

คัทลียา เมฆจรสกุล. 2555. การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดกระชายดำ

วิทยานิพนธ์ปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชา วิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์  
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รศ. ดร. บังอร ศรีพานิชกุลชัย, Prof. Dr. Michael Jay

## บทคัดย่อ

กระชายดำเป็นพืชสมุนไพรในวงศ์ Zingiberaceae มีการนำมาใช้เป็นสมุนไพรทางเลือกสำหรับรักษาโรคมมาเป็นเวลานาน มีการศึกษาพบว่ากระชายดำสามารถยับยั้งการอักเสบ เพิ่มสมรรถภาพทางเพศชาย รักษาแผลในกระเพาะอาหาร ต้านเชื้อจุลชีพ ต้านมะเร็ง ยับยั้งการเกิดการกลายพันธุ์ ลดภาวะภูมิแพ้ ป้องกันโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด ลดความอ้วน และรักษาอาการทางระบบประสาท มีสารสำคัญกลุ่มเมทอกซี ฟลาโวน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 5,7-dimethoxyflavone (DMF), 5,7,4'-trimethoxyflavone (TMF) และ 3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone (PMF) เป็นส่วนประกอบหลัก ในการศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ค่าชีวประสิทธิผล การกระจายตัวในอวัยวะต่างๆ ผลของกระชายดำต่อระบบเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในตับ (CYP) การขจัดออกนอกร่างกาย และบ่งชี้ถึงสารเมทาบอลไลต์ที่ พบในปัสสาวะ และอุจจาระของสารสกัดกระชายดำ เพื่อให้ทราบถึงระดับสารสำคัญในเลือด และในอวัยวะต่างๆ การปรับเปลี่ยนขนาดตำรับ ศึกษาความสัมพันธ์ของระดับสารสำคัญในร่างกายกับฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา รวมถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับสมุนไพร ในการศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ และค่าชีวประสิทธิผล หนูขาวเพศผู้ได้รับสารสกัดกระชายดำขนาด 250 มก./กก. ทางปากหรือทางเส้นเลือดดำที่ ทาง จากนั้นวัดระดับสารสำคัญในเลือดที่ เวลาต่าง ๆ สำหรับการศึกษาการกระจายตัวในอวัยวะต่างๆ การกำจัดออกนอกร่างกาย และสารเมทาบอลไลต์ หนูขาวเพศผู้ได้รับสารสกัดกระชายดำขนาด 750 มก./กก. ทางปาก และวิเคราะห์สารสำคัญเมทอกซี ฟลาโวนในตัวอย่างชีวภาพด้วยเทคนิค HPLC และบ่งชี้สารเมทาบอลไลต์ในปัสสาวะ และอุจจาระด้วยเทคนิค LC-MS นอกจากนี้ได้ให้สารสกัดกระชายดำขนาด 250 มก./กก. แก่หนูไม่ซ้เพศผู้ทางปากเพื่อ ศึกษาผลของสารสกัดกระชายดำต่อเอนไซม์ CYP ในตับ 5 ชนิด คือ CYP1A1, 1A2, 2B, 2E1 และ 3A โดยวัดการทำงานของเอนไซม์ ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของกระชายดำพบว่าความเข้มข้นสูงสุดของ PMF, TMF และ DMF ในเลือดมีค่าเท่ากับ 0.55-0.88 ไมโครกรัม/มล. ภายในเวลาสูงสุด 1-2 ชม. จากนั้นระดับของสารสำคัญในเลือดค่อย ๆ ลดลง ด้วยค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 3-6 ชม. ทั้งนี้ พบว่าเมทอกซีฟลาโวนในสารสกัดกระชายดำมีค่าชีวประสิทธิผลที่ ต่ำมากโดยดูดซึมได้เพียงร้อยละ 1-4 ของปริมาณที่ให้ทางปากเปรียบเทียบกับ การให้ทางเส้นเลือดดำ พบสาร PMF, TMF และ DMF ปริมาณสูงสุดในตับ รองลงมาคือไต นอกจากนี้ยังสามารถตรวจพบได้ในปอด อวัยวะ และสมอง

