



บทที่ 1

บทนำ

ต้น Dysoxylum cyrtobotryum Miq. เป็นต้นไม้วงศ์ Meliaceae ชาวบ้านเรียกกันว่า ต้นตาเลื้อยท่ง จากคำบอกเล่าของชาวบ้านต้นไม้นี้สามารถนำมาใช้รักษาอาการท้องร่วง และริดสีดวงจมูก ยังไม่พบชื่อพฤกษศาสตร์นี้ในเอกสารเกี่ยวกับต้นไม้ของไทยที่มีอยู่ขณะนี้ มักพบชื่อต้นไม้ในวงศ์นี้ที่มีชื่อเรียกภาษาไทยใกล้เคียงกันหรือเรียกตาเลื้อยท่งเหมือนกัน แต่เป็นคนละต้นกับต้นไม้นี้ ดังจะกล่าวไว้โดยสังเขปดังนี้

- ต้นตาเลื้อย มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า Aphanamixis polystachya Hk.f. มีชื่อพ้องคือ Amoora rohituka W. & A. (เต็ม สมิตินันท์, 2523) มีขนาดกลางถึงใหญ่ ชาวบ้านกล่าวกันว่า ทุกส่วนของไม้มีพิษ ถ้ากินเข้าไปจะทำให้เกิดอาการมึนเมาและทำให้ตายได้ แม้แต่การบริโภคเห็ดที่ขึ้นบนไม้หรือต่อไม้ก็ทำให้เกิดอาการได้ ส่วนของผลเป็นพิษและอาจเป็นสาเหตุให้ถึงแก่ความตายได้ ผลและเมล็ดจะมีลักษณะเด่นคือ ผลกลมหรือเกือบกลม แขนงเป็นกลุ่ม (clusters) บนก้านยาว ๆ ผลดิบมีสีเขียวพอแก่จัดจะเป็นสีแดงประมาณเดือน ก.ย - ธ.ค (พืชกินได้และพืชมีพิษ, 2515) ผลที่แก่แล้วจะแตก้าออกเห็นเมล็ดแดงข้างในคล้ายตาเลื้อยมีเชื้อสีแดงหุ้ม มีสรรพคุณทางยาโบราณด้วย คือ ใช้เปลือกกล่อมเสมหะและขับโลหิต ใช้ผลแก้ปวดข้อ และใช้ใบแก้ปวดบวม ไม้ตาเลื้อยมีรสฝาด (สมาคมโรงเรียนแพทย์แผนโบราณ วัดพระเชตุพน) นอกจากนี้ยังมีต้นไม้อีกที่เรียกว่าต้นตาเลื้อยอีก 3 ชนิดคือ Aphanamixis cucullata Roxb., Chisocheton macrophyllus King. และ Dysoxylum acutangulum Miq. (เต็ม สมิตินันท์, 2523) ต้นไม้ชนิดหลังนี้ Brooma สามารถแยกกรดที่มีพิษจากเมล็ดของมัน (Perry, 1980)

- ต้นตาเลื้อยขาว มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า Dysoxylum thyrsoideum Griff. (เต็ม สมิตินันท์, 2523)



รูปภาพที่ 1

แสดงลักษณะของกิ่งก้าน, ใบและผลของต้นตาเสือทุ่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.)

- ต้นตาลีอไบเล็ก มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า Aphanamixis gigantea Pierre ex Laness. (เต็ม สมิตินันท์, 2523)

- ต้นตาลีอทุ่ง มีชื่อทางพฤกษศาสตร์ว่า Heynea trijuga Roxb. มีชื่อพ้องคือ Walsura trijuga Kurz. (เต็ม สมิตินันท์, 2523) มีชื่ออื่นคือ มะเฟืองป่า ทรงแก เป็นต้นการใช้เป็นยาทำโดยใช้เปลือกแห้งหั่นผสมกับกายานผงมวลด้วยใบของกล้วยน้ำสุบรักษาโรคสัตว์จุมูก ใบมีรสขมรับประทานแก้โรคคอหิวดัด และท้องร่วง อาเจียน (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 2493)

ดังนั้น ในที่นี้เมื่อกล่าวถึง ต้นตาลีอทุ่งจะหมายถึงต้น D. cyrtobotryum Miq. เท่านั้น

