



บทที่ 1

บทนำ

Dysoxylum cyrtobotryum Miq. เป็นไม้ในวงศ์ Meliaceae ชาวบ้านเรียกกันว่าต้นตาเสือทุ่ง โดยชาวบ้านนำมารักษาอาการท้องร่วงและริดสีดวงจมูก ยังไม่พบชื่อทางพฤกษศาสตร์ในเอกสารเกี่ยวกับต้นไม้ในประเทศไทย แต่มีต้นไม้ที่เรียกภาษาไทยใกล้เคียงกันหรือเรียกตาเสือทุ่งแต่เป็นคนละต้นกับ Dysoxylum cyrtobotryum Miq. ดังตัวอย่าง เช่น

Dysoxylum thyrsoideum Griff. มีชื่อเรียกต้นตาเสือขาว (เต็ม สมิตินันท์, 2523)

Dysoxylum acutangulum Miq. มีชื่อเรียกต้นตาเสือ (เต็ม สมิตินันท์, 2523) ประโยชน์ทางยาตามสรรพคุณยาโบราณกล่าวว่า ไม้ตาเสือมีรสฝาด เปลือกกล่อมเสมหะและขับโลหิต ผลแก้ปวดข้อ ใบแก้บวม (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 2493)

Aphanamixis polystachya HK.f. มีชื่อพ้อง Amoora rohituka W. & A. มีชื่อเรียกต้นตาเสือ (เต็ม สมิตินันท์, 2523)

Heynea trijuga Roxb. มีชื่อพ้อง Walsura trijuga Kurz. มีชื่อเรียกต้นตาเสือทุ่ง (เต็ม สมิตินันท์, 2523) มีชื่ออื่นคือ มะเฟืองป่า (เชียงใหม่) ทรงแก(ยะลา) กะตอนอง อาปี (ปัตตานี) ประโยชน์ทางยา เปลือกแห้งผสมกำยานผงมวนด้วยใบตองกล้วยน้ำ สู้รักษาโรคริดสีดวงจมูก ใบรสขมต้มรับประทานแก้หวัด แก้ท้องร่วง อาเจียน

นอกจากนี้สมุนไพรของประเทศฟิลิปปินส์คือ Dysoxylum decandrum (Blanco) Merr. มีชื่อเรียกว่า IGIU ที่ใช้เป็นยาโดยนำจากเปลือกไม้สด มีรสขมใช้ต้มแก้ไอ เปลือกที่ทำเป็นผงใช้ผสมน้ำแก้ไอ (Quisumbing, 1951)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของต้นตาเสือทุ่ง

ลักษณะของต้นไม้ที่สังเกตได้จาก Herbarium ในระยะออกผลมีดังนี้
(รูปภาพที่ 1)

กิ่งก้าน มีร่องรอยตามยาว ที่ยอดมีขน

ใบ ยาวประมาณ 17-36 ซม. เป็นลักษณะ pinnate พับใบเรียบ ไม่มีหูใบ ใบย่อย (folioles) มีประมาณ 4-6 คู่ วางสลับกันอยู่ด้านตรงกันข้าม เยื้องกัน ใบย่อยขนาดใหญ่อยู่ด้านบน มีความยาวประมาณ 12-16 ซม. กว้างประมาณ 5-5.8 ซม. ใบย่อยขนาดเล็กยาวประมาณ 6-7 ซม. กว้างประมาณ 3.5 ซม. ลักษณะของใบย่อยเป็นแบบกึ่ง oval และ oblong มีลักษณะไม่สมมาตร ใบด้านหนึ่งมักจะแคบเรียวกว่าอีกด้านหนึ่ง ปลายใบมีลักษณะแหลม (acuminate) ลักษณะเส้นใบบนยื่นออกมาที่หลังใบเห็นได้ชัด มีประมาณ 7-12 คู่ เรียงสลับกันไป ด้านบนของใบเป็นร่องตามแนวเส้นใบ

ผล มีขนาดกว้างประมาณ 0.9-1.5 ซม. และยาวประมาณ 2-3.5 ซม. (วัดจากผลแห้ง) ส่วนของเปลือกผล (pericarp) ค่อนข้างหนา เมล็ดเป็น เมล็ดเดี่ยวมีลักษณะรี (elliptic)

