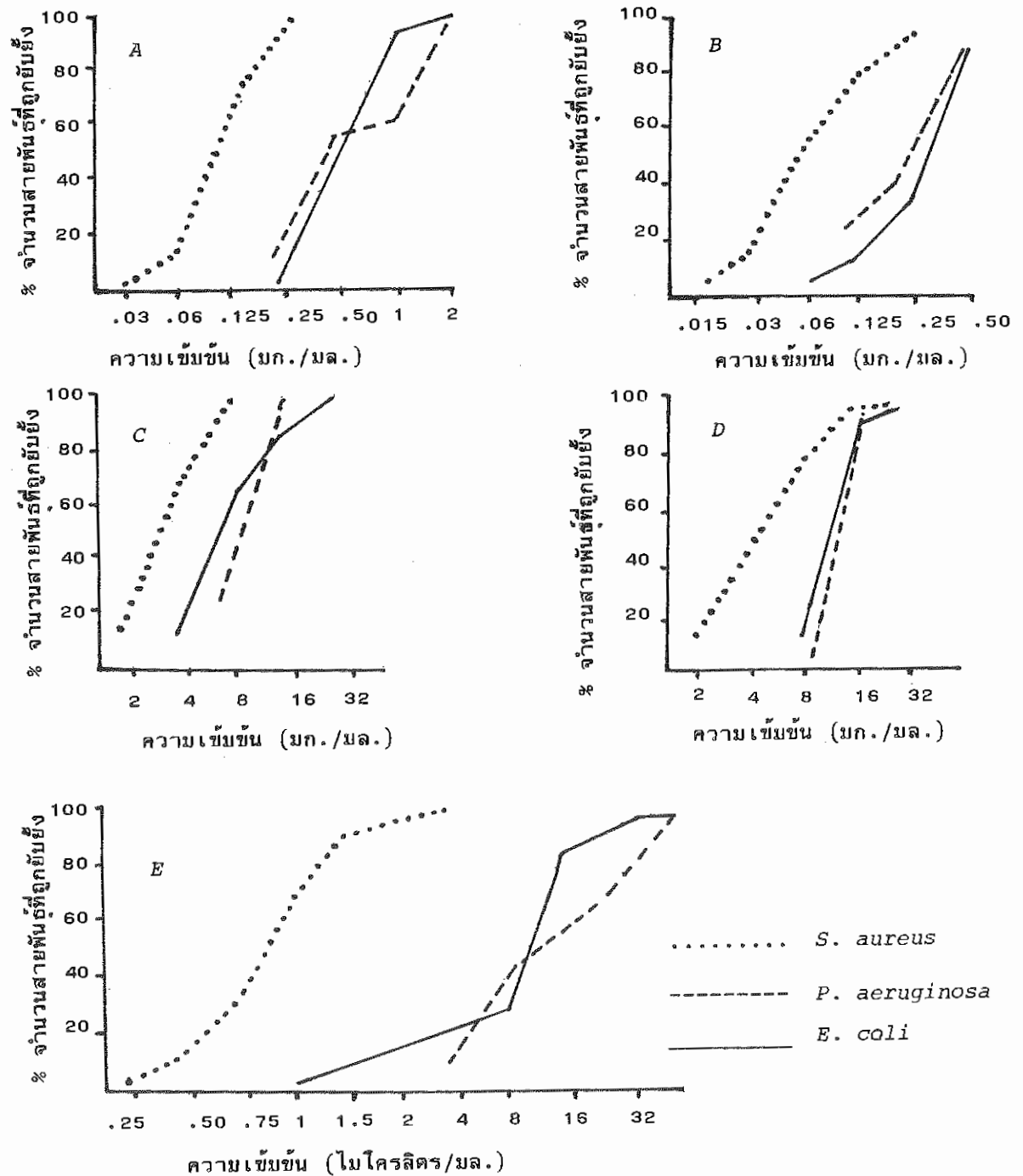
แบคทีเรีย	จำนวนสายพันธุ์	ร้อยละของจำนวนสายพันธุ์	เชื้อซึ่งถูกยับยั้ง	ที่ความเข้มข้นต่างๆ (มก./มล.)
		.00028	.00057	.00113 .0023 .0045 .009 .018 .036
<i>S. aureus</i>	52	2	13	71 98 100
<i>E. coli</i>	31	-	-	- - 32 87 96
<i>Ps. aeruginosa</i>	57	-	-	- 12 40 59 75

ตารางที่ 5 ปริมาณของสารสกัดแต่ละส่วนที่ MIC₉₀ ต่อเชื้อ *S. aureus* เทียบเป็นปริมาณใบพลูสด

สารสกัดด้วยตัวทำละลาย	MIC ₉₀ (มก./มล.)	เทียบกับปริมาณใบพลูสด (กรัม)
ปิโตรเลียมอีเธอร์	0.2	0.005
อีเธอร์	0.154	0.0036
แอลกอฮอล์	6.31	0.18
น้ำ	11.99	0.109
น้ำมันหอมระเหย	0.0017	1.5

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้แสดงว่า น้ำมันหอมระเหยมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ดีโดยเฉพาะต่อ *S. aureus* และ *E. coli* แต่ผลต่อ *Ps. aeruginosa* นั้นมีค่า MIC₉₀ เกินกว่าความเข้มข้นสูงสุดที่ใช้ในการทดลอง คือมากกว่า 32 ไมโครลิตร/มล. หรือมากกว่า 0.036 มก./มล. โดยน้ำหนัก การศึกษาครั้งต่อไปควรเพิ่มความเข้มข้นให้สูงขึ้นเพื่อหาค่าฤทธิ์ของน้ำมันหอมระเหยต่อ *Ps. aeruginosa* เป็นอย่างไร ได้มีการศึกษาถึงส่วนประกอบของน้ำมันหอมระเหย



รูปที่ 1 เปรียบเทียบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* และ *E. coli* ด้วยสารสกัดจากใบพลูด้วยวิธีแผ่นยีสต์ (A), อีเธอร์ (B), แอลกอฮอล์ (C), น้ำ (D) และ น้ำมันหอมระเหย (E)

จากใบพลูพบว่า มีสารหลายอย่างได้แก่ Chavicol, Allyl pyrocatechol, Chavibetol, Methyl chavicol, Carvacrol, Estragol, Eugenol methyl ether, 1, 8 - Cineol, Eugenol และ Caryophyllene และ Cadinene โดยที่ Chavicol มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย (8) ส่วนสารพวก Eugenol มีรายงานว่ามีฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ (9)

สำหรับสารสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ และอีเธอร์มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียได้ทั้ง 3 ชนิด สารสกัดด้วยอีเธอร์ให้ผลดีกว่าสารสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ ต่อ E. coli และ Ps. aeruginosa แต่ผลต่อ S. aureus ใกล้เคียงกัน ทั้งนี้สารสกัดเหล่านี้เป็นสารสกัดชั้นต้น ย่อมจะมีสารอื่นซึ่งไม่มีฤทธิ์เจือปนมาด้วยไม่มากนัก โอกาสที่จะปนในสารสกัดจากปิโตรเลียมอีเธอร์ มีมากกว่าเนื่องจากใช้เป็นตัวทำละลายครั้งแรก ดังนั้นในน้ำหนักของสารสกัด (Crude weight) ที่เท่ากัน สารออกฤทธิ์ซึ่งอาจจะเป็นสารตัวเดียวกันในส่วนสกัดทั้งสอง จะมีอยู่ในสารสกัดด้วยอีเธอร์ มากกว่าด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ หรืออาจเป็นได้ว่า อีเธอร์สามารถสกัดเอาสารที่ออกฤทธิ์ซึ่งปิโตรเลียมอีเธอร์สกัดไม่ได้หรือได้น้อยออกมาจึงทำให้สารสกัดด้วยอีเธอร์มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้ดีกว่า การศึกษาเกี่ยวกับสารออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียในใบพลูซึ่งสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ และอีเธอร์เท่าที่ทราบยังไม่มีรายงาน จึงไม่ทราบว่ามีการออกฤทธิ์ที่ชนิด อย่างไรก็ดีมีรายงานว่าสารชนิดหนึ่งที่แยกได้จากการสกัดผล P. longum และ P. peepoloides ด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ คือ Isobutylamide ($C_{14}H_{25}NO$) มีฤทธิ์ต่อต้าน Tubercle bacilli แต่ฤทธิ์นั้นอ่อนกว่า Streptomycin(a) ถึงแม้ว่าไม่มีรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านแบคทีเรียชนิดอื่น สารนี้ก็อาจมีฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียที่ใช้ทดลองได้ การศึกษาเกี่ยวกับส่วนประกอบและฤทธิ์ของสารสกัดโดยละเอียดต่อไปจะช่วยให้เข้าใจดีขึ้น