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของต้นตาลีอทุ่ง

แสดงในรูปภาพที่ 1 ลักษณะของต้นไม้ที่สังเกตุได้จาก Herbarium ในระยะออกผลมีดังนี้

กิ่งก้าน มีร่องรอยตามยาว ที่ยอดมีขน

ใบ ยาวประมาณ 17 - 36 ซม. เป็นลักษณะ pinnate พื้นใบเรียบ ไม่มีหูใบ - ใบย่อย (folioles) มีประมาณ 4 - 6 คู่ วางสลับกันอยู่ด้านตรงกันข้าม เยื้องกัน ใบย่อยขนาดใหญ่อยู่ด้านบนมีความยาวประมาณ 12 - 16 ซม. กว้างประมาณ 5 - 5.8 ซม. ใบย่อยขนาดเล็กจะยาวราว 6 - 7 ซม. กว้างราว 3.5 ซม. ลักษณะของใบย่อยเป็นแบบกึ่ง oval และ oblong มีลักษณะไม่สมมาตรที่ฐานใบด้านบนหนึ่งมักจะแคบ เรียกว่าอีกด้านหนึ่ง ปลายใบมีลักษณะแหลม (acuminate) ลักษณะของเส้นใบที่เห็นชัดมี 7 - 12 คู่ สลับกันไปมาลักษณะนูนยื่นออกมาที่หลังใบ ด้านบนของใบเป็นร่องเหมือนถูกกดตามแนวเส้นใบ

ผล มีขนาดกว้าง 0.9 - 1.5 ซม. และยาวประมาณ 2 - 3.5 ซม. (วัดจากผลแห้ง) ส่วนของเปลือกผล (pericarp) ค่อนข้างหนา เมล็ดเป็นเมล็ดเดี่ยวมีลักษณะรี (elliptic)

อัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่ง

จากการศึกษาสารเคมีจากเปลือก และใบของต้นตาเสือทุ่ง ได้ทำการแยกสาร ทำให้บริสุทธิ์ และทำการพิสูจน์เอกลักษณ์โดย รศ.ดร. เอกรินทร์ สายฟ้า ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารบริสุทธิ์นี้โดยการศึกษาสเปกตรัม (spectrum) ของสาร คาดว่าเป็นโครโมนอัลคาลอยด์ (chromone alkaloid) เดียวกับที่แยกได้จาก *D. binectariferum* Hook f. Bedd (Vasudev และคณะ, 1986) แสดงในรูปภาพที่ 2 ซึ่งต่อมา Naik และคณะ (1988) รายงานว่ามีส่วนประกอบของโครงสร้างเหมือนกับ อัลคาลอยด์ ชื่อ Rohitukine แสดงในรูปภาพที่ 2 (ในกรอบ) ที่แยกได้ครั้งแรกจากต้น *Amoora rohituka* A.& W. (Harmon, Ulrich, และ Silvertone, 1979) ขณะนี้สามารถสังเคราะห์ Rohitukine ได้ทั้งหมด และยังสังเคราะห์ในรูป (-) Enantiomer หรือในลักษณะรวมทั้ง 2 รูปได้ด้วย (Naik และคณะ, 1988)

เมื่อพิจารณาโครงสร้างของอัลคาลอยด์นี้จะเห็นว่ามีส่วนที่คล้ายคลึงกับโครงสร้างของยาแก้ปวดสังเคราะห์กลุ่ม Piperidine แสดงในรูปภาพที่ 3 ซึ่งเป็นโครงสร้างที่ง่ายไม่ซับซ้อน และมีขนาดเล็กลงโดยดัดแปลงโครงสร้างมาจาก Morphine (Johnson และ Milne, 1979) ซึ่งผลการศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์จาก *D. binectariferum* Hook. f. Bedd. มีรายงานว่ามียุทธินิไถการบรรเทาปวดได้ดีมาก (excellent analgesic) และยังให้ผลในการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (immunomodulating activity) ทั้งที่ศึกษาภายในและภายนอกร่างกาย (Vasudev, 1985)

การศึกษาทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา

การศึกษาคัดภพทางเภสัชวิทยามิติคุ้มกัน ของอัลคาลอยด์ Rohitukine (R.) ที่แยกจากต้น *D. binectariferum* Hook.f.Bedd. มีดังนี้

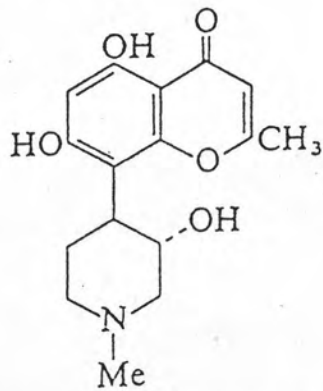
- ผลของ R. โดยการให้ทางปากต่อการบวมอักเสบเฉียบพลัน จากการฉีด Carrageenin เข้าอุ้งเท้าหนู