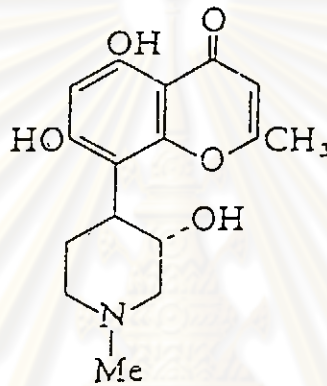
การศึกษาทางเคมี

จากการศึกษาสารเคมีจากเปลือกต้นและใบของต้นตาเสือทุ่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.) โดยการสกัดแยกสารให้บริสุทธิ์และทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ โดย รศ.ดร.เอกรินทร์ สายฟ้า ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งการพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารบริสุทธิ์นี้ โดยการศึกษาสเปกตรัม (spectrum) เชื่อว่าเป็นสารโครโมนอัลคาลอยด์ (chromone alkaloid) ชนิดเดียวกับที่แยกได้จาก Dysoxylum binectariferum Hook. f. Bedd. (Vasudev et al., 1985) ดังแสดงในรูปภาพที่ 2 ซึ่งมีโครงสร้างเหมือนกับอัลคาลอยด์หลักที่แยกได้จาก Amoora rohituka W.&A. (Syn. Aphanamixis polystachya) วงศ์ Meliaceae โดย Harmon, Weiss และ Silvertown (1979) ซึ่งพวกเขาให้ชื่อว่า rohitukine ดังแสดงใน



รูปภาพที่ 1 แสดงลักษณะของต้นตาเสือทุ่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.)

5,7-Dihydroxy-8-(3-hydroxy-1-methyl-4-piperidiny)-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one, 9Cl
[97907-01-2]



$C_{16}H_{19}NO_5$ M 305.330

Alkaloid from *Dysoxylum binectariferum* (Meliaceae).

Ger. Pat., 3 329 186, (1985); CA, 103, 109923z

ศูนย์วิทยทรัพยากร

รูปภาพที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ที่แยกได้จาก

Dysoxylum binectariferum Hook f. Bedd

รูปภาพที่ 3 ต่อมา Naik และคณะ (1988) ได้ศึกษาวิธีการสกัด, วิธีการสังเคราะห์และโครงสร้างของ piperidinybenzopyranone จากเปลือกต้นของ D. binectariferum พบว่ามีโครงสร้างเช่นเดียวกับ rohitukine และวิธีการสังเคราะห์ดังแสดงในรูปภาพที่ 4

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

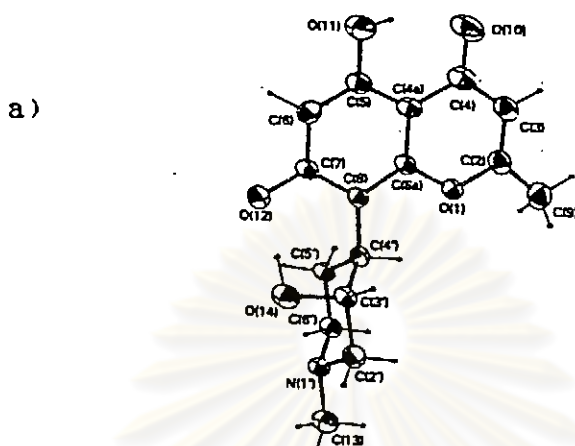
มีการศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์หลักจาก D. binectariferum Hook.f.Bedd. พบว่ามีฤทธิ์บรรเทาอาการปวดได้ดีมาก (excellent analgesic) และให้ผลในการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (immunomodulating activity) ทั้งที่ศึกษาภายในและภายนอกร่างกาย (Vasudev et al., 1985)

Lakdawala และคณะ (1988) พบว่าอัลคาลอยด์หลักจาก D. binectariferum Hook.f.Bedd. (rohitukine) มีคุณสมบัติเป็นทั้ง anti-inflammatory และ immuno modulatory ซึ่งมีกลไกในการออกฤทธิ์แตกต่างไปจากยาในกลุ่ม NSAID และ immunomodulators ซึ่งเขาทำการศึกษาด้วยรูปแบบการศึกษาในสัตว์ทดลองในห้องปฏิบัติการ (laboratory animals model) ผลการทดลองเป็นดังนี้