เมื่อนำกากใบพลูที่เหลือมาสกัดด้วยแอลกอฮอล์และน้ำตามลำดับ พบว่า สารสกัดสามารถต่อต้านแบคทีเรียทั้ง 3 ได้ด้วยค่า MIC₉₀ ที่ใกล้เคียงกัน แต่ในความเข้มข้นสูงกว่าสารสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์และอีเธอร์ ทั้งนี้อาจเป็นได้ว่า 1) เป็นฤทธิ์ของสารออกฤทธิ์เช่นเดียวกับที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ และ อีเธอร์ซึ่งสกัดได้ไม่หมด และสารนี้จะละลายได้ในแอลกอฮอล์และน้ำ แต่เนื่องจากปริมาณเหลือน้อยรวมกับมีสารเจือปนที่ละลายได้ดีในน้ำและแอลกอฮอล์จึงทำให้ได้ผลไม่ดีเท่า 2) อาจเป็นสารออกฤทธิ์อีกชนิดหนึ่งที่สามารถละลายได้เฉพาะในแอลกอฮอล์ และน้ำ และมีฤทธิ์อ่อนกว่า

จากผลการศึกษาพอสรุปได้ว่า สารสกัดใบพลูโดยเฉพาะน้ำมันหอมระเหย และสารที่สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ และอีเธอร์มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียทั้ง 3 ชนิดได้ดีมาก แต่สารสกัดจากแอลกอฮอล์ และน้ำมีฤทธิ์อ่อน น้ำมันหอมระเหยนอกจากจะมีฤทธิ์ที่ดีที่สุด (เมื่อเทียบตามน้ำหนัก) แล้วยังเสียค่าใช้จ่ายในการเตรียมน้อยอีกด้วย อย่างไรก็ตามยังมีปัญหาอีกหลายประการที่ควรจะต้องศึกษาเพิ่มเติมตลอดจนถึงความปลอดภัยในการใช้ และที่สำคัญผู้รายงานหวังว่าการศึกษานี้คงจะเป็นประโยชน์หรือกระตุ้นให้มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง เกี่ยวกับคุณสมบัติต่อต้านแบคทีเรียของสารที่มีอยู่ในพืชอื่นๆ อีกหลายชนิดในบ้านเรา

เอกสารอ้างอิง

1. เสงี่ยม พงษ์บุรุษรอด . ไม้เทศเมืองไทย หน้า 369, โรงพิมพ์เกษมบรรณกิจ กรุงเทพฯ พ.ศ. 2519
2. พยอม ดันดีวัฒน์ . สมุนไพร หน้า 121, สมาคมสมุนไพรแห่งประเทศไทย กรุงเทพฯ พ.ศ. 2521
3. Perry, L.M. Medicinal Plants of East and Southeast Asia. pp.312-313, The MIT Press, London, 1980.
4. Gupta, K.C. and Viswanathan, R. Antituberculosis substances from plants. Antibiotics and Chemotherapy 6 : 194-195, 1956.
5. พรสวรรค์ ดิศยุบุตร, พยอม ดันดีวัฒน์ และวิเชียร จีรวงส์. การศึกษาคูสมบัติทางฆ่าเชื้อโรคของสมุนไพรไทยบางชนิด การเสนอผลงานค้นคว้าทางวิชาการสมุนไพร ครั้งที่ 1 หน้า 22-44, สมาคมสมุนไพรแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2520.
6. Washington II, J.A. and Sutter, V.L. Dilution susceptibility test : agar and macro-broth dilution procedures. In: Manual of Clinical Microbiology, 3rd edition, American Society for Microbiology, Washington D.C. 1980.
7. Ericsson, H.M. and Sherris, J.C. Antibiotic sensitivity testing : report of an international collaborative study. Acta Pathol. Microbiol. Scand. B. Suppl. 217 : 1-90, 1971.
8. Atal C.K., Dhar, K.L. and Singh, J. The chemistry of Indian Piper species. Lloydia 38 : 256-262, 1975.
9. Boonchiard, Chuenchit. : In Vitro and In Vivo Studies on Antifungal Activity of Eugenol and Vanilin against Candida albicans and Cryptococcus neoformans. In Thesis Submitted for the Degree of Master of Science (Microbiology) Mahidol University, 1981.

บทความทั่วไป

DRUGS AND PLASTIC CONTAINERS

สุมิตรา ไชยเสนะ

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

Sumitra Chaiyasena

*Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine,
Bangkok 10400, Thailand.*

SUMMARY

Polymer science and the technology are making it possible to create new man-made materials for numerous human applications. The importance of plastics becomes evident when we examine various objects around us. In the field of pharmacy, plastic containers have now surpassed glass containers for drug products in volume and most of the tubings used in the administration of parenteral medications are prepared from a plastic. There are many factors which should be considered when a polymeric material is to be used for pharmaceutical or medical application. Three important problems which require special consideration include permeation, leaching and sorption. More detail information was presented in this article.

พลาสติกมีบทบาทสำคัญต่อชีวิตประจำวันของมนุษย์ โดยเป็นส่วนประกอบของสิ่งของรอบตัว เช่น เสื้อผ้า เครื่องมือเครื่องใช้ เฟอร์นิเจอร์ อาคารบ้านเรือน อุปกรณ์ต่างๆ รวมทั้งทางการแพทย์

พลาสติกเป็นวัสดุที่ประดิษฐ์และเริ่มนำมาใช้ตั้งแต่ปี 1868 โดย John Wesley Hyatt ผลิต Celluloid (cellulose nitrate) ซึ่งได้นำมาใช้ประโยชน์ เช่น ลูกบิลเลียด ฟิล์มภาพยนตร์ เป็นต้น ในปี 1909 Dr Leo Henrik Baekeland สังเคราะห์ Phenol-formaldehyde polymer หรือ "Bakelite" สำหรับ Polyethylene ซึ่งเป็นพลาสติกที่นิยมใช้มากที่สุดชนิดหนึ่ง เริ่มผลิตในประเทศไทยตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 หลังจากนั้นความต้องการพลาสติก

เพิ่มขึ้น จึงมีผู้คิดประดิษฐ์พลาสติกเพื่อใช้ประโยชน์อีกมากมาย เช่น Silicones, Polypropylene, Polystyrene เป็นต้น(1)

พลาสติกเป็นสารสังเคราะห์ ประกอบด้วยออกซิเจน ไฮโดรเจน ไนโตรเจน สารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ อัตราส่วนของสารดังกล่าวขึ้นอยู่กับชนิดและประเภทของพลาสติก Modern Plastics Encyclopedia (1962) ให้คำจำกัดความไว้ว่า พลาสติกคือวัตถุที่ประกอบด้วยสารหลายอย่าง ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลสูง มีลักษณะอ่อนตัวขณะทำการผลิต ซึ่งโดยมากใช้กรรมวิธีการผลิตด้วยความร้อนหรือแรงอัดหรือทั้งสองอย่าง (2)

ประเภทของพลาสติก

พลาสติกแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ

1. เทอร์โมพลาสติก (Thermoplastics)
2. เทอร์โมเซตติง (Thermosettings)

พลาสติกทั้ง 2 ประเภท แตกต่างกันคือ เทอร์โมพลาสติก สามารถหลอมเมื่อถูกความร้อนและไม่แปรสภาพสามารถนำกลับไปใช้ได้ อีก ส่วนเทอร์โมเซตติงนั้น เมื่อผ่านกรรมวิธีผลิตเรียบร้อยแล้ว ไม่สามารถนำมาหลอมเพราะจะเสื่อมสภาพ (Degradation) ไปเลย สารที่เป็น Thermoplastics อาจเปลี่ยนสภาพเป็น Thermosets โดย Cross-links

พลาสติกมีโครงสร้างเป็น Polymer chain ซึ่งมีหน่วยที่เล็กที่สุดเรียกว่า "Mer" ที่เชื่อมต่อกันโดย Covalent bond ทำให้เกิด Dimer, Trimer จนถึง Polymer ซึ่งอาจประกอบด้วย Mers จำนวนเป็นล้าน เป็นต้น Polymer ที่ประกอบด้วย Mers ต่างชนิดเรียกว่า Copolymer ตัวอย่าง Unit structure ของ Polymer ได้แสดงใน Table 1

ส่วนประกอบอื่นของพลาสติก

ในกรรมวิธีการผลิตพลาสติก อาจใส่สารอื่นลงไปเรียกว่า Additives มีหลายชนิดเช่น

1. Antioxidants ป้องกันการเกิด Oxidation
2. Antisag agents เป็นส่วนผสมในขบวนการผลิตพลาสติก เพื่อให้รูปทรงคงสภาพ

ไม่เปลี่ยนแปลง

3. Antistatic agents จะลดประจุที่ผิวของพลาสติก
4. Colorants สารใช้แต่งสี
5. Cross-linking agents ทำให้โครงสร้างของพลาสติกเพิ่มความแข็งแรงขึ้น

