

164

การเกิดสารก่อกลายพันธุ์จากอันตรกิริยาระหว่างสารเจือปนในอาหารกับยาบางชนิด
และแนวทางป้องกัน

นางสาวสุณิณี สุหฤตดำรง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาอาหารเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-633-531-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 17388259

Food Additive-Drug Interaction Induced Mutagens
and Possible Prevention

Miss Suyanee Suharitdamrong

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

Department of Food Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1996

ISBN 974-633-531-6

Thesis Title Food Additive-Drug Interaction Induced Mutagens and Possible Prevention
By Miss Suyanee Suharitdamrong
Department Food Chemistry
Thesis Advisor Associate Professor Oranong Kangsadalampai, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Santi Thoongsuwan

..... Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D)

Thesis Committee :

S. Sunthornthum

..... Chairman
(Suthee Sunthornthum, M.Sc.)

Oranong Kangsadalampai

..... Thesis Advisor
(Associate Professor Oranong Kangsadalampai, Ph.D.)

K. Kangsadalampai

..... Member
(Associate Professor Kaew Kangsadalampai, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



สุญานี สุฤทธดำรง : การเกิดสารก่อกลายพันธุ์จากอันตรกิริยาระหว่างสารเจือปนในอาหาร
กับยาบางชนิดและแนวทางป้องกัน (FOOD ADDITIVE-DRUG INTERACTION INDUCED
MUTAGENS AND POSSIBLE PREVENTION) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. อรอนงค์
กั๋งสตาลอำไพ , 91 หน้า. ISBN 974-633-531-6

อันตรกิริยาระหว่างยา 27 ตัวอย่างกับไนไตรท์ในสภาวะกรดเจือจางได้ถูกศึกษาว่าสามารถก่อให้เกิดสารก่อกลายพันธุ์ได้หรือไม่ โดยนำมาทดสอบตามวิธีของ Ames โดยใช้เชื้อแบคทีเรีย Salmonella typhimurium TA 98 และ TA 100 จากขั้นตอน spot test พบว่ายา 11 ตัวอย่างให้ผลบวก จากนั้นเมื่อนำมาทดสอบโดยใช้กระบวนการ Preincubation พบว่ายา 5 ตัวอย่างให้ผลเป็นสารก่อกลายพันธุ์ โดยยา 3 ชนิดได้แก่ bromazepam, chlordiazepoxide และ isoniazid เมื่อทำปฏิกิริยากับไนไตรท์แล้วเกิดสารก่อกลายพันธุ์ทั้งแบบ base-pair substitution (ให้ผลบวกกับสายพันธุ์ TA 100) และ frameshift (ให้ผลบวกกับสายพันธุ์ TA 98) ส่วนยาอีก 2 ชนิดคือ cimetidine และ ranitidine เมื่อทำปฏิกิริยากับไนไตรท์แล้วเกิดสารก่อกลายพันธุ์เฉพาะแบบ base-pair substitution การทดลองใช้กากใยอาหารจากตำลึงและสารอาหารโปรตีนอัลบูมินจากน้ำเลือดวัวขยับยั้งการเกิดสารก่อกลายพันธุ์ พบว่า กากใยอาหารและสารอาหารโปรตีนที่ศึกษาสามารถป้องกันการเกิดสารก่อกลายพันธุ์จากอันตรกิริยาระหว่างยาบางชนิดกับไนไตรท์ได้

ภาควิชา อาหารเคมี
สาขาวิชา อาหารเคมี
ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิสิต สุญานี สุฤทธดำรง
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ.อรอนงค์ กั๋งสตาลอำไพ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C675355 : MAJOR FOOD CHEMISTRY

KEY WORD: FOOD ADDITIVE/NITRITE/MUTAGEN/DRUG INTERACTION

SUYANEE SUHARITDAMRONG : FOOD ADDITIVE-DRUG INTERACTION INDUCED

MUTAGENS AND POSSIBLE PREVENTION : THESIS ADVISOR : ASSO. PROF.