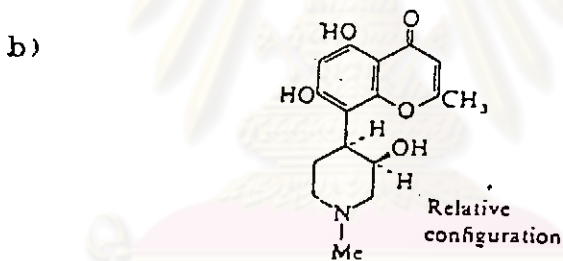
- การอักเสบของอุ้งเท้าหนูขาวที่เหนี่ยวนำโดย carrageenin (carrageenin induced paw oedema in rats); rohitukine เมื่อให้ทางปากสามารถยับยั้งการอักเสบของอุ้งเท้าหนูขาวได้ โดยมีลักษณะการยับยั้งแบบ dose-dependent manner

- Local anti-inflammatory activity; การฉีด rohitukine ที่ sub-plantar region ที่อุ้งเท้าหนูขาว สามารถลดการบวมของอุ้งเท้าได้

- Topical anti-inflammatory activity ที่เหนี่ยวนำโดยการทาน้ำมันสลอดที่ใบหูของหนูขาว พบว่า rohitukine จะถูกดูดซึมผ่านผิวหนังของใบหูได้และมีผลยับยั้งการอักเสบนี้ได้

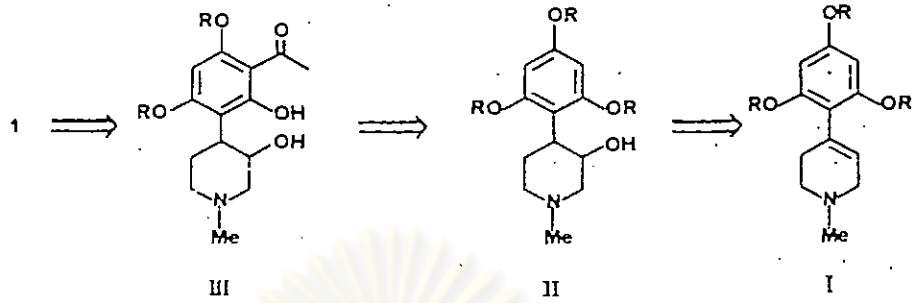


Rohitukine
[71294-60-5]

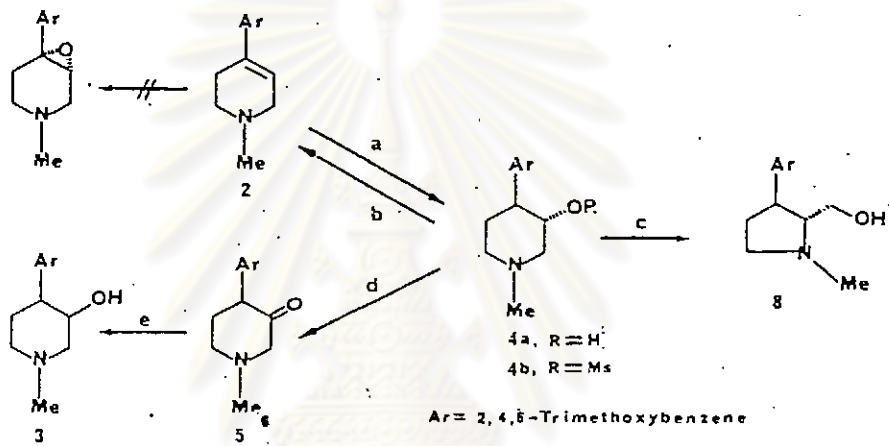


$C_{16}H_{19}NO_5$ M 305.330
Alkaloid from the leaves and stems of *Amoora rohituka*
(Meliaceae). Mp 218-219°.
Harmon, A.D. et al. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 721 (isol, ir, ms,
pmr, cmr, cryst struct)

รูปภาพที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างที่เป็น crystal conformation (a) และ relative configuration (b) ของ rohitukine ที่แยกได้จาก Amoora rohituka