เช่นทำให้ Thermoplastics เปลี่ยนเป็น Thermosets

6. Flame retardants ใช้เพื่อทำให้พลาสติกทนไฟ
7. Plasticizers เป็นสารที่ลดแรงระหว่างโมเลกุล (Intermolecular

Table 1 Unit Structures of Selected Polymers Used in Medical Applications(1)

Class of Polymers ^a	Examples	Unit Structure
1. Acrylates	Polymethylmethacrylate (Lucite, Plexiglas) ^b	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$
2. Amides	Nylon-6,6	$-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}-$
3. Carbonates	Polycarbonate (Lexan) ^b	$-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$
4. Cellulosics	Cellulose Acetate	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{O}- \\ \quad \quad \\ \text{OH} \quad \quad \text{CH}-\text{O}- \\ \quad \quad \\ \text{CH} \quad \quad \text{CH} \\ \quad \quad \\ \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$
5. Esters	Polyethylene Terephthalate (Mylar, Dacron) ^b	$-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
6. Halocarbons	Polymonochlorotrifluoroethylene (Kel-F) ^b	$\begin{array}{cc} \text{Cl} & \text{F} \\ & \\ -\text{C} & - & \text{C}- \\ & \\ \text{F} & \text{F} \end{array}$
	Polytetrafluoroethylene (Teflon) ^b	$\begin{array}{cc} \text{F} & \text{F} \\ & \\ -\text{C} & - & \text{C}- \\ & \\ \text{F} & \text{F} \end{array}$
7. Olefinics	Methylpentene Polymer	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C} - \text{C}- \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}-\text{CH}_2 \quad \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$
	Polyethylene	$\begin{array}{cc} \text{H} & \text{H} \\ & \\ -\text{C} & - & \text{C}- \\ & \\ \text{H} & \text{H} \end{array}$

Table 1 (cont.)

Class of Polymers ^a	Examples	Unit Structure
	Polypropylene	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C} - \text{C}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$
8. Silicones	Polymethylphenylsiloxane	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{Si}-\text{O}- \end{array}$
9. Styrene	Polystyrene	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C} - \text{C}- \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{H} \end{array}$
10. Urethanes	Perlon U	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \text{H} \\ \quad \quad \\ -\text{O}-\text{C}-\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{N}-\text{C}-\text{O}- \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{O} \end{array}$
11. Vinyls	Polyvinyl Acetate	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C} - \text{C}- \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{O}- \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \text{H} \end{array}$
	Polyvinyl Chloride	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C} - \text{C}- \\ \quad \\ \text{Cl} \quad \text{H} \end{array}$

a. Arbitrary Classification of Polymers

b. Trade Names

forces) ระหว่าง Polymer chains ทำให้พลาสติกมีความยืดหยุ่น (Flexibility) สารที่ใช้ เช่น Di - (2-ethylhexyl) phthalate หรือ DEHP

8. Stabilizers ช่วยป้องกันการเสื่อมสภาพของพลาสติก เช่น Organotin compounds

9. Others

ประโยชน์ของพลาสติก

พลาสติกมีบทบาทในการแพทย์มากโดยใช้เป็นอุปกรณ์ทางการแพทย์หลายชนิด (Table 2) ในอุตสาหกรรมยา นิยมใช้พลาสติกเป็นภาชนะบรรจุยาหลายรูปแบบ เช่น ขาเม็ด ยาน้ำ น้ำยาพาราเรน-เทอรัล ข้อดีของภาชนะพลาสติก คือ เบา ขนย่าย่าง่าย และไม่แตก อย่างไรก็ตาม มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง เพื่อรวบรวมข้อเสียหรือปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากพลาสติกที่ใช้เป็นภาชนะบรรจุยา และอุปกรณ์ที่ใช้ในการบริหารยาโดยการฉีด

Table 2 Some Examples of Polymeric Materials Used in Various Medical Applications (1)

Name of Plastic	Uses
Polyethylene	Tubing, syringes, Oxygen tents, repair of incisional hernias, stomach wall support, repair tissue damage, heart valves, contraceptive implants
Nylon	Vascular implants, syringes, clamps, blood transfusion sets
Polyvinyl Pyrro- -lidone	Artificial membranes for filtration of body fluids
Cellulose Acetate	Nerve regeneration, packaging material
Silicones	Heart valves, tubing, catheters, defoamers in blood oxygenators, urethral valve, plastic surgery
Polyvinyl Chloride	Surgical tubing, blood collection and administration sets, adhesive bandages, surgical drapes
Polypropylene	Syringes, sutures, containers
Polystyrene	Syringes
Polycarbonates	Syringes, parts of heart-lung machine, baby bottles, containers

ปฏิกิริยาระหว่างภาชนะพลาสติกกับยาที่บรรจุ

การนำพลาสติกมาใช้ทางการแพทย์ อาจเกิดปัญหาหลายประการ ปัญหาสำคัญที่อาจเกิดระหว่างพลาสติกและยา ได้แก่ Permeation, Leaching และ Sorption

1. Permeation

เมื่อบรรจุยาในภาชนะที่เป็นพลาสติก อาจเกิดผลที่ไม่ได้คาดหมายไว้ เช่น การที่ก๊าซออกซิเจน, คาร์บอนไดออกไซด์ และไอน้ำผ่านจากบรรยากาศภายนอกเข้าไปในภาชนะ ปฏิกิริยาออกซิเดชัน, ไฮโดรไลซิส และการเปลี่ยน pH ที่เกิดขึ้นจะทำให้เกิดการเสื่อมสลายของยาหลายชนิด ดังนั้นประสิทธิภาพในการรักษาโรคของยาดังกล่าวจะลดน้อยลง เช่น คาร์บอนไดออกไซด์ อาจทำให้เกิดการตกตะกอนของยาที่เป็น Weak organic acid จากสารละลายของเกลือของกรดอ่อนนั้น เพราะทำให้ pH ลดลง ผลคือความแรงของยาจะลดลง

นอกจากนี้การเก็บยาหลายชนิดรวมกันในห้องเดียวกัน อาจเกิดปัญหาเมื่อยาที่มีส่วนประกอบที่ระเหยได้ จะเข้าไปปนปลอมอยู่ในยาอื่น โดยระเหยผ่านภาชนะพลาสติก อาจเกิดอันตรายได้

ปัจจัยที่ทำให้การซึมผ่าน (Permeation) เพิ่มขึ้นหรือลดลง ได้แก่

1. อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้น ทำให้การซึมผ่านเพิ่มขึ้น
2. Degree of crystallinity ของพลาสติก บริเวณที่เป็น Amorphous จะมีการซึมผ่านมากกว่าบริเวณที่เป็น Crystallite regions
3. คุณสมบัติทางเคมีและทางกายภาพของสารที่ซึมผ่าน การซึมผ่านจะเพิ่มขึ้น ตามหลักที่ว่า "Like are attracted to like" ดังนั้นการซึมผ่านของ Hydrocarbons ผ่าน Polyethylene จะมากกว่าน้ำหรือแอลกอฮอล์
4. การเกิด Cross-linking ทำให้การซึมผ่านลดลง

มีการทดสอบการซึมผ่านของความชื้น (Moisture permeation) ต่อภาชนะต่างๆ โดย Drug Research and Testing Laboratory, The United States Pharmacopeial Convention⁽³⁾ และจัดแบ่งภาชนะออกตามอัตราการซึมผ่านของความชื้น ได้ดังนี้ คือ

ชนิดของภาชนะ	ไม่เกิน 1 ใน 10 ของจำนวนภาชนะ	ไม่มีภาชนะที่มีการซึมผ่าน
	มีการซึมผ่านของความชื้น	ของความชื้น
Class A	> 0.5 mg/วัน	> 1 mg/วัน
Class B	> 5 mg/วัน	> 10 mg/วัน
Class C	> 20 mg/วัน	> 40 mg/วัน
Class D	เมื่อการซึมผ่านของความชื้นสูงกว่า Class C	

ภาชนะที่ใช้บรรจุยาเม็ด มักนิยมใช้พลาสติกชนิด Polyethylene และ Polyvinyl chloride ซึ่งมักจะไม่วางกันความชื้น จึงควรระวังการเสื่อมสภาพของยาเมื่อเก็บไว้นาน ๆ

Brennen และคณะ(4) ศึกษาความสามารถในการป้องกันความชื้นของขวดที่ทำจาก แก้ว, Polystyrene และ High-density polyethylene ผลคือ ภาชนะที่ป้องกันความชื้น ดีที่สุดคือแก้ว สำหรับพลาสติก 2 ชนิดนั้นพบว่า High-density polyethylene ป้องกันความชื้น ได้ดีกว่า Polystyrene

2. Leaching

เป็นปรากฏการณ์ซึ่งส่วนประกอบของพลาสติกที่ใช้เป็นภาชนะ "Leach" จากพลาสติก ลงมาอยู่ในสารละลาย (Solution) โดยละลายอยู่หรือตกตะกอน จำนวนของสารขึ้นอยู่กับปัจจัย หลายอย่างเช่น ความสามารถของสารนั้นที่จะละลายในสารละลาย, Dielectric constant ของสารละลาย, pH ของสารละลายและปัจจัยอื่นๆ เช่น อุณหภูมิ และสารอื่นในสารละลายนั้น(1)