รูปภาพที่ 2

แสดงสูตรโครงสร้างอัลคาลอยด์ที่ได้จาก *Dysoxylum binectariferum* Hook f. Bedd

และอัลคาลอยด์ Rohitukine (ภาพจาก Cordell และคณะ, 1989)

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

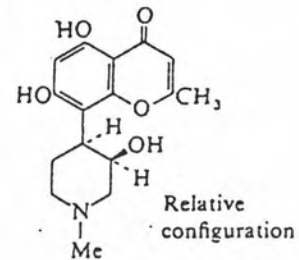


$C_{16}H_{19}NO_5$ M 305.330

Alkaloid from *Dysoxylum binectariferum* (Meliaceae).

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

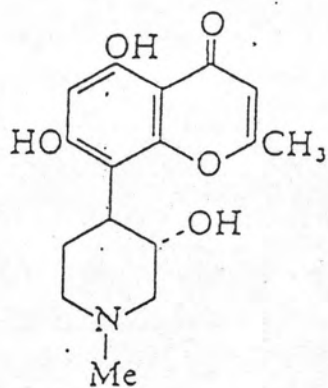
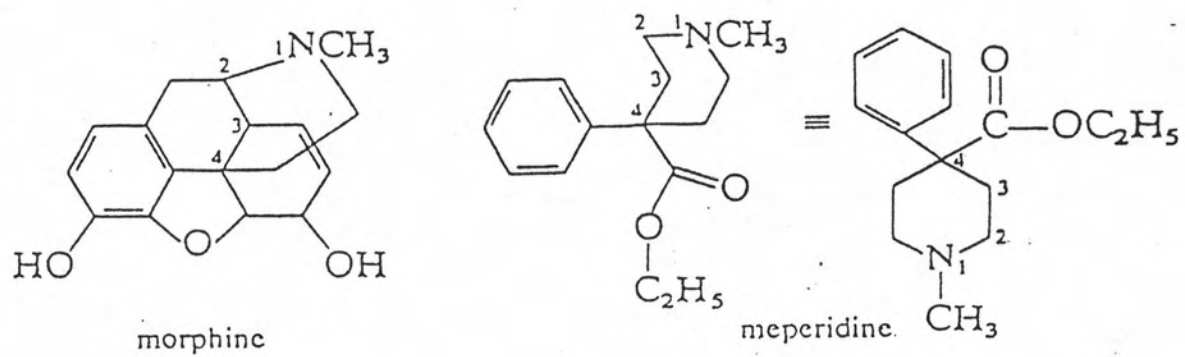
Rohitukine
[71294-60-5]



$C_{16}H_{19}NO_5$ 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

แสดงการเปรียบเทียบระหว่างสูตรโครงสร้างของ pethidine ที่ดัดแปลงมาจาก morphine
 กับสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ที่ได้จาก Dysoxylum binectariferum Hook f. Bedd.

(ภาพจาก Johnson, และ Milne, 1979)

การให้สารนี้ทางปากโดยละลายในน้ำกลั่น ก่อนการฉีดด้วย Carrageenin พบว่า ขนาดของสารต่ำ ๆ จะให้ผลยับยั้งการบวมใกล้เคียงกับการให้ Indomethacin (I.) แต่เมื่อให้ขนาดที่สูงขึ้น พบว่ามี potency น้อยกว่า I. และสารนี้สามารถยับยั้งการบวมได้เกือบเต็มที่ (82%) เมื่อใช้ในขนาดสูงถึง 22 มก. ต่อ กก. (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลด้านการอักเสบเฉพาะที่

การบวมของอุ้งเท้าหนูที่เกิดจากการฉีด Carrageenin เดี่ยว ๆ หรือ ฉีดร่วมกับ R. หรือ I. พบว่า R. มี potency สูงกว่า I. เล็กน้อย คือใช้ R. 0.80 มก./ตัว จะยับยั้งการบวมได้ 57% ขณะที่ต้องใช้ 1.0 มก. ของ I. ต่อตัวของหนู จึงจะยับยั้งได้ 46% (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลด้านการอักเสบโดยใช้วิธีทา

