

Title	INVESTIGATION OF PHOSPHODIESTERASE 5 INHIBITORS FROM SOME THAI MEDICINAL PLANTS.
Author	Prapapan Temkitthawon
Advisor	Associate Professor Kornkanok Ingkaninan, Ph. D.
Co - Advisor	Associate Professor Jurapa Viyoch, Ph. D. Khanit Suwanborirux, Ph. D.
Academic Paper	Thesis Ph.D. in Pharmaceutical Sciences (International Program) Naresuan University, 2011
Keywords	Phosphodiesterase 5, <i>Kaempferia parviflora</i> , <i>Eulophia macrobulbon</i> , phenanthrenes

ABSTRACT

In Thailand, many medicinal plants have been used traditionally as sexual performance enhancers. They could be a potential source for phosphodiesterase5 (PDE5) inhibitors which can be used for erectile dysfunction. In the previous study, we found that some of these plants could inhibit mixture PDEs. In this study, we aimed to determine PDE5 inhibitory activity of these Thai medicinal plants. The active plant extracts were further studied and the PDE5 inhibitors were isolated and identified. Moreover, PDE5 inhibitory activity of some natural product analogs was explored.

From 60 plant extracts tested, *Caesalpinia sappan* L., *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker, *Acacia auriculaeformis* A. Cunn., *Senna surattensis* (Burm.f.) Irwin & Barneby, *Curcuma longa* L., *Curcuma zedoaria* (Berg) Roscoe, *Curcuma petiolata* Roxb., *Curcuma* sp. (Nang-Kam) and *Eulophia macrobulbon* (Parish & Rchb. f.) Hook. f. showed the PDE5 inhibitory effect. The chemical constituents isolated from *K. parviflora* were selected and explored on inhibitory activity against PDE5. The results showed that 7-methoxyflavones from this plant could inhibit PDE5 in micromolar range. The most potent inhibitory activity was obtained from 5,7-dimethoxyflavone. It suggested that methoxy group at C-5 position of 7-methoxyflavones was necessary for PDE5 inhibitory effect. Moreover, from bioassay guided fractionation, we could isolate PDE5 inhibitors from *E. macrobulbon*.

Spectroscopic data revealed that these active compounds belonged to phenanthrene groups. The most potent inhibitor was 1-(4'-hydroxybenzyl)-4,8-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol which had IC_{50} value of $1.67 \pm 0.54 \mu M$. Interestingly, a new 9,10-dihydrophenanthrene compound i.e. 9,10-dihydro-4-(4'-hydroxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenanthrene-1,7-diol was found and showed mild activity on PDE5 with IC_{50} value of $62.26 \pm 32 \mu M$. As PDE5 was also profound in lungs, the effect of crude ethanolic extract of *E. macrobulbon* on rat pulmonary artery was investigated. Interestingly, the vasorelaxant activity of this plant extract was clearly observed. The further study related to the use of the extract or its constituents on pulmonary hypertension can be worthwhile.

Beside natural substances, the synthesis analogs, dihydroisoquinoline (DHIQ) and tetrahydroisoquinoline (THIQ), were investigated on the mixture PDEs and PDE5 inhibitory activities. Comparing between isoquinoline derivatives, DHIQ structure showed higher inhibition effects on both tests. The reason of these observations might be (1) weaker base of DHIQ which had more electron density around nitrogen atom and (2) more rigid conformation of DHIQ. The substitution on C-1 position of DHIQ was the crucial point for PDEs and PDE5 inhibitory activity.

In conclusion, this study showed the potential of natural products as a source of PDE5 inhibitors. Three groups of compound i.e. flavones, phenanthrenes and DHIQ could be leads for the development of PDE5 inhibitors.

