



พืชที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

Chulalinet



3 0007 00009869 8

QK 898.A4

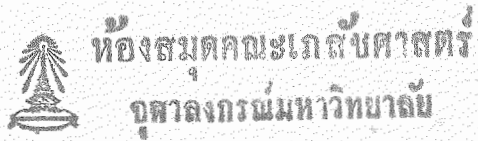
ด247พ

2526 ค.1

สุรัตนา อำนวยผล

b-12694721
I 12880140-1

พืชที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท ส่วนกลาง



สุรัตนา อำนวยผล

เลขที่ ๑๒๓๔
เลขที่ ๕๖๗๘
เลขที่ ๙๐๑๒
วันที่ ๑ เดือน ๑๒ ปี ๑๒

คำนำ

การนำสมุนไพรโดยเฉพาะพืชมาใช้เป็นยารักษาโรค มีมาตั้งแต่สมัยโบราณ ดังเช่นที่ปรากฏในบันทึกของชาวอียิปต์ Papyrus Ebers มีคำรับยาและการรักษาโรค บันทึกไว้ในราว 1550 ปีก่อนคริสตกาล การบันทึกบนแผ่นหนัง และบนผนังถ้ำ จากการศึกษาและถ่ายทอดความรู้ต่อ ๆ กันมานี้ จึงทำให้มนุษย์ได้คิดค้นตัวยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ทั้งที่ได้จากสมุนไพรหรือได้จากการเลียนแบบธรรมชาติ หรือสังเคราะห์ขึ้นโดยอาศัยวิธีทางเคมีหรือทางจุลชีววิทยา

"พืชที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง" นี้ มีที่ใช้นั้นในชีวิตประจำวัน เช่น การดื่มชา, กาแฟ, โกลี โกลี ซึ่งมีคาเฟอีน ออกฤทธิ์กระตุ้นสมอง ทำให้สมองแจ่มใส ทำงานได้ดีขึ้น การดื่มบ่อย ๆ จะทำให้ติดเป็นนิสัย (habituation) สารอีกกลุ่มหนึ่งที่นิยมใช้กันมากในหมู่วัยรุ่น หรือผู้ที่อยากลอง คือพืชและสารจากพืชที่ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน (hallucinogen) ได้แก่ สารพวก indole และ tryptamine พบอยู่ในเห็ด เช่น เห็ดตระกูล *Psilocybe* พบในรา เช่น Ergot of rye และใน Morning glory สารพวก mescaline จากตะบองเพชรตระกูล *Lophophora*, Δ^9 -THC จากกัญชา เป็นต้น พืชเหล่านี้บางอย่างเป็นพิษ บางอย่างทำให้ติดเป็นนิสัย หรือทำให้เสพติด (narcotic) ได้ พืชที่มีประโยชน์ทางยาอีก 2 กลุ่มคือ ระย่อม ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง, สงบประสาท และฝิ่น ซึ่งมีอัลกาลอยด์ที่ไ้บรรเทาอาการปวดได้ดี แต่มีข้อเสียที่ทำให้เกิดการเสพติดรุนแรงมาก

จากที่กล่าวมานี้จะ เห็นได้ว่าพืชหรือสารที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง มีทั้งคุณและโทษ จุดประสงค์ของหนังสือนี้ เพื่อให้ผู้นำมาใช้ไม่ว่าเพื่อการรักษาโรคหรือเพื่อการทดลองยา หรือเพื่อต้องการฤทธิ์บางอย่างของพืชหรือสารนั้น ๆ ต่ออารมณ์และจิตใจ รู้จักลักษณะของพืชและฤทธิ์ของสารในพืชเหล่านี้ดีขึ้น รู้ว่าสารใดใช้ประโยชน์ได้อย่างปลอดภัย หรือมีข้อควรระวังอย่างไร รู้จักอาการที่จะเกิดขึ้นจากสารนั้น รวมทั้งอาการพิษ และวิธีแก้ไข ส่วนสารใดไม่ควรใช้เลย เช่น จะทำให้เสพติดหรือมีพิษมาก ควรหลีกเลี่ยงและแนะนำผู้ที่อยู่รอบข้างให้หลีกเลี่ยงด้วย

สุรัตนา อำนวยผล

กรกฎาคม 2526

สารบัญ

บทนำ	ก
บทที่ 1 พืชที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง	1
พืชที่มีอนุพันธ์ของ xanthine	1
โกฐฐ์กะกั้งและพืชที่ให้อัลกาลอยด์กลุ่มเดียวกัน	21
พืชที่ให้ picrotoxin	29
พืชที่ให้อัลกาลอยด์ cocaine	31
บทที่ 2 พืชที่ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันหรือประสาทหลอน	44
พืชที่มีสารพวกindoles และอนุพันธ์ของ tryptamine	50
พืชที่มีอนุพันธ์ของ lysergic acid	58
พืชที่มีสารพวก mescaline	79
พืชที่มีอนุพันธ์ของ isoxazole alkaloid	83
พืชที่มีสารพวก cannabinol	85
บทที่ 3 พืชที่มีฤทธิ์สงบประสาท	93
บทที่ 4 พืชที่มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด	115
ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์เสพติด	116
ยาแก้ปวดที่ไม่มีฤทธิ์เสพติด	138
บรรณานุกรม	142
ครุฑยี่	145

บทนำ

ระบบประสาท (Nervous system) ของมนุษย์ ประกอบด้วย สมอง, ไช้สันหลัง, เส้นประสาท, เซลประสาท และปมประสาท (ganglia) หน้าที่หลักของ เนื้อเยื่อเหล่านี้จะรับสิ่งเร้า (stimuli) ส่งผ่านข้อมูลของสิ่งเร้าไปยังศูนย์ประสาท (nerve centers) ต่าง ๆ และให้การตอบรับ (response) ที่เหมาะสมต่อสิ่งเร้านั้น ๆ

ระบบประสาทของร่างกายแบ่งออกเป็น ระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system หรือ CNS) และระบบประสาทส่วนปลาย (Peripheral nervous system หรือ PNS)

ระบบประสาทส่วนกลาง ประกอบด้วยสมองและไขสันหลัง ซึ่งมีหน้าที่รวบรวมสิ่งเร้าจากภายในและภายนอกร่างกาย ส่วนระบบประสาทส่วนปลาย ประกอบด้วย เนื้อเยื่อประสาท (nerve tissues) อื่น ๆ นอกจากสมองและไขสันหลัง มีหน้าที่เชื่อมโยงอวัยวะทุกส่วนของร่างกายกับระบบประสาทส่วนกลาง รับสิ่งเร้า และกระตุ้นให้เกิดการตอบรับ หลังจากทีระบบประสาทส่วนกลางเป็นผู้แจกแจงและแปลสิ่งเร้านั้น ๆ แล้ว ระบบประสาทส่วนปลายนี้ จึงมีทั้ง เซลล์ประสาทรับสิ่งเร้า (sensory หรือ afferent neurons) และ เซลล์ประสาทที่แสดงการตอบรับ (motor หรือ efferent neurons)

ระบบประสาทส่วนปลายยังแบ่งออกเป็น ประสาทโซมาติก (somatic nerve) และ ประสาทอัตโนมัติ (autonomic nerve) ประสาทโซมาติก จะมีเส้นประสาทไปสู่กล้ามเนื้อลาย (skeletal muscles) การทำงานอยู่ภายใต้การควบคุมของจิตใจ แต่ประสาทอัตโนมัติ มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของ เนื้อเยื่อภายในที่เกี่ยวข้องกับการดำรงชีวิต มีเส้นประสาทไปสู่หัวใจ, กล้ามเนื้อเรียบในบริเวณหน้าอก, ลำตัว และต่อมต่าง ๆ ของร่างกาย การทำงานของอวัยวะเหล่านี้ขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อการควบคุมของจิตใจ

ระบบประสาทอัตโนมัติแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน คือ ระบบประสาทซิมพาเทติก หรือ

อะดรีเนอร์จิก (Sympathetic หรือ Adrenergic nervous system) และระบบประสาท-
พาราซิมพาเดติกหรือโคลิเนอร์จิก (Parasympathetic หรือ Cholinergic nervous system)
ระบบประสาททั้งสองนี้มีสารสื่อประสาทเป็นอะดรีนาลีน (adrenaline) และอะเซทิลโคลีน
(acetylcholine) ตามลำดับ

การทำงานของระบบประสาทส่วนกลางถูกเปลี่ยนแปลงได้ด้วยสาร เคมีและยาบางชนิด
ตัวอย่างเช่น เฮโรอีน (heroin) และอัลกาลอยด์อื่นที่ได้จากฝิ่น, โคเคน (cocaine), กัญชา
(cannabis), คาเฟอีน (caffeine) และสารที่ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน เช่น
psilocybin, mescaline, LSD เป็นต้น สารเคมีและยาไม่ออกฤทธิ์ต่อร่างกายเพียงแต่ใจ
แต่ทั้งนี้ แต่ออกฤทธิ์ได้พร้อม ๆ กันหลายแห่ง มีฤทธิ์มากน้อยต่างกัน ในสมองก็เช่นเดียวกัน
พบว่ามีความเข้มข้นของสารในแต่ละส่วนของสมองไม่เท่ากัน

สารที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางบางกลุ่ม ทำให้เกิดประโยชน์ ใช้ในการ
รักษาโรคได้ แต่บางกลุ่มก็ทำให้เกิดโทษหรือเป็นพิษได้ ตัวอย่างเช่น อัลกาลอยด์ที่ได้จาก
รากชะง่อม ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง และใช้เป็นยาสงบประสาท (tranquilizer) ได้ด้วย
แต่ต้องใช้อย่างระมัดระวัง และไม่านจนเกินไป ส่วนยาแก้ปวดที่ได้จากอัลกาลอยด์ของฝิ่น เช่น
มอร์ฟีน (morphine) มีฤทธิ์ระงับปวดได้ดี แต่ในขณะที่เดียวกัน ก็ทำให้เกิดการเสพติดอย่างรุนแรง
เป็นอันตรายต่อสุขภาพ และก่อให้เกิดปัญหาของสังคมที่สำคัญซึ่งปัญหาหนึ่งของโลก

ที่จะกล่าวอย่างละเอียดในหนังสือเล่มนี้ เป็นเรื่อง พิษที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท-
ส่วนกลาง ซึ่งเป็นเนื้อหาส่วนหนึ่งของวิชาเภสัช เวท ในแนวทางการศึกษาตามกลุ่มของฤทธิ์ทาง
เภสัชวิทยา หรือประโยชน์ในการรักษาโรค (Pharmacological หรือ Therapeutic)
และเป็น 1 ใน 5 ของแนวทางการศึกษาวิชาเภสัช เวท ซึ่งมีดังนี้

1. ลำดับตัวอักษร (Alphabetical) ของหัวข้อเรื่อง
2. พจนานุกรมวิธาน (Taxonomy)
3. ส่วนของพืชที่นำมาใช้ (Morphological)
4. สารประกอบทางเคมี (Chemical) ที่พบอยู่ในสมุนไพรต่าง ๆ

๕. กลุ่มของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ในการรักษาโรค (Pharmacological หรือ Therapeutic)

การศึกษาริชาเภสัชเวท จำเป็นต้องนำความรู้ทางพฤกษศาสตร์, ทางเคมี และ ทางเภสัชวิทยามาใช้ประกอบกัน จึงจะได้รับผลดี ถ้าสนใจเพียงแนวใดแนวหนึ่งเท่านั้น จะทำให้การศึกษาไม่สมบูรณ์



ห้องสมุดคณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

พืชที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง

พืชในกลุ่มนี้โดยทั่วไปนิยมใช้ เป็น เครื่องดื่มกระตุ้นการทำงานของสมอง ตัวอย่างที่
เห็นได้ชัดคือ ชา กาแฟ ซึ่งพบว่า มีฤทธิ์กระตุ้นประสาท และมีความ เป็นพิษน้อยมาก จึงนิยมดื่มกัน
ในปัจจุบัน แต่พืชที่มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทนี้ บางชนิดอาจ เป็นพิษคือ มีการกระตุ้นระบบประสาทส่วน
กลางมากเกินไปจนทำให้เกิดอาการชักและอาจ เป็นอันตรายถึงตายได้ เช่น ฤทธิ์ของอัลกาลอยด์
strychnine ซึ่งพบอยู่ในเมล็ดแสลงใจ หรือโกญจตุรกระบือ (Strychnos nux-vomica Linn.
วงศ์ Strychnaceae) ปัจจุบันไม่นิยมนำมาใช้ เป็นยาอีกต่อไป เนื่องจากขนาดที่มีฤทธิ์ เป็นยา
และขนาดที่เป็นพิษใกล้เคียงกัน จึงมักใช้ เป็นยา เมื่อพิษ เยื่อสลับ มากกว่า

พืชที่จะกล่าวถึงเป็นกลุ่มแรก คือ

พืชในกลุ่มอนุพันธ์ของ xanthine

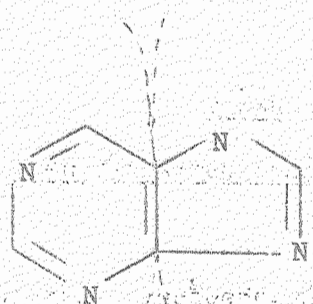
สารในกลุ่มนี้อาจ เรียกเป็นอนุพันธ์ของ purine ก็ได้ โครงสร้างของ purine
ประกอบด้วย pyrimidine ring เชื่อมกับ imidazole ring ตามธรรมชาติ จะไม่ค่อยพบใน
รูปของ purine แต่มีอยู่ในรูปของ xanthine โดยเฉพาะ xanthine ที่มีกลุ่ม methyl
อยู่ที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของโมเลกุล ตัวอย่างเช่น

caffeine เป็น 1, 3, 7 - trimethyl xanthine

theophylline เป็น 1, 3 - dimethylxanthine

theobromine เป็น 3, 7 - dimethylxanthine

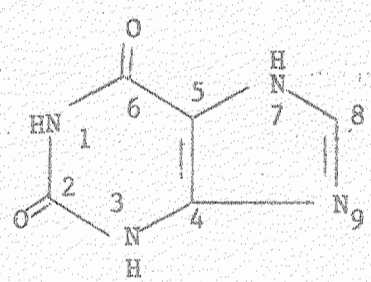
เป็นต้น



Pyrimidine

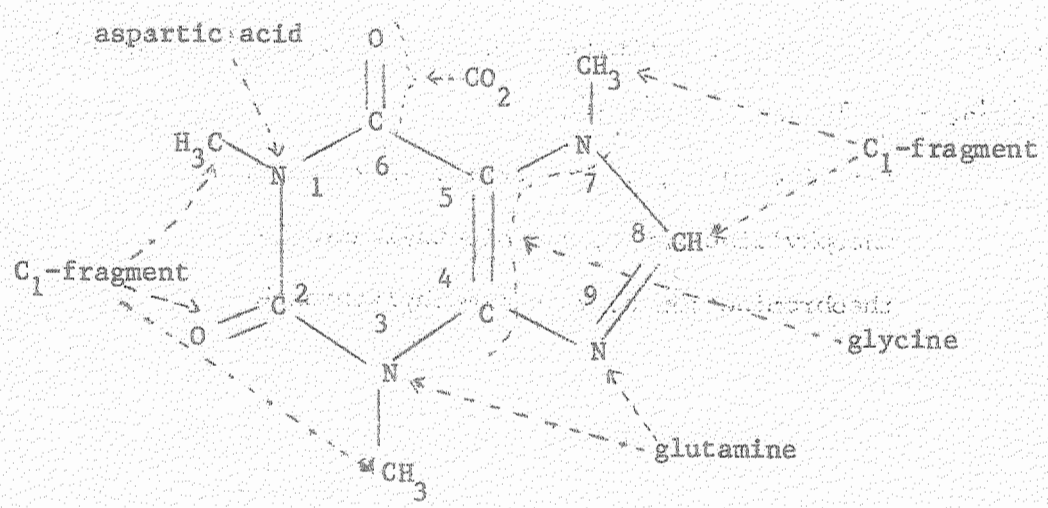
Imidazole

Purine



Xanthine

(2,6-dioxypurine)



CAFFEINE

จากการศึกษาทางชีวสังเคราะห์ของ caffeine ได้ทราบที่มาของอะตอมคาร์บอน และไนโตรเจนแต่ละอะตอมดังต่อไปนี้

ไนโตรเจนที่ตำแหน่ง 1 ได้มาจาก aspartic acid ส่วนไนโตรเจนที่ตำแหน่งที่ 3 และ 9 ได้มาจาก glutamine ไนโตรเจนที่ตำแหน่งที่ 7 คาร์บอนตำแหน่งที่ 4, 5 ได้มาจาก glycine คาร์บอนของกลุ่ม methyl ที่จับอยู่กับไนโตรเจนที่ตำแหน่ง 1, 3, 7 และ คาร์บอนที่ตำแหน่งที่ 2, 8 ได้มาจาก formate หรือจากส่วนที่มีคาร์บอนเพียง 1 อะตอม (1-carbon fragment) ของ serine, glycine, formaldehyde และ methanol ซึ่ง สารเหล่านี้รวมทั้ง methionine ก็เป็นสารตั้งต้นของ N-methyl ของ caffeine ด้วย ส่วนคาร์บอนตำแหน่งที่ 6 ได้มาจาก carbon dioxide

ส่วน theobromine และ theophylline จะมีชีวสังเคราะห์ที่ใกล้เคียงกับ caffeine เช่นกัน

คุณสมบัติของอัลกาลอยด์กลุ่ม xanthine

Caffeine U.S.P. หรือ 1, 3, 7 - Trimethylxanthine มีสูตรโมเลกุล เป็น $C_8H_{10}O_2N_2$ เป็นผลึกรูปเข็มสีขาว ค่อนข้างวาว มีรสขม จะเกิดได้ที่อุณหภูมิ 173-180° เซลเซียส การละลาย caffeine 1 กรัม ละลายได้ในน้ำ 46 มิลลิลิตร และในแอลกอฮอล์ 66 มิลลิลิตรที่อุณหภูมิ 25° เซลเซียส caffeine อาจอยู่ในรูปที่ไม่มีน้ำอยู่ในโมเลกุล (anhydrous) หรือมีน้ำอยู่ด้วย 1 โมเลกุล (monohydrate) โดยทั่วไปมักเตรียมเป็น เกลือของกรดต่าง ๆ เช่น caffeine citrate, caffeine hydrochloride, caffeine salicylate เพื่อช่วยให้ละลายในน้ำได้ดีขึ้น

ในทางอุตสาหกรรมสกัดได้จากใบชา, ผงชา หรือ เมล็ดกาแฟที่คั่วแล้ว

ยาเตรียมที่ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ นิยมทำในรูปของ caffeine ร่วมกับ sodium

benzoate

- ประโยชน์ เป็นสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง
- ขนาดที่ใช้ caffeine 200 มิลลิกรัม,
caffeine citrate 300 มิลลิกรัม
Caffeine and Sodium Benzoate ผิดเข้าใต้ผิวหนัง ในขนาด 500 มิลลิกรัม
- ยาเตรียม Cafergot^(R) ประกอบด้วย caffeine และ ergotamine ใช้รักษาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรน (migraine)

Theophylline U.S.P. หรือ 1, 3-Dimethylxanthine มีสูตรโมเลกุล

เป็น $C_7H_8N_4O_2 \cdot H_2O$ เป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น รสขม เป็น isomer กับ theobromine
ระเหิดได้ที่อุณหภูมิ 269-274° เซลเซียส สังกะเสาะที่ไต่จาก caffeine การละลาย:
theophylline 1 กรัมละลายได้ในน้ำ 120 มิลลิลิตร และในแอลกอฮอล์ 80 มิลลิลิตรที่ 25°
เซลเซียส สามารถทำให้ theophylline ละลายได้ดีขึ้น โดยการนำมารวมตัวกับสารประกอบ
ที่เป็นต่าง ตัวอย่างเช่น aminophylline หรือ theophylline ethylenediamine,
theophylline olamine, theophylline sodium glycinate, oxtriphylline หรือ
choline theophyllinate ซึ่งพบว่านำมาใช้เป็นยาอยู่เสมอ

ประโยชน์ มีฤทธิ์คลายอาการเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle relaxant)
และมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ (diuretic) ได้ดี

ขนาดที่ใช้ theophylline ใช้รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง
aminophylline ใช้รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ใช้ฉีด
เข้าเส้นเลือดดำครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 1-3 ครั้ง ใช้เหน็บทวารหนัก
ครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง
theophylline olamine ใช้เหน็บทวารหนักครั้งละ 250 มิลลิกรัม-1 กรัม
วันละ 1-2 ครั้ง
theophylline sodium glycinate ใช้รับประทานครั้งละ 300 มิลลิกรัม
ทุก 4-6 ชั่วโมง

oxtriphylline ใ้รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง

aminophylline และ oxtriphylline มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ใ้เป็นยาขยายหลอดลม ขยายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงปอด ใ้แก้อาการหอบหืด และลดความดันในหลอดเลือดดำ ใ้ในกรณี หัวใจไม่ทำงาน (heart failure)

ยาเตรียม Tedral[®], Bristasma[®], Bronkotabs[®] ประกอบด้วย theophylline เป็น ตัวยาสำคัญ

Fleet theophylline[®] มี theophylline olamine เป็นตัวยาสำคัญ

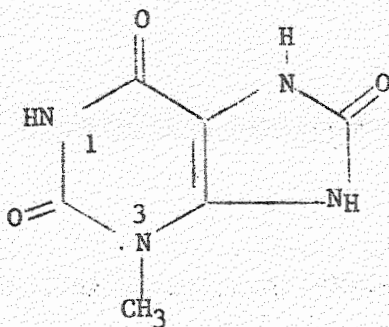
Amodrin[®], Asmac[®], Coritrat[®] ประกอบด้วย aminophylline เป็นตัวยาสำคัญ

Brondecon[®], Choledyl[®] มี oxtriphylline เป็นตัวยาสำคัญ

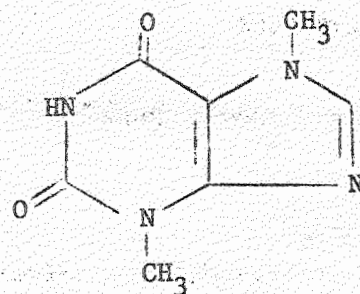
Theobromine B.P.C. หรือ 3, 7-Dimethylxanthine มีสูตรโมเลกุล

เป็น $C_7H_8N_4O_2$ เช่นเดียวกับ theophylline เป็นผลึกสีขาว มีรสขม ละลายได้ดีที่อุณหภูมิ 290° เซลเซียส การละลาย theobromine ละลายได้น้อยในน้ำเย็นและแอลกอฮอล์ แต่ละลาย ได้ดีขึ้นเมื่อผสมกับเกลือพวก calcium salicylate, sodium acetate และ sodium salicylate เมื่ออยู่ในรูปสารละลาย จะมีฤทธิ์เป็นด่าง

อัลกาลอยด์นี้เตรียมได้จากการสกัดเมล็ดแห้งของโกโก้ หรือ *Theobroma cacao* Linn. วงศ์ Sterculiaceae หรือได้จากการสังเคราะห์ โดยมี 3-methyluric acid เป็นสารตั้งต้น



3-methyluric acid



theobromine

ประโยชน์ ใช้เป็นยาขับปัสสาวะ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว แต่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางเพียงเล็กน้อย จึงนิยมใช้อัลกาลอยด์ชนิดนี้มากกว่า caffeine ในการรักษาอาการบวมเนื่องจากความผิดปกติของหัวใจ (cardiac edema) และในรายที่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจตีบตัน (angina pectoris)

ขนาดที่ใช้ 500 มิลลิกรัม

ยาเตรียม Diuretin[®] ประกอบด้วย theobromine sodium salicylate
 Theocalcin[®] ประกอบด้วย theobromine calcium salicylate
 Athemol[®] ประกอบด้วย theobromine magnesium oleate เป็นตัวยาสำคัญในตำรับ

การทดสอบทางเคมี

อัลกาลอยด์กลุ่มนี้ เมื่อทดสอบกับ alkaloidal reagent ทั่ว ๆ ไป เช่น Dragendorff's, Marme's และ Mayer's reagent พบว่าจะไม่ทำให้เกิดตะกอนสีส้ม, ตะกอนสีขาว และตะกอนสีนวล ตามลำดับ

Murexide หรือ Amalic acid test

เป็นการทดสอบ xanthine nucleus ทำได้โดยนำอัลกาลอยด์ 10 มิลลิกรัม ละลายในกรดเกลือเข้มข้น 1 มิลลิลิตรเติม potassium chlorate 100 มิลลิกรัมนำไปตั้งบนที่หย็้ออังไอน้ำจนสารละลายแห้ง ทิ้งให้เย็น นำมาอังไอน้ำของแอมโมเนีย จะมีสีม่วงเกิดขึ้น เมื่อเติมค่าง สีม่วงจะหายไป อัลกาลอยด์ทั้งสามจะให้ผลกับการทดสอบนี้ นอกจากนี้ สารละลายของอัลกาลอยด์ทั้งสาม เมื่อเติมสารละลาย tannic acid จะทำให้เกิดตะกอน ซึ่งจะละลายเมื่อเติมสารละลาย tannic acid มากเกินพอ

เมื่อทดสอบปฏิกิริยาข้างต้นได้แล้ว จึงนำมาทดสอบอัลกาลอยด์แต่ละชนิดต่อไป

Caffeine

1. สารละลายอิมตัวของ caffeine นำมาทำปฏิกิริยากับสารละลาย iodinated potassium iodide จะได้สารละลายใส เมื่อเติมกรดเกลือเจือจาง 2-3