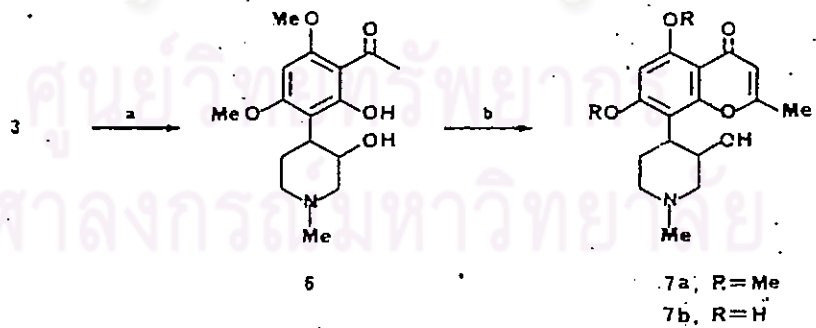


Scheme 1



a) 1. B_2H_6 2. H_2O_2, OH^- b) DEAD, ϕ_3P , ϕCO_2H c) 1. MsCl 2. CsOAc or KO_2 or KNO_2 3. OH^- d) DMSO, $(COCl)_2$, Et_3N e) $NaBH_4$

Scheme 2



a) 1. $BF_3 \cdot Et_2O, Ac_2O$ 2. OH^- b) 1. EtOAc, Na; 2. H^+ 3. γHCl

Scheme 3

รูปภาพที่ 4 แสดงขั้นตอนในการสังเคราะห์ rohitukine (รายละเอียดดูในเอกสารอ้างอิง)

- การเหนี่ยวนำให้เกิด granuloma โดยใช้ก้อนสำลี (cotton pellet granuloma formation) เป็นรูปแบบของการศึกษาสภาวะการอักเสบแบบเรื้อรัง พบว่า rohitukine ไม่มีผลในการยับยั้ง ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่า rohitukine ไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลงการเกิด chemotaxis ของ infiltrating cells

- Reverse Passive Arthus Reaction (RPAR) เป็นการอักเสบที่เหนี่ยวนำโดยระบบภูมิคุ้มกัน (immune-complex) เป็นผลให้เกิด complement fixation การสะสมของ neutrophil และเกิด phagocytosis และนำไปสู่การเกิดอาการบวมแดง เลือดออก (hemorrhage) และเกิดเนื้อตาย (necrosis) พบว่า rohitukine สามารถยับยั้ง RPAR ได้ ในลักษณะที่ขึ้นกับขนาดที่ใช้ (dose-dependent manner) ในขณะที่ indomethacin 5 mg/kg ไม่สามารถยับยั้ง เป็นที่ทราบกันว่า NSAID ไม่สามารถยับยั้งการอักเสบที่เหนี่ยวนำโดยระบบภูมิคุ้มกัน (RPAR model) ในขณะที่ยากลุ่มสเตียรอยด์สามารถยับยั้งได้ ดังนั้นอัลคาลอยด์ rohitukine จึงเป็นสารที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่สามารถลดการอักเสบแบบนี้ได้โดยแสดงฤทธิ์เช่นเดียวกับสเตียรอยด์

- การอักเสบของข้อที่เกิดจากการเหนี่ยวนำโดย adjuvant (adjuvant induced polyarthritis) เป็นการอักเสบที่เกิดจากระบบ immune พบว่า rohitukine ออกฤทธิ์แบบ biphasic response เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม secondary antiarthritic agents กล่าวคือ rohitukine ในขนาดต่ำๆ (3 และ 9 mg/kg/day) จะเสริมฤทธิ์ในการตอบสนองทาง secondary arthritic แต่ในขนาดที่สูงขึ้น (18 mg/kg/day) จะมีฤทธิ์ในการยับยั้ง

- ภูมิไวเกินแบบช้าที่เหนี่ยวนำโดย oxazolone (oxazolone induced Delayed Type of Hypersensitivity; DTH) โดยการศึกษาใน Haffkine albino mice พบว่า rohitukine เมื่อให้ทางปากจะช่วย

เพิ่มการตอบสนองต่อ oxazolone induced DTH ในหนูถีบจักร โดยหลักการแล้ว DTH เป็นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดย cell mediated immune ซึ่งการตอบสนองนี้จะเพิ่มขึ้นโดยสารที่ไปเพิ่มหน้าที่ของ effector T-cell หรือลดหน้าที่ของ suppressor T-cell ในสภาวะการอักเสบแบบ rheumatoid arthritis นั้น DTH จะลดลงและยาใดก็ตามที่สามารถปรับเปลี่ยนทำให้ DTH ที่ถูกกดอยู่นี้คืนสู่ปกติได้ จัดเป็นยาที่มีศักยภาพในการต้านการอักเสบของข้อ (anti-rheumatic potential) ซึ่งผลจากการทดลองนี้แสดงว่า rohitukine มีคุณสมบัติของ anti-rheumatic potential