Di - 2 - ethylhexylphthalate (DEHP) เป็น Plasticizer สำหรับ Plasticized polyvinyl chloride (PVC) ซึ่งใช้เป็น Blood bag ภาชนะสำหรับสารละลาย ที่ให้ทางเส้นโลหิต และเครื่องมือ Hemodialysis มีรายงานว่า DEHP จาก Plastic IV sets และ Fluid bags อาจ Leach ออกมาปนอยู่ใน Infusates (5,6) จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ DEHP (7) พบว่า DEHP จะละลายในสารละลาย Lipophilic เช่น เลือด และ Plasma มากกว่า Aqueous solution เช่น น้ำ, สารละลาย Electrolytes หรือ Carbohydrate มีรายงานว่าในเลือดซึ่งเก็บที่อุณหภูมิ 4°C จะมี DEHP สะสมอยู่ถึง 0.25 mg/100 ml ต่อวัน หรือกล่าวได้ว่าเมื่อเก็บไว้ 21 วัน เลือดแต่ละ Unit จะมี DEHP ถึง 26-28 mg(8) จึงควรระวังการได้รับ DEHP เข้าไปในร่างกายคนไข้ที่ทำ Hemodialysis(9) หรือผู้ที่ได้รับการให้เลือดหรือ Plasma จาก Blood bag ที่ทำจาก Plasticized PVC

DEHP เมื่อเข้าไปในร่างกายถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วที่ตับ โดย Monoesterase ซึ่งจะ Hydrolyzed DEHP ไปเป็น Mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) จากนั้น Nicotinamide-adenine-dinucleotide-dependent-oxidizing system จะเร่งปฏิกิริยา การเกิด Oxidation ที่ Side-chain ที่เหลือ หลังจากนั้นจะขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ถึงแม้มีรายงานว่าอาจมีผลทำให้เกิดการพิการของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่พบว่า DEHP มีพิษ โดยเฉียบพลันต่อคน เนื่องจากไม่สามารถยืนยันว่าปลอดภัยในทารกและหญิงมีครรภ์ จึงควรระวังเมื่อ จำเป็นต้องให้เลือดหรือ Plasma (7)

นอกจาก DEHP แล้ว Ethylene oxide ซึ่งเป็นก๊าซใช้ในการทำให้พลาสติกปราศจากเชื้อเพราะไม่อาจฆ่าเชื้อโดย Autoclave เช่น PVC อาจเป็นปัญหาเช่นกันเพราะก๊าซนี้พลาสติกซึ่งมีกรรมวิธีผลิตไม่ดีพอ อาจดูดซึมหรือดูดซับ (Sorption) ก๊าซดังกล่าว และปล่อยออกมาสู่สารละลายที่บรรจุอยู่ Ethylene oxide เมื่อเข้าสู่ร่างกาย อาจทำให้เกิด Hemolysis ได้เพราะมีฤทธิ์เป็น Alkylating agent(10) สำหรับ Ethylene chlorohydrin ซึ่งเป็น Metabolite ของ Ethylene oxide ทำให้เกิด Hemolysis ได้เช่นกัน แต่มี Activity น้อยกว่าร้อยละ 15 ของ Ethylene oxide(11)

3. Sorption

ประกอบด้วย การดูดซับ (Adsorption) และการดูดซึม (Absorption) ของสารหรือยา เข้าไปในเนื้อของพลาสติก (Plastic Matrix) ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ Sorption เช่นเดียวกับการซึมผ่าน (Permeation) การเกิด Sorption ของยาโดยพลาสติก อาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลงได้

มีผู้ทำการทดลองเพื่อศึกษา Sorption ของยากันอย่างมากมาย Kowaluk และคณะ (12) ศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง PVC ซึ่งใช้เป็น Infusion bags กับยา 46 ชนิด (ดูใน Table 3) ผลคือยาที่ถูก Sorbed จาก Aqueous solution จนทำให้ปริมาณยาลดลงอย่างมาก หลังจากเก็บไว้ใน Plastic infusion bag นาน 1 สัปดาห์ ได้แก่ Clomethiazole edisylate, Diazepam, Hydralazine hydrochloride, Thiopental sodium และ Warfarin sodium ผลการถูกดูดซึมของยาใน 24 ชั่วโมง สำหรับ Clomethiazole edisylate, Diazepam และ Thiopental sodium คือร้อยละ 33, 20 และ 23 ตามลำดับ ซึ่งอาจทำให้ผลการรักษาเปลี่ยนแปลงไปได้ จากการศึกษาพบว่าจำนวนของยาที่ถูก Sorbed ขึ้นอยู่กับ pH ของสารละลาย การแตกตัวเป็นประจุ Lipid solubility ของยาและระยะเวลาที่ยาบรรจุในพลาสติกเป็นปัจจัยสำคัญ

Moorhatch และ Chiou (13) ศึกษา Sorption ของยา 17 ชนิดกับ PVC intravenous fluid bag (Table 4)

ยาที่ถูก Sorbed โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ Vitamin A acetate, Sodium warfarin และ Sodium methohexital Sorption จะเพิ่มขึ้น เมื่อมี Dextrose ในสารละลาย การที่ Methohexital และวิตามิน A ถูก Sorbed มาก อาจเป็นเพราะสูตรโครงสร้างของยาทำให้มี Van der Waals forces กับพลาสติกมากกว่ายาอื่น

Table 3 Drugs Used in the Preliminary Survey (12)

Acetazolamide sodium	Meperidine hydrochloride
Aminophylline	Metaraminol bitartrate
Amoxicillin trihydrate	Methicillin sodium
Ampicillin trihydrate	Metronidazole
Cefoxitin sodium	Morphine hydrochloride
Cephalothin sodium	Phentolamine mesylate
Chloramphenicol sodium succinate	Phenytoin sodium
Clomethiazole edisylate*	Practolol
Chlorpromazine hydrochloride	Prednisolone
Cimetidine	Procainamide hydrochloride
Cloxacillin sodium	Promazine hydrochloride
Dexamethasone sodium phosphate	Promethazine hydrochloride
Diazepam*	Propranolol hydrochloride
Diethylstilbestrol diphosphate disodium	Quinidine sulfate
Dopamine hydrochloride	Quinine sulfate
Doxycycline	Riboflavin
Flucloxacillin sodium	Sodium nitroprusside
5-Fluorouracil	Thiopental sodium*
Gentamicin sulfate	Thioridazine hydrochloride
Hydralazine hydrochloride*	Tobramycin sulfate
Hydrocortisone sodium succinate	Trifluoperazine dihydrochloride
Kanamycin sulfate	Trimethoprim
Lidocaine hydrochloride	Warfarin sodium*

* ยาทั้งหมดถูก Sorbed ได้มาก หลังจากเก็บไว้ใน PVC infusion bag นาน 1 สัปดาห์

Table 4 Results of Screening Sorption Study (13)

Drug	Initial Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Percent Sorbed at 24 hours
Hydrocortisone sodium succinate	25	ND
Sodium warfarin	25	11.7
Tubocurarine chloride pentahydrate	80	ND
Cyanocobalamin	30	ND
Thiamine HCl	30	ND
Riboflavin	9	ND
Niacin	20	ND
Niacinamide	20	ND
Ascorbic acid	15	ND
Pyridoxine HCl	40	1.8
Vitamin A acetate	7.5	66.7
Vitamin D	4	ND
Vitamin E acetate	31	ND
Menadiol sodium diphosphate	100	ND
Lidocaine HCl	200	ND
Sodium pentobarbital	25	ND
Sodium methohexital	32	7.9

ND = Non detected

มีการศึกษา Stability ของ Heparin sodium(14) (25,000 units/ml) ซึ่งทำให้เจือจางด้วย Normal saline solution ให้ความเข้มข้นเป็น 500 units/ml ใส่ในภาชนะแก้ว (Type I glass) และ Polypropylene syringe หลัง 2 ชั่วโมง Activity ของ Heparin ใน Plastic syringe ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ในภาชนะแก้ว Activity จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากการดูดซับยาโดยผิวแก้ว

Insulin อาจให้โดย Continuous IV infusion ในขนาดใช้ต่างๆ กัน สำหรับรักษา Ketoacidosis มีรายงานว่า Insulin บางส่วนอาจถูกดูดซับโดย PVC Infusion bags และ Delivery system(15) การดูดซับยาจาก Normal saline มากกว่าจาก 5% Dextrose in water solution.

