

ฟ้าทะลายโจรไม่ขม (Nonbitter Andrographolide)

บทนำ

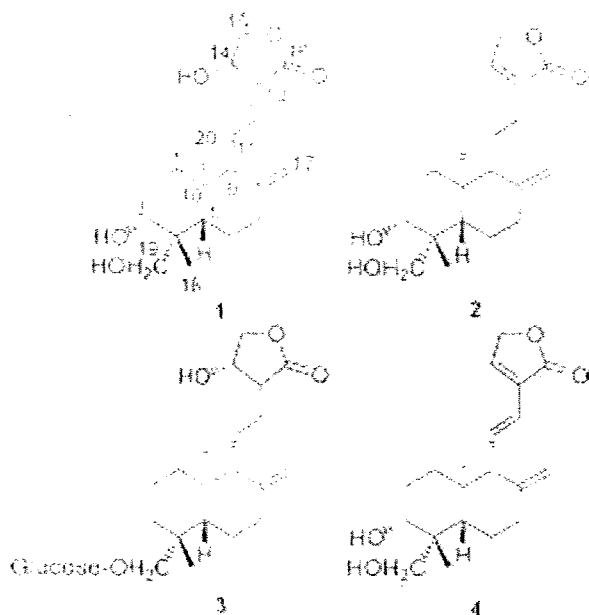
ในฟ้าทะลายโจรมีรสขมเชื่อว่ามาจากกลุ่ม diterpene lactones ซึ่งอาจอยู่ในรูปของ สาร
อิสระ andrographolide (1), deoxyandrographolide (2), 14-deoxy 11,12-
didehydroandrographolide (4), หรือไกลโคไซด์ neoandrographolide (3) andrographiside,
deoxyandrographiside และ andropanoside

องค์ประกอบในฟ้าทะลายโจร

จาก home page ของ andrographis พบสารดังต่อไปนี้

andrographolide ($C_{20}H_{30}O_5$, mp $230-239^{\circ}C$), 0.6; 14-deoxy-11-oxoandrographolide ($C_{20}H_{28}O_5$,
mp $98-100^{\circ}C$), 0.12; 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide ($C_{20}H_{30}O_4$, mp $203-204^{\circ}C$),
0.06; 14-deoxyandrographolide ($C_{20}H_{30}O_4$, mp $175^{\circ}C$), 0.02%; neoandrographolide[5]
($C_{26}H_{40}O_8$, mp $167-168^{\circ}C$), 0.005%. ($0.6+0.12+0.06+0.02+0.005\% = 0.85\%$)

ในใบจะมี andrographolide 1% ในใบของฟ้าทะลายโจรจากบังคลาเทศ พบว่ามี α , β -unsaturated
lactone, homoandrographolide ($C_{22}H_{32}O_9$, mp $115^{\circ}C$), andrographosterol ($C_{23}H_{38}O$, mp $135^{\circ}C$),
andrographane ($C_{40}H_{82}$, mp $67-68^{\circ}C$), andrographone ($C_{32}H_{64}O$, mp $85^{\circ}C$), a wax and two
esters containing hydroxy groups.



Structures of Andrographolide and Its Derivatives

สรรพคุณของฟ้าทะลายโจร

Andrographolide เป็นสารที่พบในปริมาณสูงสุด สรรพคุณของฟ้าทะลายโจรมีที่อ้างถึงมากมาย ได้แก่ ด้านเชื้อมาเลเรีย ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์แก้ไข้ ด้านอักเสบ Wenlong และ คณะ (1982) พบว่า 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide มี activity เป็น antipyretic สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับ andrographolide, neoandrographolide และ deoxyandrographolide แต่ไม่ได้เปรียบเทียบความแรงในการเป็น antiinflammatory

Amroyan E. (1999) พบว่า antiinflammatory ของ andrographolide ไม่ได้มี mechanism มาจากการต้าน biosynthesis ของ platelet activating factor (PAF) แต่ต้าน PAF-induced human blood platelet aggregation ในปี 1982 Wenlong ได้ เตรียม potassium 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide -3, 19 succinate พบว่าทำให้เลือดซึมผ่านเส้นเลือดฝอยได้น้อยลง ในสัตว์ทดลองที่ทำให้อักเสบด้วยสารต่างๆยกเว้น ที่ทำให้อักเสบด้วย cotton pettet-induce granuloma และต้านการอักเสบในหนูที่ถูกทำให้เท้าบวมด้วย ไข่ขาว แต่ไม่เกิดกับหนูที่ตัด adrenal gland ออก ดังนั้น activity ของน่าจะเกิดจากการกระตุ้นการหลั่ง ACTH โดย ต่อม pituitary gland

neoandrographolide มีฤทธิ์เป็น superoxide scavenging (Kamdern, 2002) Nanduri, S. (2004) ทดสอบหา functional group ของ andrographolide ที่มีผลเป็น cytotoxic เขาพบว่า lactone ring คือกลุ่ม อะตอมที่สำคัญ

ยังมีรายงานถึงฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรช่วยเพิ่มความรู้สึทางเพศ และยังเพิ่มสเปิร์มที่สมบูรณ์เมื่อศึกษาในมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตามก็มีบางรายงานที่ให้ผลแตกต่างกันคือการใช้ฟ้าทะลายโจรส่งผลให้การสร้างสเปิร์มลดลงในสัตว์ทดลอง ดังนั้นในการศึกษาครั้งนี้จึงได้นำสารแอนโดรกราโฟไลด์ มาศึกษาฤทธิ์ต่อพฤติกรรมทางเพศ ปริมาณสเปิร์ม การเคลื่อนที่ของสเปิร์ม และระดับของฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ในหนูไม่ซ์เพศผู้

ข้อเสียของ Andrographolide คือมีรสขม และละลายยาก และไม่คงตัว นันทนิต และคณะ (2004) พบว่า เมื่อเก็บฟ้าทะลายโจร ปริมาณ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide จะเพิ่มขึ้น ในขณะที่ neoandrographolide มีความไม่แน่นอนขึ้นๆลงๆ Lomlim L. (2003) พบว่า amorphous andrographolide สลายตัวอย่างรวดเร็วได้เป็น 14-deoxy 11,12-didehydrographolide เสียเป็นสารที่ต้องการทดสอบใหญ่ ในขณะที่ ผลึก andrographolide จะคงตัว Vijayavithal, M. พบว่า andrographolide เมื่อทำปฏิกิริยากับ organic bases ได้ 11, 13- diene แต่กับ enzyme trypsin และ protease จะให้ 12, 14-diene

การปรับเปลี่ยนสูตรโครงสร้าง

Wenlong (1982) potassium 14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide -3, 19 succinate ทำให้เลือดซึมผ่านเส้นเลือดฝอยได้น้อยลง ในสัตว์ทดลองที่ทำให้อักเสบด้วยสารต่างๆยกเว้น ที่ทำให้อักเสบด้วย cotton pellet-induce granuloma และห้ามการอักเสบในหนูที่ถูกทำให้เท้าบวมด้วย

ไข่ขาว แต่ไม่มีผลในหนูที่ตัด adrenal gland ออก ดังนั้น activity ของมันน่าจะเกิดจากการกระตุ้นการหลั่ง ACTH โดยต่อม pituitary gland

Vishiva P. (1962) สังเคราะห์ acetylate trihydrolactone ด้วย acetic anhydride โดยมี $ZnCl_2$ เป็น catalyst ได้ andrographolide triacetate (I) จุดหลอมเหลว $125-30^\circ$ ถ้าทำการ reduce ด้วย Al-Hg ใน ether ได้ deoxyandrographolide diacetate (II), m.p $121-2^\circ$.

Chang R. S. (1991) พบว่า dehydroandrographolide succinic acid monoester และ andrographolide ด้านเชื้อ HIV in vitro ไม่มีพิษต่อ H9 cell ที่ความเข้มข้น 50-200 (average, 108) micrograms/ml และด้าน HIV-1 (HIB) ที่ความเข้มข้น 1.6-3 micrograms/ml. และอีกสอง strain คือ HIV-1 และ HIV-2

Nanduri, S. (2004) พบว่า lactone ring, พันธะคู่ที่ 12, 13, กลุ่ม OH ที่ 14 มีความสำคัญในการออกฤทธิ์เป็น cytotoxic การปรับสูตรโครงสร้างของ andrographolide เป็น epoxide ที่ตำแหน่ง ($\Delta 8^{(17)}$) จะเพิ่มฤทธิ์ Cytotoxic จากการเตรียม ($\Delta 8^{(17)}$) epoxide และเติม N-Boc-glycinyll ที่ C14 และ C3 และ C19 เป็น acetyl group จะออกฤทธิ์ ดีกว่าที่ C3 และ C19 เป็น propionyl group ถ้า C14 เป็น conjugated ester จะออกฤทธิ์เป็น anticancer ได้ดีกว่า

Baocheng (2004) เตรียม andrographolide trimaleate mono-K salt and tri-K salt โดยการ esterifying andrographolide ด้วย maleic anhydride และใช้เป็น antipyretic anti-inflammatory agent and antiviral agent.

Tang, C. (2002) เตรียม sulfonylating andrographolide ด้วย concd. H_2SO_4 in anhyd. ethanol ที่อุณหภูมิ 24 ชั่วโมง ซึ่งเหมาะสำหรับการฉีด