- การเกิดภาวะช็อคแบบ Microanaphylactic shock ในหนูตะเภา ซึ่งเป็นวิธีทดลองที่ใช้ทดสอบความสามารถของยาในการยับยั้ง cyclo-oxygenase และ/หรือ lipoxxygenase โดยยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้ง cyclo-oxygenase จะไปเพิ่มระยะเวลาของ recovery phase และระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นนี้จะผันกลับได้ด้วยยาที่ยับยั้งการสังเคราะห์ lipoxxygenase หรือ leukotriene antagonist จากผลการทดลองพบว่า rohitukine ไม่มีผลต่อ recovery phase เลย นั่นคือ rohitukine ไม่มีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของ arachidonic acid

- การทดสอบความทนของกระเพาะอาหารในหนูขาว (gastric tolerance test in rats) พบว่า rohitukine เมื่อให้ทางปากขนาด 10-40 mg/kg/dose ไม่ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร ในขณะที่ indomethacin 8 mg/kg/dose ก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ 80% เนื่องจากยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง cyclo-oxygenase มักจะก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร และพบว่าความสามารถในการยับยั้งการอักเสบและความสามารถในการก่อให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารของยากลุ่ม NSAID จะแปรผันตามกัน ดังนั้นจึงอาจเป็นข้อสันนิษฐานหนึ่งว่า rohitukine มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบโดยไม่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์ prostaglandin

- การศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร พบว่า rohitukine เมื่อให้โดยการฉีดเข้าช่องท้องและเมื่อให้ทางปากมีค่า LD_{50} เท่ากับ 195 และ 150

mg/kg ตามลำดับ

การศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาสื่อทุ่ง D. cyrtobotryum Miq. โดยการศึกษาผลของอัลคาลอยด์ต่อกล้ามเนื้อเรียบพบว่า

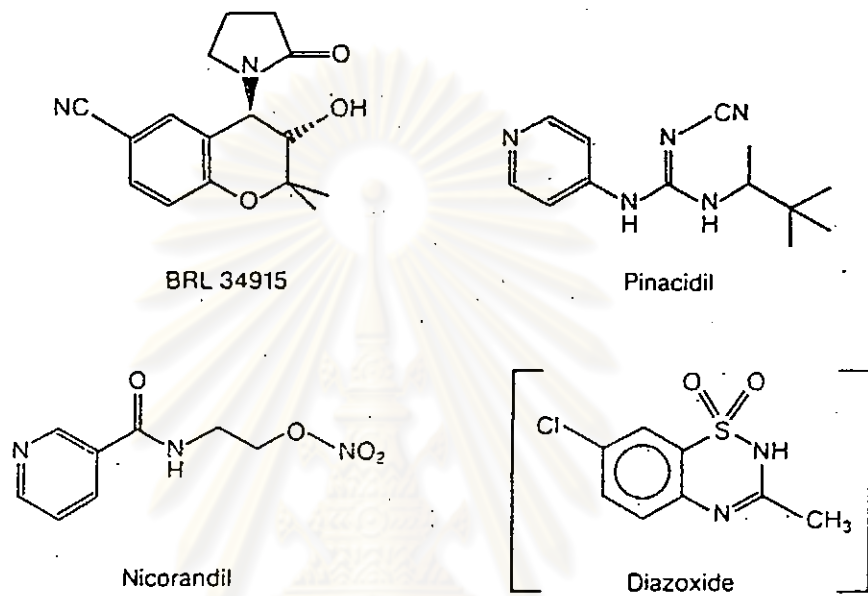
- อัลคาลอยด์นี้ ขนาด 4.9×10^{-5} - 4.9×10^{-4} M. สามารถลดการหดเกร็งของลำไส้เล็กส่วนเจจุน้ำนมของกระต่ายที่เกิดขึ้นเอง ลดการหดเกร็งของลำไส้เล็กส่วนอีเลียมของหนูตะเภาที่กระตุ้นด้วย acetylcholine,

histamine และ serotonin ในลักษณะไม่เฉพาะเจาะจงและเป็นแบบ dose-dependent ลดการหดเกร็งของกระเพาะอาหารหนูถีบจักรที่เกิดจาก barium chloride และ potassium-induced contracture โดยแสดงผลคล้ายกับยากลุ่ม calcium antagonist (สมชาย แสงอำนาจเดช, 2534)