ORANONG KANGSADALAMPAI, Ph.D. 91 pp. ISBN 974-633-531-6

Twenty-seven drug preparations were treated with sodium nitrite and the interaction products were tested for mutagenicity in the Salmonella typhimurium test system (Ames test). The use of spot test method showed that eleven preparations gave positive results; then, they were tested using preincubation method of the plate incorporation, five preparations were found mutagenic. Being treated with nitrite, bromazepam, chlordiazepoxide and isoniazid were capable of causing both base-pair substitution (detected with strain TA 100) and frameshift (detected with strain TA 98) mutations. The nitrite treated cimetidine and ranitidine were capable of causing only base-pair substitution mutations. Ivygourd fiber and bovine serum albumin were determined for inhibition of mutagen formation. They were able to prevent mutagen formation of drug-nitrite interaction.

ภาควิชา.....อาหารเคมี

สาขาวิชา.....อาหารเคมี

ปีการศึกษา..... 2538

ลายมือชื่อนิสิต..... *ศุภาณี ศุภวาทาร*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *Oranong Kangsadalampai*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest appreciation and gratitude to Associate Professor Oranong Kangsadalampai, my advisor for her valuable advice, guidance and encouragement throughout my study in the Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University. Appreciation is also expressed to Associate Professor Kaew Kangsadalampai who acts as my thesis director throughout the experiments. Acknowledgements are also extended to Mrs. Chaniphun Bootyee for her technical instructions. Thanks are due to Institute of Nutrition, Mahidol University who allowed me to use laboratories and instruments. I also thank Mr. Suthee Sunthornthum for his collaborations, helpful suggestions and comments. My heart-felt thanks also extends to fellow students in Nutrition program and Food Chemistry program for their valuable helps in this study. Special thanks are also extended to Graduate School of Chulalongkorn University for supporting the research grant. Finally, special gratitude is expressed to my parents for their moral support and encouragement that inspired me to reach the goal.

Suyanee Suharitdamrong

CONTENTS

	Page
Abstract (Thai).....	iv
Abstract (English).....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of Figures.....	viii
List of Tables.....	ix
List of Abbreviations.....	x
Chapter I Introduction.....	1
Chapter II Review of literatures.....	4
Drug treatment : long term use.....	4
Nitrite in Food.....	5
Mutagenic screening : Ames test.....	20
Chapter III Materials and Methods.....	25
Chapter IV Results and Discussion.....	34
References.....	49
Appendix.....	60
Vita.....	81

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	The conversion of nitrate to nitrite by nitrifying bacteria.	5
2	Generalized structure of N-nitroso compounds : N-nitrosamines and N-nitrosamides and related compounds.	8
3	Steps in preparation of plant fiber.	30
4	Steps in mutagenicity evaluation using the Ames test (pre-incubation method).	32

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Effect of ivy gourd fiber on the mutagenicity of incubation mixture of aminopyrene and nitrite. Data expressed as means and standard deviation of revertants per plate of bacterial testers.	17
2	Genotypes of the TA strains used for mutagenesis testing.	23
3	List of drug samples.	28
4	Mutagenicity of nitrite treated drugs by spot test.	36
5	Mutagenicity of nitrite treated drugs in acidic condition (pH 3-3.5) on <i>S. typhimurium</i> TA 98 and TA 100.	38
6	Mutagenicity of nitrite treated drugs in acidic condition (pH 3-3.5) on <i>S. typhimurium</i> TA 98 and TA 100 compared with drug samples treated with nitrite and fiber.	42
7	Mutagenicity of nitrite treated drugs in acidic condition on <i>S. typhimurium</i> TA 98 and TA 100 compared with in gastric condition.	44
8	Specific mutagenicity of positive samples	46

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree celcius
BSA	bovine serum albumin
DMSO	dimethyl sulfoxide
g	gram
His ⁺	histidine prototrophy
h	hour
M	molar
MW.	molecular weight
ml	millilitre
mg	milligram
min	minute
µg	microgram
µl	microlitre
l	litre
N	normality
ND	not determined
No.	number
<i>S. typhimurium</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
rpm	rounds per minute