แบบสอบถาม การรายงานการนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์อย่างเป็นรูปธรรม

คำชี้แจง : แบบสอบถามนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสอบถามบัณฑิตที่รับทุนจาก วช. ปีงบประมาณ ๒๕๕๓-๒๕๕๖
ที่สามารถนำไปใช้ประโยชน์อย่างเป็นรูปธรรม

ชื่อโครงการวิจัย.....การศึกษาด้านเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรสไฟฟจากพืชสมุนไพรไทย.....
ชื่อนักศึกษา.....นส. ประภาพรณ เต็มกิจฉาว.....หน่วยงาน.....คณะเภสัชศาสตร์
ปีงบประมาณที่รับทุน.....2555.....งบประมาณที่ได้รับ.....170,000.....(บาท)
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อกลับ.....055961866.....มือถือ.....0882822668.....
E-mail :prapapantem@gmail.com.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก.....รศ.ดร. กรรณก อิงคนินันท์.....

การนำผลงานไปใช้ประโยชน์อย่างเป็นรูปธรรม : การระบุวัน เวลา สถานที่ที่นำไปใช้ประโยชน์
ผู้นำไปใช้ประโยชน์ พร้อมแนบหลักฐาน เช่น รูปถ่ายหนังสือเชิญ หนังสือขอนำผลงานไปใช้ ฯลฯ

1. การใช้ประโยชน์มีนโยบายเพื่อนำข้อมูลไปประกอบการตัดสินใจในการบริหาร/ กำหนดนโยบาย

- [] ได้รับหนังสือขอข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง
ระบุ.....
[] ได้รับหนังสือเชิญไปให้ข้อมูลประกอบการตัดสินใจ/ กำหนดนโยบาย
ระบุ.....
[] อื่น ๆ

2. การใช้ประโยชน์มีมติเศรษฐกิจ/ พาณิชย์

- [] ได้รับหนังสือหรือหลักฐานอื่นแสดงความสนใจเพื่อเจรจาธุรกิจ
ระบุ.....
[] มีการซื้อ-ขาย เทคโนโลยีระหว่างนักวิจัยและผู้นำไปใช้ประโยชน์
ระบุ.....

3. การใช้ประโยชน์มีการพัฒนาสังคม/ ชุมชน/ ท้องถิ่น โดย

- [] การถ่ายทอดงานวิจัยสู่ชุมชนในรูปแบบต่าง ๆ
[] การฝึกอบรม
[] การจัดทำคู่มือ/ แผ่นพับ/ เว็บไซต์
[] การจัดแสดงนิทรรศการ (ภาคโปสเตอร์) โดยนำเสนอโปสเตอร์งานวิจัยในชุมชน/ วัด/
โรงเรียน
[] ได้รับเชิญเป็นวิทยากรให้ความรู้แก่ชุมชน/ องค์กร/ หน่วยงานในพื้นที่
ระบุ.....
[] อื่น ๆ

4. การใช้ประโยชน์มิติวิชาการ

- [] ตีพิมพ์วารสารวิชาการระดับประเทศ
(ระบุรายละเอียด /ชื่อเรื่องที่ตีพิมพ์ /ชื่อวารสารที่ตีพิมพ์ /ฉบับที่ ปีที่ พิมพ์).....
- [/] ตีพิมพ์วารสารวิชาการระดับนานาชาติ
(ระบุรายละเอียด /ชื่อเรื่องที่ตีพิมพ์ /ชื่อวารสารที่ตีพิมพ์ /ฉบับที่ ปีที่ พิมพ์)
Temkitthawon, P., Hinds, T.R., Beavo, J.A., Viyoch, J., Suwanborirux, K., Pongamornkul, W., Sawasdee, P., Ingkaninan K. (2011). *Kaempferia parviflora*, a plant used in traditional medicine to enhance sexual performance contains large amounts of low affinity PDE5 inhibitors. **J. Ethnopharmacol**,137, 1437-1441.
- [/] นำเสนอในการประชุมวิชาการภายในประเทศ โดย
[] นำเสนอรูปแบบปากเปล่า [] โปสเตอร์ [] อื่น ๆ
(ระบุรายละเอียด /ชื่องานที่ร่วมประชุม /วัน เวลา และสถานที่).....
Temkitthawon, P. Phosphodiesterase5 inhibitors from *Kaempferia parviflora*. International congress for innovation in chemistry (PERCH-CIC Congress VII), “Chemistry, environment and society”, 4-7 May 2011, Jomtien Palm Beach Hotel & Resort,Pattaya, Thailand. **(Poster presentation)**
- [/] นำเสนอในการประชุมวิชาการระดับนานาชาติ โดย
[] นำเสนอรูปแบบปากเปล่า [] โปสเตอร์ [] อื่น ๆ
(ระบุรายละเอียด /ชื่องานที่ร่วมประชุม /วัน เวลา และสถานที่).....
1.) Temkitthawon, P. Phosphodiesterase5 inhibitors from Thai medicinal plants. The 3rd International Conference on Natural Products for Health and Beauty, 16-18 March 2011, The Emerald Hotel, Bangkok, Thailand. **(Oral presentation)**
2.) Temkitthawon, P. 7-Methoxyflavones: PDE5 inhibitors from *Kaempferia parviflora*. 14th Asian Chemical Congress (14ACC) Contemporary Chemistry for sustainability and Economic Sufficiency, 5-8 August 2011, Queen Sirikit National Convention Center, Bangkok. **(Poster presentation)**
3.) Temkitthawon, P. *Kaempferia parviflora* Wall. ex. Baker: A source of PDE5 inhibitors. International Conference on Natural Products 2013, 4-6 March 2013, Shah Alam Convention Centre (SACC), Selangor, Malaysia. **(Oral presentation)**
- [/] ได้รับการอ้างอิงผลงานที่ตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับประเทศ/ ระดับนานาชาติ