สรุป

นอกจาก Bioavailability ของยาจะมีอิทธิพลต่อผลการรักษาผู้ป่วยเจ็บแล้วยังมีปัจจัยอีกหลายประการซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของยาเปลี่ยนแปลงไป ปัจจัยหนึ่งที่ต้องพิจารณา คือ ปฏิกริยาระหว่างภาชนะและยา ในปัจจุบันภาชนะบรรจุยานิยมทำด้วยแก้วและพลาสติกซึ่งมีคุณสมบัติแตกต่างกัน พลาสติกดีกว่าแก้วในแง่ที่เบากว่า ไม่แตกง่าย สะดวกในการขนย้าย แต่จากการศึกษารวมรวมผลพบว่าพลาสติกบางชนิดอาจเกิดปฏิกริยากับยาที่บรรจุ ได้แก่ การเกิด Permeation, Leaching และ Sorption ปัจจัยที่จะทำให้ปฏิกริยาเกิดขึ้นมากหรือน้อย ได้แก่ สูตรโครงสร้างของยา ชนิดของพลาสติก ชนิดของสารละลายของยา อุณหภูมิ และระยะเวลาที่เก็บยาในภาชนะ เป็นต้น มีรายงานว่าส่วนประกอบของภาชนะพลาสติกบางชนิด เช่น DEHP ซึ่งเป็น Plasticizer ใน Plasticized PVC จะสลายตัวออกมาอยู่ในสารละลายที่บรรจุอยู่ และจากการศึกษาพบว่า DEHP อาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง สำหรับในคน ถึงแม้ยังไม่มีรายงานว่า จะมีผลต่อทารกในครรภ์หรือไม่ก็ตาม การนำ Plasticized PVC มาใช้เป็นภาชนะก็ควรคำนึงถึงอันตรายที่อาจจะเกิดตามมา

นอกจากนี้กรรมวิธีการผลิตพลาสติกของแต่ละโรงงาน อาจทำให้คุณภาพของพลาสติกแตกต่างกัน เช่น ปริมาณก๊าซ Ethylene oxide ซึ่งใช้ทำให้พลาสติกปราศจากเชื้อ ถ้ากรรมวิธีการผลิตไม่ดีพออาจเหลือตกค้างอยู่ในพลาสติกและออกมาปนอยู่ในสารละลายซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายได้เมื่อได้รับเข้าไป

ดังนั้นการติดตามศึกษาเกี่ยวกับผลของปฏิกริยาระหว่างภาชนะพลาสติกกับยาที่บรรจุอยู่จึงเป็นเรื่องที่ควรกระทำเป็นอย่างยิ่ง เพราะแนวโน้มของการนำภาชนะพลาสติกมาใช้ทางการแพทย์รวมทั้งกิจการอื่นๆ เพิ่มขึ้นในปัจจุบัน ควรที่บุคคลากรที่เกี่ยวข้องจะต้องศึกษาเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Martin, E.W. Dispensing of Medication, 7th edition, pp 652-715, Mack Publishing Company., Pennsylvania, 1971.
2. Doull, J., Klaassen, C.D. and Amdur, M.O. Toxicology. The Basic Science of Poison, 2nd edition, pp 531-556, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.
3. Reamer, J.T. and Grady, L.T. Moisture permeation of newer unit dose repackaging materials. Am. J. Hosp. Pharm. 35: 787-793, 1978.
4. Brennan, E.C., Hamet, S.H. and Gasdia, S.D. Comparative evaluation of the moisture tightness of various prescription containers. Am. J. Hosp. Pharm. 31: 600-601, 1974.

5. Jaeger, R.J. and Rubin, R.J. Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. N.Engl. J. Med. 287: 114-118, 1972.
6. Moorhatch, P. and Chiou, W.L. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags, Part II Leaching of chemicals from bags containing various solvent media. Am. J. Hosp. Pharm. 31: 149-152, 1974.
7. Kaul, A.F., Souney, P.F. and Osathanondh, R. A Review of possible toxicity of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in plastic intravenous containers: effects on reproduction. Drug. Intell. Clin. Pharm. 16: 689-692, 1982.
8. Valeri, C.R., Contreras, T.J., Feingold, H. et al. Accumulation of di-2-ethylhexylphthalate (DEHP) in whole blood, platelet concentrates and platelet poor plasma. Effect of DEHP on platelet survival and function. Environ. Health Perspect (experimental issue) 3: 103-118, 1973.
9. Baker, R.W.R. Diethylhexylphthalate as a factor in blood transfusion and hemodialysis. Toxicology 9: 319-329, 1978.
10. Gunther, D.A. Safety of ethylene oxide gas residuals: Part I. Am. J. Hosp. Pharm. 31: 558-561, 1974.
11. Gunther, D.A. Safety of ethylene oxide gas residuals. Part II. Am. J. Hosp. Pharm. 31: 684-686, 1974.
12. Kowaluk, E.A., Roberts, M.S., Blackburn, H.D. and Polack, A.E. Interactions between drugs and polyvinyl chloride infusion bags. Am. J. Hosp Pharm. 38: 1308-1314, 1981.
13. Moorhatch, P. and Chiou, W.L. Interactions between drugs and plastic intravenous fluid bags. Part I: Sorption studies on 17 drugs. Am J. Hosp. Pharm 31: 72-78, 1974.
14. Tunbridge, L.J., Lloyd, J.V., Penhall, R.K. et al. Stability of diluted heparin sodium stored in plastic syringes. Am. J. Hosp Pharm 38: 1001-1004, 1981.
15. Hirsch, J.I., Fratkin, M.J. and Thomas, R.B. Clinical significance of insulin adsorption by polyvinyl chloride infusion systems. Am. J. Hosp. Pharm. 34: 583-588, 1977.

เวทีทัศน์

MEFLOQUINE: AN UNFINISHED CHALLENGE

ชัยณรงค์ เชิดชู

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

นับแต่มีรายงานการดื้อต่อยา Chloroquine ของเชื้อ Falciparum ในประเทศไทยในปี 1962 (1) สถานการณ์ก็ไม่ได้ดีขึ้นเลย เชื้อ Falciparum มีอัตราดื้อต่อยา Chloroquine เพิ่มขึ้นจนการใช้ยานี้ไม่ได้ผลอีกต่อไปในบริเวณที่มีการระบาดแพร่หลายของมาเลเรีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณชายแดนด้านตะวันออกของประเทศ ที่มีพรมแดนติดต่อกับประเทศกัมพูชาและประเทศลาว ในช่วงหลังปี 1962 ที่ปัญหาการดื้อยา Chloroquine เกิดขึ้นนั้น การแก้ไขปัญหาก็เชื่อว่ามาเลเรียดื้อต่อยาได้มีการวิวัฒนาการมาตลอดตั้งแต่การใช้ Tetracycline ร่วมกับ Chloroquine ซึ่งนับว่าได้ผลดีในการกำจัดเชื้อที่ดื้อต่อ Chloroquine (2) แต่ต่อมาก็ต้องมีการเปลี่ยนแปลงไปใช้ยาพวก Fansidar ยานี้ให้ผลดีในระยะแรกๆ แต่ในที่สุดเชื้อมาเลเรียก็มีวิวัฒนาการดื้อต่อยาอีก (3) จนทำให้ต้องกลับไปใช้ยาพวก Quinine โดยให้อย่างเดี่ยวหรือให้ร่วมกับ Fansidar ซึ่งปรากฏว่าให้ผลรักษาดีพอสมควร (4)

อย่างไรก็ตาม สถานการณ์ก็ยังไม่ดีขึ้นเท่าใด ในระยะ 2 ถึง 3 ปีที่ผ่านมา มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าแนวทางการใช้ยาด้านมาเลเรียอย่างมีหลักการ เพื่อกำจัดเชื้อ Falciparum ที่ดื้อนั้นไม่สามารถกระทำได้อย่างง่ายๆ ในปี 1980 มีรายงานว่า Quinine ในขนาดมาตรฐาน (1.8 กรัมต่อวัน, นาน 6 ถึง 7 วัน) ให้ผลรักษา Multidrug - resistant falciparum ได้เพียงร้อยละ 75 ถึง 85 เท่านั้น (5) แต่ถ้าใช้ Quinine ในขนาดเดียวกันนี้ ให้นาน 3 หรือ 7 วัน ร่วมกับ Tetracycline นาน 10 วัน ปรากฏว่าได้ผลรักษาถึงร้อยละ 100 (6) ซึ่งปัจจุบัน Harinasuta และคณะแนะนำให้ใช้ยานานนั้นเป็น Drug of choice (7) การที่ต้องใช้ร่วมกับ Tetracycline เพื่อให้ผลรักษาร้อยละ 100 นั้นชี้ให้เห็นว่าเชื้อ Falciparum เริ่มดื้อต่อ Quinine แล้ว ขณะที่ปัญหาเรื่องการดื้อยาต่อ Quinine กำลังเกิดขึ้น White และคณะรายงานว่า การรักษามาเลเรียในประเทศไทยโดยใช้ Chloroquine นั้นไม่ได้ผล (8) และในเวลาใกล้เคียงกัน ปรากฏว่ายา Fansidar อย่างเดี่ยวหรือเมื่อให้ร่วมกับ Quinine ก็ตามไม่สามารถทำลายเชื้อ Falciparum ที่เคยไวต่อยาได้อีกต่อไป(9)