การทาหูของหนูขาวด้วยน้ำมันสลัด ทำให้เกิดการบวมจากการระคายทั้งสองข้าง ที่หูข้างหนึ่งถูกทาผสมด้วย R. ในความเข้มข้นต่าง ๆ กัน จากนั้นเก็บผลจากการชั่งน้ำหนักหูที่เจาะในขนาดมาตรฐาน (8 มม.) ทั้งนี้ พบว่า R. ขนาด 2.0 มก. ต่อ หู 1 ข้างจะยับยั้งการบวมได้ถึง 83% แสดงว่า R. ถูกดูดซึมผ่านผิวหนังได้ดี จึงอาจมีประโยชน์ทางคลินิกในด้านเกี่ยวกับการอักเสบของผิวหนังหรือของตา (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลของ R. โดยการให้ทางปาก ต่อการเกิด Granuloma โดยใช้ก้อนสำลี (Cotton Pellet Granuloma Formation)

ผลการชั่งน้ำหนักแห้งของก้อนสำลี ที่สอดใส่ไว้สองข้างใต้แผ่นหลังของหนูขาวเป็นเวลา 7 วันซึ่งตลอดเวลานี้จะให้ R. ขนาดต่าง ๆ กันทางปาก เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้เฉพาะ Vehicle ผลที่ได้สรุปว่า R. ไม่ยับยั้งภาวะอักเสบเรื้อรังนี้ (ยับยั้งได้เพียง 8 % และ 9 % เมื่อใช้ขนาด 5 และ 10 มก./กก./วันตามลำดับ) ในขณะที่ Phenylbutazone และ Indomethacin ยับยั้ง Granuloma ได้ 15 และ 25 % เมื่อใช้ขนาด 50 มก. และ 2 มก. ต่อ กก. ต่อวันตามลำดับ สารทั้ง 3 นี้ ไม่พบมีผลต่อน้ำหนักของต่อมไทมัส (Thymus) แสดงว่า R. ไม่มีผลต่อกระบวนการ chemotaxis ของเซลล์ (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลของ R. โดยการให้ทางปากต่อปฏิกิริยา Reverse Passive Arthus Reaction (RPAR)

เป็นการศึกษาอาการอักเสบที่ทำให้เกิดโดยปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกัน (immune complex)

จากการให้ R. ทางปากขนาดต่างๆ กัน 1 ชั่วโมงก่อนการชักนำให้เกิด RPAR โดยการฉีดซีรัมของกระต่ายที่มี anti B.S.A เข้าชั้นผิวหนังหนุขาวที่โคนขนแล้ว แล้วจึงฉีด B.S.A เข้าหลอดเลือดทันที หลังจากนั้น 4 ช.ม. ตัดหนังจากบริเวณที่ฉีดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางเท่ากัน มาชั่งน้ำหนักขณะยังเปียก เปรียบเทียบการบวมที่เกิดขึ้นกับกลุ่มควบคุมพบว่า R. สามารถยับยั้งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดที่ใช้คือ ยับยั้งได้ $23.2 + 8.6\%$, $39.8 + 10.7\%$ และ $78.8 + 8.2\%$ เมื่อใช้ขนาด 5, 10 และ 20 มก.ต่อ กก. ตามลำดับ ในขณะที่การใช้ Indomethacin ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงปฏิกิริยานี้ แม้ว่าในการทดลองจะใช้ขนาดสูงของ Indomethacin ในระดับที่ให้ผลยับยั้งได้มากในการทดลองเกี่ยวกับการลดบวมจากการฉีดด้วย Carrageenin คือ 5 มก.ต่อ กก. ก็ตาม ดังนั้น R. จึงเป็นสารที่ไม่ใช่สเตียรอยด์เพียงตัวเดียวขณะนี้ ที่มีลักษณะการแสดงฤทธิ์เช่นเดียวกับกลุ่มสเตียรอยด์ คือการลดอักเสบที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน ที่มีจุดกำเนิดมาจากหลาย ๆ ปัจจัยและที่เป็นผลจากการเกิด Complement fixation การสะสมของ neutrophil และกระบวนการ Phagocytosis ซึ่งผลจากการหลั่ง mediators ต่างๆรวมทั้งเอ็นไซม์ proteases จะทำให้เกิดเนื้อตาย (necrosis) บวม ผื่นแดง (erythema) และเลือดออก (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลของ R. โดยการให้ทางปากต่อการลดการอักเสบของข้อที่เกิดจากสาร

Adjuvant (Adjuvant Induced Polyarthrititis)