5. การจดสิทธิบัตร, อนุสิทธิบัตร, ฉลากการค้า และอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับทรัพย์สินทางปัญญา

- [] ไม่ได้จด [] อยู่ระหว่างการยื่นจด
- [] ยื่นจด [] สิทธิบัตร ระบุ.....
[] อนุสิทธิบัตร ระบุ.....
[] ฉลากการค้า ระบุ.....
[] อื่น ๆ

6. การนำผลงานเผยแพร่ในเว็บไซต์ <http://thai-explore.net/>

หมวดหมู่ ☐ งานวิจัย ☐ สิ่งประดิษฐ์คิดค้น ☐ กิจกรรมวิชาการ

ชื่อผลงาน

ผู้นำขึ้นโพสต์

7. การนำผลงานไปขยายผลต่อยอดงานวิจัย

☐ งบประมาณแผ่นดิน ☐ งบประมาณการวิจัยจาก...สำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร

(องค์การมหาชน) (สวก.)

☐ ยังไม่ได้ดำเนินการ

8. นิสิต/ นักศึกษาที่จบการศึกษาได้ทำงาน

☒ หน่วยงานรัฐบาล ระบุ คณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

☐ หน่วยงานเอกชน ระบุ

9. การให้ความร่วมมือกับ วช. ในการจัดแสดงนิทรรศการ

☐ ระดับชาติ ได้แก่

☐ ระดับนานาชาติ ได้แก่

10. รางวัลที่ได้รับจากการนำผลงานวิจัย/ สิ่งประดิษฐ์ เข้าร่วมการประกวด

☐ ในประเทศ ระบุ

☐ ต่างประเทศ ระบุ

ยืนยันข้อมูลโดย

(รศ. ดร.กรรณก อิงคินันท์)

อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

หมายเหตุ : ทั้งนี้ ใคร่ขอความกรุณาท่านส่งแบบสอบถามนี้มาในรูปแบบ CD และสำเนาเอกสารประกอบการนำผลงานไปใช้ประโยชน์ จำนวน ๑ ชุด แนบมาด้วย

กรุณาส่งแบบสอบถามที่ นางสาวชมพูนุท มนต์ภาณีวงศ์ และนางสาวอาภรณ์ กรุดนาค
ภารกิจโครงการและประสานงานวิจัย (ทุนบัณฑิตศึกษา)
สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
๑๙๖ ถนนพหลโยธิน แขวงลาดยาว
เขตจตุจักร กรุงเทพฯ ๑๐๙๐๐
โทรศัพท์ ๐ ๒๕๖๑ ๒๔๔๕ ต่อ ๔๘๙, ๐ ๒๕๔๐ ๕๔๔๕
โทรสาร ๐ ๒๕๔๐ ๕๔๔๕ E-mail : graduate_j@hotmail.com