ปัญหาเรื่องการดื้อยาของเชื้อ *Falciparum* ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะในประเทศไทยหรือประเทศอื่นในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้เท่านั้น ปัญหาดังกล่าวเกิดขึ้นในแอฟริกาและอเมริกาใต้ด้วยเหมือนกัน ดังนั้นจึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจเมื่อนักวิทยาศาสตร์ในสถาบันวิจัยทางการแพทย์ทหารแห่ง Walter Reed สหรัฐอเมริกาได้พยายามสังเคราะห์ยาต้านมาเลเรียชนิดใหม่ๆ ออกมานับหลายพันตัว แต่ปรากฏว่ามีอยู่เพียงไม่กี่ชนิดที่ค่อนข้างน่าเชื่อถือว่าจะสามารถทำลายเชื้อ *Falciparum* ที่ดื้อยาได้ Mefloquine เป็นยาต้านมาเลเรียชนิดหนึ่งซึ่งน่าสนใจ ยานี้สามารถทำลายเชื้อในเม็ดเลือดแดงได้ถึงแม้ว่าเชือนั้นจะดื้อต่อยา Primaquine, Cycloguanil, Pyrimethamine อย่างสมบูรณ์ หรือดื้อปานกลางต่อ Chloroquine ก็ตาม แต่ยานี้จะให้ผลไม่ดีนักในเชื้อที่ดื้อต่อ Chloroquine อย่างสมบูรณ์ (10)

จากประสบการณ์ของ Trenholme และคณะ (11) ในการรักษาผู้ป่วยชาวกัมพูชา 12 ราย ด้วย Mefloquine ในขนาด 1 และ 1.5 กรัม พบว่ายาในขนาด 1.5 กรัม สามารถช่วยผู้ป่วยให้หายจากการติดเชื้อมาเลเรียได้ ในขณะที่ขนาด 1 กรัม นั้นไม่ได้ผลเต็มที่ แม้จะให้ยาขนาดเดิมซ้ำอีกก็ตาม แต่เป็นที่น่าเสียดายที่ข้อมูลการดื้อยานี้ มิได้มีการรายงานไว้ในผู้ป่วยดังกล่าว

ในปี 1979 Doberstyn และคณะรายงานผลการใช้ Mefloquine ในประเทศไทย ในช่วงปี 1975-1976 ว่าให้ผลรักษาร้อยละ 97 ถึง 100 (12) แต่จากรายงานในปี 1982 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย 37 คน ปรากฏว่ามีเชื้อดื้อต่อยาแบบ RI 1 คน และในจำนวนผู้ป่วย 118 คน มีเชื้อดื้อต่อยาแบบ RI 5 คน (7) ล่าสุดจากรายงานของ Boudreau และคณะพบว่าผู้ป่วย 1 คนที่เชื้อดื้อต่อ Mefloquine เป็นแบบ RII (13)

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ตั้งแต่รายงานของ Trenholme และคณะจนถึงรายงานของ Boudreau และคณะน่าจะเป็นหลักฐานที่ชี้ให้เห็นว่าเชื้อ *Falciparum* ที่เป็นสาเหตุของไข้มาเลเรียในประเทศไทยสามารถดื้อต่อยา Mefloquine ได้ คำถามที่ตามมาก็คือ ทำไมเชื้อ *Falciparum* จึงดื้อต่อ Mefloquine ทั้งๆ ที่องค์การอนามัยโลกก็ยังไม่ได้ประกาศเป็นทางการให้มีการใช้ยานี้เท่าที่มีการใช้ในปัจจุบัน เป็นเพียงอยู่ในระยะการศึกษาทางคลินิกเท่านั้น คำตอบสำหรับคำถามนี้จะตอบให้แน่ชัดลงไปได้อย่างไร ทั้งนี้เพราะรายงานการศึกษาเท่าที่มีส่วนใหญ่นั้นเป็นการทดลองในผู้ป่วยจำนวนไม่มาก (14) ประกอบกับกลไกการดื้อต่อยาต้านมาเลเรียไม่ว่าจะเป็น Chloroquine หรือ Quinine ยังไม่มีข้อสรุปว่าเกิดขึ้นได้อย่างไรกันแน่ แต่ก็มีข้อสังเกตที่เชื้อ *Falciparum* นั้นสามารถมี Cross resistance ระหว่าง Chloroquine กับ Quinine ได้ (15) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะยาทั้งสองชนิดมีสูตรโครงสร้างเป็นพวก 4 - Aminoquinoline เหมือนกัน สำหรับ Mefloquine นั้นมีสูตรโครงสร้างเป็นพวก 4 - Quinoline methanol ซึ่งคล้ายคลึงกับ Quinine มากที่สุด ดังนั้นถ้าเชื้อดื้อยา Quinine หรือ Chloroquine อยู่ก่อนแล้วก็น่าจะดื้อต่อ Mefloquine ได้เช่นเดียวกัน (16) คำอธิบายเหล่านี้อาจจะไม่ใช่คำตอบที่เหมาะสมสำหรับการที่เชื้อดื้อต่อ Mefloquine เพราะ

ปรากฏว่ายา Mefloquine มี Pharmacokinetic properties ในแต่ละบุคคลไม่เหมือนกันทีเดียว Desjardins และคณะ (17) ได้รายงานว่าในรูปยาเม็ด Mefloquine อาจถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารน้อยกว่าร้อยละ 65 รวมทั้งการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 2 สัปดาห์ แต่พิสัยค่อนข้างกว้างคือประมาณ 6 ถึง 23 วัน ดังนั้นการดื้อยาที่ปรากฏขึ้นอาจเนื่องมาจากความแตกต่างทาง สรีรวิทยาของผู้ป่วยแต่ละรายอีกด้วย

โดยสรุปเนื่องจาก Mefloquine เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงกว่า Quinine (14) มีผลข้างเคียงน้อย (12) สะดวกต่อการบริหารเพราะในขนาดรักษาให้กินเพียงครั้งเดียว 1.5 กรัม จึงค่อนข้างแน่นอนว่าจะถูกนำมาใช้แทน Chloroquine ในเร็ววันนี้ แต่จากการติดตามผลการศึกษาในทางคลินิกที่กระทำในผู้ป่วยจำนวนน้อย ก็มีรายงานว่าเกิดการดื้อยา Mefloquine ขึ้นแล้ว ไม่ว่าจะเป็นแบบ RI หรือ RII ก็ตามน่าจะเป็นสิ่งบ่งชี้ว่าการดื้อยาอาจเกิดแพร่หลายขึ้นได้อีก เมื่อมีการประกาศใช้ยาอย่างเป็นทางการเหมือนในกรณีของยา Fansidar (9) เหล่านี้เป็นเรื่องที่น่าคิดว่าเมื่อใดนักวิทยาศาสตร์ จะหันไปสังเคราะห์หรือสกัดยาจากพืชสมุนไพรที่อาจมีสูตรโครงสร้างหลักนอกเหนือไปจาก Quinolone nucleus และทำการศึกษาย่างจริงจังถึงเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ กลไกที่เชื่อคือต่อยาเพื่อนำไปสู่การสร้างยาต้านมาเลเรียที่มีประสิทธิภาพสูงปลอดภัย และประหยัดที่สุดในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Harinasuta, T., Migasena, S. and Bunnag, D. Chloroquine resistance in Plasmodium falciparum in Thailand. UNESCO First Regional Symposium on Scientific Knowledge of Tropical Parasites, Singapore, P.148, 1962.
2. Colwell, E.J., Hickman, R.L., Intraprasert, R. and Tirabutana, C. Minocycline and tetracycline treatment of acute falciparum malaria in Thailand. J. Trop. Med. Hyg. 21: 144 - 149, 1972.
3. Chongsuphajaisiddhi, T., Subchareon, A., Puangpartk, S. and Harinasuta, T. Treatment of falciparum malaria in Thai children. Southeast Asian J. Med. Pub. Hlth. 10: 132 -137. 1972.
4. Hall, A.P., Doberstyn, E.B., Karnchanachetane, C., et al. Sequential treatment with quinine and mefloquine or quinine and pyrimethamine-sulfadoxine for falciparum malaria. Brit. Med. J. 1: 1626 - 1628, 1977.
5. Bunnag, D., Harinasuta, T., Suntharasamai, P., et al. Monitoring of antimalarial drugs in the treatment of acute falciparum malaria, In: Tenth Int. Congr. Trop. Med. Malaria. Manila, Philippines, 1980.