- หอยค จะเกิดตะกอนสีน้ำตาล ซึ่งจะละลาย เมื่อเติมด่างจน เป็นกลางหรือ เป็นด่าง เล็กน้อย (theobromine ก็ให้ผลนี้ด้วย)
2. สารละลาย caffeine ความเข้มข้น 1:100 5 มิลลิลิตร และสารละลาย mercuric sulfate 1 มิลลิลิตร ต้มจนเดือดแล้วเติมสารละลายด่างทับทิม (potassium permanganate) 1 มิลลิลิตร จะเกิดตะกอนสีขาว
 3. ทดสอบอนุมูลกรตของ caffeine โดยทั่วไปเป็น citrate, hydrochloride
 4. การทำ microcrystal test
 - 4.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย 1% gold chloride ได้ผลึกรูปเข็มออกเป็นกระจุก ใช้ ความเข้มข้นอย่างน้อย 1:1,500
 - 4.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย mercuric chloride ได้ผลึกรูปเข็มยาว ถ้ามีความเข้มข้นสูงจะออกเป็นกระจุก ใช้ความเข้มข้นอย่างน้อย 1:1,500
 - 4.3 ทำปฏิกิริยากับ Kraut's reagent ได้ผลึกรูปเข็มออกเป็นกระจุก ในสัดส่วน 1:50

Theobromine

1. Theobromine 20 มิลลิกรัม ละลายในน้ำแอมโมเนียเจือจาง 2 มิลลิลิตร อุ่นสักครู่ ทิ้งให้เย็น เติมสารละลาย silver nitrate จะได้สารละลายใส เมื่อนำไปต้ม จะเกิดตะกอนสีขาว
2. Theobromine 50 มิลลิกรัม ละลายในกรดเกลือเจือจาง 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย น้ำโบรมีน (bromine water) 0.1 มิลลิลิตร อุ่น เมื่อเย็น เติมสารละลาย ferrous sulfate 0.1 มิลลิลิตร ทำให้เป็นด่าง โดยเติมน้ำแอมโมเนียเจือจาง จะเกิดสีน้ำเงิน

3. theobromine 50 มิลลิกรัม ละลายในน้ำ 3 มิลลิลิตร เติมน้ำละลาย sodium hydroxide (1:10) 6 มิลลิลิตร และสารละลาย silver nitrate (1:10) 1 มิลลิลิตร นำไปอุ่นที่อุณหภูมิ 60° เซลเซียส ทิ้งให้เย็น จะเกิดสารชั้นเหนียวสีน้ำตาล ที่ไม่สามารถเทออกจากหลอดได้ ส่วน caffeine และ theophylline เกิดปฏิกิริยานี้เช่นกัน แต่สารไม่ชั้นเหนียวเท่า สามารถเทออกจากหลอดได้
4. ทดสอบอนุมูลกรดของ theobromine โดยทั่วไปเป็น sodium salicylate
5. ทำ microcrystal test
 - 5.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย gold bromide ได้ผลึกรูปเข็มลักษณะคล้าย เส้นผม ไม่คงตัว ใช้ความเข้มข้นอย่างน้อย 1:3,000
 - 5.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย platinumic iodide ได้ผลึกรูปแท่งสั้น ๆ หรือ เป็นแผ่นแบนขนาดเล็ก ใช้ความเข้มข้นอย่างน้อย 1:1,000

Theophylline

1. theophylline 200 มิลลิกรัม ละลายในสารละลาย 1 N potassium hydroxide 5 มิลลิลิตร หรือ 6 N น้ำแอมโมเนีย 5 มิลลิลิตร จะได้สารละลายใส (ต่างจากปฏิกิริยาที่เกิดกับ caffeine และ theobromine)
2. ทำ microcrystal test
 - 2.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย gold bromide ได้ผลึกรูปเข็มที่ไม่คงตัว ใช้ความเข้มข้นอย่างน้อย 1:400
 - 2.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย mercuric chloride จะได้ผลึกรูปเข็มใหญ่ ใช้ความเข้มข้นอย่างน้อย 1:400

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Caffeine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางได้มากกว่า theophylline ส่วน theobromine เกือบไม่มีฤทธิ์เลย caffeine ในขนาด 50 - 200 มิลลิกรัม จะกระตุ้นสมอง ทำให้ความคิดปลอดโปร่ง ไม่ง่วงนอน ทายอ่อนเพลีย ถ้าได้รับขนาดสูงขึ้น ประมาณ

200-500 มิลลิกรัม จะทำให้นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ตัวสั่น ใจสั่น ตื่นเต้นง่าย และมีอาการคล้ายคนเป็นโรคประสาท

ประโยชน์ทางยา มักใช้ caffeine ร่วมกับ aspirin เพื่อระงับอาการปวดศีรษะ หรือใช้ร่วมกับ ergotamine เพื่อระงับอาการปวดแบบไมเกรน ทำให้เส้นเลือดที่สมองขยายตัว ทำให้หายปวดศีรษะได้ ในกรณีที่ประสาทส่วนกลางถูกกดเพียงเล็กน้อย เนื่องจากร่างกายอ่อนเพลีย หรือได้รับแอลกอฮอล์ หรือได้รับยาสงบประสาท หรือยานอนหลับ อาจให้ caffeine โดยคัมภาแฟสก์ 1 ถ้วย (มีปริมาณ caffeine ประมาณ 100-150 มิลลิกรัม) ก็จะช่วยกระตุ้นสมองได้ดี แต่ถ้าการกดประสาทส่วนกลางนั้นเกิดจากอาการ หรือ เกิดจากการได้รับยานอนหลับจำพวก barbiturate เกินขนาด ให้ caffeine จะไม่ได้ผล บางครั้งใช้ caffeine ร่วมกับ aminophylline รักษาอาการปวดศีรษะ เนื่องจากความดันโลหิตสูง

theophylline ใช้เป็นยาขับปัสสาวะ กระตุ้นการทำงานของหัวใจ และใช้ในรายที่มีอาการบวมเนื่องจากการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ (congestive heart failure) ทั้ง theophylline และ theobromine ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ใช้รักษาโรคหอบหืดได้ผลดี

ตารางแสดงพืชที่มีอัลกาลอยด์กลุ่ม xanthine

พืช	อัลกาลอยด์	ชื่ออื่น
<u>วงศ์ Aquifoliaceae</u>		
<i>Ilex amara</i> Bonpl. ex Miers.,	caffeine	-
<i>I. cassine</i> Walt.,	caffeine	-
<i>I. conocarpa</i> Reiss.,	caffeine	-
<i>I. paraguayensis</i> St. Hil.	2% caffeine	Paraguay Tea
<i>I. pseudobuxus</i> Reiss.	caffeine	-
<u>วงศ์ Melastomataceae</u>		
<i>Miconia willdenowii</i> Klotzch ex Naud.	0.2% caffeine	-

ตารางแสดงพืชที่มีอัลกาลอยด์กลุ่ม xanthine (ต่อ)

พืช	อัลกาลอยด์	ชื่ออื่น
<u>วงศ์ Rubiaceae</u>		
<i>Coffea arabica</i> Linn.	1.2% caffeine	Arabian coffee
<i>C. excelsa</i> Cheval.,	caffeine	-
<i>C. liberica</i> Hiern.,	caffeine	-
<i>C. macclaudii</i> Cheval.,	caffeine	-
<i>C. robusta</i> L. Linden,	caffeine	-
<i>C. stenophylla</i> G. Don.	caffeine	-
<u>วงศ์ Sapindaceae</u>		
<i>Paullinia cupana</i> Kunth.	2.5-5% caffeine	Guarana
<i>P. yoco</i> R.E. Schutt. & Killip.	2.8% caffeine	-
<u>วงศ์ Sterculiaceae</u>		
<i>Cola nitida</i> (Vent.) Schott. et Endl.	2.5% caffeine	Cola, Kola
<i>Theobroma cacao</i> Linn.	3% theobromine caffeine เล็กน้อย	Cocoa
<u>วงศ์ Theaceae</u>		
<i>Camellia sinensis</i> O. Kuntze	1-4% caffeine theophylline เล็กน้อย	Tea
<i>C. kissi</i> Wall.	caffeine, theophylline	-

พืชที่มีอัลคาลอยด์กลุ่ม xanthine นี้ จะได้กล่าวโดยละเอียดเป็นต้น ๆ ไป ดังนี้

Maté

ชื่ออื่น Paraguay Tea, Yerba Maté

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Ilex paraguariensis* St. Hil. หรือ *I. paraguensis* St. Hil

และพืชในตระกูล *Ilex* ต้นอื่น ๆ

วงศ์ Aquifoliaceae

ส่วนที่ใช้ ใบแห้ง

ถิ่นกำเนิด อาร์เจนตินา, ปารากวัย, บราซิล

ลักษณะพืช เป็นไม้ยืนต้นขนาดเล็กหรือไม้พุ่ม ใบมีรูปร่างคล้ายรูปไข่หรือคล้ายใบทอก ยาว 5-15 เซนติเมตร สีเขียวเข้มหรือเขียวอมเหลือง ขอบใบเป็นคลื่นหักเล็กน้อย ก้านใบสั้น มีกลิ่นเฉพาะตัว รสขม

การเก็บ ตัดกิ่งขณะที่ผลสุก นำไปย่างไฟสักครู่จนใบกรอบแล้วแยกใบนำมาผึ่งไฟอ่อน ๆ ประมาณ 24-36 ชั่วโมง จนแห้ง แล้วมดเป็นผงหยาบ ๆ

สารประกอบทางเคมี caffeine 0.2-2 เปอร์เซ็นต์, Chlorogenic acid หรือ caffeotannic acid 10-16 เปอร์เซ็นต์, น้ำมันหอมระเหยปริมาณเล็กน้อย ไวตามินและแทนนิน (tannin)

ประโยชน์ ในขนาดสูง ๆ ใช้เป็นยาระบายและยาถ่าย นอกจากนี้ยังใช้เป็นยาขับเหงื่อ (diaphoretic) และขับปัสสาวะ ในอเมริกาใต้ใช้ชงน้ำดื่ม เช่นเดียวกับการชงน้ำชา พบว่ามีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง

กาแฟ, Coffee B.P. 1963, B.P.C. 1954

ชื่ออื่น Coffee Bean, Coffee Seed

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Coffea arabica* Linn. หรือ Arabian Coffee, *Coffea liberica*

Hiern, *C. robusta* L. Linden, *C. canephora* Pierre และ

พืชในตระกูล *Coffea* ต้นอื่น ๆ

วงศ์ Rubiaceae

- ส่วนที่ใช้** เมล็ดที่คั่วจนได้สีน้ำตาล เข้มและมีกลิ่นหอมแล้ว
- ถิ่นกำเนิด** เอเชีย, อัฟริกาตะวันออก นำมาปลูกมากในเขตร้อน เช่น อินโดนีเซีย, ศรีลังกา, อเมริกากลางและอเมริกาใต้ โดยเฉพาะบราซิล
- ลักษณะพืช** เป็นไม้ยืนต้นขนาดเล็ก ใบเขียวตลอดปี หรือเป็นไม้พุ่ม ใบรูปรีกว้างปลายใบทอกลายใบแหลม มีก้านใบสั้น สีเขียวเข้ม ผลมีขนาดเล็ก รูปทรงกลมหรือรูปทรงรี เป็นชนิดมีเนื้อ ในรังไข่มี 2 พู ภายในแต่ละพูมี เมล็ดที่มีเปลือกแข็ง 1 เมล็ด
- การเก็บและการเตรียม** เก็บผลเมื่อแก่เต็มที่ แล้วนำมาแยกเมล็ดออก ทำได้ 2 วิธี คือ
1. **วิธีแห้ง (dry method)** นำผลกาแฟทั้งผลไปตากแดดให้แห้ง แล้วนำมาทุบให้ผลแตก แยกเอาเฉพาะ เมล็ด
 2. **วิธีเปียก (wet method)** ปัจจุบันนิยมใช้วิธีนี้มากกว่า โดยนำผลกาแฟมาแช่น้ำ ทิ้งไว้ค้างคืนจนอ่อนนุ่ม แล้วนำเข้าเครื่องเทวียงแยกส่วนผลและ เมล็ดออกจากกัน เมล็ดที่แยกได้นี้ยังมีส่วนของเปลือกชั้นในติดอยู่ด้วย ทิ้งไว้ให้แห้งอย่างช้า ๆ จนทำให้เกิดการหมัก (fermentation) ขึ้น เมื่อเมล็ดแห้งแล้ว แยกส่วนเปลือกชั้นในทิ้งไป จะได้เมล็ดสีเขียว ซึ่งจะต้องนำไปคั่วเสียก่อน จึงจะนำมารับประทานได้
- สารประกอบทางเคมี** มี caffeine 1-2 เปอร์เซ็นต์, trigonelline, แทนนิน 3-5 เปอร์เซ็นต์, น้ำตาลกลูโคสและเดกซ์ทริน (dextrin) 15 เปอร์เซ็นต์, น้ำมัน ซึ่งประกอบด้วย Olein และ palmitin 10-13 เปอร์เซ็นต์ และโปรตีน 10-13 เปอร์เซ็นต์
- ในกาแฟที่ยังไม่ได้คั่ว พบว่ามีกรดที่ไม่ระเหยอยู่ 8 เปอร์เซ็นต์ เป็น chlorogenic acid หรือเดิมเรียกว่า caffeotannic acid ซึ่งจะสลายตัวในระหว่างการคั่วถึง 40 เปอร์เซ็นต์ เกิดเป็น caffeic acid และ quinic acid 5 และ 0.5 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ พร้อมกับ tartaric, citric, malic และ oxalic acid ก็จะสลายไปด้วย แต่มีกรดที่ระเหยได้เกิดขึ้น เช่น acetic, propionic, butyric และ valeric acid นอกจากนี้ในระหว่างที่คั่ว จะเกิดน้ำมันที่เรียกว่า caffeol ขึ้น ทำให้เมล็ดกาแฟที่คั่วแล้ว มีกลิ่นหอมเฉพาะตัว caffeol ประกอบด้วย furfurol ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ ร่วมกับ

valerianic acid, phenol และ pyridine ในปริมาณน้อย ขณะเดียวกัน caffeine ซึ่งแต่เดิมรวมตัวอยู่กับ chlorogenic acid ในขณะที่ยังไม่ได้คั่ว ก็จะแตกตัวออกมา caffeine บางส่วนจะสูญเสียไปในระหว่างการคั่ว เนื่องจากสามารถระเหิดได้ เมื่อถูกความร้อน

ประโยชน์ เป็นเครื่องดื่มที่ได้รับความนิยมสูง มีฤทธิ์กระตุ้นสมอง ทำให้สมองปลอดโปร่ง ความคิดแจ่มใส, ใช้แก้อาการพิษของยา หรืออัลกอลอยด์ที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง (CNS depressant)

ข้อควรระวัง คนที่เป็นโรคหัวใจ ไม่ควรดื่มกาแฟบ่อย ๆ หรือดื่มครั้งละมาก ๆ จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น เกิดอาการใจสั่น และทำให้นอนไม่หลับ คนที่เป็นโรคกระเพาะไม่ควรดื่มกาแฟบ่อย ๆ เช่นกัน เพราะ caffeine ในกาแฟ ทำให้น้ำย่อย pepsin และกรดเกลือในกระเพาะอาหารหลังมากขึ้น ทำให้อาการของโรคกำเริบ chlorogenic acid ที่มีในกาแฟ ทำให้เยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis) และผิวหนังอักเสบ (dermatitis) ได้ ในคนงานที่คั่วหรือบดผงกาแฟเป็นประจำ

Decaffeinized Coffee เป็นผงกาแฟที่สกัดเอาอัลกอลอยด์ caffeine ออกแล้ว แต่ยังมีกลิ่นหอมของกาแฟ เนื่องจากยังมีน้ำมัน caffeol อยู่ และมี caffeine เหลืออยู่ประมาณ 0.08 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น

Guarana

ชื่ออื่น Pasta Guarana, Brazilian cocoa, Guarana Bread

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Paullinia cupana* Kunth

วงศ์ Sapindaceae

ส่วนที่ใช้ สารขั้วเมล็ดที่ได้จากการขยี้เมล็ดที่มีน้ำ

ถิ่นกำเนิด บราซิล, อุรุกวัย (Uruguay) ปลูกขึ้นได้ดีในเขตร้อนและอเมริกาใต้

ลักษณะพืช เป็นไม้พุ่มเลื้อย ใบออกสลับกัน ก้านใบยาว ใบเป็นใบประกอบที่มีใบย่อย 5 ใบ ลักษณะใบย่อยคล้ายรูปไข่ที่ค่อนข้างยาว ปลายใบแหลม ขอบใบมีได้หลายแบบ อาจเป็นคลื่นหรือเป็นฟันเลื่อย ดอกเป็นดอกช่อออกกระหว่างซอกใบและกิ่ง มีสีเหลือง

ผลรูปร่างคล้ายรูปไข่ เป็นผลดอ้งมีสีนูนขึ้น 6 ส้ม เมล็ดสีน้ำตาลอมดำ ขนาดเท่ากับผลองุ่น มี 1-3 เมล็ด

ประวัติ อินเดียนแดงในอเมริกาใต้ เผ่า Guaranis เป็นผู้ริเริ่มนำเมล็ดของ Guarana มาปลูกในดินแดนซึ่งปัจจุบันเป็นรัฐ Amazonas หรือประเทศบราซิล

วิธีการเตรียม เก็บผลมาแยกเมล็ดออก ล้างเมล็ดให้สะอาด แล้วนำไปคั่วนาน 6 ชั่วโมง ลอกเปลือกออกโดยเอาเมล็ดใส่ถุง ทบด้วยตะบอง เมื่อเปลือกหลุดแล้ว นำเนื้อในเมล็ด (kernel) มาคั่วกับน้ำในไคร่งหิน จนได้สารข้นเหนียว (paste) บางครั้งเติมแป้งมัน เพื่อเพิ่มความข้นเหนียวขึ้น แล้วนำมาใส่แม่พิมพ์รูปทรงกระบอก ทำให้แห้งอย่างช้า ๆ โดยการอังไฟอ่อน ๆ

ประเทศบราซิล เป็นประเทศที่ส่ง Guarana ออกขายมากที่สุด

ลักษณะของสมุนไพร มีกหบ เป็นแท่งทรงกระบอก มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 3-5 เซนติเมตร ผิวด้านนอกมีผงสีแดงหรือน้ำตาลค่อนข้างแข็ง และมีน้ำหนักมาก ตรงกลางมักมีรอยแตกภายในมีสีน้ำตาลอมแดงค่อนข้างซีด มีชิ้นส่วนของเมล็ดหยาบ ๆ อยู่บ้าง มีกลิ่นอ่อนรสฝาด และขมเล็กน้อย

สารประกอบทางเคมี ประกอบด้วยอัลกาลอยด์ caffeine หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า guaranine (ผู้ที่แยกสารนี้ออกมาจาก guarana ได้ตั้งชื่อว่า guaranine ต่อมาจึงทราบว่า guaranine นี้คือ caffeine ที่พบในใบชาและเมล็ดกาแฟนั่นเอง) พบอยู่ 4.5 เปอร์เซ็นต์ ในส่วนอื่นของพืชมีอัลกาลอยด์ theobromine อยู่ด้วย นอกจากนี้ยังมี guaranatin, แทนนิน ซึ่งมีอยู่มากถึง 25 เปอร์เซ็นต์ ประกอบด้วย catechutannic acid, catechin มีสารสีแดงชื่อ guarana-red มีน้ำมันหอมระเหย, น้ำมัน, saponin และแป้งอยู่บ้าง

ประโยชน์ ใช้เป็นเครื่องดื่มในลักษณะเดียวกับชา และกาแฟ มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง แก้อาการซึมเศร้า และมีฤทธิ์ฝาดสมาน เนื่องจากมีแทนนินมาก ฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและฝาดสมานนี้มีเท่า ๆ กัน ทำให้ไม่นิยมใช้ เพราะเมื่อใช้ guarana เป็นเครื่องดื่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นสมอง จะทำให้ท้องผูกด้วย และเมื่อนำมาใช้ในแง่ฝาดสมาน ก็มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางมากเกินไป

ขนาดที่ใช้ 2 กรัม

Cola

ชื่ออื่น Kola seeds, Bissy nuts, Gooroo nuts, Kola, Kolanuts, Bichy nuts

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Cola nitida* (Vent.) Schott. et Endl. หรือ *C. acuminata* Schott. et Endl. และพืชในตระกูล *Cola* ดันอื่น ๆ

วงศ์ Sterculiaceae

ส่วนที่ใช้ ใบเลี้ยงที่แห้ง

ถิ่นกำเนิด อัฟริกาตะวันตก ระหว่างเซียร์ราเลโอน (Sierra Leone) และ คองโก (Congo) นำมาปลูกในอัฟริกาตะวันออก, ศรีลังกา, อินโดนีเซีย, อเมริกาใต้ โดยเฉพาะที่บราซิล และหมู่เกาะอินเดียตะวันตก โดยเฉพาะที่จาไมกา (Jamaica)

ลักษณะพืช เป็นไม้ยืนต้นสูงประมาณ 40 ฟุต ดอกเป็นดอกช่อสีเหลือง มีจุดสีม่วง ใบมีรูปร่างเป็นรูปไข่กลับ ปลายใบแหลม ใบออกสลับกัน ผลแบ่งออกเป็น 5 พู พูหนึ่ง ๆ มีเมล็ด 1-3 เมล็ด สีขาวหรือแดง

การเก็บและการเตรียม การเก็บ kolanut ทำปีละ 2 ครั้ง เมื่อฝักสุก จะเก็บในราวเดือนพฤษภาคมถึงมิถุนายนครั้งหนึ่ง และในราวเดือนตุลาคมถึงพฤศจิกายนอีกครั้งหนึ่ง เมื่อเก็บฝักแล้ว แยกเอาเมล็ดออก ลอกเปลือกเมล็ดให้เหลือแต่ใบเลี้ยง เนื่องจากราขึ้นได้ง่าย จึงมักจะแยกใบเลี้ยง ให้เหลือเพียงใบเดียว แล้วตากแดดให้แห้ง บรรจุใส่กระสอบ นำออกขาย

ลักษณะสมุนไพร ใบเลี้ยงที่ยังอยู่เป็นคู่ หรือแยกเป็นซีกเดี่ยว ๆ มีลักษณะโค้งงอ ก่อนข้างแข็ง มีน้ำหนัก ภายนอกมีสีน้ำตาล ภายในจะมีเนื้อละเอียดและเบา กว่า มีรสฝาดเล็กน้อย

สารประกอบทางเคมี มี caffeine 3.5 เปอร์เซ็นต์ theobromine 1 เปอร์เซ็นต์ ในสภาพสด อัลคาลอยด์พวกนี้อาจจะจับอยู่กับแทนนินชื่อ kolacatechin เมื่อทำให้แห้ง caffeine และ theobromine จะแยกตัวออก และ kolacatechin ซึ่งเดิมไม่มีสีจะ เปลี่ยนเป็น phlobaphene ชื่อ kola-red ซึ่งมีสีน้ำตาลแดง นอกจากนี้

ซึ่งมีแทนนินคือ catechol และ epicatechol, แป้ง, ไขมัน, น้ำตาลและเอนไซม์ lipase

ประโยชน์ ใช้กระตุณสมอง, หัวใจและระบบประสาท เป็นส่วนผสมในน้ำอัดลมและ เครื่องดื่มหลายชนิด

ขนาดที่ใช้ 4 กรัม

โกโก้, Cocoa B.P.C. 1963, N.F.XV, U.S.P.XVIII

ชื่ออื่น Cacao seeds, Cacao beans

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Theobroma cacao* Linn.