การชักนำให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าหลัง โดยการฉีดเชื้อ Mycobacterium tuberculosis เข้าชั้นผิวหนังที่โคนหางหนู (base of the tail) หลังจากนั้นให้ R. ทางปากเป็นเวลา 21 วัน พบว่า R. ทำให้เกิดผลเป็น 2 ลักษณะ (Biphasic response) ตามขนาดที่ใช้คือ ในขนาดต่ำๆ (3 และ 9 มก./กก./วัน) จะเสริม (Potentiate) การเกิดโรค (secondary arthritis response) ชัดเจน ส่วนในขนาดสูงๆ (18 มก.ต่อ กก.ต่อ วัน) จะยับยั้งปฏิกิริยาการอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่า Rohitukine มีประสิทธิภาพในโรคของภูมิคุ้มกันต่อต้านตัวเอง คล้ายกับยากกลุ่ม secondary antiarthritic โดยมีลักษณะ biphasic response เป็นลักษณะเฉพาะ (typical) ซึ่งพบได้ในยาหลายชนิดเช่น levamisole และ D-penicillamine (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลของ R. โดยการให้ทางปาก ต่อภาวะภูมิไวเกินแบบช้าที่เกิดจาก Oxazolone (Oxazolone Induced Delayed Type of Hypersensitivity, DTH)

การกระตุ้น (sensitisation) ด้วย oxazolone โดยป้ายสารนี้ลงบนผืนหนังหน้าท้องหนูถีบจักรที่ถูกโกนขนเตรียมไว้ก่อน แล้วเป่าแห้งด้วยลมร้อน หลังจากนั้น 7 วันป้ายสารเดียวกันนี้ที่ผิวหนังของหูช้างซ้ายทั้งด้านในและนอก ส่วนข้างขวาป้ายด้วยสารละลายที่ใช้เพื่อเป็น Vehicle control ตลอดเวลาตั้งแต่วันกระตุ้นจนถึงวันจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาขึ้นจะให้ R. ทางปาก หลังจากทาสารที่หูครบ 24 ช.ม. จะฆ่าหนู และบันทึกผลต่างระหว่างน้ำหนักของหูซ้ายและขวาเพื่อดูผลลดการบวมที่เกิดจากปฏิกิริยา DTH. พบว่า Rohitukine เพิ่มการเกิดปฏิกิริยา DTH ได้ เนื่องจาก DTH เป็นการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผ่านเซลล์จึงสามารถเกิดเพิ่มขึ้นจากยาต่างๆ ทั้งที่มีผลเพิ่ม effector T-cell function หรือลด suppressor T-cell function และในภาวะ Rheumatoid arthritis พบว่า DTH จะลดลงจึงมีการเสนอว่ายาที่สามารถทำให้ DTH ที่ถูกกดอยู่ที่คืนสู่ปกติได้ จะมีศักยภาพในการต้านข้ออักเสบ (antirheumatoid) ดังนั้นตามข้อเสนอนี้ Rohitukine จึงเหมือนว่ามี anti-rheumatic activity (Lakdawala และคณะ, 1988)

- ผลต้านการเกิดภาวะช็อคแบบ Microanaphylactic

หนูตะเภาถูกกระตุ้นด้วย alum-egg albumin หลังจากนั้น 21 วันนำไปใส่ใน chamber ที่ปิดแน่น แล้วพ่นด้วย egg albumin โดย 1 ช.ม. ก่อนจะพ่นให้เกิดปฏิกิริยา อิมมูนนี้จะฉีด R. เข้าช่องท้อง แล้ววัดเวลาที่เกิดและฟื้นคืนจากภาวะ microanaphylactic shock พบว่า Rohitukine ไม่ให้ผลเมื่อใช้ขนาด 5, 10 และ 20 มก./กก. ขณะที่ใช้ Indomethacin สามารถลด onset time และทำให้ recovery period ยาวนานออกไปเมื่อใช้ขนาด 10 และ 20 มก./กก. นอกจากนี้เมื่อให้ Rohitukine ไปก่อนขนาด 10 มก. ต่อ กก. (I.P.) พบว่าไม่มีผลต่อการเพิ่มช่วง recovery period ที่ยาวนานออกไปจาก Indomethacin (ขนาด 10 มก./กก., I.P.) การศึกษานี้แสดงศักยภาพในการยับยั้ง เอ็มไซม์ Cyclooxygenase และ/หรือ Lipoxygenase ของยา เพราะสารที่ยับยั้ง Cyclooxygenase จะทำให้ช่วง recovery phase ยาวนานขึ้น โดยระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นนี้จะผันกลับได้ด้วยยาที่ยับยั้ง Lipoxygenase synthetase หรือสารพวก Leukotriene antagonists จากผลดังกล่าวจึงสรุปได้แน่นอนว่า Rohitukine ไม่มีฤทธิ์ใดๆ ต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของ Arachidonic acid (Lakdawala และคณะ, 1988)