SUBJECT INDEX

SPECIAL ARTICLE

- Pharmacokinetics Without Equations:
 Factors Modifying Drug Effects in Individuals. 35
- A Second Look at Thai Pharmacology. 119
- Antimalarial Drug Resistance: Problems and Prospects. 171

ORIGINAL ARTICLE

- Induction of Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes by
 Propoxyphene. 1
- Histamine-Induced Release of Endogenous Catecholamines
 in Rat Atria. 61
- Modification of Morphine Analgesia by Altering Central
 Catecholaminergic and 5-Hydroxytryptaminergic Activity. 131
- A Study of the Effects of Chlorpromazine on Rat Peripheral
 Nerves. 193
- Antibacterial Activity of Extracts of Piper Betle Leaf. 205

CASE STUDY

- Paracetamol Toxicity - A Case Study. 143

REVIEW ARTICLE

- A Critical Examination of Drug Interactions. 17
- Toxic Substances from Mushrooms. 77
- Drug Therapy in Narcotic Detoxification. 95

VIEWPOINT

- Mefloquine: an Unfinished Challenge. 225

GENERAL ARTICLE

- Aging of the Brain. 153
- Drugs and Plastic Containers. 213

EDITORIAL

- นโยบายการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา 55
- Laws that should not be True in Pharmacology. 115

AUTHOR INDEX

Adler, Alexis	61	Mandel, H. George	119
Boonkong, Wattana	1	Pongpetch, Pintip	205
Chaiyasena, Sumitra	213	Sadavongvivad, Chiravat	115
Chawalit, Krongtong	1	Sangdee, Chaichan	131
Cherdchu, Chainarong	225	Satayavivad, Jutamaad	61
Dejatiwongse Na Ayudhya, Quanrudi	205	Sriwatanakul, Kampon	17,143
Kirsten, Edward B.	61	Suriyachan, Dhasanai	77
Klangkalya, Borpit	55,95, 153	Tappayuthpijarn, Pimolwan	205
Leelaporn, Amornrat	205	Temcharoen, Punya	1
Levine, Ruth R.	35	Thithapandha, Amnuay	1
		Webster, H. Kyle	171
		Wongwitdecha, Noppamars	193

วารสารเภสัชวิทยา

วารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

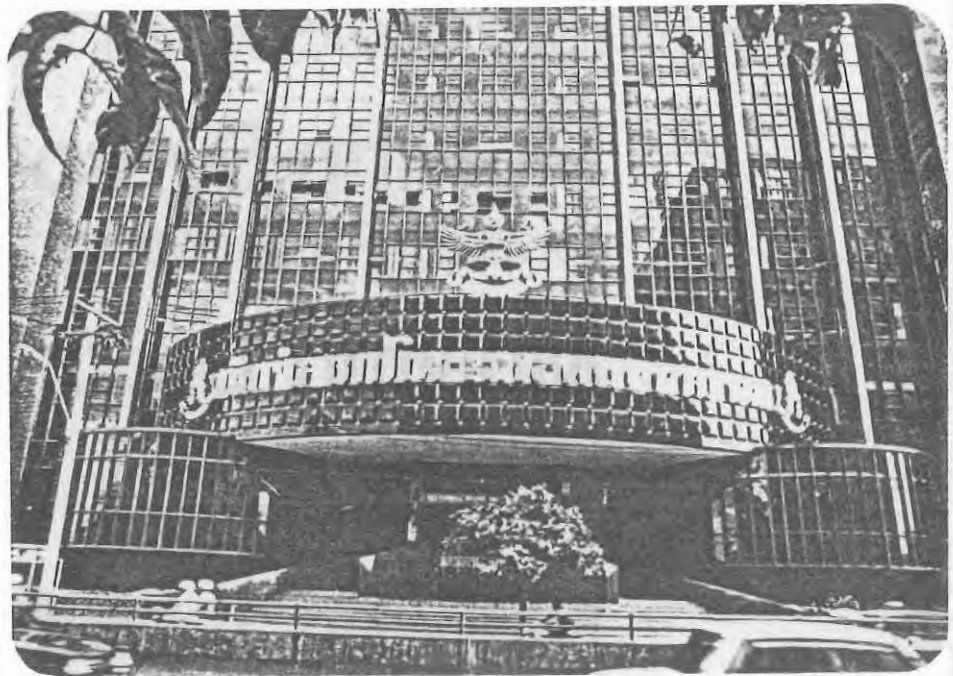
ตีพิมพ์ทุก 3 เดือน

ท่านสมาชิกทุกท่านเป็นเจ้าของวารสาร โปรดช่วยกันเสริมสร้างวารสารของเราให้ได้มาตรฐาน
เพื่อเป็นผลงานและชื่อเสียงของสมาคมโดยรวม วารสารจะมีประโยชน์ต่อสมาชิกเพียงใด
ขึ้นอยู่กับความร่วมมือจากท่าน วิชาเภสัชวิทยาและนักเภสัชวิทยาจะมีประโยชน์ต่อสังคมเพียงใด
ขึ้นอยู่กับการทำงานของเราทุกคน

โปรดส่งบทความทางวิชาการ ข้อเสนอแนะ หรือข้อคิดเห็น อันจะเป็นประโยชน์ต่อการจัดทำ
วารสาร มายังคณะบรรณาธิการได้ตลอดเวลา สำหรับท่านที่ต้องการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ใน
วารสาร โปรดอ่าน "คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร" เพื่อที่เรื่องของท่านจะได้รับ
การตีพิมพ์โดยเร็ว เรื่องที่ได้รับจะผ่านการพิจารณาของคณะบรรณาธิการอย่างน้อยสองท่าน
และจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบภายใน 1 เดือน ถึงการรับตีพิมพ์ และ/หรือ ข้อควรแก้ไข

ก้าวใหม่ ก้าวไกล

ก้าวเข้าไปใน..



ธนาคารนครหลวงไทย

คุณหมอยะแน่ใจว่า ได้วิตามินที่ครบถ้วน
ตั้งแต่ระบุไว้ในฉลาก ถ้าคุณหมอใช้
วิตามินรวม ของสีลมการแพทย์ เพราะมี
วันหมดอายุยาแจ้งไว้ทุกรุ่น

รสหวาน กลิ่นผิวส้ม รับประทานง่าย

Mulvitin Syrup

วิตามินรวมสำหรับเด็กชนิดน้ำ

Mulvitin Drop

วิตามินรวมชนิดหยด
สำหรับเด็กเล็ก

Mulvitin Tablet

วิตามินรวมสำหรับเด็ก
ชนิดเคี้ยว รสหวาน กลิ่นหอม



บริษัท สีลมการแพทย์ จำกัด

27/2 ถนนพญาไท กรุงเทพมหานคร

โทร. 2453391-3, 2454579, 2454589

อภินันทนาการ

จาก

ห้างหุ้นส่วนจำกัด โอสก

๒๑๑๕ ถนนรามคำแหง กรุงเทพมหานคร ฯ

โทร. ๓๑๔๗๐๓๘

๓๑๔ ๖๒๕๘

อภิธานศัพท์

จาก

บริษัท เบ็กเตอร์ฟาร์มา จำกัด

ผู้ผลิต และ จำหน่าย

ยาสัตว์ อาหารเสริม พรีเม็กซ์ วัคซีน สำหรับสัตว์เลี้ยงทุกชนิด

สำนักงาน : 1-7 ถนนยุค 2 (สวนมะลิ) กรุงเทพฯ 10100
โทร. 2231371-9

โรงงาน : 41/3 ถนนเพชรหึงส์ ต.บางยอ อ.พระประแดง
จ.สมุทรปราการ โทร. 4626586-7, 4627886-7

New from Riker

PULMADIL

Give them Pulmadil because...

Pulmadil is quickly inactivated by the body. It has little tendency to accumulate in the blood even in circumstances where the patient might overuse the inhaler.

Pulmadil Inhaler relieves bronchospasm very fast indeed—studies have shown that relief begins within one minute, with full benefit of treatment achieved after just five minutes.

Pulmadil Inhaler has no measurable effect on the heart at normal dosage, and no significant cardiac effects are apparent even at many times the recommended dose. The margin of safety with *Pulmadil* is such that cardiac stimulation is not apparent until doses representing gross overuse are reached.

Pulmadil Prescribing Information

Composition:

PULMADIL Inhaler contains a suspension of Rimiterol Hydrobromide 10 mg/ml. Each valve depression releases 250 mcg of Rimiterol Hydrobromide.

Indications:

For the acute relief of bronchial asthma and bronchospasm occurring in bronchitis and other bronchopulmonary conditions.

Dosage :

Each valve actuation releases 250 mcg PULMADIL. 1 or 2 inhalations should provide relief. This treatment should not be repeated in less than one hour. Not more than 8 treatments should be taken in any 24 hour period except on the advice of a physician. PULMADIL should be administered to children only under the supervision of a responsible adult.

Side Effects:

No side effects of any significance have been reported.

Precautions:

Care should be taken in the presence of hyperthyroidism, Cardiovascular, and other sympathomimetic drugs. If a previously adequate dose of PULMADIL becomes ineffective in relieving asthma, the patient should again consult his doctor.