อีกด้วย การศึกษาผลต่อเอนไซม์ CYP พบว่าสารสกัดกระชายดำมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP1A1, 1A2, 2B และ 2E1 แต่อย่างไรก็ตามเป็นผลกระทบในระดับที่ต่ำกว่าสารเหนืยวนำจำเพาะเอนไซม์ CYP แต่ละชนิด หลังจากที่สารสกัดกระชายดำถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดกระจายไปตามอวัยวะต่างๆ และเกิดการเปลี่ยนแปลงแล้วจะถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะในรูปแบบของการเกิด demethylation, sulfation และ glucuronidation ของสารเมทอกซี ฟลาโวน และอุจจาระในรูปแบบของ demethylation ของสารเมทอกซี ฟลาโวน จากการศึกษาที่กล่าวถึงเภสัชจลนศาสตร์ข้างต้นชี้ให้เห็นข้อจำกัดของการนำสารสกัดกระชายดำมาใช้จะเห็นได้ว่าสารสกัดกระชายดำมีปัญหาในเรื่องของการดูดซึมที่ค่อนข้างต่ำตั้งนั้นการพัฒนาในรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่ใช้ระบบนำส่งยา 2 แบบ คือ ระบบนำส่งยาแบบที่สามารถเกิดไมโครอิมัลชันได้เอง และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเด็กทรีนรูปแบบที่สามารถเกิดไมโครอิมัลชันได้เองซึ่งมีส่วนประกอบสำคัญ ได้แก่ร้อยละ 80 ของ Cremophor® EL ต่อ propylene glycol ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 และร้อยละ 20 ของ triglyceride ของ coconut oil และรูปแบบการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของสารสกัดกระชายดำกับไฮดรอกซี โพลีฟิลเบตไซโคลเด็กทรีน พบว่าสามารถเพิ่มค่าการละลาย ค่าการซึมผ่านใน Caco-2 cells และเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลโดยสรุปแล้วการศึกษานี้เป็นรายงานเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดกระชายดำเป็นครั้งแรก และระบบนำส่งยาแบบที่สามารถเกิดไมโครอิมัลชันได้เอง และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเด็กทรีนได้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มค่าชีวประสิทธิผล และเพื่อให้เกิดการนำสารสกัดกระชายดำไปใช้การป้องกันและรักษาโรคให้เกิดประสิทธิผลสูงสุด

Catheleeya Mekjaruskul. 2012. **Pharmacokinetics study of *Kaempferia parviflora* extract.** Doctor of Philosophy Thesis in Research and Development in Pharmaceuticals, Graduate School, Khon Kaen University.

**Thesis Advisors:** Assoc. Prof. Dr. Bungorn Sripanidkulchai, Prof. Dr. Michael Jay

## ABSTRACT

*Kaempferia parviflora* (KP) is a herbal plant belonging to family of Zingiberaceae. The plant extract is commonly used as alternative medicines. There are several pharmacological effects of KP such as anti-inflammation, aphrodisiac, anti-peptic ulcer, anti-microbial, anticancer, anti-mutagenicity, anti-allergic, cardioprotection, anti-obesity, and neuropharmacological activities. The plant contains several methoxyflavones, especially, 5,7-dimethoxyflavone (DMF), 5,7,4'-trimethoxyflavone (TMF), and 3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone (PMF). To provide the information on blood and tissue levels, optimum dosage regimen, correlation of drug concentration with pharmacological or toxicological activities, and drug interaction, the present study was designed to characterize the pharmacokinetic parameters, bioavailability values, organ distribution, effect on hepatic cytochrome P450 enzymes, excretion, and identification of metabolites after administration of KP. Male rats were intravenously or orally treated with 250 mg/kg BW of KP crude extract which was dispersed in PEG400, propylene glycol, ethanol, and water (KP solution). Then, blood samples were taken from tail vein at several time points to determine the pharmacokinetic parameters and bioavailability values. For organ distribution and excretion studies, the major organs, urine, and feces samples were collected at various times after orally administration of 750 mg/kg BW of KP solution. Methoxyflavones in the biological samples including blood, organs, urine, and feces samples were quantified by HPLC and the metabolites in urine and feces were further identified by using LC-MS. In order to investigate both *in vitro* and *in vivo* influences of KP on five mouse hepatic CYP450 metabolizing enzymes including CYP1A1, 1A2, 2B, 2E1, and 3A, their activities were measured by using enzyme activity assay. The results showed that PMF, TMF, and DMF concentrations quickly approached the maximum concentration ranging 0.55-0.88 µg/ml within 1-2 h

and then gradually excreted with the  $t_{1/2}$  of 3-6 h. Oral bioavailability of methoxyflavones was very low at about 1-4%. Three methoxyflavones were detected at highest levels in liver followed by kidney. They were also found in lung, testes, and brain. In addition, KP affected on several CYP450 metabolizing enzyme activities including CYP1A1, 1A2, 2B, and 2E1 with weak or medium modulations. After absorption, organ distribution, and metabolism, the components of KP were mainly eliminated through urine in the forms of demethylation, sulfation, and glucuronidation of methoxyflavones and in the feces as demethylated forms. According to the pharmacokinetic data, it indicated the limitation of the utilization of KP which was low oral bioavailability of methoxyflavones. As the results, self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) and cyclodextrin (CD) complex formulations were developed in order to enhance drug absorption. KP-SMEDDS composing of 80% of Cremophor<sup>®</sup> EL:proglylene glycol (2:1) and 20% of triglyceride of coconut oil and KP-HP- $\beta$ -CD complex improved the dissolution rate, increased the drug permeability through Caco-2 cells, and enhanced the oral bioavailability of KP. In summary, these studies firstly demonstrated the pharmacokinetic data of KP as well as the novel KP formulations were developed to solve its low bioavailability problem, which will give rise to the future effective utilization of this plant extract.