- การทดสอบความทนของกระเพาะอาหารในหนูขาว (Gastric Tolerance Test in Rats)

ผลการตรวจหาแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารหลังจากให้ Indomethacin, Rohitukine, CMC (เป็น control) ทางปาก 4 ช.ม. ในหนูขาวที่อดอาหารมาก่อน 48 ช.ม. ไม่พบว่า Rohitukine ก่อให้เกิดแผลเปื่อย แม้จะใช้ขนาดสูงถึง 40 มก.ต่อกก. ขณะที่ Indomethacin ก่อให้เกิดแผลเปื่อย 20 และ 80 % เมื่อใช้ขนาด 2 และ 8 มก.ต่อ กก. ตามลำดับ เนื่องจากยาที่ออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้ง Cyclooxygenase หรือยาในกลุ่ม NSAID ไต ๆ มักมีสหสัมพันธ์อย่างดีกับการเกิดแผลเปื่อย ดังนั้นเป็นไปได้ว่าการออกฤทธิ์ของ Rohitukine อาจไม่ผ่านการยับยั้งการสังเคราะห์ Prostaglandin (Lakdawala และคณะ, 1988)

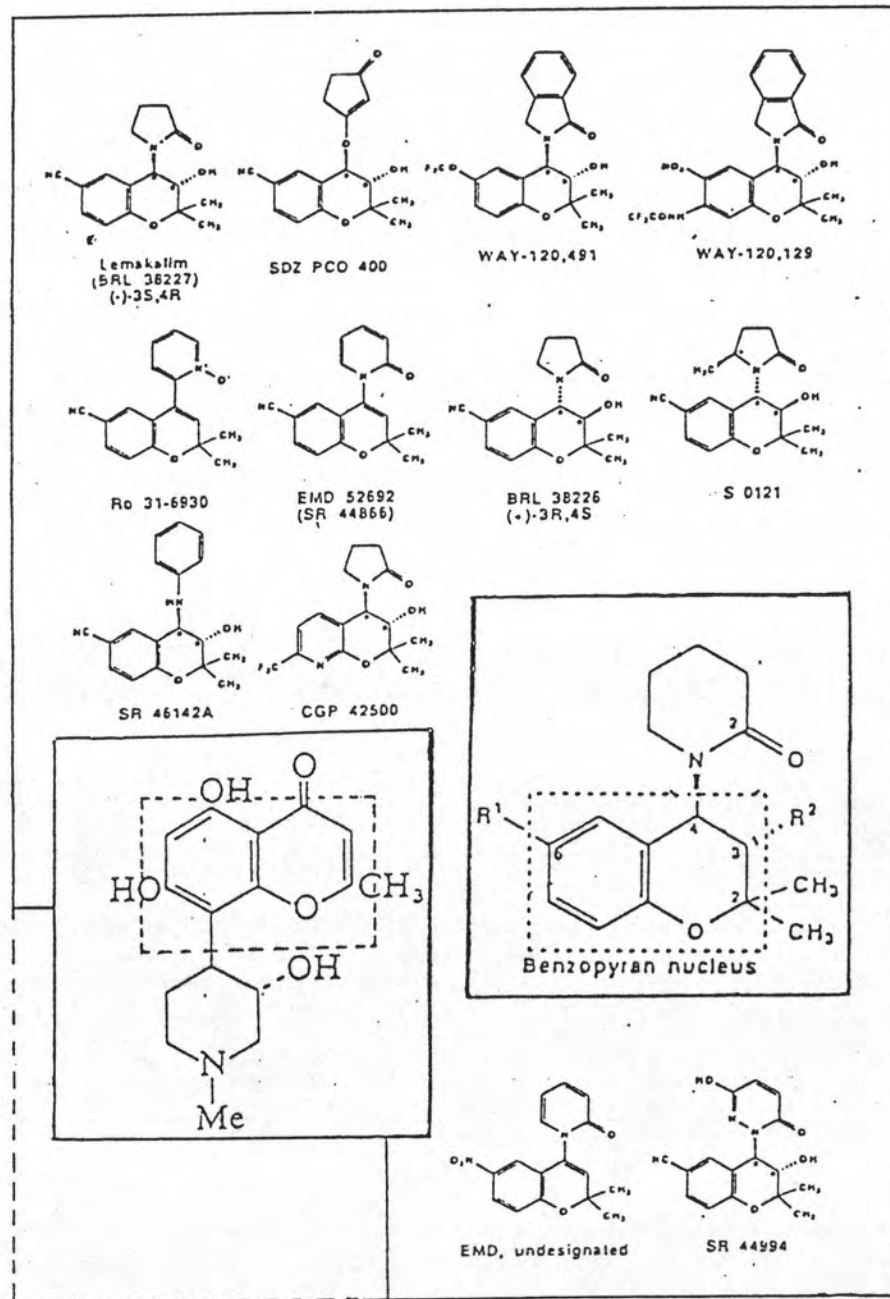
- การหาความเป็นพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร (Acute toxicity)