วงศ์ Sterculiaceae

ส่วนที่ใช้ เมล็ด

ถิ่นกำเนิด เม็กซิโก, อเมริกาใต้, อเมริกากลาง, หมู่เกาะอินเดียนตะวันตก และประเทศในเขตร้อน

ที่ขายอยู่ในท้องตลาด ส่วนใหญ่ได้จาก เอกวาดอร์, เม็กซิโก, อเมริกากลาง, บราซิล, อัฟริกาใต้, ศรีลังกา และ ซิลิเบีย

ลักษณะพืช เป็นไม้ยืนต้นขนาดเล็ก สูงประมาณ 12 เมตร ดอกสีชมพู ออกจากกิ่งและลำต้น ผลมีขนาดใหญ่ลักษณะยาวรี รูปร่างคล้ายผลมะระจีน ผลอ่อนมีสีเขียว แล้วค่อย ๆ เปลี่ยนเป็นสีส้มและดำ เมื่อสุกเต็มที่ ผลเป็นผลถ่วง มีเมล็ดเป็นแถว 5 แถว แถวละประมาณ 10-12 เมล็ด

การเก็บและการเตรียม ใช้มีดขูดผล แยกเอาเมล็ดออกมาวางทิ้งบนถาดหรือใบตองกล้วย นาน 3-5 วัน ที่อุณหภูมิไม่เกิน 60° เซลเซียส โดยทั่วไป นิยมใช้อุณหภูมิ 30-40° เซลเซียส ฟังจนเกิดการหมักโดยอาศัย เอนไซม์ภายใน เมล็ดและยีสต์ (yeast) จากอากาศ ทำให้รสเค็มร้อนและขมหายไป และเมล็ดเปลี่ยนจากสีขาวเป็นสีน้ำตาลแดงหรือม่วง แล้วนำมาคั่วที่อุณหภูมิประมาณ 100-140° เซลเซียส ให้ไอร่าระเหยออกไป มีกลิ่นและรสเฉพาะตัว เมล็ดที่คั่วแล้ว ทำให้เย็นทันทีแล้วผ่านเข้าเครื่อง nibbling เพื่อทำให้เปลือกเมล็ดแตก แยกเอาเฉพาะเนื้อใน เมล็ดซึ่งเรียกว่า

"mibs" นำมาบดในวงล้อที่ร้อน จะเกิดเป็นสารชั้นเหนียวที่มีไขมันอยู่ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ เรียกไขมันนี้ว่า Cocoa butter หรือ Theobroma butter สารชั้นเหนียวจะแข็งตัวที่อุณหภูมิห้อง เกิดเป็น bitter chocolate ซึ่งเมื่อนำมาเติมน้ำตาลและวานิลลาหรือสารแต่งกลิ่นอื่น ๆ จะได้เป็น sweet chocolate สารชั้นเหนียวนี้ เมื่อบีบเอา cocoa butter ออกแล้ว กากที่เหลือมีน้ำมันเหลืออยู่บ้าง นำมาบดให้เป็นผงละเอียดได้เป็น Prepared cacao หรือ Cocoa powder หรือ Breakfast cocoa

ในทางการค้า ผงโกโก้บางชนิด จะเติมด่างเพื่อไปทำปฏิกิริยา saponification หรือทำให้เกิดเป็นสบู่กับไขมันที่มีอยู่ เกิดเป็นสารละลายแขวนตะกอนที่ดี เมื่อผสมกับน้ำหรือน้ำนม ใช้รับประทานได้สะดวกขึ้น

สารประกอบทางเคมี เมล็ดมีน้ำมันอยู่ 35-50 เปอร์เซ็นต์, แอ้ง 15 เปอร์เซ็นต์, โปรตีน 15 เปอร์เซ็นต์, theobromine 1-4 เปอร์เซ็นต์ และ caffeine 0.07-0.36 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ยังมีสารสีแดงที่ชื่อ cacao-red, มี condensed tannin และสารระเหยได้อีกกว่า 70 ชนิด ซึ่งทำให้โกโก้มีกลิ่นเฉพาะตัว

ในขณะที่คั่วเมล็ด theobromine ที่อยู่ในเมล็ดจะเข้ามาอยู่ในเปลือกเมล็ดแทน ฉะนั้นในทางการค้า จึงนำเอาเปลือกเมล็ดโกโก้มาเป็นแหล่งของการสกัดอัลคาลอยด์ theobromine

ประโยชน์ ใช้เป็นเครื่องดื่ม โดยใช้ prepared cacao หรือ cocoa powder หรือ breakfast cocoa ส่วน cocoa syrup ใช้ในการแต่งกลิ่นและรสของอาหาร theobroma butter หรือ cocoa butter ใช้ในทางเภสัชกรรมเพื่อเตรียม base ของยาเหน็บ (suppository base) และอัลคาลอยด์ theobromine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางเล็กน้อย

Prepared Cacao หรือ Cocoa Powder หรือ Breakfast Cocoa

เป็นผงที่เตรียมได้จาก เนื้อในเมล็ดที่สูงและตัวแล้วของ *Theobroma cacao* Linn. เป็นผงสีม่วงอมน้ำตาลหรือสีน้ำตาล มีกลิ่นเหมือนชอคโกแลต รสไม่หวาน มีไขมันอยู่มากกว่า 22 เปอร์เซ็นต์ ใช้ยังเป็นเครื่องดื่ม

Cocoa Syrup

ได้จากการนำผงโกโก้ที่มีปริมาณไขมันน้อยกว่า 12 เปอร์เซ็นต์ มาเตรียมเป็นน้ำเชื่อม ใช้แต่งกลิ่นและรสของอาหาร

Theobroma Butter หรือ Cocoa Butter B.P.C. 1979

เป็นไขมันที่ได้จากเมล็ดที่คั่วแล้วของ *Theobroma cacao* L. ไขมันนี้จะมีสีเหลือง เป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้อง มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 30-35° เซลเซียส รสจืด มีกลิ่นชอคโกแลต ไขมันนี้ประกอบด้วยส่วนผสมของ glycerides มีกรดไขมัน เช่น oleic acid 37 เปอร์เซ็นต์, stearic acid 34 เปอร์เซ็นต์, palmitic acid 26 เปอร์เซ็นต์ และ linoleic acid 2 เปอร์เซ็นต์ ส่วนประกอบที่สำคัญคือ oleo-palmito-stearin ทำให้นิยมนำ theobroma oil มาใช้ในทางเภสัชกรรม โดยใช้เป็น base ของยาเหน็บ เนื่องจากมีจุดหลอมตัวที่แน่นอน ไม่เปราะหรือแตกง่ายและไม่เป็นมันจนเกินไป

อัลกาตอยด์ theobromine

ได้จากการสกัดเปลือกเมล็ดโกโก้ด้วยน้ำร้อน กรองนำมาตกตะกอนแทนนินด้วย lead acetate กรองแยกตะกอนออก ส่วนสารละลายที่ได้นำมาขจัด lead ที่มากเกินไป แล้วจึงทำให้แห้ง สกัดด้วยแอลกอฮอล์ และทำให้บริสุทธิ์โดยการตกผลึกจากน้ำ

ชา, Tea

ชื่ออื่น Thea

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Thea sinensis* Linn. หรือ *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze

วงศ์ Theaceae หรือ Camelliaceae หรือ Ternstroemiaceae

ส่วนที่ใช้ ใบอ่อนและยอดใบ (leaf bud)

ถิ่นกำเนิด เอเชียตะวันออก, เอเชียตอนใต้, แคว้นฮัสสัม

นำมายปลูกในจีน, ญี่ปุ่น, ไต้หวัน, อินเดีย, ลังกา, อินโดนีเซีย และ บราซิล

ลักษณะพืช เป็นไม้พุ่ม มีใบเขียวตลอดปี ต้นสูงประมาณ 3-5 ฟุต ใบออกสลับกัน ใบค่อนข้าง ยาว รูปร่างคล้ายใบทอก ปลายใบแหลม ขอบใบหยิก ก้านใบสั้น มีดอกสีขาว ออกระหว่างชอกใบและกิ่ง ผลเป็นผลกล่อ่ง

การเก็บและการเตรียม เริ่มเก็บใบ เมื่อต้นชามีอายุได้ 3 ปี แต่ชนิดที่มีคุณภาพดี จะเก็บใบเมื่อต้นมีอายุได้ 5-10 ปี และเก็บต่อไปได้อีกนาน 50 ปีหรือมากกว่า เลือกเก็บเฉพาะยอดอ่อนที่มีใบเพียง 1-2 ใบ เท่านั้น เพราะบริเวณยอดอ่อน จะมีปริมาณอัลคาลอยด์ caffeine สูง และมีแทนนินน้อยกว่าใบที่อยู่ถัดลงมา นอกจากนี้ยังนิยม เก็บยอดใบด้วย ทำให้ชาที่ได้มีคุณภาพดียิ่งขึ้น

จากวิธีการเตรียมใบชา สามารถแบ่งชาออกได้ 2 ชนิดคือ black tea และ green tea

การเตรียม black tea

black tea บางครั้งเรียกว่าชาฝรั่ง มักเก็บใบอ่อนและยอดใบมาเกลี่ยบาง ๆ ฝังไว้บนลาด ทิ้งไว้นาน 1 วันหรือจนใบอ่อนนุ่มดี แล้วจึงนำเข้าไปเครื่องหมุน (rolling machine) บีบเอาน้ำออก ส่วนกากนำมาเกลี่ยบนลาดให้หนาประมาณ 2 นิ้ว ทิ้งไว้ในห้องเย็นจนเกิดการหมัก แล้วนำไปเข้าเครื่องหมุนอีกครั้งหนึ่ง นำกากที่ได้ตากบนตะแกรงลวด และผ่านความร้อนจนแห้งและแข็งนำมาผ่านแรง แล้วทำให้แห้งยิ่งขึ้นโดยนำไปคั่วบนกระทะที่อุณหภูมิประมาณ 70-80 ° เซลเซียส วิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมกันในประเทศศรีลังกาและอินเดีย

การเตรียม green tea

green tea บางครั้งเรียกว่าชาจีน การเตรียมจะไม่มีขั้นตอนการหมัก นำใบชาที่เก็บได้มาผ่านไอน้ำร้อนหรือคั่วบนกระทะ (นิยมใช้กระทะที่ทำจากทองแดง) ความร้อนจะทำลายเอนไซม์ oxidase ซึ่งทำให้ใบชาเกิดการหมัก ทำให้แห้งอย่างรวดเร็ว วิธีนี้ใช้เตรียมใบชาในประเทศจีนและญี่ปุ่น

นอกจาก black tea และ green tea แล้ว ยังมี ชากลิ่น นิยมใส่ดอกมะลิ, ดอกส้มหรือดอกพุดเข้าไปด้วย หรืออาจนำไปอบกับดอกไม้เหล่านี้ให้มีกลิ่นหอมก็ได้

ลักษณะสมุนไพร ใบมีสีเขียวหรือเขียวอมดำ ใบแห้งสนิทค่อนข้างยาว มีกลิ่นหอม รสฝาดและขม

สารประกอบทางเคมี อัลคาลอยด์ caffeine หรือ theine ประมาณ 2.0-4.6 เปอร์เซ็นต์ ในชาจีน มี caffeine ประมาณ 2.6-3.6 เปอร์เซ็นต์ ชาจากบราซิลมี 2.2-2.9 เปอร์เซ็นต์ และชาจากตุรกีมี 2.1-4.6 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ยังพบอัลคาลอยด์

ที่เป็นอนุพันธ์ของ xanthine ชนิดอื่นอีก คือ theobromine 0.17 เปอร์เซ็นต์ และ theophylline 0.013 เปอร์เซ็นต์ พบ hypoxanthine และ xanthine อีกเล็กน้อย

ปริมาณของแทนนินรวมมีอยู่ 10-24 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งเป็น galloannic acid เสีย 15 เปอร์เซ็นต์ พบน้ำมันหอมระเหยที่มีสีเหลืองอยู่ 0.75 เปอร์เซ็นต์ น้ำมันนี้จะเป็นของแข็งที่อุณหภูมิปกติ มีกลิ่นหอม และยังพบเอนไซม์ thease ซึ่งเป็นส่วนผสมของเอนไซม์ที่มี oxidase อยู่ด้วย เอนไซม์นี้มีบทบาทสำคัญในปฏิกิริยาที่ phlobatannin เปลี่ยนไปเป็น phlobaphene

ประโยชน์

มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางและกล้ามเนื้อหัวใจ เนื่องจากใบชามีอัลกาลอยด์ caffeine และยังมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ แต่มีฤทธิ์นี้น้อยกว่าที่เกิดจาก theobromine ออกฤทธิ์คล้ายกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด จึงใช้แก้อาการหอบหืด ใช้ผดผาม เนื่องจากมีแทนนินในใบมาก ในน้ำชา 1 แก้วมีปริมาณ caffeine อยู่ 30-60 มิลลิกรัม ใบชาเป็นแหล่งธรรมชาติของ caffeine และ theophylline ในทางอุตสาหกรรม

วิธีการสกัดและแยก caffeine จากใบชา

วิธีที่ 1 นำใบชา 40 กรัมมาต้มกับน้ำ 200 มิลลิลิตร ให้เดือดนาน 15 นาที กรองกากใบชาทิ้งไป นำส่วนน้ำที่กรองได้มาต้มให้เดือด แล้วเติมสารละลาย lead subacetate เพื่อตกตะกอนแทนนิน เติมสารละลายนี้จนไม่เกิดตะกอนเพิ่มขึ้นอีก กรองตะกอนออก อาจกรองบ้างจนได้สารละลายใส ต้มให้เดือด เติมกรดกำมะถันเจือจางลงไป 20 มิลลิลิตร เพื่อตกตะกอน lead subacetate ที่เหลือ ค้างจากการทำปฏิกิริยากับแทนนินนำมากรองระเหยร้อน สารละลายที่กรองได้นำมาระเหย เพื่อลดปริมาตรให้เหลือประมาณ 60 มิลลิลิตร ทำให้เป็นค้าง โดยเติมน้ำแอมโมเนีย แล้วสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (3×50 มิลลิลิตร) และระเหยให้แห้ง ทำให้ตกผลึกในแอลกอฮอล์ที่ร้อน

วิธีที่ 2 (เป็นวิธีของ Gattermann) นำผงใบชาหนัก 100 กรัม มาสกัดด้วย แอลกอฮอล์ 400 มิลลิลิตร สารสกัดที่ได้นำมาคอกกับ magnesium oxide 50 กรัม

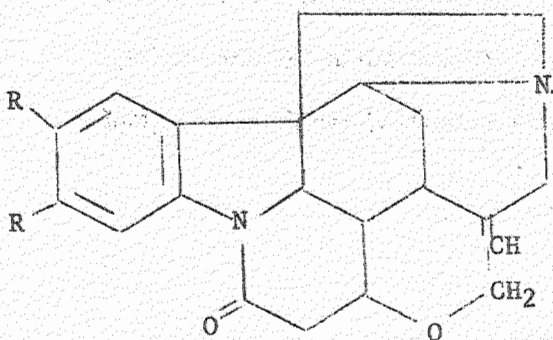
และน้ำ 300 มิลลิลิตร อังบนหม้ออังไอน้ำจนแห้ง สารที่ได้คัมกับน้ำครึ่งละ 500 และ 250 มิลลิลิตร ตามลำดับ กรองขณะที่ยังร้อน เดิมสารละลาย 10% กรดกำมะถัน 50 มิลลิลิตร นำสารละลายไประเหยลดปริมาตรให้เหลือ 1 ใน 3 กรองขณะที่ยังร้อน สกัดด้วยคลอโรฟอร์ม (5×30 มิลลิลิตร) และระเหยให้แห้ง ตกผลึกในน้ำร้อน จะได้ผลึกรูปเข็มของอัลกาลอยด์ caffeine (2-2.5 กรัม)

ส่วน theophylline จะพบอยู่ในส่วนน้ำที่เหลือจากการตกผลึก (mother liquor) caffeine แต่มีปริมาณอัลกาลอยด์น้อยมาก ในทางการค้าจึงนิยมสังเคราะห์ได้จาก caffeine หรือสังเคราะห์โดยใช้ ethylcyanoacetate เป็นสารตั้งต้น (เป็นสารตั้งต้นของอนุพันธ์ของ xanthine หลายชนิด) หรือสังเคราะห์จาก 1, 3, 7, 8-tetramethylxanthine ซึ่งเตรียมได้จาก uric acid.

โกฐกั๊กและพืชที่ให้อัลกาลอยด์กลุ่มเดียวกัน

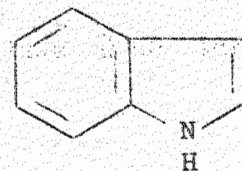
พืชในตระกูล *Strychnos* โดยเฉพาะ *Strychnos nux-vomica* Linn. หรือ ต้นแสลงใจ และ *S. ignatii* Bergius วงศ์ Strychnaceae (เดิมจัดอยู่ในวงศ์ Loganiaceae) ภายในเมล็ดพบอัลกาลอยด์ที่มีสูตรโครงสร้างเป็นพวก indole ได้แก่ Strychnine และ brucine อัลกาลอยด์ทั้งสองชนิดนี้ มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง แต่กระตุ้นมากเกินไปจนเกิดเป็นพิษ ไม่นิยมใช้ทางยา แต่ใช้เบื่อหนู เบื่อสุนัขมากกว่า

Strychnine และ brucine มีสูตรโครงสร้างดังต่อไปนี้



strychnine, R = H

brucine, R = OCH₃

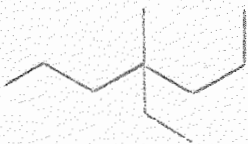


indole nucleus

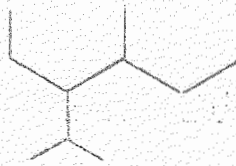
จากสูตรโครงสร้างดังกล่าวจะเห็นได้ว่า strychnine และ brucine มีสูตรใกล้เคียงกันมาก เพียงแต่ brucine เป็นอนุพันธ์ dimethoxy ของ strychnine เท่านั้น

ชีวสังเคราะห์ของ indole alkaloids และ strychnine

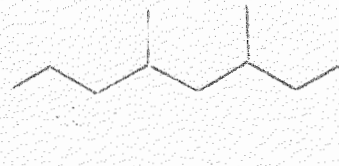
พวก indole alkaloids จัดเป็นกลุ่มหนึ่งของอัลคาลอยด์ที่เปลี่ยนแปลงมาจากกรดอะมิโน tryptophan หรือ tryptamine และมีอีกส่วนหนึ่งที่ไม่ได้มาจาก tryptophan แต่เปลี่ยนแปลงมาจากสารตั้งต้นพวก monoterpene โดยทั่วไปโครงสร้างส่วนนี้จะมีอยู่ด้วยกัน 3 แบบ ได้แก่ แบบ aspidosperma, corynanthe และ iboga



aspidosperma



corynanthe

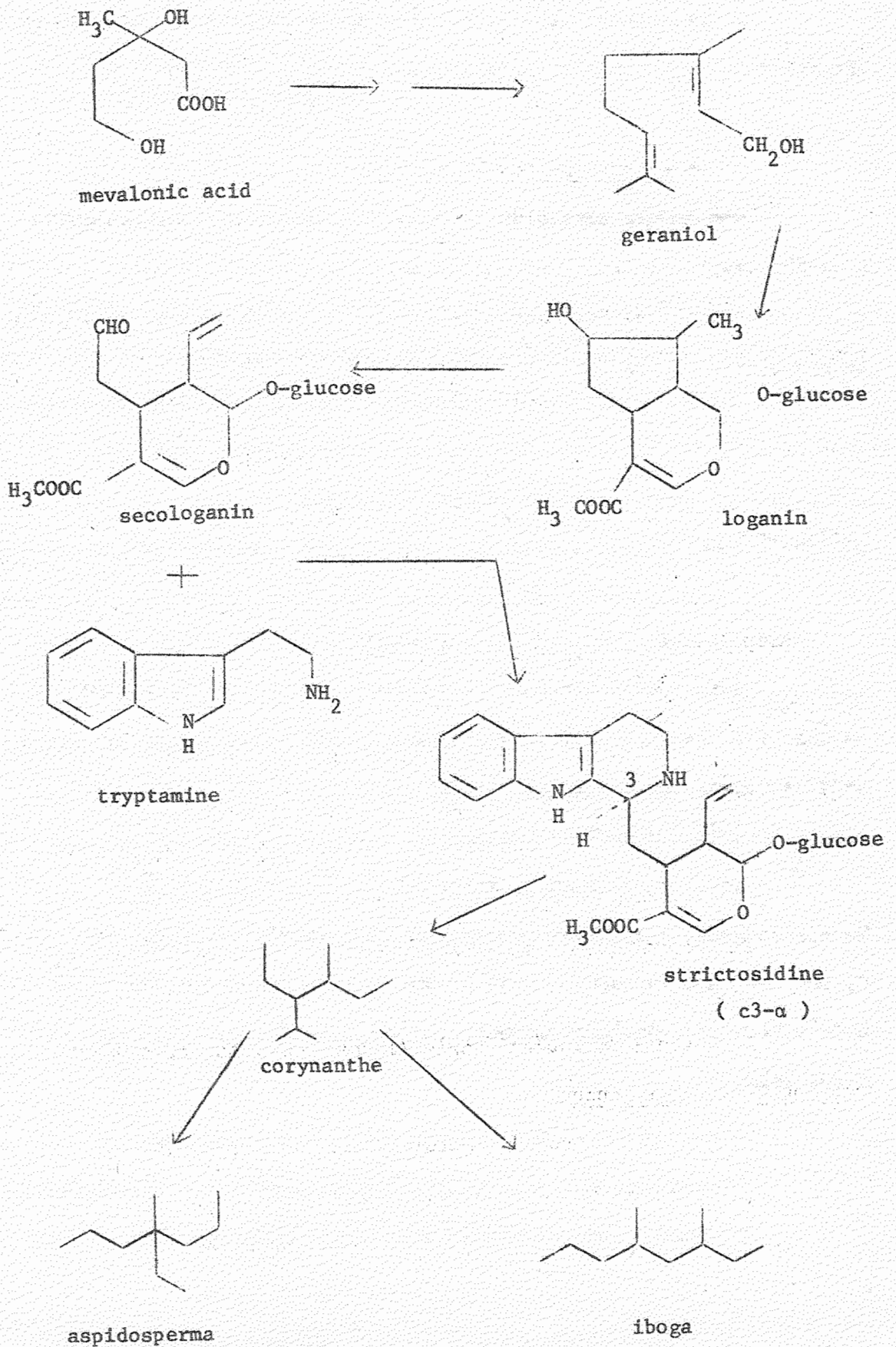


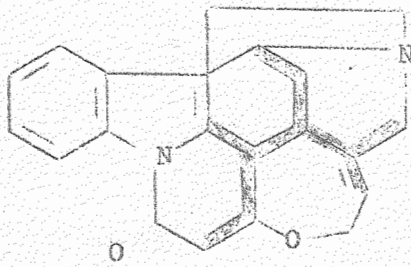
iboga

โครงสร้างส่วน terpene นี้ จะเปลี่ยนแปลงมาเป็นตัวกลางที่มี aldehyde และมีคาร์บอน 1 อะตอมหลุดไป ทำให้ได้สารที่มีคาร์บอน 9 อะตอมในโมเลกุล แล้วจึงเปลี่ยนแปลงมา มีสูตรโครงสร้างแบบ corynanthe ซึ่งเชื่อว่าเป็นแบบที่เกิดขึ้น เร็วแรกก่อนแล้วจึงเปลี่ยนแปลงไปเป็นแบบอื่น ๆ ขึ้นกับชนิดของอัลคาลอยด์

จากการทดลองโดยอาศัยสารที่ label ด้วย ^{13}C เข้าช่วย คือให้ ^{13}C เข้าแทนที่คาร์บอนบางตำแหน่งของสารตั้งต้น นำมาทดลองกับต้นแพงพวยฝรั่ง (*Catharanthus roseus* G. Don วงศ์ Apocynaceae) พบว่ามี glucoside ชื่อ secologanin เป็นตัวกลางที่รวมตัวกับ tryptamine เกิดเป็น strictosidine ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารโครงสร้างหลักทั้ง 3 แบบ ต่อไป

แผนภูมิที่ว่สังเคราะห์ของ indole alkaloids





strychnine

จากสูตรโครงสร้างของ strychnine จะเห็นได้ว่าเป็น indole alkaloid ที่เปลี่ยนแปลงมาจากโครงสร้างแบบ corynanthe

Strychnine B.P.C. 1959 มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{21}H_{22}N_2O_2$ มีลักษณะ เป็น ผลึกใสหรือผลึกสีขาว รูปปริซึม ไม่มีกลิ่น มีรสขมมาก การละลาย Strychnine 1 กรัม ละลาย ในน้ำ 7000 มิลลิลิตร แต่ละลายได้ดีในคลอโรฟอร์ม สารละลายมีสีน้ำตาล เมื่อทดสอบกับกระดาษ ลิตมัส มีฤทธิ์เป็นด่าง โดยทั่วไปมักเตรียมในรูปเกลือ hydrochloride, nitrate, sulfate และ phosphate เพื่อช่วยเพิ่มการละลายในน้ำและแอลกอฮอล์

ประวัติ ในปี ค.ศ. 1818 Pelletier และ Caventou เภสัชกรชาวฝรั่งเศส สามารถ แยก strychnine ได้จาก Ignatia (*Strychnos ignatii* Bergius) ก่อน และในปีถัดมาสามารถแยก brucine ได้อีก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Strychnine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางมากจนอาจเกิดอาการพิษ ขึ้นได้ แรกจะมีอาการสั่นและกล้ามเนื้อตามแขนและขากระตุก ตามมาด้วยอาการ ชัก ลำตัวจะงอโค้ง ขากรรไกรแข็ง กล้ามเนื้อที่หน้าและกระบังลมเกิดอาการ บีบตัว มีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อที่หน้าอกและท้อง ทำให้หยุดหายใจ มีอาการ ชักสลับกับการหยุดพัก และจะตายเนื่องจากหายใจไม่ได้ ตัวเขียว สมองหยุดทำงาน

ขนาดรับประทานที่ทำให้ตายได้ (lethal dose) คือ 100 มิลลิกรัม

การแก้การพิษของ strychnine

ให้ยานอนหลับพวกบาร์บิทูเรท (barbiturate) ที่ออกฤทธิ์ในช่วงสั้น เช่น thiopentone sodium โดยฉีดเข้าเส้นเลือดดำและให้ยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) เช่น tubocurarine chloride หรือ Suxamethonium chloride

ต่อมาฉีด diazepam 10 มิลลิกรัมทุก 30 นาที เข้าเส้นเลือดดำ เมื่อแก้อาการชักได้แล้ว ให้ล้างท้องด้วยสารละลายค่างทับทิม 0.02 เปอร์เซ็นต์ และช่วยหายใจ โดยการให้ออกซิเจน

ประโยชน์ เนื่องจาก strychnine มีรสขม และมีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง เคยใช้เป็นยาบำรุง อาจใช้เดี่ยว ๆ หรือร่วมกับเฮล็กก์ก็ได้ ใช้แก้อาการพิษของฝิ่น และยานอนหลับพวกบาร์บิตุเรท โดยกระตุ้นการหายใจและการทำงานของหัวใจ แต่ขนาดที่ใช้เป็นขนาดเดียวกับที่ทำให้เกิดอาการชัก นอกจากนี้ strychnine ยังเก็บสะสมไว้ในร่างกายได้นานอีกด้วย

จากอาการพิษที่ทำให้ถึงตายได้ และขนาดของ strychnine ที่ใช้เป็นยากับขนาดที่ทำให้เกิดพิษใกล้เคียงกันมาก จึงไม่นิยมใช้เป็นยาอีกต่อไป แต่นำมาใช้ในการทดลองทางสรีรวิทยาเกี่ยวกับระบบประสาท และการเปรียบเทียบกับยาใหม่ ๆ ที่มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาท รวมทั้งการศึกษาถึงความ เป็นพิษ เทียบเคียงกันด้วย

Brucine มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{23}H_{26}N_2O_4$ มีน้ำหนักโมเลกุล 394.45