- พบว่าอัลคาลอยด์นี้ขนาด 0.05-0.5 มิลลิกรัมต่อหนูหนึ่งตัวให้ทางหลอดเลือดดำ สามารถลดความดันโลหิตหนูขาวที่สลบได้ มีลักษณะเป็นแบบ dose-dependent manner โดยลดความดันขณะหัวใจคลายตัวได้มากกว่าขณะบีบตัว และไม่พบอาการหัวใจเต้นผิดปกติภายหลังฉีดสารนี้และการให้อัลคาลอยด์แบบสะสมขนาด (8.2×10^{-6} - 8.2×10^{-4} M) พบว่าสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนได้ตามขนาดที่เพิ่มขึ้นและไม่มีผลในการยับยั้งการนำคลื่นไฟฟ้าของหัวใจห้องบนซ้ายที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า และนอกจากนี้การศึกษาในหลอดเลือด aorta ที่แยกจากหนูขาวพบว่าอัลคาลอยด์ขนาด 1.6×10^{-4} M สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วย phenylephrine ได้โดยมีลักษณะเป็นการยับยั้งที่ไม่ผ่าน endothelium (endothelium independent vasodilator) และสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วย calcium chloride ในสารละลาย K^+ -depolarizing ได้ตามขนาดของอัลคาลอยด์ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งคล้ายคลึงกับผลของ calcium antagonist (จันทนา เลอमानนท์, 2534)

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอัลคาลอยด์จากต้นตาสื่อทุ่ง D. binectariferum Hook f. Bedd. และ D. cyrtobotryum Miq. ซึ่งทราบ

ว่ามีโครงสร้างของสารเคมีเหมือนกับ rohitukine พบว่ามีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการปวด ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันและสามารถคลายกล้ามเนื้อเรียบทางเดินอาหาร กล้ามเนื้อหลอดเลือดและหัวใจ โดยมีลักษณะในการยับยั้งแบบไม่เฉพาะเจาะจง (non-specific inhibitor) และขึ้นกับขนาดที่ใช้ (dose-dependent manner) โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์คล้ายกับ calcium antagonist (สมชาย แสงอำนาจเดช, 2534; จันทนา เลอमानนท์, 2534) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาโครงสร้างของอัลคาลอยด์ rohitukine (รูปภาพที่ 3) ซึ่งประกอบด้วย benzopyran nucleus จะพบว่าคล้ายคลึงกับโครงสร้างของ cromakalim (BRL34915) ซึ่งเป็นสารเคมีที่มี benzopyran nucleus และเป็นหนึ่งในสารเคมีที่คาดว่าสามารถเปิด K^+ -channel (Cook, 1988) ดังแสดงในรูปภาพที่ 5 ซึ่งการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า cromakalim (BRL34915) เป็นสารที่สามารถลดความดันโลหิตโดยการคลายกล้ามเนื้อหลอดเลือดได้ดี (potent vasodilator) (Buckingham et al., 1986; Clapham and Wilson, 1986; Hamilton, Weir, and Weston, 1986; Weir and Weston, 1986; Quast, 1987) และขยายหลอดเลือดได้แรงกว่า nifedipine โดยการเปิด K^+ -channel แล้วทำให้เกิด hyperpolarization และ stabilization ของ membrane potential ของกล้ามเนื้อหลอดเลือด (Arch et al., 1988) ดังนั้น จึงเป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งในการศึกษาผลของอัลคาลอยด์นี้ต่อหลอดเลือด ในการทดลองนี้จึงศึกษาผลของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาสือท่ง (*D. cyrtobotryum* Miq.) (R) ต่อการหดตัวของหลอดเลือด และศึกษาตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของอัลคาลอยด์นี้ โดยเปรียบเทียบผลการทดลองกับ verapamil (calcium antagonist) และ isoproterenol ซึ่งเป็นสารที่กระตุ้น β -adrenergic receptor



รูปภาพที่ 5 แสดงสูตรโครงสร้างของสารเคมีที่คาดว่าสามารถเปิด K^+ channels. (Cook, 1988)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย