

ปฏิกิริยาของสเตอรอยด์บางชนิดในยาคุมกำเนิดต่อเนื้อเยื่อเซลล์เทียม



นางสาวประยัต บรจงสินศิริ

001615

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

แผนกวิชาสารวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๒๒

I16441369

THE INTERACTION OF SOME CONTRACEPTIVE STEROIDS
WITH
ARTIFICIAL CELL MEMBRANE

Miss Prayad Banchongsinsiri

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Physiology

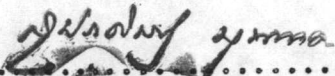
Graduate School

Chulalongkorn University


1979

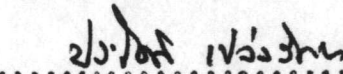
หัวข้อวิทยานิพนธ์ ปฏิกริยาของสเตอรอยด์บางชนิดในยาคุมกำเนิดต่อเนื้อเยื่อเซลล์เทียม
โดย นางสาว ประหยัด บรรจงสินศิริ
แผนกวิชา สรีรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คล่องพิทยาพงษ์


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

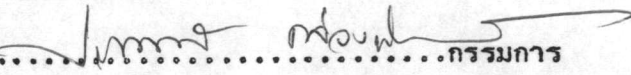

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุประดิษฐ์ ชุนนาค)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ จันทัก วิสุทธิ์สุนทร)


.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ประโชติ เปล่งวิทยา)


.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมพล ประคองพันธ์)


.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คล่องพิทยาพงษ์)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ข
รายการภาพประกอบ	ฉ
บทที่	
๑ บทนำ	
ที่มาของปัญหาและแนวความคิดทฤษฎีต่าง ๆ	๑
รายงานการวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง	๒๗
วัตถุประสงค์	๓๐
ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย	๓๐
๒ อุปกรณ์และวิธีทำการวิจัย	
๒.๑ อุปกรณ์	๓๒
๒.๒ วิธีทำการวิจัย	๓๓
๓ ผลการวิจัย	
๓.๑ ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Ethinyl Estradiol	
ความเข้มข้น ๒๐, ๓๐, ๕๐, ๘๐ และ ๑๐๐ ไมโครกรัมต่อเนื้อเยื่อเซล	
เทียมที่เตรียมจาก Egg Lecithin และ Cholesterol ใน	
อัตราส่วนต่าง ๆ	๓๗
๓.๒ ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Ethinyl Estradiol	
ความเข้มข้น ๒๐, ๓๐, ๕๐, ๘๐ และ ๑๐๐ ไมโครกรัมต่อเนื้อเยื่อเซล	
เทียมที่เตรียมจาก Egg Lecithin, Cholesterol และ	
Bovine serum albumin ในอัตราส่วนต่าง ๆ	๔๒



บทที่

๓.๓	ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Norethindrone ความเข้มข้น ๐.๕, ๑ และ ๒ มิลลิกรัม ต่อเนื้อเยื่อเซลเทียมที่เตรียมจาก Egg Lecithin และ Cholesterol ในอัตราส่วนต่าง ๆ	๔๗
๓.๔	ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Norethindrone ความเข้มข้น ๐.๕, ๑ และ ๒ มิลลิกรัม ต่อเนื้อเยื่อเซลเทียมที่เตรียมจาก Egg Lecithin, Cholesterol และ Bovine serum albumin ในอัตราส่วนต่าง ๆ	๕๒
๓.๕	ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Ethinyl Estradiol ๓๕ ไมโครกรัม กับ Norethindrone ๐.๕ มิลลิกรัม และ Ethinyl Estradiol ๓๕ ไมโครกรัม กับ Norethindrone ๑ มิลลิกรัม ต่อเนื้อเยื่อเซลเทียมที่เตรียมจาก Egg Lecithin และ Cholesterol	๕๗
๓.๖	ผลการซึมผ่านและปฏิกิริยาของ Ethinyl Estradiol ๓๕ ไมโครกรัม กับ Norethindrone ๐.๕ มิลลิกรัม และ Ethinyl Estradiol ๓๕ ไมโครกรัม กับ Norethindrone ๑ มิลลิกรัม ต่อเนื้อเยื่อเซลเทียมที่เตรียมจาก Egg Lecithin, Cholesterol และ Bovine serum albumin	๖๒
๔	การอภิปรายผลการวิจัย	๖๗
๕	สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	๗๒
	เอกสารอ้างอิง	๗๔
	ภาคผนวก	๘๒
	ประวัติผู้เขียน	๙๐