เป็นผลึกสีขาว หรือ เป็นผง ไม่มีกลิ่น รสขม การละลาย ละลายได้ในน้ำและแอลกอฮอล์ มากกว่า strychnine แต่ในรูปเกลือซัลเฟต พบว่าจะละลายในน้ำและแอลกอฮอล์ได้น้อยกว่า ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับ strychnine แต่มีฤทธิ์น้อยกว่า สารละลาย 5 เปอร์เซ็นต์ในน้ำใช้ทาภายนอก บรรเทาอาการปวดเนื่องจากการอักเสบของผิวหนัง และโรคผิวหนังคันคันบางชนิด

การสกัดอัลกาลอยด์ strychnine และ brucine

นำเมล็ดแสดลงใจหรือโกฐฐ์กะถิ่งหนัก 200 กรัมมาบดให้ละเอียด คลุกด้วยค่างคือ สารละลาย 20% sodium carbonate และสารละลาย 5% ammonium hydroxide ทั้งไว้ 1 คืน นำมาสกัดด้วยคลอโรฟอร์ม 2 ลิตร ใน soxhlet นานประมาณ 4 ชั่วโมง นำคลอโรฟอร์มที่ได้มาระเหยแห้งภายใต้สุญญากาศ นำสารสกัดคลอโรฟอร์มที่แห้งแล้วมาละลายด้วยสารละลาย 5% ของกรดเกลือ ตั้งทิ้งไว้ 6 ชั่วโมง นำมากรอง สารละลายที่ได้สกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ เพื่อละลายไขมันที่อาจติดมาออก นำส่วนสารละลายมาทำให้เป็นค่าง โดยเติมน้ำแอมโม-

เนี่ย สกัดด้วยคลอโรฟอร์ม 5 ครั้ง ครั้งละ 200 มิลลิลิตร นำขึ้นคลอโรฟอร์มมาระเหยแห้ง ภายใต้อุญภาส ได้เป็นสารสกัดอัลกาลอยด์รวม ซึ่งมี strychnine และ brucine เป็นสารสำคัญ นำมาแยกโดยใช้วิธี quick column chromatography ใช้กรวยกรองที่มี sintered glass ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 7.5 เซนติเมตร มี Alumina G เป็นสารดูดซับหนัก 120 กรัม และใช้สารสกัดอัลกาลอยด์รวมหนัก 3 กรัม สารละลายอินทรีย์ที่ใช้ คือ คลอโรฟอร์ม : เบนซีน (5:4) เก็บครั้งละ 30 มิลลิลิตร 4-5 ส่วนแรกพบว่ามี strychnine แยกออกมาเพียงสารเดียว ต่อมา มีทั้ง strychnine และ brucine ออกมาพร้อมกัน จากวิธีนี้สามารถแยก strychnine ได้ แต่ brucine จะต้องทำอีกหลาย ๆ ครั้ง จนแยก strychnine ทหมด เหลือแต่เพียง brucine นำส่วนที่มี strychnine เพียงสารเดียวมาระเหยแห้ง นำมาดกผลึกใหม่ โดยใช้ absolute alcohol

การทดสอบทางเคมี

1. strychnine และ brucine เป็นอัลกาลอยด์ เมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับ alkaloidal reagent เช่น Dragendorff's, Mayer's และ Marme's ให้ตะกอนสีส้ม, ตะกอนสีน้ำตาลและตะกอนสีขาวตามลำดับ

2. นำมาทำปฏิกิริยากับ Mandelin's reagent (สารละลาย 1% ammonium vanadate ในกรดกำมะถันเข้มข้น) strychnine จะให้สีม่วงเข้ม แล้วเปลี่ยนเป็นสีม่วงแดง และสีแดงตามลำดับ ส่วน brucine จะให้สีส้ม

3. ทำ Fading purple test โดยนำผง strychnine มาละลายในกรดกำมะถันเข้มข้น แล้วจากผลึก potassium dichromate ผ่านสารละลายจะเกิดสีน้ำเงิน แล้วเปลี่ยนเป็นสีม่วง, สีม่วงแดง, สีแดง, สีส้ม และสีเหลืองตามลำดับ ส่วน brucine จะเกิดสีส้ม แล้วเปลี่ยนเป็นสีเขียวและสีน้ำตาลตามลำดับ

4. ทำปฏิกิริยากับกรดดินประสิว เข้มข้น strychnine ไม่เกิดสี ส่วน brucine จะเกิดสีส้มแดง

5. ทำ microcrystal test

5.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย chromic acid. strychnine จะได้

ผลึกรูปร่างไม่แน่นอนและแตกกิ่งก้านสาขา สัดส่วนที่ใช้ 1:500 ส่วน brucine จะได้ผลึกรูปเข็มเล็ก ๆ จับกันตรงกลาง มีลักษณะคล้ายใย สัดส่วนที่ใช้ 1:500 เช่นกัน

5.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย platinic chloride strychnine ได้ผลึกเป็นแผ่นแบน บางครั้ง เป็นผลึกรูปขนนก สัดส่วนที่ใช้ 1:500 ส่วน brucine ได้ผลึกรูปเข็มขนาดเล็ก ใช้ในสัดส่วน 1:50

5.3 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย potassium hydroxide strychnine ได้ผลึกรูปแท่ง บางครั้งจับกันเป็นกระจุก ส่วน brucine ได้ผลึกรูปเข็มยาวจับกันเป็นกระจุกแบน

พืชที่มีอัลกาลอยด์กลุ่มนี้ ได้แก่ เมล็ดของ *Strychnos nux-vomica* Linn. , เมล็ดของ *S. ignatii* Bergius ซึ่งพบในฟิลิปปินส์และเวียดนาม, เมล็ดของ *S. tieute* Lesch พบในชวา และเมล็ดของ *S. triplinervia* Mart ซึ่งพบในเม็กซิโก มีอัลกาลอยด์ทั้ง strychnine และ brucine อยู่ในเมล็ด

ส่วนเปลือกต้นและเนื้อไม้ของ *S. ligustrina* Blume, เมล็ดของ *S. rheedii* C.B. Clarke และเมล็ดของ *S. aculeata* Solered พบแต่อัลกาลอยด์ brucine เท่านั้น

ส่วน *S. potatorum* Linn. f. จากอินเดียและ *S. nux-blonda* A.W. Hill. จากพม่า ไม่มีอัลกาลอยด์ทั้ง 2 ชนิด ใน *S. potatorum* Linn. f. พบแต่อัลกาลอยด์ diaboline, triterpenes และ sterols

โกลด์บัททิง, Nux-vomica B.P.C.1979, B.P.1980, NF XI

ชื่ออื่น Dog Button, Quaker Button, Poison Nut

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Strychnos nux-vomica* Linn.

วงศ์ Strychnaceae

ส่วนที่ใช้ เมล็ดที่แห้ง

ถิ่นกำเนิด อินเดีย, ศรีลังกา และออสเตรเลียตอนเหนือ

ลักษณะพืช เป็นไม้ยืนต้นขนาดเล็ก สูงประมาณ 12 เมตร ใบออกตรงกันข้าม ใบรูปร่างคล้ายรูปไข่ เส้นใบแยกจากฐานใบ เป็น 3-5 เส้นชัดเจน ดอกสีเขียวอมขาว ดอก

มีลักษณะเป็นหลอด ดอกขึ้นในชานก่อน ผลมีลักษณะกลม เมื่อสุกเปลือกนอกมีสีส้ม
อมเหลือง ผลมีเนื้อมาก ภายในมีเมล็ดแทรกอยู่ในเนื้อในผล 5 เมล็ด มีแป้งอยู่
จำนวนมาก เมล็ดกลมแบนคล้ายกระดุม พบว่าอัลกาลอยด์ทั้ง 2 ชนิดสะสมอยู่มาก
บริเวณเซลล์ผนังหนาของ endosperm strychnine อยู่ที่เซลล์บริเวณกลาง
เมล็ด ส่วน brucine มีมากที่บริเวณเซลล์นอก ๆ ใกล้กับชั้น epidermis

ลักษณะสมุนไพรมะไฟ เป็นเมล็ดกลมแบน เบี้ยวบ้างเล็กน้อย มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10-30 มิลลิ-
เมตร หนา 3-5 มิลลิเมตร เมื่อแห้งแล้วแข็งมาก ภายนอกมีสีเทา, น้ำตาลอ่อน
หรือสีเขียวมะกอก มีขนเล็ก ๆ อยู่เต็ม รสขมมาก

สารประกอบทางเคมี อัลกาลอยด์พวก indole 1.5-5 เปอร์เซ็นต์ ส่วนใหญ่เป็น strychnine
และ brucine โดยมี strychnine ประมาณ $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ ของปริมาณอัลกาลอยด์ทั้ง
หมด คือมี strychnine 1.23 เปอร์เซ็นต์ และ brucine 1.55 เปอร์เซ็นต์
นอกจากนี้ยังมีอัลกาลอยด์ชนิดอื่นอีกเล็กน้อย ได้แก่ α -colubrine, β -colubrine,
icajine, vomicine, novacine, N-oxystrychnine, pseudostrychnine
และ isostrychnine

นอกจากนี้ยังมีกลัยโคไซด์ loganin ซึ่งพบน้อยใน เมล็ด แต่พบมากใน เนื้อ
ผล รวมทั้ง secologanin ด้วย กลัยโคไซด์ทั้งสอง เป็นตัวกลางในชีวสังเคราะห์
ของ indole alkaloids ด้วย พบ chlorogenic acid, igasuric acid,
ไพเรดีน และน้ำมัน 3 เปอร์เซ็นต์

ประโยชน์ฤทธิ์ของไกลูโคไซด์นี้เหมือนกับฤทธิ์ของ strychnine ที่กล่าวมาแล้ว เดิมใช้กระตุ้น
อาวไฮโดรเจนของเลือด ในรายที่หมดสติขณะทำการผ่าตัด ปัจจุบันไม่ใช้เพราะ
มีพิษมาก ช่วยทำให้เจริญอาหารและช่วยการย่อย (ปัจจุบันไม่ใช้) เป็นแหล่งธรรมชาติ
ชาติที่ให้ strychnine และ brucine

Ignatia

ชื่ออื่น Saint Ignatius Bean, Ignatia amara

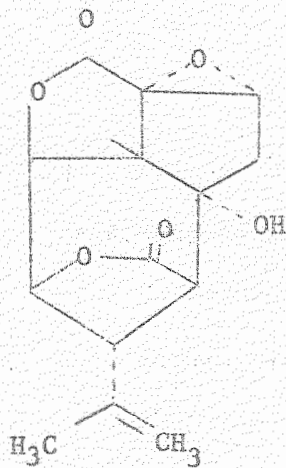
ชื่อพฤกษศาสตร์ *Strychnos ignatii* Bergius

- วงศ์** Strychnaceae
- ส่วนที่ใช้** เมล็ดแห้ง
- ถิ่นกำเนิด** พิลิปปินส์ นำมาปลูกในเวียดนาม
- ลักษณะพืช** เป็นไม้พุ่มเลื้อย ใบออกตรงกันข้าม รูปร่างคล้ายรูปไข่ ดอกสีขาว ผลเนื้อในนี้มีเมล็ดรูปร่างคล้ายก้อนหินแทรกอยู่ ผลมีขนาดใหญ่กว่าผลของแสลงใจมาก เมล็ดสีเทาเข้ม ยาว 25 มิลลิเมตร เปลือกนอกเกือบไม่มีขน
- สารประกอบทางเคมี** อัลกาลอยด์รวม 2.5-3 เปอร์เซ็นต์ เป็น strychnine 46-62 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้มีกลัยโคไซด์ loganin, igasuric acid, น้ำมัน
- ประโยชน์** เป็นแหล่งของ strychnine
เดิมใช้กระตุ้นสมอง และเป็นยาฆมเจริญอาหาร

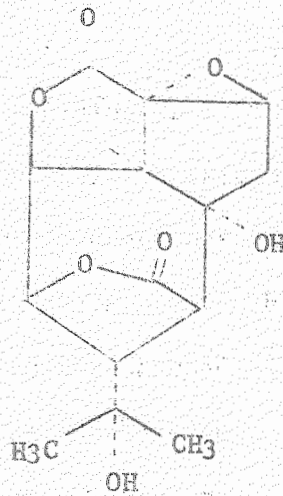
Picrotoxin หรือ Cocculin B.P.C.1963, B.P.1963, N.F. XII, U.S.P. XIV

เป็นสารพวก oxygenated sesquiterpene ในโมเลกุลจะประกอบด้วย picrotin ($C_{15}H_{18}O_7$) และ picrotoxinin ($C_{15}H_{16}O_6$) ในปริมาณเท่า ๆ กัน มีรสขม เป็นผลึกรูปปริซึมขนาดเล็ก หรือเป็นผง ได้จากเมล็ดของโคคลานหรือหวายดิน *Anamirta cocculus* Wight et Arn. วงศ์ Menispermaceae picrotoxin ละลายในน้ำได้น้อย ต้องเก็บในที่ที่ไม่ถูกแสงและอากาศ เนื่องจากสลายตัวได้ง่าย นอกจากนี้ยังถูกทำลายในระบบทางเดินอาหารได้ด้วย จึงต้องให้คนใช้โดยการฉีดเท่านั้น

picrotoxin มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางอย่างแรง โดยออกฤทธิ์ที่บริเวณตอนกลางของสมอง และสมองส่วนนอก ออกฤทธิ์กระตุ้นการหายใจ เพิ่มความดันโลหิต ทำให้หัวใจเต้นช้าลง เคยใช้แก้อาการพิษของสารที่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง เช่น ยานอนหลับพวกบาร์บิตูเรท ถ้าได้รับในขนาดสูง ๆ ถึง 20 มิลลิกรัม อาจทำให้เกิดอาการชักเกร็งได้



picrotoxinin
(C₁₅H₁₆O₆)



picrotin
(C₁₅H₁₆O₇)

โคคลาน, ทวายคิน, Cocculus

ชื่ออื่น Fish berry, Indian berry, Levant berry, Cocculus indicus

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Anamirta cocculus* Wight et Arn. (*A. paniculata* Colebr.)

วงศ์ Menispermaceae

ส่วนที่ใช้ เมล็ดแห้ง

ถิ่นกำเนิด พืชทะเลมาลาบาร์ของอินเดีย, อินเดียตะวันออก และ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ลักษณะพืช เป็นไม้เลื้อยเนื้อแข็ง เป็นพืชล้มลุก ใบเป็นรูปหัวใจออกสลับกัน เส้นใบเป็นแบบขนนก ดอกตัวผู้และดอกตัวเมียอยู่บนละต้น ดอกเป็นดอกช่อรวมมีขนาดเล็ก ผลสุก มีสีแดงโค้งคล้ายรูปไต เมล็ดแห้ง

สารประกอบทางเคมี พบ picrotoxin ประมาณ 1.5 เปอร์เซ็นต์ เป็นสารที่มีพิษมาก และพบอัลคาลอยด์ที่ไม่มีพิษคือ menispermine, paromenispermine, พบน้ำมัน 25-50 เปอร์เซ็นต์ เฉพาะเนื้อในเมล็ด มีน้ำมันประมาณ 62 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งประกอบด้วยกรดไขมันพวก palmitic acid 6.1 เปอร์เซ็นต์, stearic acid

47.5 เปอร์เซ็นต์, oleic acid 43.3 เปอร์เซ็นต์ และ linoleic acid 3 เปอร์เซ็นต์

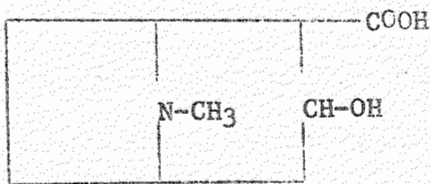
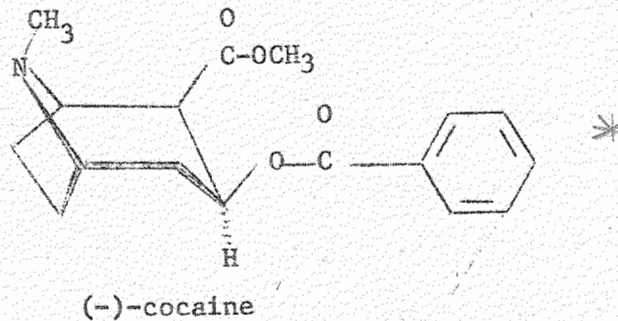
ประโยชน์ ใช้เบื่อปลา, ยาพาราสิทิด (parasiticide) โดยใช้ในรูปทิงเจอร์ เป็นแหล่งของ picrotoxin, แก๊พิษของยานอนหลับพวกบาร์บิตูเรท

ขนาดที่ใช้ picrotoxin 3 มิลลิกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำและให้ซ้ำทุก 3 นาที จนอาการดีขึ้น แต่ต้องระวังพิษมาก ควรอยู่ในความดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

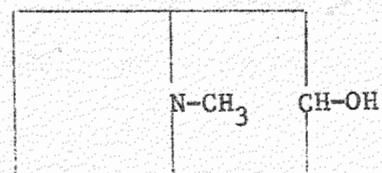
ยาเตรียม Tincture Cocculi N.F. VII
Picrotoxin Injection U.S.P.

พืชที่ให้อัลกาลอยด์ cocaine

พืชในตระกูล *Erythroxylum* หรือ *Erythroxylon* โดยเฉพาะ *Erythroxylum coca* Lamarck วงศ์ Erythroxylaceae พบว่าในส่วนต่าง ๆ ของต้น มีอัลกาลอยด์กลุ่ม tropane อยู่ด้วย ในส่วนใบจะพบมากที่สุด อัลกาลอยด์ที่สำคัญ ได้แก่ cocaine, cinnamylcocaine, α - และ β - truxilline ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ ecgonine cocaine ประกอบด้วยโครงสร้างหลัก 2 ส่วนคือ ส่วนที่เป็น ecgonine และส่วนที่เป็น benzoic acid ส่วน ecgonine นี้จะมีโครงสร้างใกล้เคียงกับ tropine ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักใน tropane alkaloids ที่พบมากในพืชวงศ์ Solanaceae เช่น อัลกาลอยด์ atropine เป็นต้น ซึ่วะสังเคราะห์ของ ecgonine และ tropine ก็ใกล้เคียงกันมาก



ecgonine

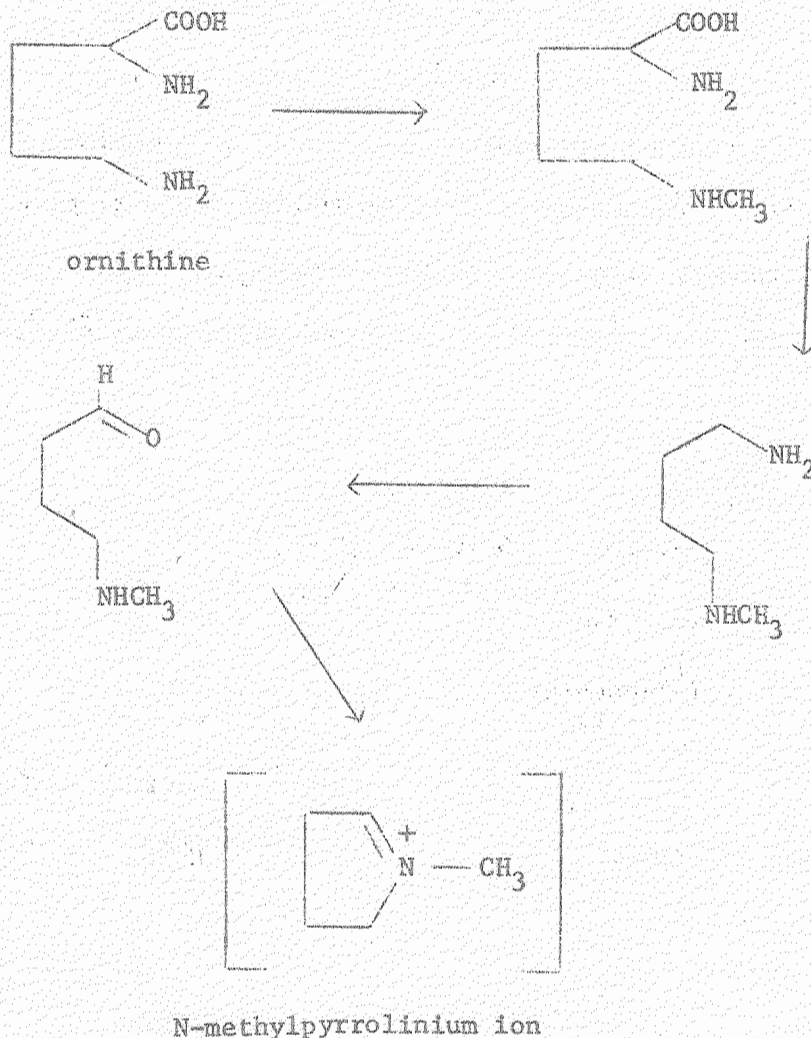


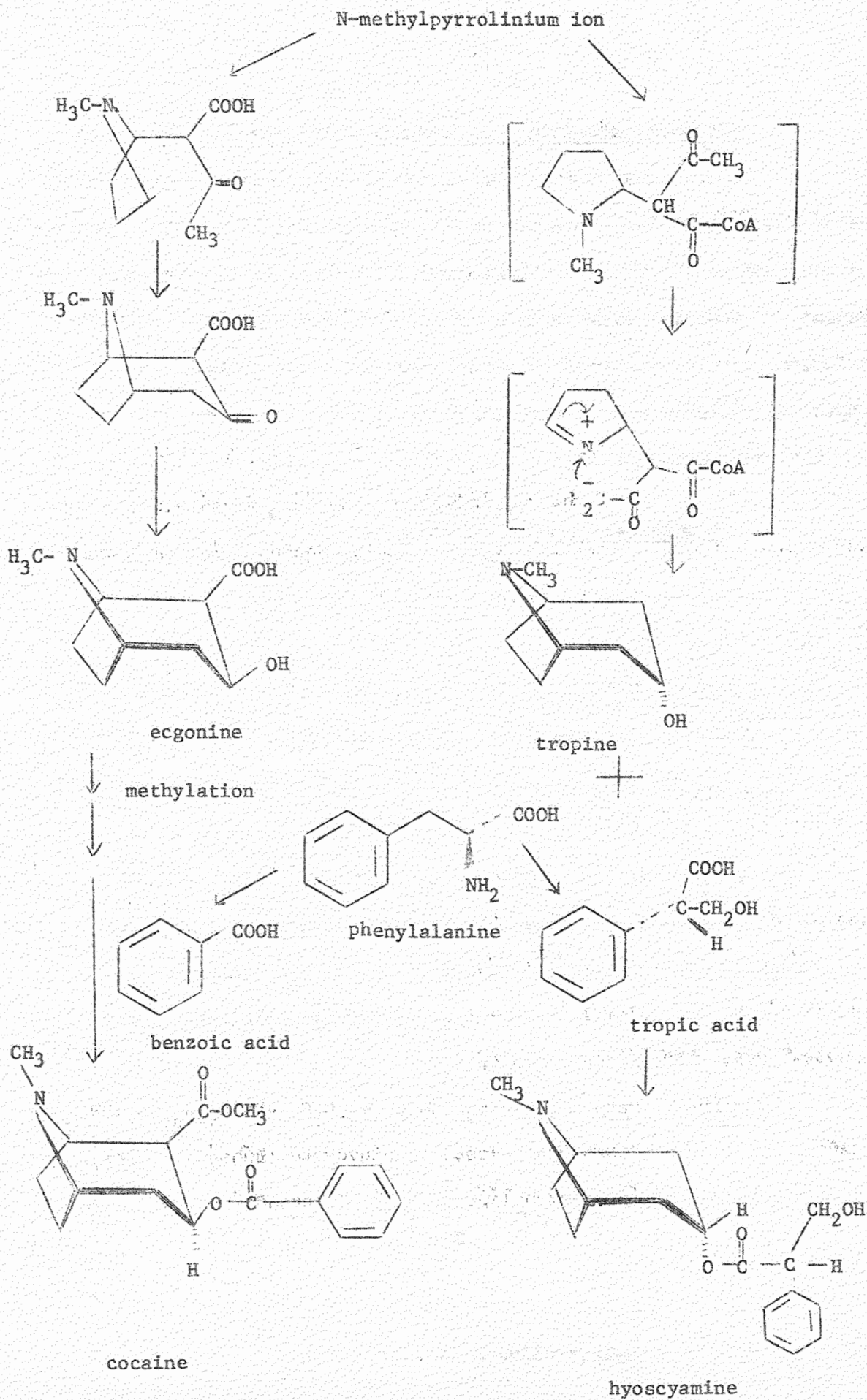
tropine

ชีวสังเคราะห์ของ tropane alkaloids และ cocaine

tropane alkaloids โดยเฉพาะส่วนที่เป็น ecgonine หรือ tropine จะมีสารตั้งต้นในขบวนการชีวสังเคราะห์เป็นกรดอะมิโน ornithine ต่อมาเกิดการเปลี่ยนแปลงหลายขั้นตอนจนถึงตัวกลาง N-methylpyrrolinium ion และเปลี่ยนแปลงมาเป็น ecgonine หรือ tropine ecgonine จะเกิด methylation และรวมตัวกับ benzoic acid ซึ่งมีสารตั้งต้นมาจากกรดอะมิโน phenylalanine ได้เป็น cocaine ส่วน tropine จะรวมตัวกับ tropic acid ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจากสารตั้งต้น phenylalanine เช่นเดียวกัน เกิดเป็น atropine และ hyoscyamine

แผนภูมิชีวสังเคราะห์ของ hyoscyamine และ cocaine





cocaine หรือ benzoylmethylcocaine B.P.C.1979, B.P.1980 มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{17}H_{21}NO_4$ มีน้ำหนักโมเลกุล 303.35 เป็นอัลกาลอยด์กลุ่ม tropane ได้จากใบของ *Erythroxylum coca* Lamarck และพืชในตระกูลเดียวกัน ๆ จัดเป็นยาชาเฉพาะที่ (local anesthetic) ที่มีสูตรโครงสร้างเป็น ester (ester tropane alkaloid) ลักษณะเป็นผลึกไม่มีสีหรือสีขาว เป็นผง เมื่อนำมาละลายในสารละลายกรดเกลือเจือจาง cocaine จะอยู่ในรูป laevo-form สารละลายเข้มข้นของ cocaine เมื่อทดสอบกับกระดาษลิตมัสพบว่ามีฤทธิ์เป็นด่าง