ใช้หนูถีบจักร 10 ตัว ศึกษาทั้งการให้ทางปาก และการฉีดเข้าช่องท้องได้ค่า LD_{50} ของ Rohitukine โดยวิธีฉีด I.P. และทางปาก เท่ากับ 195 และ 150 มก.ต่อกก. ตามลำดับ (Lakdawala และคณะ, 1988)

จากการศึกษาของ Lakdawala และคณะ (1988) นี้จะเห็นว่า Rohitukine มีทั้งฤทธิ์ต้านการอักเสบและมีศักยภาพในการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกันโดยการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ ไม่ได้เกิดจากการยับยั้ง เอ็นไซม์ Cyclooxygenase หรือไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิซึมของ Arachidonic acid แต่มีผลยับยั้งการอักเสบที่ผ่านทางปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน คล้ายการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม Steroid นอกจากนี้ยังแสดง Biphasic response ในการทดลองบางอย่างแสดงความคล้ายคลึงกับยาในกลุ่ม Secondary antiarthritic และจากฤทธิ์เพิ่มปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (DTH) แสดงว่าอาจมี antirheumatic activity

แนวเหตุผลและสมมติฐานในการศึกษา

นอกจากฤทธิ์บรรเทาอาการปวด ฤทธิ์ต้านการอักเสบ และปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน แล้ว ดูเหมือนว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาด้านอื่นยังไม่ได้ศึกษา เนื่องจากโครงสร้างหลักของ Rohitukine ประกอบด้วย Benzopyran nucleus ซึ่งเป็นโครงสร้างหนึ่งในเจ็ดกลุ่ม



รูปภาพที่ 4

แสดงการเปรียบเทียบสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ที่ได้จาก Dysoxylum binectariferum

Hook f. Bedd กับ cromakalim และ Benzopyran K⁺-channel openers ต่าง ๆ

(Edward และ Weston, 1990)

(ที่แยกโดยอาศัยลักษณะทางเภสัชวิทยา และ ลักษณะทางเคมีของสาร) ที่ทราบในขณะนี้ว่ามีคุณสมบัติในการเปิด K^+ channels ที่เยื่อบุเซลล์ (plasmalemma) ของกล้ามเนื้อเรียบ ลักษณะโครงสร้างของ benzopyran K^+ channel openers แสดงในรูปภาพที่ 4 และความแตกต่างในการแทนที่บน Benzopyran nucleus ของ Rohitukine เปรียบเทียบกับ Cromakalim ซึ่งเป็น K^+ channel opener สำคัญที่ใช้เปรียบเทียบ (standard K^+ channel opener) แสดงในตารางที่ 1 จากลักษณะที่เหมือนหรือแตกต่างในโครงสร้างกับ Standard K^+ channel opener ดังกล่าวยังไม่สามารถทำนายฤทธิ์ของอัลคาลอยด์ (R) ได้ในขณะนี้ เพราะข้อมูล SAR ที่สมบูรณ์ของ K^+ channel openers ยังไม่มี และการศึกษาโดยใช้ Ligand - binding ก็ยังไม่ได้ผล จึงยังไม่สามารถแสดง binding site ของสารได้ (Edward และ Weston, 1990)


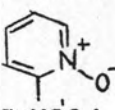
สารที่เป็น K^+ channel openers จะมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบได้ดี การศึกษาในสัตว์ทดลอง (in vivo) จะพบฤทธิ์ลดความดันเลือดและฤทธิ์ขยายหลอดเลือด การศึกษาฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูขาว (rat ileum) ของ Pinacidil (แม้ว่าไม่อยู่ในกลุ่ม benzopyran แต่เป็น K^+ channel opener ในกลุ่มของ Thiourea หรือ Guanidine) พบว่าสามารถคลายตัวของลำไส้ที่หดตัวจาก 20 mM. KCl และสามารถยับยั้งฤทธิ์ (antagoize) ได้ด้วย Tetraethylammonium (TEA) และ Glibenclamide (Davies, Mc Currie, และ Wood, 1990)