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ปฏิกิริยาของสเตอรอยด์บางชนิดในยาคุมกำเนิดต่อเนื้อเยื่อเซลล์เทียม
ชื่อ	นางสาวประหยัด บรรจงสินศิริ
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ภาวดี คล่องพิทยาพงษ์
แผนกวิชา	สรีรวิทยา
ปีการศึกษา	๒๕๒๑

บทคัดย่อ



การศึกษาปฏิกิริยาของสเตอรอยด์บางชนิดในยาคุมกำเนิดกับเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่สร้างขึ้นมาจากไขมันและโปรตีน ในอัตราส่วนต่าง ๆ กัน ที่ pH ประมาณ ๗.๔ โดยใช้เครื่องมือวัดแรงตัวผิว ซึ่งวัดตามวิธี Wilhelmy plate method และแปลผลโดยการวิเคราะห์แบบวิธีของ Langmuir สเตอรอยด์ ที่นำมาศึกษาจะถูกใส่เข้าไปในเนื้อเยื่อเซลล์เทียมโดยตรง

เลือก Ethinyl estradiol เป็นตัวแทนของ Estrogen นำมาศึกษาในระดับความเข้มข้น ๒๐, ๓๐, ๕๐, ๘๐ และ ๑๐๐ ไมโครกรัม ผลปรากฏว่าจะมีปฏิกิริยากับ phospholipid เท่านั้น แต่ในเนื้อเยื่อที่สร้างจากไขมันและโปรตีน ที่มีอัตราส่วนคล้ายคลึงกับเนื้อเยื่อเซลล์ธรรมชาติ Ethinyl estradiol ก็สามารถซึมผ่านได้ดี แม้ในระดับความเข้มข้นสูง

เลือก Norethindrone เป็นตัวแทนของ Progesterone นำมาศึกษาในระดับความเข้มข้น ๐.๕, ๑ และ ๒ มิลลิกรัม ผลปรากฏว่าเนื้อเยื่อเซลล์เทียมที่มีอัตราส่วนของ cholesterol ต่ำ Norethindrone ที่มีความเข้มข้นต่ำจะผ่านได้ดี แต่ถ้ามีอัตราส่วนของ cholesterol สูง จะพบว่าไม่มีปฏิกิริยากับ

เมื่อผสม Norethindrone และ Ethinyl estradiol เข้าด้วยกันในปริมาณที่ใช้เป็นยาคุมกำเนิด ปรากฏว่าส่วนผสมนี้จะมีปฏิกิริยากับทุกอัตราส่วนของไขมันและโปรตีนที่สร้างขึ้น เป็นเนื้อเยื่อเซลล์เทียม ซึ่งการมีปฏิกิริยามากน้อยมีแนวโน้มที่จะแปรผันโดยตรงกับปริมาณอัตราส่วนของ Cholesterol และความเข้มข้นของ Norethindrone

The results showed that low concentration of Norethindrone could penetrate artificial cell membranes with low cholesterol, but with high cholesterol Norethindrone might interact with artificial cell membranes.

The mixtures of Norethindrone and Ethinyl Estradiol which were used in oral contraceptive combination had been found to interact with every ratios of phospholipid, cholesterol and protein. The interaction suggested to be varied directly upon the quantity of cholesterol and concentration of Norethindrone.

กิติกรรมประกาศ



ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ปภาวดี คล่องพิทยาพงษ์ เป็นอย่างสูงที่กรุณาเป็นอาจารย์
ที่ปรึกษา ได้แนะแนวทางต่าง ๆ และให้ความช่วยเหลือจนกระทั่งงานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ จำนงค์ วิสุทธิสุนทร หัวหน้าแผนกสรีรวิทยา คณะ เกษัช
ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และอาจารย์ บุญยงค์ ดันดีสิระ ที่กรุณาเอื้ออำนวยความสะดวกทางด้าน
สถานที่ และเครื่องมือเครื่องใช้ต่าง ๆ ในการวิจัย ตลอดจนการให้ข้อคิดเห็นและคำแนะนำ

ขอขอบพระคุณภาคีวิชา เกษัชเคมีที่ได้ให้ความร่วมมือในด้านการใช้ เครื่องมือบางอย่างประกอบ
การวิจัยด้วยดีตลอดเวลา

และท้ายที่สุดนี้ก็ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่กรุณาให้ เงินทุนสนับสนุน
ในการทำวิจัยครั้งนี้

รายการภาพประกอบ

รูปที่	หน้า
๑	๕
๒	๗
๓	๘
๔	๑๐
๕	๑๒
๖	๑๓
๗	๑๔
๘	๑๕
๙	๑๘
๑๐	๒๐
๑๑	๒๑
๑๒	๒๕
๑๓	๒๖
๑๔	๒๗
๑๕	๓๘

Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 4:0:0

เมื่อไม่มี Ethinyl Estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl Estradiol 20 ug (O), 30 ug (Δ), 50 ug (□), 80 ug (●), 100 ug (■)

รูปที่

- ๑๖ Surface pressure-surface area (π -A) curves Egg ๓๘
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 3:1:0
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20 ug
 (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug (\blacksquare)
- ๑๗ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๐
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 2:2:0
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20 ug
 (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug (\blacksquare)
- ๑๘ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๑
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 1:3:0
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20
 ug (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug
 (\blacksquare)
- ๑๙ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๓
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 4:0:4
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20
 ug (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug
 (\blacksquare)
- ๒๐ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๔
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 3:1:4
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20
 ug (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug
 (\blacksquare)

รูปที่

- ๒๑ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๕
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 2:2:4
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20
 ug (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug
 (\blacksquare)
- ๒๒ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๖
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 1:3:4
 เมื่อไม่มี Ethinyl estradiol (x) เมื่อมี Ethinyl estradiol 20
 ug (0), 30 ug (Δ), 50 ug (\square), 80 ug (\bullet), 100 ug
 (\blacksquare)
- ๒๓ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๘
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 4:0:0
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (0),
 1 mg (Δ), 2 mg (\square)
- ๒๔ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๔๙
 Lecithin:Cholesterol:Bovine Serum albumin อัตราส่วน 3:1:0
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (0),
 1 mg (Δ), 2 mg (\square)
- ๒๕ Surface pressure-surface area (π -A) curves ของ Egg ๕๐
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 2:2:0
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (0),
 1 mg (Δ), 2 mg (\square)

รูปที่

- ๒๖ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๑
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 1:3:0
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (O), 1 mg
 (Δ), 2 mg (\square)
- ๒๗ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๓
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 4:0:4
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (O), 1 mg
 (Δ), 2 mg (\square)
- ๒๘ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๔
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 3:1:4
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (O),
 1 mg (Δ), 2 mg (\square)
- ๒๙ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๕
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 2:2:4
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (O),
 1 mg (Δ), 2 mg (\square)
- ๓๐ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๖
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin อัตราส่วน 1:3:4
 เมื่อไม่มี Norethindrone (x) เมื่อมี Norethindrone 0.5 mg (O),
 1 mg (Δ), 2 mg (\square)

รูปที่

- ๓๑ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๘
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 4:0:0 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (0) ,
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)
- ๓๒ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๕๘
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 3:1:0 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (0) ,
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)
- ๓๓ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๖๐
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 2:2:0 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (0) ,
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)
- ๓๔ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๖๑
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 1:3:0 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (0) ,
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)
- ๓๕ Surface pressure-surface area (Π -A) curves ของ Egg ๖๓
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 4:0:4 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (0) ,
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)

รูปที่

- ๓๖ Surface pressure-surface area (\uparrow -A) curves ของ Egg ๖๔
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 3:1:4 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (O),
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)
- ๓๗ Surface pressure-surface area (\uparrow -A) curves ของ Egg ๖๔
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 2:2:4 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (O),
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)
- ๓๘ Surface pressure-surface area (\uparrow -A) curves ของ Egg ๖๖
 Lecithin:Cholesterol:Bovine serum albumin 1:3L4 (x) เมื่อมี
 Norethindrone 0.5 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (O),
 Norethindrone 1 mg และ Ethinyl estradiol 35 ug (Δ)