การละลาย cocaine 1 กรัมจะละลายได้ในน้ำ 600 มิลลิลิตร ในคลอโรฟอร์ม 1 มิลลิลิตร, แอลกอฮอล์ 7 มิลลิลิตร จะละลายได้คือน้ำในแอลกอฮอล์ที่อุ่น, อีเทอร์ 3.5 มิลลิลิตร และในน้ำมันมะกอก (olive oil) 12 มิลลิลิตร cocaine มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 96-98° เซลเซียส โดยทั่วไปมักเตรียมในรูปของเกลือ hydrochloride, nitrate และ sulfate เพื่อช่วยเพิ่มการละลายในน้ำ

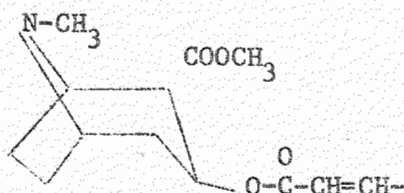
cocaine hydrochloride มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{17}H_{22}ClNO_4$ มีน้ำหนักโมเลกุล 339.81 ลักษณะเป็นผลึกหรือเป็นผงสีขาว มีรสเค็มและขมเล็กน้อย เมื่อแตะถูกผิวหนังจะทำให้คันและปากชา ในขณะที่เตรียมสารละลาย ไม่ควรใช้ความร้อน จะทำให้ cocaine สลายตัวไปได้

การละลาย cocaine hydrochloride 1 กรัม จะละลายในน้ำ 0.5 มิลลิลิตร, ในแอลกอฮอล์ 3.5 มิลลิลิตร, ในคลอโรฟอร์ม 15 มิลลิลิตร และไม่ละลายในอีเทอร์ มีจุดหลอมตัวไม่น้อยกว่า 137° เซลเซียส ความไม่เข้ากัน cocaine hydrochloride เมื่อผสมในยาเตรียมที่มี borax, calomel, mercuric oxide หรือ silver nitrate จะทำให้อัลกาลอยด์ตกตะกอน เข้ากันไม่ได้กับตัวยาเหล่านี้

cocaine nitrate มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{17}H_{22}N_2O_7$ หรือ $C_{17}H_{21}NO_4 \cdot HNO_3$ มีน้ำหนักโมเลกุล 366.36 ลักษณะเป็นผลึกหรืออยู่ในรูป dihydrate (มีน้ำอยู่ 2 โมเลกุล) ละลายในน้ำและแอลกอฮอล์ได้ดี แต่ละลายได้น้อยในอีเทอร์ มีจุดหลอมตัวที่ 58-63° เซลเซียส ต้องเก็บไว้ในที่เย็น

cocaine sulfate มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{17}H_{23}NO_8S$ มีน้ำหนักโมเลกุล 401.43 มีลักษณะ เป็นก้อนเล็ก ๆ หรือ เป็นผงสีขาว ละลายได้ดีในน้ำและแอลกอฮอล์

cinnamylcocaine หรือ cinnamoylcocaine หรือ ecgonine cinnamate methyl ester มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{19}H_{23}NO_4$ มีน้ำหนักโมเลกุล 329.38 อัลกาลอยด์นี้ พบมากใน Japanese coca ลักษณะ เป็นผลึกรูปเข็ม ไม่ละลายในน้ำ แต่ละลายในแอลกอฮอล์, คลอโรฟอร์ม และอีเทอร์ มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 121° เซลเซียส



cinnamylcocaine

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ผลเฉพาะที่ (local effect) เมื่อทาภายนอกหรือทาผิวหนังจะทำให้ประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve) ของระบบประสาทส่วนปลาย (P.N.S.) เสื่อม ไม่รับความรู้สึก ทำให้ชา มีฤทธิ์อยู่ได้นาน 20 นาที นอกจากนี้ยังทำให้การรับรสและกลิ่นลดลง หรือไม่ได้รับเลย
2. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง Cocaine ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางทุกส่วน ได้แก่ สมอง, โขสันหลัง และส่วนท้ายของสมอง ทำให้ความคิดปลอดโปร่ง มีการรับรู้เพิ่มขึ้น ออกฤทธิ์กระตุ้นสมองในลักษณะเดียวกับ Caffeine ถ้าได้รับ cocaine มากเกินขนาดจะทำให้เกิดอาการเพ้อคลั่ง คล้ายกับการได้รับ atropine เกินขนาด cocaine ยังมีฤทธิ์กระตุ้นไขสันหลัง ระยะแรกจะมีความไวต่อการตอบรับอย่างอัตโนมัติ ต่อมาจะทำให้เกิดอาการชักเกร็ง cocaine ยังออกฤทธิ์ต่อส่วนท้ายของสมองที่ต่อกับไขสันหลัง ทำให้หายใจเร็วขึ้น และทำให้ตายได้ เมื่อได้รับอัลกาลอยด์ถึงขนาดที่เป็นพิษ สำหรับการหายใจ ในระยะแรก อัลกาลอยด์จะมีฤทธิ์กระตุ้นก่อน ตามมาด้วยการกดศูนย์การหายใจ
3. ผลต่อระบบหมุนเวียนของโลหิต cocaine ออกฤทธิ์โดยตรงต่อผนังหลอดเลือด ทำให้เส้นเลือดพองบวมตัว มีความดันโลหิตสูง การเต้นของหัวใจเร็วขึ้น ในขนาดสูง ๆ

จะทำให้ความดันโลหิตกลับลดลง

4. ผลต่อตา cocaine ทำให้ม่านตาขยาย แต่การปรับสายตาให้มองเห็นได้ชัดยังคงเป็นปกติ อัลกาลอยด์นี้จะมีผลต่อส่วนปลายประสาทของประสาทซิมพาเทติก ทำให้มีฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ มีฤทธิ์อยู่ไม่นาน เหมาะที่จะใช้กับการผ่าตัดตา

อัลกาลอยด์นี้ยังทำให้เกิดการติดเป็นนิสัย (habituation) การติดยา (addiction) และการดื้อยา (tolerance) ขึ้นได้ ถ้าใช้ยาอย่างผิด ๆ และบ่อยเกินไป เช่น ใช้สูดดม หรือนัดดู

ความเป็นพิษ

เมื่อใช้กับตา ทำให้ cornea ขรุขระ และอาจมีแผลเกิดขึ้นบน cornea ได้ เมื่อใช้ภายในเพื่อกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เพิ่มการทำงานของกล้ามเนื้อ และปิดบังความรู้สึกเจ็บปวดและเหนื่อย รวมทั้งอาการเกร็งของหลอดเลือด เมื่ออัลกาลอยด์หมดฤทธิ์ ร่างกายจะอ่อนเพลียมาก เนื่องจากไม่ได้รับการพักผ่อน

ในขนาดที่เป็นพิษ จะทำให้เกิดอาการทางประสาท มีอาการเห่อคลั่ง ประสาทหลอน มีอาการของโรคจิต หัวใจเต้นเร็วขึ้น สั่นและอาจชักได้ ถ้าได้รับในขนาดสูงมาก ๆ จะทำให้ระบบการหายใจ และการหมุนเวียนโลหิตล้มเหลว และตายได้ในที่สุด ขนาดที่ทำให้ชัก (ในคน) คือ 0.2 กรัม และขนาดที่ทำให้คนตายได้ คือ 1.2 กรัม ส่วนขนาดที่ทำให้หนูตายได้ร้อยละ 50 (LD_{50}) คือ 17.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

ชาวพื้นเมืองในประเทศโบลิเวียที่นิยมเคี้ยวใบ coca เป็นประจำ พบว่าเป็นโรคขาดอาหาร, โลหิตจาง สุขภาพไม่ดี เป็นโรคพยาธิ โดยเฉพาะพยาธิปากขอ มีอาการคันไธมากกว่าคนปกติถึง 2 เท่า

ประโยชน์

นิยมใช้ในยาชึ่งีผึ้ง, ยาที่เป็นสารละลายน้ำมัน สารละลาย 2 เปอร์เซ็นต์ cocaine ในน้ำมันมะพร้าว (castor oil) ใช้เป็นยาตา ในความเข้มข้น 5-10

เปอร์เซ็นต์ ใช้เป็นยาพ่น, ยาทาผิวท้าง เป็นยาชาเฉพาะที่ ในความเข้มข้น 4 เปอร์เซ็นต์ ใช้ ทาริดสีดวงทวาร

ในรูปของเกลือ hydrochloride สารละลายความเข้มข้น 0.1-1 เปอร์เซ็นต์ เป็นยาชาเฉพาะที่ ใช้ในการผ่าตัดตา ในความเข้มข้น 10-20 เปอร์เซ็นต์ ใช้เป็นยาชาบริเวณ หน้า, จมูกและคอได้

cocaine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ถ้าใช้ติดต่อกันนาน ๆ จะเกิดการ คื้อยา ต้องใช้ขนาดเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้เกิดการติดเป็นนิสัยหรือเกิดการเสพติด

ใช้หั่นแก้อาการคุดจุก cocaine ทำให้เส้นเลือดฝอยบีบตัว แต่อาจทำให้ติดเป็น นิสัย ต้องใช้เป็นประจำ

ให้มรรเทาอาการปวดที่รุนแรงในโรคมะเร็งขั้นสุดท้าย

เป็นต้นแบบของยาชาเฉพาะที่อื่น ๆ ที่ได้จากการสังเคราะห์ขึ้นใหม่ โดยพยายาม ลดความเป็นพิษลง และเพิ่มความคงตัว

การทดสอบทางเคมี

1. นำอัลกาลอยด์ cocaine 100 มิลลิกรัมมาเติมกรดกำมะถันเข้มข้น 1 มิลลิ- ลิตร เผาไฟให้มีอุณหภูมิสูงถึง 100° เซลเซียส นาน 5 นาที คมดู จะได้กลิ่นหอมของ methyl benzoate เติมน้ำ 2 มิลลิลิตร ทิ้งไว้ให้เย็น จะมีผลึก benzoic acid แยกออกมา

2. ละลาย cocaine 100 มิลลิกรัมในสารละลาย 1N ของกรดเกลือ 0.4 มิลลิลิตร เติมน้ำจนครบ 5 มิลลิลิตร แล้วเติมสารละลาย 5 เปอร์เซ็นต์ chromium trioxide จะเกิดตะกอนสีเหลือง เมื่อเขย่าตะกอนจะหายไป และเมื่อเติมกรดเกลือ 1 มิลลิลิตร ได้ตะกอนสีส้มที่คงตัวเกิดขึ้น

3. ละลาย cocaine 10 มิลลิกรัม ในสารละลาย 0.02 N ของกรดเกลือ 1 มิลลิลิตร นำไปอังบนหม้ออังไอน้ำจนสารละลายแห้ง จะได้ตะกอนสีม่วง หยดน้ำ 2 หยดลง ละลายตะกอน แล้วเติมสารละลาย ดังทับทิม 0.1 N 1 มิลลิลิตร จะได้ตะกอนสีม่วงน้ำตาล

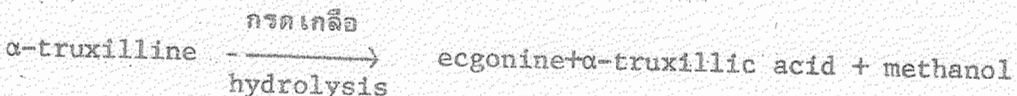
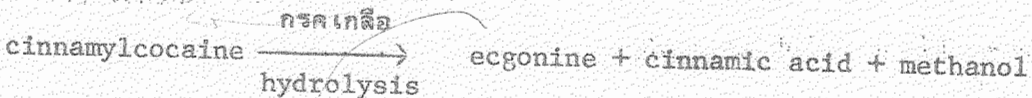
กรองและนำมาส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์กำลังขยายต่ำ จะเห็นผลึกสีม่วงแดงอยู่เป็นกระจุก

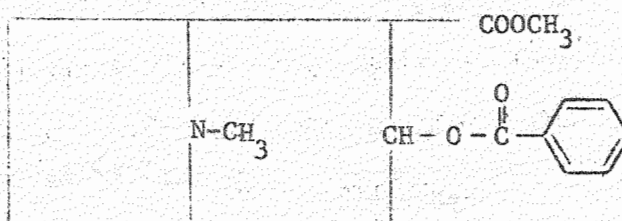
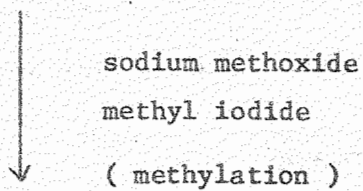
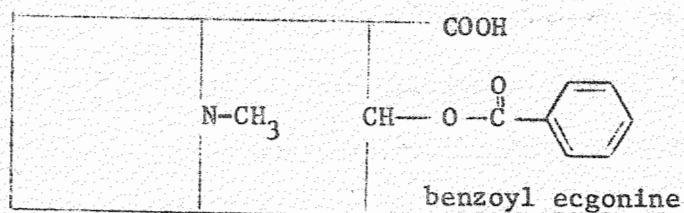
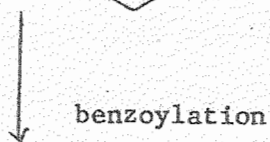
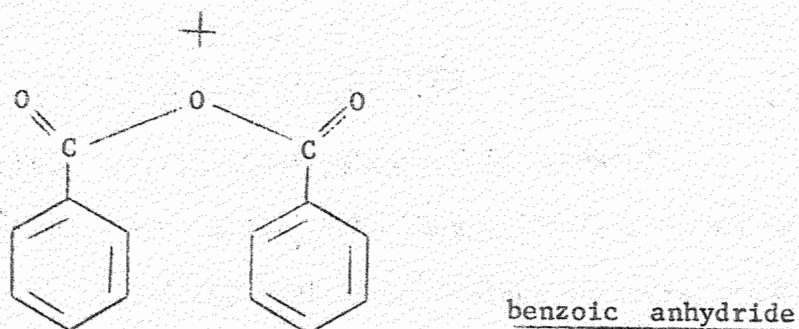
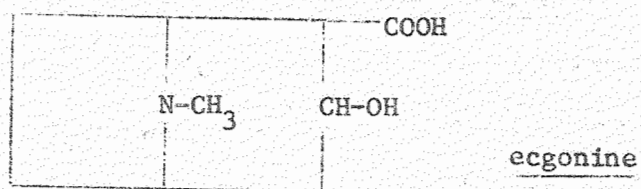
4. ทำ microcrystal test โดยละลาย cocaine hydrochloride ใน น้ำ บนแผ่นสไลด์ เติมหาสารละลาย gold chloride ช้าง ๆ แล้วลากเข้าหากัน จะเกิดตะกอน รูปร่างไม้แน่นอน ลักษณะคล้ายใบเฟิร์น ซึ่งเป็นตะกอนของ cocaine-chlor-aurate

การเตรียม cocaine ในทางการค้า

ใช้วิธีกึ่งสังเคราะห์ (semisynthesis) จากอัลกาลอยด์รวมที่สกัดจากใบ coca โดยนำใบ coca มาบดให้ละเอียด แล้วคั่วด้วยต่าง เช่น น้ำแอมโมเนีย หรือสารละลาย sodium carbonate หมักทิ้งไว้ สกัดด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น คลอโรฟอร์ม, อีเทอร์, แอลกอฮอล์ ทำให้แห้งโดยการระเหยภายใต้ความดันต่ำจนได้สารซึ่งเป็นอัลกาลอยด์รวม กลุ่ม tropane ที่สำคัญคือ cocaine, α - truxilline, cinnamylcocaine อัลกาลอยด์ทั้งหมดนี้ มีโครงสร้างหลักส่วนหนึ่งเป็น ecgonine ซึ่งเมื่อนำมาทำการไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) ด้วยกรด เช่น กรดเกลือ จะได้ ecgonine เหมือนกัน จาก ecgonine นำมาสังเคราะห์ต่อ โดยการเติมกลุ่ม benzoyl และ methyl เข้าในโมเลกุล จะเกิดเป็น cocaine หรือ methylbenzoyl-ecgonine เตรียมเป็นเกลือ hydrochloride และตกผลึกอีกครั้งหนึ่งให้บริสุทธิ์ยิ่งขึ้น การเตรียมวิธีนี้ง่ายกว่าการนำอัลกาลอยด์รวมมาแยกอัลกาลอยด์แต่ละชนิด

ปฏิกิริยาการไฮโดรไลซ์ และการสังเคราะห์ต่อ เป็นดังนี้





methylbenzoylecgonine
(cocaine)

การสังเคราะห์ Cocaine จาก ecgonine

ใบโคคา, Coca B.P.C. 1954

ชื่ออื่น Coca bush, Cocaine plant, Cocaine tree

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Erythroxylum coca* Lamarck,

- *E. coca* var. *coca* หรือ Huanuco หรือ Bolivian coca,
- *E. coca* var. *spruceanum* Bruck หรือ *E. truxillense* Rusby หรือ Peruvian หรือ Truxillo coca ใบชนิดนี้ประกอบด้วย Truxillo coca และ Javanese coca จากพืชต้นเดียวกัน แต่ Java ปลูกในอินโดนีเซีย และเก็บใบที่ยังอ่อนอยู่),
- *E. coca* var. *novogranatense* (Morris) Hieron. ประกอบด้วย Truxillo coca จากประเทศโคลอมเบีย (Colombia) พบช่อยมากในท้องตลาด

ใบ coca ส่วนใหญ่ในทางการค้า ได้มาจากประเทศเปรูและโบลิเวีย

วงศ์ Erythroxylaceae

ส่วนที่ใช้ ใบแห้ง

ถิ่นกำเนิด อเมริกาใต้ นำมาปลูกในประเทศเปรูและโบลิเวีย ในที่ที่สูงกว่าระดับน้ำทะเล 500 - 2,000 เมตร จะปลูกได้ดี โคลอมเบีย, อินโดนีเซีย, บราซิลตะวันตก และเอกวาดอร์

ประวัติ ชาวพื้นเมืองในอเมริกาใต้ นิยมเคี้ยวใบเพื่อให้ทำงานได้ทน ไม้เหนียวง่าย และระงับความหิว นิยมเคี้ยวกันมาตั้งแต่โบราณ เชื่อว่าก่อน Columbus ค้นพบทวีปอเมริกา ต่อมาปีผู้นำ Coca เข้าสู่ทวีปยุโรปในปี ค.ศ. 1688 และนักวิทยาศาสตร์ Niemann สามารถแยก cocaine ได้ในปี ค.ศ. 1660 ต่อมา Koller ได้ศึกษาพบว่า cocaine มีฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ ในปี ค.ศ. 1684

ลักษณะพืช เป็นไม้ยืนต้นขนาดเล็ก สูงประมาณ 5.4 เมตร หรือเป็นไม้พุ่มสูง 1.8 เมตร กิ่งมีขนาดเล็กเรียว มีเปลือกสีน้ำตาลแดง ผิวค่อนข้างหยาบ ใบสีเขียวอ่อนออกสลับกัน ใบรูปร่างคล้ายรูปไข่ ยาว 3.5 - 10 เซนติเมตร กว้าง 1.8 - 4 เซนติเมตร ใบบางมีเส้นใบ 2 เส้นขนานกับเส้นกลางใบ ดอกมีกลิ่นหอม มีกลีบดอก 5 กลีบ และเกสรตัวผู้ 10 อัน ผลสีขาว หรือเหลือง ขาวซี เมื่อสุกจะเปลี่ยนเป็นสีแดงสด เนื้อบาง มีเมล็ดเพียงเมล็ดเดียว

การเก็บและการเตรียม ต้นที่ปลูกในประเทศโบลิเวียและเปรู จะตัดเล็มกิ่งไม้ให้ต้นสูงกว่า 2 เมตร ในปีหนึ่ง ๆ จะเก็บใบ 3 ครั้ง ในราวเดือนเมษายน, มิถุนายน และพฤศจิกายน ตามลำดับ นำใบมาตากแดดนาน 8 - 10 ชั่วโมง ผึ่งรวมกันอีก 3 วัน แล้วจึงนำใบตากแดดอีก 1 ชั่วโมง เก็บใส่ภาชนะนำออกขาย ในการเก็บครั้งหนึ่ง ๆ จะได้ใบหนักประมาณ 113 กรัมต่อ 1 ต้น

ใบ coca จากชวา บางครั้งมดเป็นผล ทำให้ปริมาณอัลกาลอยด์ลดลงและสูญเสียหมดในเวลา 7 เดือน หลังจากปี ค.ศ. 1890 เป็นต้นมา นิยมสกัดอัลกาลอยด์รวมได้เป็นสารทึบเหนียว นำส่งออกขาย

ลักษณะสมุนไพร

1. Huanuco หรือ Bolivian Coca ใบรูปร่างคล้ายรูปไข่ ยาว 2.5 - 7.5 เซนติเมตร กว้าง 1.5 - 4 เซนติเมตร ก้านใบสั้น เนื้อใบสีเขียวอมน้ำตาล หรือน้ำตาล ขอบใบเรียบ ด้านท้องใบมีเส้นขนานกับเส้นกลางใบ เมื่อเคี้ยวใบจะมีรสขมในตอนแรก ต่อมากลิ่นรสหอมเล็กน้อย และทำให้ปากและลิ้นชา เนื่องจากมี cocaine อยู่ในใบ

2. Truxillo หรือ Peruvian Coca ใบสีเขียวอ่อน เนื้อใบมีลักษณะคล้ายกระดาษมากกว่า Huanuco coca ใบเปราะขาดง่าย ใบยาว 1.6 - 5 เซนติเมตร สันค้ำท้องใบมองไม่ค่อยเห็น

๓. Javanese coca เป็นใบชนิดเดียวกับ Truxillo coca แต่ปลูกในชวา ใช้ในอุตสาหกรรมการสกัด cocaine

สารประกอบทางเคมี ใบใบ coca มีอัลกาลอยด์ ๓ กลุ่มใหญ่ คือ

1. อัลกาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของ ecgonine ได้แก่ cocaine, cinnamylcocaine, α - และ β - truxilline
2. อัลกาลอยด์กลุ่ม tropine ได้แก่ tropacocaine, valerine
3. อัลกาลอยด์กลุ่ม hygrine ได้แก่ hygroline, cuscohygrine

ปริมาณของอัลกาลอยด์ในใบ coca แต่ละชนิดมีไม่เท่ากัน ใบใบ Huanuco coca จะมีปริมาณของ tropane alkaloid ที่เป็น ester เช่น cocaine, cinnamylcocaine และอนุพันธ์ของ tropine และ ecgonine อยู่รวมกันประมาณ ๐.๕ - ๑ เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ยังมี tropane alkaloid ที่ไม่เป็น ester เช่น cuscohygrine เป็นต้น อัลกาลอยด์สำคัญเป็น cocaine ซึ่งพบมากถึง ๗๕ เปอร์เซ็นต์ของอัลกาลอยด์รวมทั้งหมด นอกจากนี้ยังมี cinnamylcocaine, tropacocaine อยู่ด้วย

ส่วน Truxillo coca มีปริมาณอัลกาลอยด์รวมน้อยกว่า Javanese coca แต่มีปริมาณ cocaine มากกว่า คือ มีอยู่ประมาณ ๗๕ เปอร์เซ็นต์ของอัลกาลอยด์รวม นอกจากนี้ ยังพบอัลกาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของ hygrine, tropacocaine, α - truxilline

Javanese coca มีปริมาณอัลกาลอยด์รวม ๑ - ๒.๕ เปอร์เซ็นต์ ส่วนใหญ่ประมาณ ๒ ใน ๓ เป็น cinnamylcocaine และ cocaine อีก ๑ ใน ๓ นอกจากนี้ยังพบอนุพันธ์ของ tropine เช่น benzoylpseudotropine หรือ tropacocaine และยังพบกัลลิโคไซด์ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของ Javanese coca เป็นใบอ่อน ที่มีปริมาณ cinnamylcocaine มาก เมื่อเป็นใบแก่ (Truxillo coca) จะเปลี่ยนเป็น cocaine แทน นิยมใช้เป็นแหล่งของการนำไปเตรียม cocaine โดยวิธีกึ่งสังเคราะห์

ในใบ coca โดยทั่วไป จะมีอัลคาลอยด์รวมประมาณ 0.7 - 2.5 เปอร์เซ็นต์, cocatannic acid, cocacitrin, น้ำมันหอมระเหย ซึ่งประกอบด้วย methyl salicylate, acetone และ methanol

ส่วนอื่น ๆ ของต้น coca มี cocaine อยู่บ้าง เช่น ใบเปลือกต้น และ ใบเมล็ด

ประโยชน์

ใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ ในการผ่าตัดหู, ตา, คอ, จมูก (EENT surgery) ใช้ในรูปสารละลาย 5 - 20 เปอร์เซ็นต์ของ cocaine hydrochloride ในน้ำ, ใช้ขยายม่านตา เป็นยาชา, เป็นต้นแบบของการสังเคราะห์ยาชาเฉพาะที่ สารใหม่ ๆ ให้ความคงตัวดีขึ้น มีพิษน้อยลง และออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้น เช่น Procaine hydrochloride, Cinchocaine hydrochloride เป็นต้น, ในรูปยาขี้ผึ้ง หรือสารละลายน้ำมัน ใช้ทาบรรเทาอาการคัน, ลมพิษ หรือโรคผิวหนัง และบรรเทาอาการปวดบางอย่างได้

บทที่ 2

พืชที่ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันหรือประสาทหลอน

พืชเหล่านี้ จะมีสารที่ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันและประสาทหลอน (hallucinogen) บางครั้งก็เรียกสารนี้ว่าเป็น Psychotomimetic drug ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ความคิด, การรับรู้ สัมผัสต่าง ๆ และอารมณ์เปลี่ยนแปลงไป เพียงอย่างเดียวหนึ่ง หรือเกี่ยวเนื่องกัน ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดอาการเพ้อฝันและประสาทหลอนได้