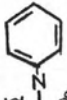
จากฤทธิ์ระงับปวดของ Rohitukine และความคล้ายคลึงของโครงสร้าง โมเลกุลกับยาบรรเทาปวดกลุ่ม Piperidine (เช่น pethidine) ทำให้เกิดความน่าสนใจขึ้นมาว่า Rohitukine ก็มีโครงสร้างหลักเหมือนกับสารที่ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบโดยการเปิด K^+ channels ด้วย ดังนั้น Rohitukine อาจจะมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของทางเดินอาหาร และบรรเทาอาการปวดที่เกิดจากการหดเกร็งตัวได้ด้วยในขณะเดียวกัน ประกอบกับการสันนิษฐานว่าอัลคาลอยด์นี้อาจเป็นสารสำคัญที่ออกฤทธิ์รักษาอาการท้องร่วงที่ใช้เป็นยาพื้นบ้าน การศึกษาต่อไปนี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อดูผลของ อัลคาลอยด์หลักจากต้นตาสลือทุ่ง ต่อการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหารที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ

การศึกษากฤทธิ์คลายการหดเกร็ง (antispasmodic) ของสาร มักศึกษาเปรียบเทียบกับฤทธิ์ของ Papaverine (Patnaik และ Dhawan, 1982, Van Den Broucke,

ตารางที่ 1

เปรียบเทียบการแทนที่บน Benzopyran nucleus ระหว่าง Rohitukine กับ Cromakalim (Edward และ Weston , 1990)

ตำแหน่ง	การแทนที่		หมายเหตุ
	Cromakalim	Rohitukine	
1). C ₂	-CH ₃ , -CH ₃	-CH ₃	- การแทนที่ด้วย dimethyl อาจป้องกันการทำลายโดยกระบวนการเมตาบอลิซึม
2). C ₃	-OH	-	
3). C ₄	cyclic amido substituent ที่มีหมู่ 2-oxo (ดูรูป)	=O	- (1)แทนที่ด้วย cyclic amido หรือ aliphatic amides จะมีฤทธิ์ลดความดันเลือด (B.P) ดี และหมู่ 2-oxo ก็มีความสำคัญในการลด B.P (2)ถ้าเป็น amine จะมีฤทธิ์ต้านทานซึมเศร้า โดยไม่มีฤทธิ์ลด B.P (3)ถ้า ring เป็น 6-membered ring อาจอยู่ในรูปไมอิมตัวก็ได้จะให้ฤทธิ์สูงสุด (4)สารอื่น ที่ไม่แทนที่ด้วย cyclic amido คือ (4.1) SDZ PCO 400 จะแทนที่ด้วย  มี activity เหมือน Cromakalim (4.2) Ro 31-6930 จะแทนที่ด้วย  activity กำลังอยู่ระหว่าง

ตำแหน่ง	การแทนที่		หมายเหตุ
	Cromakalim	Rohitukine	
4) C ₂ , C ₃	ไม่มี d/b	มี d/b	ประเมิน (4.3) SR 46142A จะแทนที่ด้วย  ข้อมูลอ้างว่าไม่ลด B.P. แต่มีฤทธิ์ด้านวิมเซร่าในสัตว์ทดลอง
5) C ₃ , C ₄	เป็น chiral-Carbon	-	
6) C ₅ , C ₇	-	-OH	-Cromakalim รูป trans จะให้ผลลดความดันเลือด ได้มากกว่า (trans enantiomer ของสารนี้คือ (-)-3S, 4R enantiomer BRL 38227 มีชื่อ เรียกว่า lemakalim) โดย potency จะมากกว่ารูป cis ประมาณ 100 เท่า ถ้าที่ C ₃ และ C ₄ เป็น double bond จะได้อนุพันธ์อีกกลุ่มหนึ่ง
7) C ₈	-CN	-	-สารอื่น เช่น WAY 120,129 จะมีการแทนที่เฉพาะที่ C ₇ ด้วย CF ₃ CONH-
8) C ₈	-	cyclic amido substituent	- แทนที่ตำแหน่งนี้ด้วย Electron withdrawing group จะให้ฤทธิ์สูง โดยที่ CF ₃ = CN > C ₂ H ₅

และ Lemli, 1982) ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบ ชนิดไม่เฉพาะเจาะจงต่อตัวกระดูก
(non-specific smooth muscle relaxant) (Needleman, Corr และ Johnson,
1985) ในการศึกษาครั้งนี้จึงทำการศึกษาเปรียบเทียบกับฤทธิ์ของ Papaverine ด้วย