Pregnancy:

Although no teratogenic effects have been observed in animal experiments care with PULMADIL as with all drugs, is recommended in the first trimester of pregnancy.

Adverse Reactions:

No major adverse reactions have been reported.

Presentation:

Metered dose aerosol containing 400 doses supplied with disposable plastic mouth piece and cap. Further information is available on request from Riker Laboratories Australia Pty. Ltd., 9-15 Chilvers Road, Thornleigh, 2120, Australia.

ผู้แทนจำหน่าย

บริษัท เอ. เอฟ. ที. จำกัด

38 ซอย 69 ถนนสุขุมวิท คลองตัน พระโขนง
กรุงเทพมหานคร โทร. 3920001-6

อภินันทนาการ

จาก

 ห้างหุ้นส่วนจำกัด ธรรมิกราช

จำหน่าย เคมีภัณฑ์ เครื่องแก้วและอุปกรณ์วิทยาศาสตร์
รับสั่ง เคมีภัณฑ์สำหรับงานวิจัยของ SIGMA CHEMICAL CO. U.S.A.

45/58 ถนนสุขุมวิท 1 คลองกุ่ม บางกะปิ กทม. 10240

โทร. 3777048

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

"วารสารเภสัชวิทยา" เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่วิชาการ ผลงานทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้อง กับส่งเสริมการวิจัยและเสริมสร้างการติดต่อประสานงานระหว่างสมาชิกในสถาบันต่างๆ

เรื่องที่ตีพิมพ์

1. รายงานวิจัย (Original Article) เป็นรายงานผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
2. รายงานผู้ป่วย (Case Report) เป็นรายงานผลการรักษาในผู้ป่วย ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา
3. บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอย่างละเอียด ลึกซึ้ง และก้าวหน้าในด้านนั้นๆ
4. บทความทั่วไป (General Article) อาจเป็นการสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอน หรือต่อสมาชิกและประชาชนที่สนใจ
5. เวทีทัศน์ (Point of View) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นในสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา หรือการดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
6. จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา หรือเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ซึ่งคณะบรรณาธิการอาจพิจารณาให้ผู้ที่เกี่ยวข้องตอบข้อวิจารณ์หรือขอเสนอแนะนั้นๆ
7. วิจารณ์หนังสือ (Book Review) เป็นข้อวิจารณ์หรือแนะนำหนังสือที่ตีพิมพ์ทั้งภายในประเทศและในต่างประเทศ ซึ่งคณะบรรณาธิการเห็นว่าให้ประโยชน์ต่อผู้อ่าน
8. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความหรือข้อคิดเห็นในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา หรือสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งคณะบรรณาธิการจะพิจารณาเป็นเรื่องๆ ไป

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่นๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร เป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องที่ตีพิมพ์แล้ว จำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่ระบุไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นครึ่งบรรทัด (1½ Space) บนกระดาษขาวอย่างสัน และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 cm. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด ตัวอย่างการพิมพ์ การเว้นบรรทัดและวรรคตอนต่างๆ โปรดดูจากเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ปีที่ 4 บทความที่พิมพ์มาตามรูปแบบที่กำหนดไว้ดังกล่าวแล้วจะได้รับการพิจารณาตีพิมพ์เร็วขึ้น

3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ช่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน
เรื่องย่อ(SUMMARY) บทนำ(INTRODUCTION) วิธีการศึกษา(METHODS) ผลการศึกษา(RESULTS)
วิจารณ์ผล(DISCUSSION) บทสรุป(CONCLUSION) คำขอบคุณ(ACKNOWLEDGEMENT) และเอกสารอ้างอิง
(REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ บทนำและ
เนื้อเรื่อง(ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) บทสรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้
การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม(BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขเรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง

การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีชื่อผู้เขียนไม่เกิน 4 คนให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนเกิน 4 คน
ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ และคณะ(et al) และให้จัดลำดับดังนี้

ชื่อสกุลผู้แต่ง, ชื่อย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทย ให้เรียง ชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร
(วารสารภาษาอังกฤษให้ใช้ชื่อย่อตาม Index Medicus) เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย, ปี ดังตัวอย่าง
บพิตร กลางกลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone.
วารสารเภสัชวิทยา 3:85-93, 2524.

Nelson, J.A. and Nechay, B.R. Interaction of ouabain and K^+ in vivo with respect
to renal adenosine triphosphatase and Na^+ reabsorption. J. Pharmacol. Exp. Ther.
176:558-562, 1971.

Anden, N.E., Corrodi, H., Fuxe, K., et al. Evidence for central noradrenaline
receptor stimulation by clonidine. Life Sci. 9:513-523, 1970.

การอ้างอิงหนังสือทั้งเล่มจัดลำดับดังนี้

Costa, E. and Trabucchi, M. Editors: Neural Peptides and Neuronal Communication.
Advance in Biochemical Psychopharmacology, Volume 22, Raven Press, New York, 1980.

การอ้างอิงบทในหนังสือจัดลำดับดังนี้

Jaffe, J.H. and Martin, W.R. Opioid analgesics and antagonist. In: The Pharmacol-
ogical Basis of Therapeutics, 6th edition, ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and
A. Gilman, pp. 494-534, MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.

7. ตาราง และ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียน
ควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตาราง
รูป และคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน
15 x 20 cm.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อคณะบรรณาธิการได้ทุกคน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ
พ.ด. บพิตร กลางกลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400
บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข
ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำ หรืออธิบายยืนยัน หรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังคณะบรรณา-
ธิการโดยด่วน เพื่อพิมพ์ตามรูปแบบและตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

EXCLUSIVE AGENT

LKB

- LKB Produkter AB, Sweden
- Fraction Collector, UV Monitors
 - Column for chromatography
 - Electrofocusing, Electrophoresis
 - Laser Densitometer, Fermenter
 - Ultramicrotome
 - Centrifuge
 - HPLC

- LKB/Wallac, Finland
- Liquid Scintillation Counter
 - Gammacounter
 - Luminometer

- LKB/Biochrom, England
- Amino Acid Analyzer (AAA)
 - Peptide Sequencer
 - UV/VIS Spectrophotometer

ATAGO

- Hand Refractometer
- Abbe Refractometer
- Table Refractometer
- Clinical Refractometer
- Salinity Refractometer

ARTHUR H. THOMAS COMPANY

General Scientific Apparatus
Glasswares, Chemicals



HIRAYAMA MANUFACTURING CORPORATION Japan

- Autoclaves
- Laboratory Equipment's



PACIFIC SCIENTIFIC
Gardner/Neotec
Instrument Division

- Composition analyzer
- General Quality Analyzer
- Feed Quality Analyzer
- Grain Moisture Analyzer
- Milk Analyzer
- Moisture Analyzer
- Velasco Fluoroxin Meter



Forma Scientific

- Baths and Circulators
- Blood Bank Equipments
- Glassware Washers
- CO₂ Incubators
- Cell Roller
- Anaerobic System
- Electric Loop Sterilizer
- Ultralow-Temperature Freezers
- Digital Thermometer



- Leak Detectors
- HPLC & HPPLC
- Thermal Analysis System (TA)
- Diamond Knife for Ultracut

BAUSCH & LOMB

- Spectronic 21 Spectrophotometer
- UV-VIS Spectrophotometer
- Abbe Refractometer
- Clinical Analyzer
- Microscope
- Spectrophotometer

amicon

Amicon Corporation
Scientific Systems Division

- Membrane Systems
- Stirred Cells
- Thin-Channel Systems
- Hollow Fiber Systems
- Dialfiltration Systems
- Non-Agitated Units
- Microporous Systems

JEOL

- Electron Microscopes
- Scanning Microscopes
- FT Infrared Spectrophotometer
- ESR Spectrometers
- Mass Spectrometers (GCMS)
- NMR Spectrometers
- X-ray Spectrometers/diffractometers
- Thermoviewer

nuzire, inc.

- The Laminar Flow Biological Safety cabinet
- Horizontal Laminar Flow



- Micropipettor
- Dispenser
- Dilutor
- Aquametry Apparatus



- Rotary Evaporators
- Water Stills
- Nitrogen Determination Apparatus
- Determination of melting points
- Ball tube oven
- Stereomodels
- DCC chromatograph

CHEMTRIX

- pH and Specific Ion Meters
- Conductivity Meters
- Digital Colorimeters
- pH Electrodes
- OXYgen Meter

PRECISA



- Electronic Top-loading Balance
- Electronic Analytical Balance



Spectra-Physics

- Lasers
- Optics
- HPLC
- Gas Chromatograph



บริษัท เบทไทย กรุงเทพมหานคร เบทไทย จำกัด
Becthai Bangkok Equipment & Chemical Co., Ltd.

1017-1019 Phaholyothin Road, Bangkok 4, Thailand.

Tel. 279-2903, 278-5123, 278-5569