เมื่อได้รับสาร หรือพืชที่มีสารเหล่านี้เข้าไป จะทำให้ไม่สามารถกำหนดสภาพตนเองได้ ไม่มีสติ ความจำจะเลือน เห็นภาพหลอน มีนิมิต รูปร่างเปลี่ยนไป มีความไวต่อสิ่งเรามากผิดปกติ รู้สึกเหมือนอยู่ในความฝัน

สารกลุ่มนี้ ไม่รวมยาเสพติดพวกมอร์ฟีน (morphine), โคเคน (cocaine), อะโทรปีน (atropine), ยาสลบ, ยาแก้ปวด และยานอนหลับ

สาเหตุที่ทำให้สารเหล่านี้ มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันและประสาทหลอนยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่อาจเป็นเพราะสารไปรบกวนการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง epinephrine ส่วนใหญ่ของสารเหล่านี้เป็นสารกลุ่ม indole เช่น สารพวก LSD, อนุพันธ์ของ Tryptamine มีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกับ Serotonin หรือ 5-hydroxytryptamine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญในสมอง หรือเนื่องจาก adrenochrome ซึ่งเป็นสารที่ได้จากออกซิเดชันของ epinephrine และเป็นสารที่มีกลุ่ม indole อยู่ในโมเลกุลด้วย Hoffer และคณะได้ตั้งสมมุติฐานว่า ความผิดปกติทางประสาทอาจเกิดจากผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขบวนการเมตาบอลิซึมของ epinephrine เกิดผิดพลาด

พืชที่มีฤทธิ์เหล่านี้ พบอยู่ในพวกเห็ด (mushrooms), รา (fungi) และพืชชั้นสูง (higher plants)

พวกรา ได้แก่ ราใน class ascomycetes เช่น Ergot ซึ่งเป็นรา *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne วงศ์ Clavicipitaceae ขึ้นบน เมล็ดข้าวไรน์ (rye) ให้สารพวก ergot alkaloids

พวกเห็ด ได้แก่ เห็ดในวงศ์ Agaricaceae เช่น *Amanita muscaria* (Fries) Hooker หรือ Fly Agaric พบสารพวก ibotenic acid และ muscimol

พวกพืชชั้นสูง พบมากในพืชใบเลี้ยงคู่ โดยพบอยู่ในพืชวงศ์ Rubiaceae, Apocynaceae, Convolvulaceae, Leguminosae, Myristicaceae เป็นต้น ส่วนพืชใบเลี้ยงเดี่ยว พบสารที่มีฤทธิ์เหล่านี้้น้อยมาก

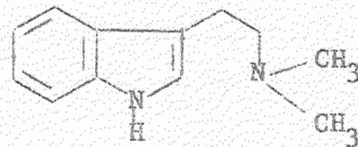
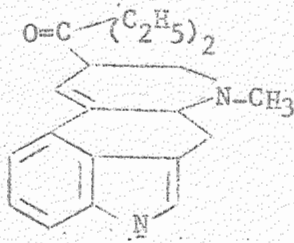
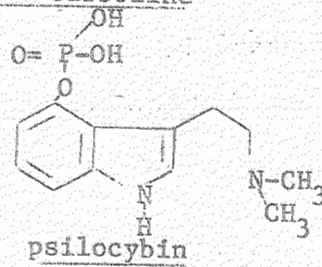
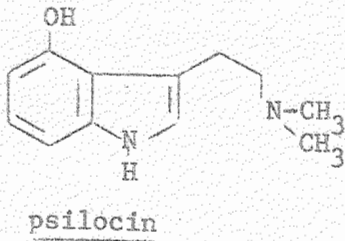
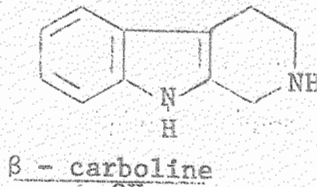
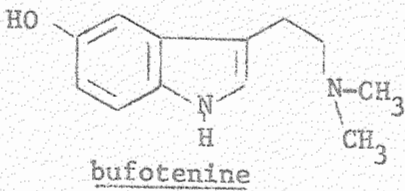
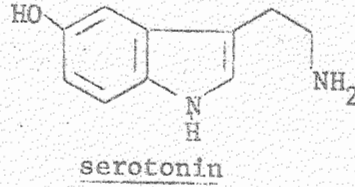
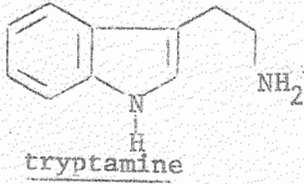
พืชเหล่านี้ มักเป็นพืชพื้นเมืองของประเทศแถบอเมริกากลาง โดยเฉพาะ เม็กซิโก และในอเมริกาใต้ ใช้กันมานานในหมู่ชาวอินเดียนแดง ในงานเลี้ยงหรือพิธีทางศาสนา และใช้เป็นยาบ้าง

พืชเหล่านี้ มีสารสำคัญ แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

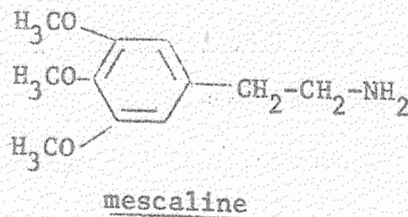
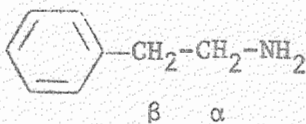
1. สารที่มีกลุ่ม indole อยู่ในสูตรโครงสร้าง หรือมีการเปลี่ยนแปลง มาจาก tryptamine เช่น psilocybin, bufotenine, lysergic acid diethylamide (LSD) และอนุพันธ์, β - carboline
2. อัลคาลอยด์ที่มีอะตอมของไนโตรเจนอยู่นอกโครงสร้างหลักหรืออยู่นอก ring บางครั้งเรียกว่า เป็น protoalkaloid แบ่งเป็น 2 พวก คือ
 - 2.1 อนุพันธ์ของ β - phenylethylamine ได้แก่ mescaline
 - 2.2 อัลคาลอยด์กลุ่ม isoxazole ได้แก่ ibotenic acid
3. สารที่ไม่มีอะตอมของไนโตรเจนอยู่ในโมเลกุลเลย ได้แก่ สารพวก tetrahydrocannabinol (ได้แก่ Δ^1 - 3, 4 - tetrahydrocannabinol หรือ Δ^1 - THC) ซึ่งพบในเรซินของช่อดอกตัวเมียของต้นกัญชา หรือ marihuana หรือ *Cannabis sativa* Linn. วงศ์ Cannabinaceae

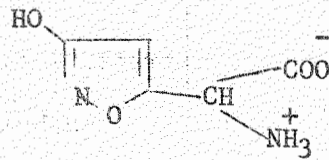
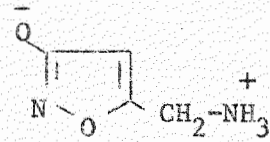
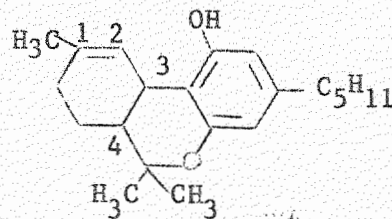
สูตรโครงสร้างของสารที่มีฤทธิ์ทำให้ประสาทหลอน

1. indole และอนุพันธ์ของ tryptamine



2.1 อนุพันธ์ของ β - phenylethylamine



2.2 isoxazole alkaloidibotenic acidmuscimol3. tetrahydrocannabinol Δ^1 - 3, 4 - trans - tetrahydrocannabinol หรือ Δ^1 - THC

ตารางที่ 1 แสดงพืชและสารเคมีที่ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน

1. สารกลุ่ม Indoles

พืช	ชื่ออื่น	สารเคมี
<u>Agaricales</u> (พวกเห็ด)		
<i>Conocybe cyanopus</i> (Atk.) Kueh.	-	psilocybin, psilocin
<i>Panaeolus sphinctrinus</i>	-	serotonin
<i>Psilocybe</i> sp.	-	psilocybin, psilocin
<i>Stropharia cubensis</i> Earle.	-	psilocybin, psilocin
<u>Myristicaceae</u>		
<i>Virola calophylla</i> Warb.	Yakee	tryptamine, MMT,*
และ <i>Virola</i> ต้นอื่น ๆ		DMT, β - carbolines

* MMT = N - monomethyltryptamine.

พืช	ชื่ออื่น	สารเคมี
<u>Leguminosae.</u>		
<i>Piptadenia peregrina</i> Benth.	Cohoba, Yopo	tryptamine, DMT,
<i>P. colubrina</i> Benth.		β - carbolines
<i>Mimosa hostilis</i> Benth.	-	DMT หรือ nigerine
<u>Zygophyllaceae</u>		
<i>Peganum harmala</i> L.	Syrian rue	β - carbolines, harmine, harmaline
<u>Malpighiaceae</u>		
<i>Banisteriopsis caapi</i> (Spruce ex Criseb) Morton และ <i>Banisteriopsis</i> อื่นๆ	Ayahuasca, Caapi, Yaje	β - carbolines, harmine, harmaline, tetrahydroharmine
<u>Rubiaceae</u>		
<i>Corynanthe johimbe</i> Schum.	Yohimbe	yohimbine, harmine
<i>Mitragyna speciosa</i> Korth	-	mitragynine, harmine
<i>Psychotria carthagenensis</i> Jacq.	-	DMT, harmine
<u>Lysergic acid derivatives</u>		
<u>Clavicipitaceae</u>		
<i>Claviceps purpurea</i> (Fries) Tulasne	Ergot	D - lysergic acid amide, ergotamine
<u>Convolvulaceae</u>		
<i>Argyreia nervosa</i> Bojer	Wood rose	Ergoline alkaloids
<i>Ipomoea violacea</i> L.	Morning glory	ergine, ergot alkaloids
<i>Rivea corymbosa</i> Hall. f.	Morning glory	ergine, ergot alkaloids

2. อัลกาลอยด์กลุ่มที่มีในไตรเอเนอ์นอก ring

2.1 อนุพันธ์ของ β - phenylethylamines

พืช	ชื่ออื่น	สารเคมี
<u>Cactaceae</u>		
<i>Lophophora williamsii</i> (Lem.) Coulter	Peyote	mescaline
<i>Trichocereus pachanoi</i> Britt. & Rose	-	mescaline

2.2 Isoxazole alkaloids.

พืช	ชื่ออื่น	สารเคมี
<u>Agaricaceae</u> (พวกเห็ด)		
<i>Amanita muscaria</i> (Fries) Hooker	Fly agaric	ibotenic acid, muscimol
<i>A. pantherina</i> (Fries) Secretan	Panther agaric	ibotenic acid, muscimol

3. สารกลุ่มที่ไม่มีในไตรเอเนอ์ในโมเลกุล

Δ^1 - 3, 4 - trans - tetrahydrocannabinol

พืช	ชื่ออื่น	สารเคมี
<u>Cannabinaceae</u>		
<i>Cannabis sativa</i> L.	Hemp, Hashish, Marihuana, กัญชา	Δ^1 - THC

1. สารพวก indoles และอนุพันธ์ของ tryptamine

อัลกาลอยด์ที่มีกลุ่ม indole หรือกลุ่มที่ใกล้เคียงกันอยู่ในโมเลกุล ที่พบอยู่ในธรรมชาติมีประมาณ 600 ชนิด และสามารถแบ่งออกได้มากกว่า 20 จำพวก อัลกาลอยด์กลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต่าง ๆ กันไป อาจมีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง เช่น strychnine ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว หรือใช้รักษาภาวะเรงในเม็ดเลือด เช่น Vincristine, Vinblastine เป็นต้น แต่อัลกาลอยด์ที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน มีอารมณ์เพื่อฝันนี้ พอบแบ่งออกเป็น

1.1 tryptamines เช่น N, N - dimethyltryptamine, psilocybin, psilocin, bufotenine

1.2 carbolines เช่น harmine, harmaline

1.3 lysergic acid เช่น LSD.

tryptamine พบอยู่ทั่วไปทั้งในเห็ด, รา และพืชชั้นสูง แม้แต่ในผลไม้บางชนิดก็ยังมีพบ เช่น ลูกพลัม, มะเขือเทศ tryptamine ยังเป็นตัวกลางในการสังเคราะห์สารทางเคมี และเป็นสารตั้งต้นในชีวสังเคราะห์ของ indole alkaloids, vinca alkaloids, strychnos alkaloids เป็นต้น

N - methyltryptamine หรือ monomethyltryptamine หรือ MMT บางครั้งเรียกว่า dipterine พบอยู่ใน *Girgensohnia diptera* Bge. และ *Arthrophytum leptocladum* Popov. ซึ่งเป็นพืชในวงศ์ Chenopodiaceae

N, N - dimethyltryptamine หรือ DMT เป็นสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการเพื่อฝันและประสาทหลอน พบอยู่ในเมล็ด และฝักของ *Piptadenia peregrina* Benth. วงศ์ Leguminosae ชาวอินเดียนแดงในอเมริกา นิยมใช้เป็นยานัตถุ์ พบว่าทำให้เกิดการเสพติดได้ นอกจากนี้ยังพบ DMT ใน *Prestonia amazonica* (Benth.) Macbride วงศ์ Apocynaceae ซึ่งนิยมใช้ในหมู่ชาวโคลอมเบียและเปรู ยังพบในรากของ *Mimosa hostilis* Benth. วงศ์ Leguminosae อีกด้วย

DMT. ที่เสียดูดเข้ากล้ามเนื้อของคนในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จะทำให้เกิดอาการเพ้อฝันและประสาทหลอนได้อย่างรวดเร็ว แต่ฤทธิ์จะคงอยู่ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ เพียง 50 - 60 นาทีเท่านั้น

พวก N, N - dialkyltryptamines มีฤทธิ์เช่นเดียวกัน แต่สารเหล่านี้ไม่ค่อยพบในธรรมชาติ พบว่าพวก N, N - diethyl tryptamine, N, N - dipropyltryptamine ออกฤทธิ์นานกว่า N, N - dimethyltryptamine

psilocin และ psilocybin เป็นสารสำคัญใน teonanacatl หรือ sacred mushroom ชาวอินเดียนแดงในเม็กซิโกสมัยโบราณยุคก่อนที่ Columbus ค้นพบอเมริกา นิยมใช้ในพิธีทางศาสนาติดต่อกันมานาน สารเหล่านี้พบมากในเห็ดตระกูล *Psilocybe* และ *Stropharia* ในปี 1958 Hoffmann และคณะสามารถแยกสารทั้งสองได้จาก *Psilocybe mexicana* Heim. วงศ์ Agaricaceae โดยพบ psilocybin เป็นสารหลัก และ psilocin ในปริมาณน้อย ยกเว้นใน *Psilocybe baeocystis* Singer & Smith พบ psilocin มากกว่า psilocybin

เห็ดในประเทศเม็กซิโกที่มีสารทั้งสองนี้ ได้แก่ *Psilocybe azurescens* Murr. var. *mazatecorum* Heim., *P. zapotecorum* Heim., *P. aztecorum* Heim., *P. semperviva* Heim. et Caill. และ *Stropharia cubensis* Earle (เห็ดชนิดนี้ ยังพบในกัมพูชาและไทยด้วย) ส่วนเห็ดในแถบอเมริกาเหนือที่มีสารนี้ ได้แก่ *Psilocybe pelliculosa* A.H. Smith, *P. cyanescens* Wakefield, *P. baeocystis* Singer & Smith, *Conocybe cyanopus* (Atk.) Kuehner

psilocybin หรือ 4 - phosphyloxy - N, N - dimethyltryptamine มีความคงตัวและละลายในน้ำได้มากกว่า psilocin หรือ 4 - hydroxy - N, N - dimethyltryptamine ซึ่งถูกออกซิไดส์ได้ง่าย psilocybin เมื่อถูกไฮโดรไลซิสจะได้ psilocin และกรด phosphoric

psilocybin เป็นสารพวก indole ที่พบในธรรมชาติชนิดแรกที่มีอนุกรมของกรด phosphoric อยู่ในโมเลกุล และมีกลุ่ม hydroxy เข้าจับกับคาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 4 ของกลุ่ม indole ในขณะที่ indole alkaloids โดยทั่วไป ยกเว้นที่มาจากพืชตระกูล *Mitragyna* มักจะมีกลุ่ม hydroxy เข้าจับกับคาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 5, 6, 7

กรดอะมิโน tryptophan เป็นสารตั้งต้นในชีวสังเคราะห์ของ psilocybin ได้มีนักวิทยาศาสตร์ทำการทดลองใน *Psilocybe semperviva* Heim. et Caill. โดยให้ D, L - tryptophan - [β - ^{14}C] แล้วตรวจสอบดู พบว่า ในชีวสังเคราะห์ของ psilocybin ในเห็ดนี้ เกิดมาจากสารตั้งต้น tryptophan 10 - 20 เปอร์เซ็นต์

ผลของ psilocybin และ psilocin ต่อระบบประสาทและจิตใจ ในขนาดรับประทานสำหรับคน 4 - 8 มิลลิกรัม จะทำให้ฤทธิ์เปลี่ยนแปลงอารมณ์และสภาพจิตใจ เท่าๆ กับ *Psilocybe mexicana* Heim. แท่งหนัก 2 กรัม ถ้าให้ในขนาดที่สูงขึ้นประมาณ 6 - 20 มิลลิกรัม จะทำให้เห็นภาพหลอน มีสภาพเหมือนอยู่ในความฝัน ระลึกถึงเหตุการณ์เก่า ๆ ครั้งสมัยยังเด็กอยู่ ฤทธิ์เหล่านี้จะเกิดขึ้นภายใน 20 - 30 นาที

ฤทธิ์ของสารทั้งสองนี้ จะเหมือนกับฤทธิ์ของ LSD และ mescaline แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของสารทั้งสองจะสั้นกว่า psilocin มีฤทธิ์แรงเป็น 1 - 4 เท่าของ psilocybin. ในทางเภสัชวิทยา พบว่า psilocybin มีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ (A.N.S.) ทำให้ม่านตาขยาย (mydriasis), ขนลุก (piloerection) ทำให้ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้น และทำให้มีอาการคลื่นไส้ เพิ่มความไวของการตอบรับอย่างอัตโนมัติ

ขนาดที่ทำให้หนูตายได้ร้อยละ 50 (LD_{50}) คือ 280 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม psilocybin มีความเป็นพิษน้อยกว่า mescaline 2.5 เท่า แต่มีฤทธิ์ต่อคนมากกว่า mescaline ถึง 50 เท่า



Sacred Mushrooms

เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Teonanacatl ชาวพื้นเมืองในประเทศเม็กซิโก นิยมใช้ในพิธีทางศาสนา คำว่า Teonanacatl นี้แปลว่า เนื้อของพระเจ้า (God's flesh) ได้จากเห็ดในตระกูล *Conocybe*, *Panaeolus*, *Psilocybe* และ *Stropharia*

เห็ดเหล่านี้ พบว่ามีสารพวก psilocybin, psilocin, 5-hydroxytryptamine หรือ serotonin และ 5-hydroxytryptophan สารเหล่านี้มีฤทธิ์ทำให้อารมณ์และสภาพจิตใจเปลี่ยนแปลง และมีอาการทางเภสัชวิทยาเช่นเดียวกับ psilocybin และ psilocin ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

5 - hydroxytryptamine หรือ serotonin

เป็นฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท และเป็นสารสื่อประสาทในสมอง สารนี้มีความสำคัญต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมมาก พบ serotonin อยู่ทั่ว ๆ ไปในเลือด ในเนื้อเยื่อของกระเพาะอาหาร, ลำไส้ และปอด สามารถแยก serotonin ได้ครั้งแรกจาก *Mucuna pruriens* DC. วงศ์ Leguminosae พบว่าเป็นสารที่ระคายเคืองผิวหนัง เนื่องจากเป็นสารที่ทำให้การหลั่งของฮิสตามีน (histamine) เพิ่มขึ้น และพบอยู่ใน *Urtica dioica* L. วงศ์ Urticaceae เป็นสารที่ทำให้เกิดอาการคันเมื่อสัมผัส แต่สารนี้ก็พบอยู่ในผลไม้หลายชนิดซึ่งเมื่อรับประทานเข้าไป ก็ไม่ทำให้เกิดอาการคัน เช่น ถั่วลิสง, มะเขือเทศ, พลับ, อะโวคาโด (avocado) และส้มประดก เป็นต้น

เชื่อกันว่า กลไกการออกฤทธิ์ของยา หรือสารที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาท เกี่ยวข้องกับผลกระทบต่อ serotonin ในสมอง

5 - hydroxy - N, N - dimethyltryptamine หรือ bufotenine พบครั้งแรกในค่อมบริ เวทหนึ่งของคางคก (toads) *Bufo vulgaris* Laur. วงศ์ Bufonidae ต่อมาพบทั่วไปในพืชชั้นสูง และสัตว์ เช่น พบในเมล็ดของ *Piptadenia peregrina* Benth. วงศ์ Leguminosae ประมาณ 0.94 เปอร์เซ็นต์ มักใช้เป็นยานัตถุ์ เพื่อทำให้เกิด

อาการเคลิ้มฝัน และโหมเมลิ็ดของ *P. colubrina* Benth. ประมาณ 2.1 เปอร์เซ็นต์ ยังพบในเห็ด รา เช่น เห็ดตระกูล *Amanita* เป็นต้น

เมื่อนำ bufotenine เข้าเส้นเลือดดำ ในขนาด 2 - 16 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันและประสาทหลอนในคนได้ ถ้าในขนาด 20 มิลลิกรัมฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือขนาดรับประทาน 50 มิลลิกรัม จะไม่ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน พบว่าการใช้ยาในรูปยานัตถุ์ จะออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด

5 - methoxy - N, N - dimethyltryptamine พบอยู่ในเปลือกต้นของ *Piptadenia peregrina* Benth. เป็นสารสำคัญที่ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันในยานัตถุ์ที่ได้จากพืชตระกูล *Viola* ที่ใช้กันมากในชาวอินเดียนแดงแถบอเมริกา เมื่อเทียบฤทธิ์กับ bufotenine และ DMT พบว่า 5 - methoxy - N, N - dimethyltryptamine มีฤทธิ์มากที่สุด

Yopo หรือ Cohoba

เป็นยานัตถุ์ที่ได้จากเมล็ดของพืชในวงศ์ Leguminosae โดยเฉพาะ *Piptadenia peregrina* Benth. โดยการบดเมล็ดผสมกับปูนขาว (CaO) นำมาสูบหรือนัตถุ์ ทำให้มีฤทธิ์เพ้อฝันและประสาทหลอน นอกจากนี้ยังใช้ *P. macrocarpa* Benth. และ *P. colubrina* Benth. ได้อีกด้วย

สารสำคัญ ได้แก่ bufotenine และอนุพันธ์ของ tryptamine เช่น N, N - dimethyltryptamine, MMT, 5 - methoxy - N - methyltryptamine และ 5 - methoxy - N, N - dimethyltryptamine

Yakee หรือ Paricá หรือ Epená หรือ South American Snuffs.

เป็นยานัตถุ์ หมอผีชาวพื้นเมืองนิยมใช้วินิจฉัย, รักษาโรค และแสดงเวทมนต์คาถา ได้จากเรซินของพืชในตระกูล *Viola* วงศ์ Myristicaceae เช่น *Viola calophylla* Warb., *V. callophyloidea* Markgraf และ *V. elongata* Warb.

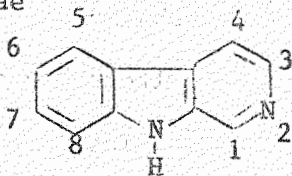
เตรียมโดยนำเปลือกคั้นของพืชตระกูล *Viola* มาทคเป็นผง คั้นกับน้ำ แล้วนำ สารสกัดน้ำที่ได้มาระเหยจนแห้ง แล้วคเป็นผง ให้นำใส่ในหลอด และใช้ใบของ *Justicia pectoralis* Jacq. พืชในวงศ์ Acanthaceae ผสมเพื่อให้มีกลิ่นดีขึ้น และลดความเป็นพิษ ที่อาจเกิดขึ้นได้

ฤทธิ์ของ Yakee คือระบบประสาท เริ่มแรกจะทำให้มีอาการตื่นเต้น ความมา ด้วยอาการอ่อนเพลีย แขนขาไม่มีแรง กล้ามเนื้อที่ใบหน้ากระตุก การทำงานของกล้ามเนื้อ ต่าง ๆ ไม่สัมพันธ์กัน ประสาทหลอน เพ่งภาพใหญ่กว่าปกติ

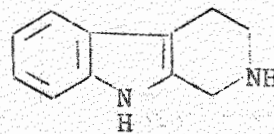
สารที่ใช้ทดแทน *Viola* ได้แก่ เมล็ดของ *Piptadenia peregrina* Benth. วงศ์ Leguminosae ซึ่งมีสารที่เป็นอนุพันธ์ของ tryptamine เช่น MMT, DMT, DMT - N - oxide, bufotenine, bufotenine N - oxide, 5 - methoxy - N, N - DMT, 5 - methoxy - N - MMT. และ β - carboline ซึ่งเป็นสารที่มีอยู่ใน *Viola* เช่นกัน

Carbolines, harmine และอนุพันธ์

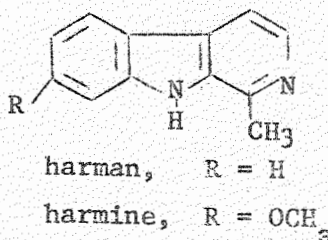
harmine เปลี่ยนแปลงมาจาก β - carboline ในโมเลกุลของ indole alkaloid จะพบอยู่ในรูปของ tetrahydro - β - carboline ส่วนใหญ่มีกลุ่ม methyl เข้าจับกับคาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 1 พบในพืชวงศ์ Leguminosae, Malpighiaceae และ Rubiaceae



β - carboline

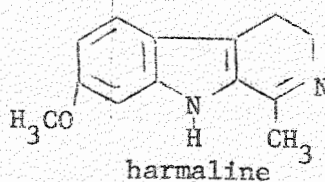


tetrahydro - β - carboline

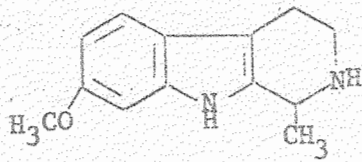


harman, R = H

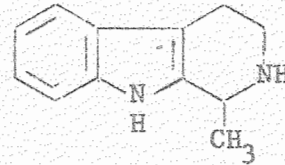
harmine, R = OCH₃



harmaline



d - 1, 2, 3, 4 - tetrahydro
harmine



elaegnine

harmine และ harmaline แยกได้ครั้งแรกจาก *Peganum harmala* L.
วงศ์ Zygophyllaceae สารกลุ่ม β - carbolines ยังพบในพืชชั้นสูงหลายต้น ดังตาราง
ที่ได้รวบรวมไว้ข้างล่างนี้

ตารางที่ 2 รวบรวมพืชที่มีสารกลุ่ม β - carbolines

พืช	วงศ์	สารเคมี
<i>Aspidosperma polyneuron</i> Muell. - Arg.	Apocynaceae	harman - 3 - carboxy- lic acid
<i>Banisteriopsis</i> sp.	Malpighiaceae	harmine
<i>Elaeagnus angustifolia</i> L. <i>E. hortensis</i> Bieb.	Elaeagnaceae	tetrahydroharman. (elaegnine), tetra- hydroharmol, N - p - methyltetrahydroharmol
<i>Leptactina densiflora</i> Hook.f.	Rubiaceae	elaegnine, leptaflo- rine (dl-tetrahydro- harmine)
<i>Passiflora incarnata</i> L.	Passifloraceae	harmol, harman, harmine

พืช	วงศ์	สารเคมี
<i>Strychnos melinoniana</i> Baill.	Strychnaceae	melinonine F
<i>Zygophyllum fubago</i> L.	Zygophyllaceae	harmol, harman, harmine.

ปริมาณ harmala alkaloid ในเมล็ดของ *Peganum harmala* L. มี
ประมาณ 2 - 3 เปอร์เซ็นต์ ประกอบด้วย harman, harmine และ harmaline

harmaline เมื่อเกิดปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) จะได้ tetrahydro-
harmine แต่เมื่อเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน จะได้ harmine

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และผลต่อจิตใจ

harmine ในขนาดต่ำประมาณ 25 - 75 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะทำให้
รู้สึกสบาย เคลิบเคลิ้มเป็นสุข (euphoria) ในคน แต่ในสุนัขจะทำให้นอนไม่หลับ พักผ่อน
ไม่ได้ และมีอาการประสาทหลอน

ในขนาดสูง harmine จะทำให้มีอาการสั่น กล้ามเนื้อกระตุกและชัก ในขนาด
ที่สูงขึ้นจนถึงเป็นพิษ จะทำให้เป็นอัมพาตได้ สัตว์ของขนาดต่ำสุดที่ทำให้กระต่ายตาย
(minimal lethal dose) ระหว่าง harmine, harmaline และ tetrahydroharmine
คือ 2 : 1 : 3

อาการทั่วไปในสัตว์เลือดอุ่น เมื่อได้รับ harmine อุณหภูมิของร่างกายจะลดลง
แขนขาเย็น ความดันโลหิตลดลง กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง มีอาการตื่นเต้นมาก เมื่อได้รับใน
ขนาด 150 - 200 มิลลิกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือ 300 - 400 มิลลิกรัม ในขนาดรับ-
ประทาน จะทำให้การรับรู้ในสิ่งต่าง ๆ ผิดไป ผิวหนังลดความไวในการรับรู้สัมผัส หรือความ
เจ็บปวดลง ฤทธิ์ของ harmine ต่อระบบประสาทไม่แน่นอนเหมือน LSD หรือ psilocybin จึง
ไม่นำมาใช้ในการศึกษาเกี่ยวกับโรคจิต หรืออาการทางประสาทอื่น ๆ

South American Drinks

เครื่องดื่มนี้ ยังมีที่อื่นเมืองต่าง ๆ เช่น Ayahuasca, Caapi, Yaje เตรียมได้จากเปลือกของเถา *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton, *B. rusbyana* Morton, *B. inebrians* Morton และ *Tetrapterys methystica* วงศ์ Malpighiaceae และ *Psychotria carthagenensis* Jacq., *P. viridis* Ruis & Pav. วงศ์ Rubiaceae

สารสำคัญประกอบด้วย DMT, กลุ่ม β - carbolines เช่น harmine, harmaline, tetrahydroharmine, N, p - methyltetrahydro - β - carboline และยังมีอัลคาลอยด์ telepathine, yagline หรือ banisterine

ชาวบราซิลเตรียมเครื่องดื่มนี้โดยนำเถาของพืชตระกูล *Banisteriopsis* มาตัดเป็นท่อน ๆ ต้มกับน้ำในกระทะแบนจนเดือด เดิมใบของพืชตระกูล *Psychotria* ลงไปแช่ไว้นาน 30 นาที จนได้ของเหลวสีน้ำตาล ทั้งให้เย็น เก็บไว้อย่างน้อย 4 สัปดาห์ จึงนำมาให้ดื่มได้

เมื่อดื่ม Ayahuasca แล้ว จะเห็นภาพหลอนมีสีสันฉูดฉาด เห็นสัตว์และสิ่งของมีขนาดใหญ่ขึ้นมาก

อนุพันธ์ของ lysergic acid

ergot alkaloids เป็นอัลคาลอยด์ที่พบอยู่ใน ergot ของเมล็ดข้าวไรน์ (rye) หรือ *Secale cereale* L. ในวงศ์ Graminae มีเชื้อรา *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne วงศ์ Clavicipitaceae เป็นพาราสิต (parasite) แย่งอาหารจากเมล็ดข้าว แรกจะมีสปอร์ของราชนิดนี้มาลงและเริ่มเจริญเติบโตอยู่บนรังไข่ จากสปอร์เจริญเติบโตเป็น mycelium อัดกันแน่นทำให้เมล็ดข้าวไรน์ผิดปกติ และมีสีน้ำตาลอมม่วง เรียกรงไข่นี้ว่า sclerotium

ใน ergot จะมีอัลกาลอยด์ที่มีพิษ ถ้าได้รับจำนวนมาก ส่วนใหญ่ได้รับอัลกาลอยด์นี้จากขนมปังที่ทำจากแป้งที่มี ergot ผสมอยู่ ในปี ๑๔๘ ก่อนคริสต์ศักราช มีผู้เสียชีวิตจากพิษของ ergot ในประเทศฝรั่งเศสมากถึง 20,000 คน ต่อมาในยุคกลาง (Middle age) เกิดการตายจากพิษของ ergot เหมือนโรคระบาด กระจายไปทั่วทวีปยุโรป อาการพิษของ ergot นี้เรียกว่า ergotism มีลักษณะที่สำคัญอยู่ 2 ลักษณะ คือ

1. อาการที่เรียกว่า "St. Anthony's Fire" มีอาการติดเชื้อง่าย เป็นแผลเรื้อรังไม่หาย จุกเสียดมากและทำให้เนื้อตายได้ มักเป็นบริเวณปลายแขนปลายขา ถ้าเป็นมาก ๆ ต้องตัดแขนขาบริเวณที่ดำหรือ เนื้อตายออก เพื่อป้องกันการจุกเสียดและการติดเชื้อง่ายต่อไป อาการพิษลักษณะนี้เกิดเนื่องจากอัลกาลอยด์ไปทำให้เส้นเลือดบีบตัว มีเลือดไปเลี้ยงบริเวณปลายแขนปลายขาน้อย มีการหมุนเวียนของเลือดน้อย เมื่อมีแผลจะหายยากและทำให้เนื้อตายได้

2. อาการทางประสาท ทำให้เพ้อคลั่ง, ริงเวียน, ประสาทหลอน บางรายมีอาการรุนแรงถึงขั้นชักได้

นอกจากนี้ ยังพบอีกว่าอัลกาลอยด์จาก ergot ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของมดลูกบีบตัว มีผู้นำมาใช้อย่างผิด ๆ และเป็นอันตรายมากโดยนำมาใช้บำบัด ในทางการแพทย์จะนำฤทธิ์นี้มาใช้ในแง่ห้ามเลือด หลังการคลอดบุตร ตัวอย่างเช่น ยาแผนปัจจุบัน Methergine[®] ซึ่งประกอบด้วย methylergometrine เป็นสารสำคัญ นิยมฉีดให้คนไข้หลังคลอดเกือบทุกคน

วิธีการเตรียม ergot alkaloids ในทางอุตสาหกรรม มีอยู่ด้วยกันหลายวิธีคือ

1. เตรียมจาก Sclerotium ของ *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne ที่ขึ้นเองบนข้าวไรน์ตามท้องนา โดยไม่ได้นำสปอร์ราไปเพาะ นำ sclerotium เหล่านี้มาสกัดเอาเฉพาะ ergot alkaloids ซึ่งมีทั้งชนิดที่เป็น peptide และที่เป็น amide เช่น ergotamine, ergotckine และ ergonovine วิธีนี้จะได้อัลกาลอยด์น้อย และมีปนกันหลายชนิด

2. วิธีเพาะเลี้ยงเชื้อตระกูล *Claviceps* ในอาหารประดิษฐ์ (artificial media) พบิดเกี่ยวกับการเลี้ยงเชื้อทางจุลชีววิทยา เชื้อราจะเจริญเติบโตในอาหารนี้ แต่ไม่เจริญเติบโตสูงขึ้นเป็น sclerotium เหมือนอย่างที่เกิดขึ้นบนข้าวไรน์ตามธรรมชาติ ได้อัลกาลอยด์ที่ไม่มีประโยชน์ทางยา ต่อมา Abe และ Stoll ได้พยายามทำการทดลองต่อ จนได้อัลกาลอยด์กลุ่ม Clavine ซึ่งไม่มีฤทธิ์ทางยาอีก จนกระทั่งปี ค.ศ. 1960 สามารถผลิต lysergic acid ขึ้นได้ โดยใช้เชื้อรา *Claviceps paspali* Stevens & Hall ที่ขึ้นบน *Paspalum distichum* L. วงศ์ Graminae ได้ d - lysergic acid methylcarbinolamide ซึ่งเมื่อนำไปไฮโดรไลสจะได้ d - lysergic acid วิธีนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุด

3. วิธีสังเคราะห์บางส่วน (partial synthesis) นำสารสกัดของ ergot ที่ได้จากธรรมชาติ มาทำการสังเคราะห์ต่อจนได้อัลกาลอยด์ที่ต้องการ

การแบ่ง ergot alkaloids

อัลกาลอยด์ที่พบใน ergot นี้ สามารถแบ่งตามสูตรโครงสร้างและการละลาย ออกได้เป็น

1. Clavine alkaloids ได้แก่ elymoclavine, agroclavine, chanoclavine - I

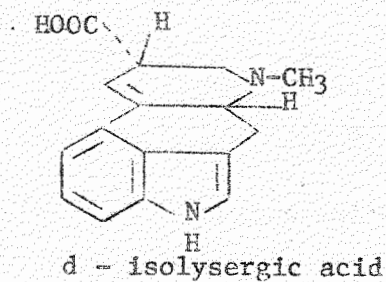
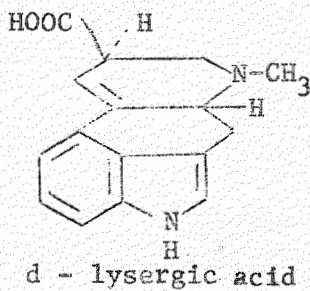
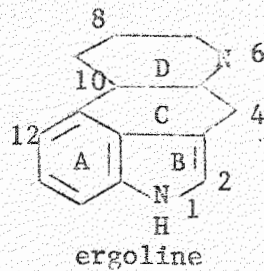
2. อนุพันธ์ของ lysergic acid ที่ละลายได้ในน้ำหรือ non - peptide alkaloids ได้แก่ ergonovine

3. อนุพันธ์ของ lysergic acid ที่ไม่ละลายในน้ำ หรือ peptide alkaloids ได้แก่ ergotamine, ergocornine, ergocryptine (ergokryptine)

สูตรโครงสร้างหลัก ประกอบด้วย คาร์บอน, ไฮโดรเจน, ไนโตรเจน จับกันเป็น cyclic ring 4 ring เรียกโครงสร้างนี้ว่า ergoline (ดังในรูปหน้า 61) มีการดัดแปลงมาเป็นอัลกาลอยด์ได้ต่าง ๆ กัน เช่น

อัลกาลอยด์กลุ่ม clavine ring D มักเปิดเหลือเพียง 3 ring ในไตรเฮน ตำแหน่งที่ 6 อาจมีกลุ่ม methyl เข้าแทนที่ไฮโดรเจน คาร์บอน ตำแหน่งที่ 8 อาจมีกลุ่ม alkyl เช่น methyl เข้าจับ กลุ่ม methyl นี้จะถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น carboxylic acid (-COOH) โดยอาศัยปฏิกิริยาออกซิเดชัน มักมี double bond ใน ring D โดยเฉพาะที่คาร์บอน ตำแหน่งที่ 8, 9 หรือ 9, 10

การดัดแปลงเหล่านี้ มักพบในสารกลุ่ม d - lysergic acid



d - lysergic acid นี้ มีอนุพันธ์ที่ใกล้เคียงกันมาก ต่างกันที่กลุ่มที่มาจับกับ คาร์บอนตำแหน่งที่ 8 อยู่ในระนาบกลับกัน เรียกอนุพันธ์นี้ว่าเป็น d - isolysergic acid (ดูสูตรโครงสร้างเปรียบเทียบกัน)

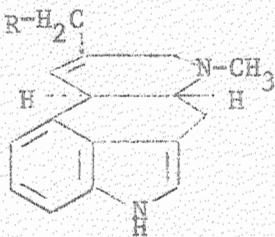
ในทางรงค์เลข พบว่าสารกลุ่ม lysergic acid จะมี polarity และฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยามากกว่าสารกลุ่ม isolysergic acid

Clavine alkaloids

นักวิทยาศาสตร์แยกอัลกาลอยด์กลุ่มนี้ได้ครั้งแรกจาก ergot ที่ขึ้นบน *Agropyrum semicostatum* Nees วงศ์ Graminae อัลกาลอยด์นี้มีชื่อว่า agroclavine ต่อมาได้ค้นพบ สารกลุ่มนี้อีกประมาณ 32 ชนิด

จากสูตรโครงสร้าง Clavine alkaloid จะมี double bond ที่คาร์บอนตำแหน่ง 8, 9 หรือ 9, 10 หรือไม่มีเลย บางสาร ring D จะแตกออก เรียกว่า secoergoline

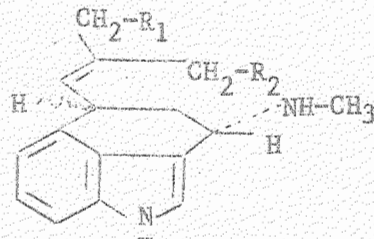
เรามักพบอัลคาลอยด์พวกนี้ในราตระกูล *Penicillium* และ *Aspergillus* ได้แก่ อัลคาลอยด์ agroclavine, elymoclavine, chanoclavine - I จาก *Aspergillus fumigatus* และ roquefortine, isofumigaclavine A จาก *Penicillium roqueforti*



agroclavine, R = H

elymoclavine, R = OH

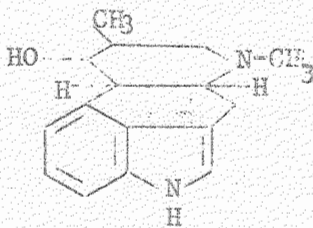
(ergoline nucleus)



chanoclavine - I; R₁ = OH,

R₂ = H, 10 α - H

(secoergoline nucleus)

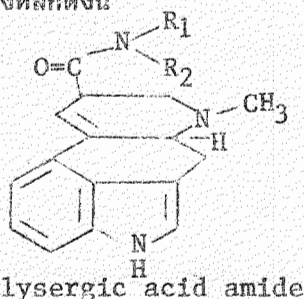


isofumigaclavine A

นอกจากนี้ยังพบ chanoclavine ใน ergot ของ *Pennisetum typhoidum* Rich. elymoclavine ได้จาก ergot ของ *Elymus mollis* Trin. วงศ์ Graminae

Lysergic acid amides

สารกลุ่มนี้ที่รู้จักกันดี และมีความสำคัญมาก คือ Lysergic acid diethylamide หรือ LSD มีสูตรโครงสร้างหลักดังนี้



alkaloid	R ₁	R ₂
ergine	H	H
LSD	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
ergonovine	-CH - CH ₂ OH CH ₃	H
methylergo- metrine	-CH - C ₂ H ₅ CH ₂ OH	H

ergine หรือ d - lysergic acid amide เป็นอนุพันธ์ที่มีสูตรโครงสร้างง่ายที่สุด พบอยู่ใน ergot ของ *Paspalum distichum* L., *Ololiuqui* หรือเมล็ดของ *Rivea corymbosa* Hall. f. วงศ์ Convolvulaceae นอกจากนี้ยังมี d - isolysergic acid amide หรือ isoergine อยู่ด้วย ergine และ isoergine เกิดจากการไฮโดรไลส์ ergot alkaloids ด้วยด่าง หรือการเตรียมถึงสังเคราะห์จาก lysergic acid หรือได้จาก ergot ของหญ้าตระกูล *Paspalum* วงศ์ Graminae

d - lysergic acid amide นี้ บางครั้งเรียกว่า LA - 111 มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบประสาทอัตโนมัติ ทำให้ม่านตาขยาย ขนลุก ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้น เมื่อทดลองในกระต่าย และมีฤทธิ์ต้านกับ serotonin ในการทดลองกับมดลูกของหนูที่แยกออกมา

เทียบสัดส่วนฤทธิ์ที่ต้าน serotonin ระหว่าง LA - 111 และ LSD เท่ากับ 4 : 100 LA - 111 เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในขนาด 0.5 มิลลิกรัมในเวลา 1 ชั่วโมง จะมีอาการเพีย คลื่นไส้เล็กน้อย มีอาการเคลิ้มฝัน ใจคอเสียง กระสับกระส่าย ร่างกายและสมองอ่อนเพลียมาก ง่วงนอน isoergine ในขนาดรับประทาน 2 มิลลิกรัม จะทำให้มีอาการเพีย เฉื่อยชา สมองว่างเปล่า และอยู่ในโลกของความเป็น

อนุพันธ์ของสารกลุ่มนี้ เช่น d - lysergic acid - N - (1 - hydroxy - ethyl) amide เมื่อทดสอบกับมดลูกที่แยกออกจากตัวหนูตะเภา และมดลูกที่ยังอยู่ในตัวกระต่าย พบว่าสารนี้ทำให้มดลูกบีบตัวได้ 30 - 50 เปอร์เซ็นต์ของที่เกิดจาก ergometrine และทำให้สัตว์ทดลองมีอาการขนลุก ม่านตาขยาย อุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น คล้ายกับผลของ LSD

LSD ไม่พบในธรรมชาติ ได้จากการเตรียมกึ่งสังเคราะห์ โดยมี racemic isolysergic acid hydrazide เป็นสารตั้งต้น ต่อมาได้ดัดแปลงการสังเคราะห์ ฆ่าให้ lysergic acid เป็นสารตั้งต้น และใช้กรรมวิธีการหมัก (fermentation) รวบรวม เนื่องจาก LSD ไม่ละลายในน้ำ จึงเตรียมในรูปเกลือ tartrate เรียกว่า LSD - 25

LSD ขนาดรับประทาน 30 - 60 ไมโครกรัม เมื่อได้รับยาวนาน 15 - 30 นาที จะมีอาการง่วงตาขมาย, หัวใจเต้นถี่ขึ้นเล็กน้อย ความดันโลหิตสูง มีอาการตื่นเต้น น้ำลายมาก คลื่นไส้ ความรู้สึก, อารมณ์การรับรู้ ความคิดเปลี่ยนแปลง ทวาดระแวงตัวเอง มีอาการประสาทหลอน เห็นภาพหลอนสับสน การรับรสและสัมผัสเปลี่ยนไป อารมณ์เคลิบเคลิ้ม เป็นสุข บางครั้งซึม จำตัวเองไม่ได้ (depersonalization)ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา LSD มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบโดยตรง เช่น ทำให้กล้ามเนื้อของมดลูกบีบตัว มีผลต่อสารสื่อประสาท โดย LSD ออกฤทธิ์ต้าน serotonin แต่ไวต่อการตอบรับอย่างอัตโนมัติของระบบหัวใจ, หลอดเลือด และการหายใจ

ขนาดที่เป็นพิษอย่างเฉียบพลัน ขึ้นกับชนิดของสัตว์ทดลอง เช่น ขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 (LD₅₀) ในหนูเล็ก คือ 50 - 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และในกระต่าย 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดว่า อาการพิษ

ของ LSD คือ กล้ามเนื้อทำงานไม่สัมพันธ์กัน, เป็นอัมพาต, เพิ่มความไวในการยอมรับต่อสิ่งเร้า และตายเนื่องจากระบบการหายใจไม่ทำงาน

ขนาดที่เป็นพิษอย่างเรื้อรัง ในหนูใหญ่ เมื่อฉีด LSD - 25 เข้าเส้นเลือดดำ 2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทุกวันติดต่อกัน 30 วัน จะมีอาการตัวสั่น ความไวในการยอมรับต่อสิ่งเร้าเพิ่มขึ้น, หนัก, น้ำหนักตัวเพิ่มอย่างช้า ๆ

ในสุนัขจะเกิดการทำลายเซลล์ประสาทในสมอง ส่วนในคน การถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปสู่โครโมโซม (chromosome) อาจผิดพลาดได้ และในสัตว์ฟันแทะ (rodent) ตัวอ่อนที่เกิดมาจะมีร่างกายผิดปกติหรือพิการได้

ergonovine แยกได้จากธรรมชาติโดยนักวิทยาศาสตร์หลายประเทศในเวลาไล่เลี่ยกัน และมีการตั้งชื่อต่างกันด้วย ในยุโรป เรียกว่า ergometrine ในสวิสเรียก ergobasine และในอเมริกาเรียก ergonovine ซึ่งต่างก็เป็นอัลกาลอยด์ชนิดเดียวกัน

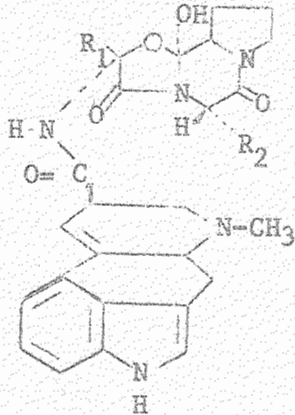
ergonovine มีคุณสมบัติเป็นอัลกาลอยด์ที่จะละลายได้ในน้ำ สกัดแยกจาก ergot alkaloids ชนิดอื่น ๆ ได้ดี นำส่วนที่ละลายน้ำนี้มาเขย่ากับ ethylene dichloride ระเหยให้แห้งได้เป็น ergonovine ที่ไม่บริสุทธิ์ นำมาตกผลึกและเตรียมในรูปเกลือ maleate ในสารละลายเมทานอล - ซีเทอร์ และเมทานอล นำหลายครั้งจนได้อัลกาลอยด์บริสุทธิ์

Peptide Ergot Alkaloids

ประกอบด้วย lysergic acid และ peptide ในทางการค้า อัลกาลอยด์กลุ่มนี้มีความสำคัญที่สุดในหมู่ ergot alkaloids ด้วยกัน เมื่อนำมาไฮโดรไลส์ จะให้ lysergic acid, proline, กรดอะมิโนอีกชนิดหนึ่ง, α - keto acid และ ammonia กรดอะมิโนอีกชนิดหนึ่งนี้อาจเป็น L - phenylalanine, L - leucine, L - valine ส่วน α - keto acid อาจเป็น pyruvic acid, dimethylpyruvic acid หรือ α - ketobutyric acid

ตัวอย่างของอัลคาลอยด์กลุ่มนี้ ได้แก่ ergotamine ซึ่งเมื่อนำไปไฮโดรไลสจะให้ lysergic acid, proline, pyruvic acid, L-phenylalanine และ ammonia

สูตรโครงสร้างหลักของอัลคาลอยด์กลุ่มนี้ คือ



alkaloid	R ₁	R ₂
ergotamine	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
ergocristine	CH-(CH ₃) ₂	CH ₂ C ₆ H ₅
ergocryptine	CH-CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
ergocornine	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
ergosine	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂

ในปี ค.ศ. 1918 Stoll สามารถแยก ergotamine ได้ แต่สูตรโครงสร้างซับซ้อนมาก ให้ความนานกว่าจะหาสูตรโครงสร้างที่ถูกต้องสมบูรณ์ได้ในปี 1951 และอีก 10 ปีต่อมา จึงสามารถพิสูจน์สูตรได้ โดยการสังเคราะห์เทียบ

ในทางการค้าพวก peptide ergot alkaloids เตรียมได้จากสารสกัด ergot ที่ปลูกตามท้องนาถึง 95 เปอร์เซ็นต์ ส่วนการเตรียมโดยการสังเคราะห์ทำได้ยาก มีฤทธิ์ที่ α - amino acid ไม่ค่อยคงตัว Kraft, Barger และ Carr. เป็นผู้แยก ergotoxine ได้เป็นครั้งแรกจาก ergot ต่อมา Stoll และ Hoffmann สามารถพิสูจน์ได้ว่า ergotoxine เป็นของผสมของ peptide ergot alkaloid 3 ชนิด คือ ergocristine, ergocornine และ ergocryptine ตัวอัลคาลอยด์เองไม่มีฤทธิ์ในการรักษา แต่อนุพันธ์ 9,10 dihydro มีผลต่อประสาทกัมพาคเตติก เช่น dihydroergotoxine mesylate มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดไปเลี้ยงแขน, ขา และลดความดันโลหิต เมื่อใช้ร่วมกับบัพาเวอริน (papaverine) และ sparteine ให้รักษาอาการผิดปกติของหลอดเลือด

ผลของ Ergot alkaloids ต่อการหลั่งของฮอร์โมน Prolactin

Ergot alkaloids มีผลต่อกล้ามเนื้อ, หลอดเลือดและระบบประสาทส่วนกลาง รวมทั้งขบวนการบางอย่างที่ควบคุมโดยต่อมไฮโปทาลามัส และปิตูอิทารีย์ (hypothalamus - hypophyseal) สัมพันธ์การหลั่งน้ำนมในคนและสัตว์ สัมพันธ์การสังเคราะห์ที่ผสมแล้วโดย ergot alkaloid ไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน prolactin (prolactin เป็นฮอร์โมนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม มีหน้าที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเต้านมและการผลิตน้ำนม)

ergot alkaloid พวก ergocornine, ergocryptine, agroclavine เป็นพวกที่มีฤทธิ์เหล่านี้ แต่พวกที่เป็นอนุพันธ์ของ isolysergic acids จะไม่มีฤทธิ์นี้เลย พวก peptide ส่วนใหญ่ไม่ค่อยมีฤทธิ์เช่นกัน ในผู้ชาย ergot alkaloids จะทำให้มีการสร้างสเปิร์ม (sperm) มากขึ้น และเพิ่มระดับฮอร์โมน testosterone แต่อาจทำให้เกิดเนื้องอกในต่อมปิตูอิทารีย์ได้

แหล่งที่มาของ Ergot alkaloids ในพืชชั้นสูง

ในพืชวงศ์ Convolvulaceae โดยเฉพาะตระกูล *Ipomoea*, *Argyria*, *Rivea* และ *Stictocardia* พบ ergot alkaloid ทั้งชนิด ergoline, lysergic acid amide และ peptide เป็นอัลกาลอยด์ที่พืชสร้างขึ้นเองตามธรรมชาติ ไม่ได้เกิดจากราที่เป็นพาราสิตเกาะอยู่บนพืช อย่างที่พบใน ergot

Argyria nervosa Bojer พบว่ามีอัลกาลอยด์ ergine, erginine, d - lysergic acid methylcarbinolamide, ergonovine, chanoclavine, elymoclavine และ lysergol

Ipomoea argyrophylla Vatke พบอัลกาลอยด์ ergosine, ergosinine, agroclavine

I. asarifolia (Desr.) R. & Sch. หรือผักมุ้งขึ้น พบอัลกาลอยด์
ergotamine, ergonovine

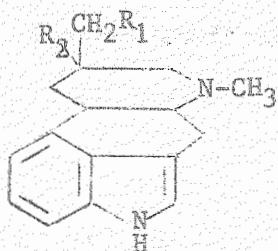
I. coccinea L. หรือเครื่องสำอางค์, *I. rubro - caerulea* Hook และ
I. violacea L. พบอัลกาลอยด์ ergine, erginine, ergonovine, ergonovinine,
elymoclavine, penniclavine, chanoclavine และ lysergol

I. hildebrandtii Vatke พบอัลกาลอยด์ cycloclavine

I. pes - caprae (L.) Sweet subsp. *brasiliensis* Obst. หรือ
ผักมุ้งทะเล พบอัลกาลอยด์ ergotamine

I. tricolor Cav. พบอัลกาลอยด์ ergine, erginine

Rivea corymbosa (L.) Hall. f. พบอัลกาลอยด์ ergine, erginine,
ergonovine, ergonovinine, elymoclavine, chanoclavine, penniclavine,
lysergol, isolysergol.



lysergine; $R_1 = H, R_2 = H, \Delta^9, 10$

lysergol; $R_1 = OH, R_2 = H$

penniclavine; $R_1 = R_2 = OH$

แหล่งของ Ergot alkaloids ที่ได้จากเห็ด, รา

Ergot of rye ได้จากรา *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne
ที่ขึ้นบน *Secale cereale* L. วงศ์ Graminae พบว่ามีอัลกาลอยด์ lysergic acid,
isolysergic acid, ergonovine, ergonovinine, ergotamine, ergocristinine,
ergosine, ergosinine, ergocristine, ergocristinine, ergocryptine,
ergocryptinine, ergocornine และ ergocorninine.

Ergot of *Agropyrum semicostatum* Nees. วงศ์ Graminae พบว่ามีอัลกาลอยด์ agroclavine, lysergine, isosetoclavine, festuclavine, pyroclavine และ costaclavine.

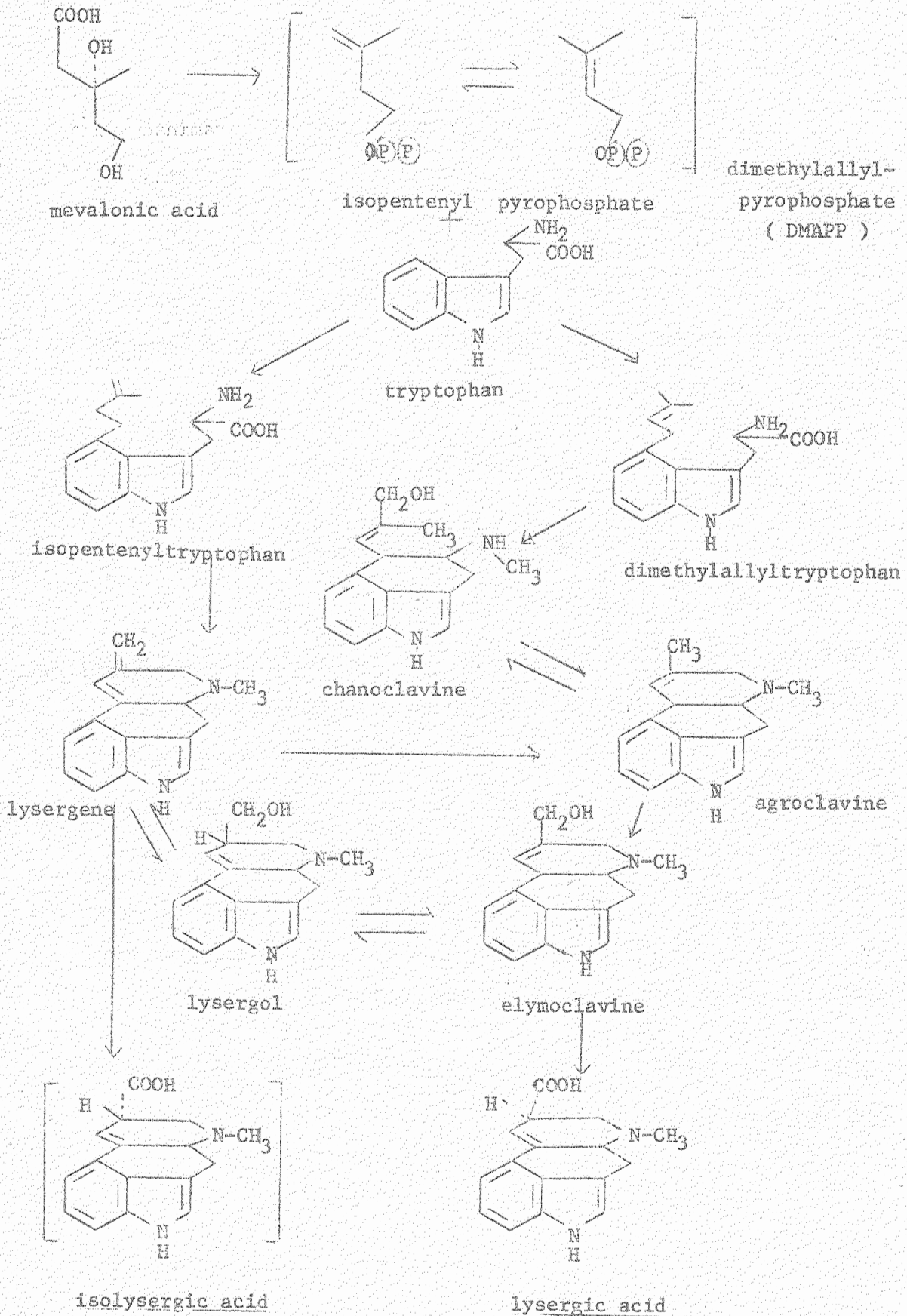
Ergot of *Paspalum distichum* L. วงศ์ Graminae พบว่ามี lysergic acid amide เช่น ergine, erginine, lysergic acid methylcarbinolamide, ergonovine.

เห็ด *Clitocybe subilludens* พบ ergonovine, ergotamine

ชีวสังเคราะห์ของ ergot alkaloids

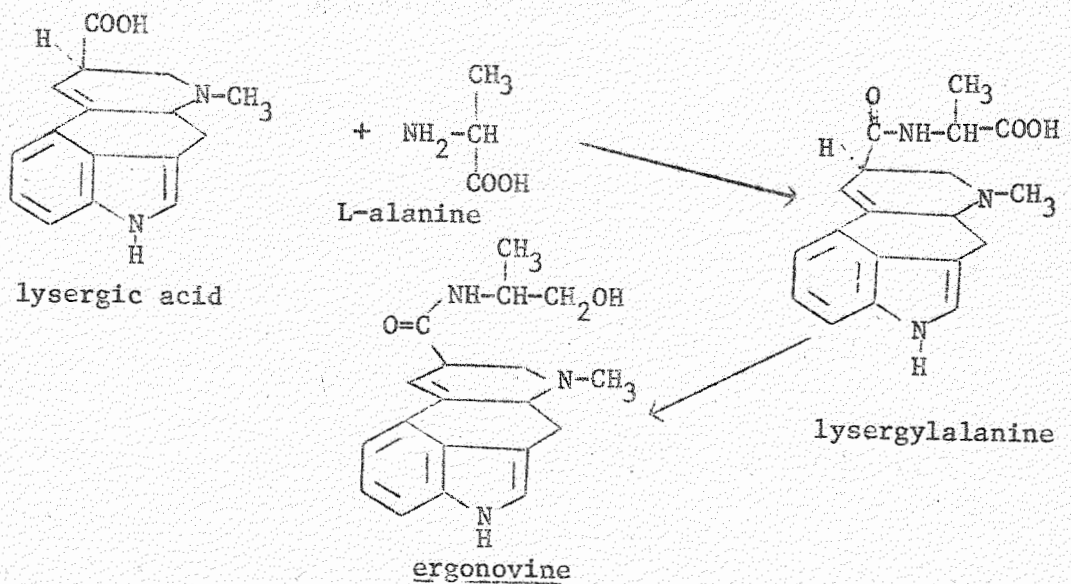
จากการทดลอง โดยอาศัยสารที่ label ด้วย ^{13}C , ^{14}C , หรือ ^3H เข้าแทนที่คาร์บอนและไฮโดรเจน ในสารที่คิดว่าเป็นสารตั้งต้นในชีวสังเคราะห์ แล้วนำสารที่ได้ภายหลังการเปลี่ยนแปลงมาสกัดและศึกษาตำแหน่งและที่มาของสารตั้งต้นและตัวกลางได้ แนวทางชีวสังเคราะห์ของ ergot alkaloids เชื่อว่า สารตั้งต้นมีอยู่ด้วยกัน 2 ส่วน คือ ส่วนที่มาจากกรดอะมิโน tryptophan และส่วนที่ไม่ได้มาจาก tryptophan มักได้มาจากอนุพันธ์ของ mevalonic acid เปลี่ยนแปลงเป็น isopentenyl pyrophosphate หรือ dimethyl allyl pyrophosphate เมื่อรวมตัวกันจะเกิดเป็น isopentenyl tryptophan หรือ dimethyl allyl tryptophan ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น chanoclavine, agroclavine, elymoclavine และ lysergic acid ในที่สุด

แนวทางชีวสังเคราะห์ของ lysergic acid และ isolysergic acid เป็นดังแผนภาพต่อไปนี้

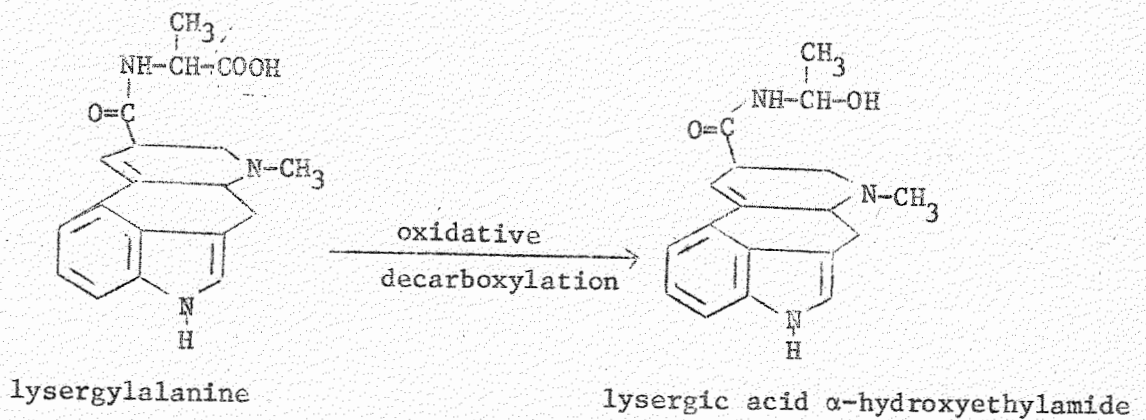


ชีวสังเคราะห์ของ lysergic acid

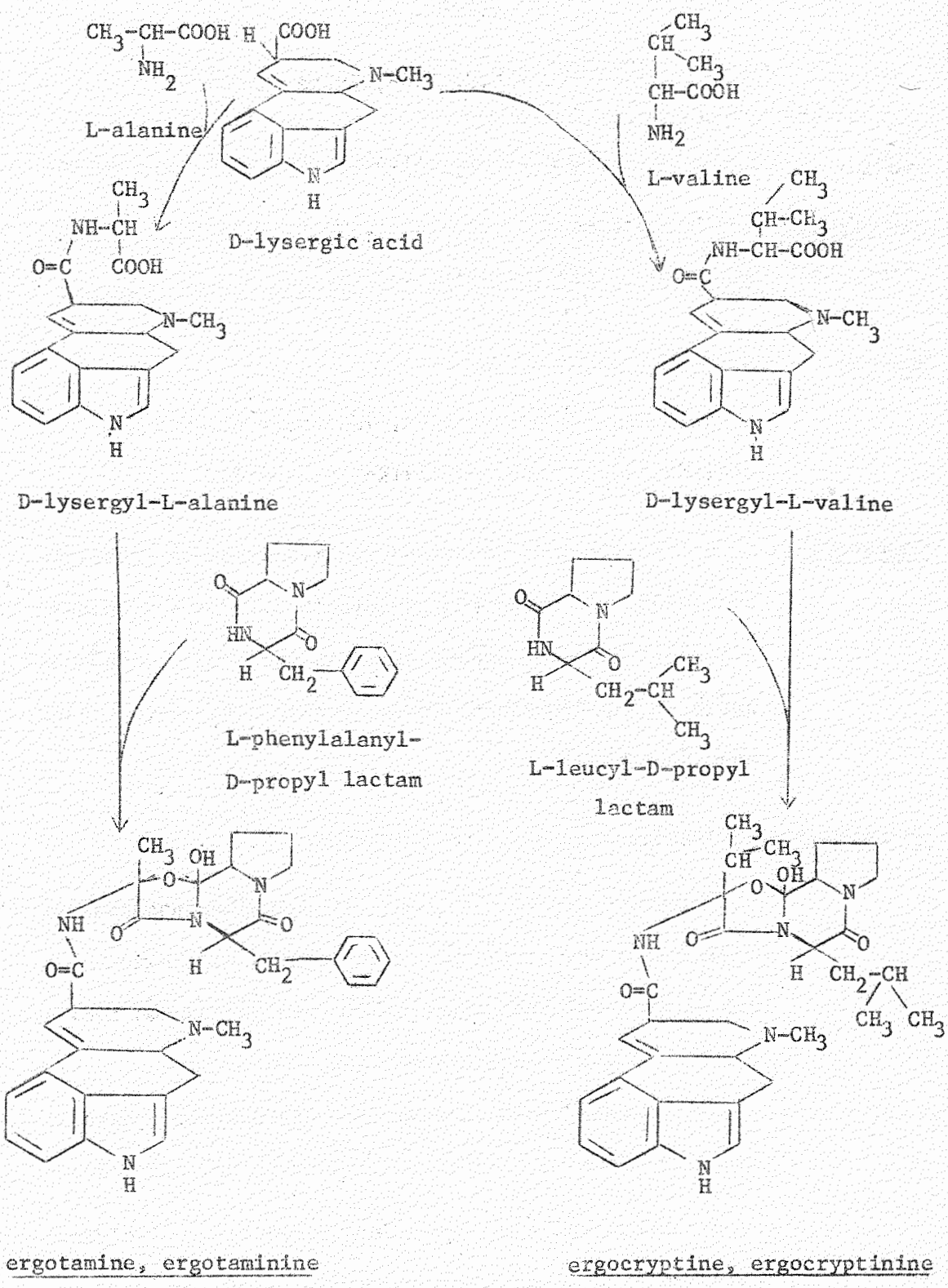
จาก lysergic acid สามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็น lysergic acid amide แบบง่าย ๆ ได้ เช่น ergonovine เกิดจาก lysergic acid รวมตัวกับ alanine ได้เป็น lysergylalanine แล้วเกิดปฏิกิริยารีดักชันที่ในที่กลุ่ม carboxylic (-COOH) ของ alanine เปลี่ยนเป็นกลุ่ม -CH₂OH ของ ergonovine และ ergonovine



การเกิด lysergic acid α -hydroxyethylamide ก็เกิดจาก lysergylalanine เช่นกัน แต่จะเกิดปฏิกิริยา oxidative decarboxylation คือกลุ่ม carboxylic ของ alanine จะถูกตัดออก แล้วมีการเติมออกซิเจนเข้าไป 1 อะตอม



ส่วน lysergic acid amide ที่มี peptide มาจับอยู่ในโมเลกุลด้วย เช่น ergotamine, ergocryptine นั้น เกิดจาก lysergic acid จับกับ alanine หรือ valine เกิดเป็น lysergylalanine หรือ lysergylvaline แล้วจึงมารวมตัวกับ phenylalanyl propyl lactam หรือ leucyl propyl lactam ได้เป็น ergotamine และ ergocryptine ดังที่จะแสดงโดยละเอียดดังนี้



ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ของ peptide ergot alkaloids

Ergot

N.F XI, B.P. 1948, B.P.C. 1968, Extra P. 27thed.

ชื่ออื่น Eye Ergot, Ergot of Rye, Secale Cornutum P.I., Spurred Rye

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne วงศ์ Clavicipitaceae
 ขึ้นบนรังไข่ของเมล็ดข้าวไรน์ *Secale cereale* L. วงศ์ Graminae

ถิ่นกำเนิด รัสเซีย และยุโรปตะวันออก
 ต่อมาเข้ามาปลูกใน สเปน, ปอร์ตุเกส, โปแลนด์, สวิต, บุลกาเรีย,
 ออสเตรีย, อเมริกาเหนือ, ออสเตรเลีย และเยอรมัน

ลักษณะสยุมไพธ Sclerotium รูปร่างคล้ายกระสวยปลายทั้งสองเรียวเล็ก คล้ายเมล็ด
 ข้าว แต่มีขนาดใหญ่และยาวกว่า ยาวประมาณ 0.7 - 4.5 เซนติเมตร
 หน้า 5 - 7 มิลลิเมตร ผิวด้านนอกสีเกือบดำ หรือดำอมม่วง หรือน้ำตาล-
 อมม่วง ผิวด้าน มีรอยตามยาวเล็กน้อย มีกลิ่นเฉพาะตัวไม่ชวนดม รสมัน,
 หวาน เค็มชานคลื่นไส้

สารประกอบทางเคมี มีอัลกาลอยด์รวม 0.01 - 0.5 เปอร์เซ็นต์

ในเภสัชตำรับ เช่น B.P.C., Ph. I. กำหนดให้มีปริมาณอัลกาลอยด์
 รวมไม่น้อยกว่า 0.15 เปอร์เซ็นต์ จำนวนในรูปของ ergotoxine
 B.P.C. ยังกำหนดให้มีปริมาณอัลกาลอยด์ที่ละลายน้ำได้ไม่น้อยกว่า 0.01
 เปอร์เซ็นต์ จำนวนในรูปของ ergometrine

อัลกาลอยด์ที่พบ ได้แก่ ergonovine, ergonovinine, ergota-
 mine, ergosine, ergocristine, ergocryptine, ergocornine

อัลกาลอยด์ที่ลงท้ายด้วย "-ine" มักเป็นอนุพันธ์ของ d - isolysergic
 acid เช่น ergonovinine, ergocorninine เป็นต้น

นอกจากนี้ใน ergot ยังมีน้ำมันและไขมัน 30 - 40 เปอร์เซ็นต์, sterols เช่น ergosterol, fungisterol histamine, tyramine, acetylcholine สารสีซึ่งประกอบด้วย sclererythrin เป็นสารสีแดง และ secalonic acid เป็นสารสีเหลือง

ประโยชน์ กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบบริเวณหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดแดงในส่วนปลายของแขนขาตีบ ทำให้หลอดเลือดบีบตัว ให้ความเลือดในรายที่ตกเลือด และหลังคลอดบุตร ใช้ับระดู. ช่วยให้การหมุนเวียนของเลือดดีขึ้น เป็นแหล่งของ ergot alkaloids

ขนาดที่ใช้ 2 กรัม

Ergot Alkaloids

Ergonovine maleate หรือ Ergometrine maleate

เป็นผลึกขนาดเล็ก เกือบเป็นผง สีขาวหรือขาวอมเทา หรือขาวอมเหลือง ไม่มีกลิ่น จะเปลี่ยนแปลงสลายตัวได้ง่ายเมื่อถูกแสง ทำให้มีสีเข้มขึ้นจนดำ ละลายได้ในน้ำ แต่ละลายในแอลกอฮอล์ได้น้อย ไม่ละลายในอีเทอร์และคลอโรฟอร์ม

มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบบีบตัว ออกฤทธิ์ได้เร็วภายใน 5 นาที ไม่ว่าจะให้โดยการรับประทาน, ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีฤทธิ์นี้มากกว่า ergotamine และ ergotoxine แต่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้น้อยกว่า

ขนาดที่ใช้ รับประทาน 200 ไมโครกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นเลือดดำ ใช้ขนาด 200 ไมโครกรัม ฉีดซ้ำทุก 2 - 4 ชั่วโมง เมื่อจำเป็น

Methylergonovine maleate

เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของ ergonovine เตรียมขึ้นจาก lysergic acid และ 2-aminobutanol เป็นผลึกขนาดเล็ก เกือบเป็นผง สีขาว หรือสีชมพูอมส้ม

มีฤทธิ์บีบหลอดเลือดมากกว่า ergonovine เล็กน้อย และออกฤทธิ์ได้นานกว่าด้วย
ขนาดที่ใช้ รับประทาน 200 ไมโครกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง
 ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือเข้าเส้นเลือดดำ 100 ไมโครกรัม
 ฉีดซ้ำทุก 2 - 4 ชั่วโมง ถ้าอาการไม่ดีขึ้น

ผลิตภัณฑ์ Methergine[®]

Ergotamine Tartrate

เป็นผลึกสีขาว หรือผลึกขนาดเล็กเกือบเป็นผง ละลายได้ในน้ำ และแอลกอฮอล์
 มีฤทธิ์บีบหลอดเลือดน้อย มักใช้เป็นยาแก้ปวดศีรษะแบบไมเกรน (migraine)

ขนาดที่ใช้ รับประทานหรืออมใต้ลิ้น 1 - 2 มิลลิกรัม ต่อมาครั้งละ 1 - 2
 มิลลิกรัม ทุก 30 นาที แต่รวมกันไม่เกินวันละ 6 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง
 ครั้งละ 250 - 500 ไมโครกรัม ฉีดซ้ำทุก 40 นาที ถ้าอาการไม่ดีขึ้น

ผลิตภัณฑ์ -Gynergen[®], Cafergot[®] (เป็น ergotamine tartrate ร่วมกับ
 caffeine)

Dihydroergotamine mesylate

เป็นเกลือของอัลกาลอยด์กึ่งสังเคราะห์ ซึ่งเตรียมได้จาก ergotamine โดย
 ทำปฏิกิริยา hydrogenation เพิ่มไฮโดรเจนเข้าที่ double bond ตำแหน่งที่ 9, 10 ของ
 lysergic acid

ใช้รักษาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรน ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า ergotamine ขนาด
 ที่ใช้ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง ครั้งละ 1 มิลลิกรัม ฉีดซ้ำทุก 1 ชั่วโมง จนถึง 3 มิลลิกรัม

ผลิตภัณฑ์ - D.H.E. 45[®], Dihyergot[®] (เป็น dihydroergotamine methane
 sulfonate)

Ergotoxine

เป็นของผสมของอัลกาลอยด์ 3 ชนิด ได้แก่ ergocristine, ergocryptine และ ergocornine มักอยู่ในรูปของเกลือ ethane sulfonate ในรูปของผสมของ dihydroergocristine, dihydroergocryptine และ dihydroergocornine methane sulfonate ในทางการค้า เป็นผลิตภัณฑ์ที่ชื่อ Hydergine[®] ทำให้การหมุนเวียนของโลหิตในสมองและแขนขาดีขึ้น ความดันโลหิตลดลง และหัวใจเต้นช้าลง ใช้รักษาโรคของหลอดเลือด นิยมใช้ในคนสูงอายุ

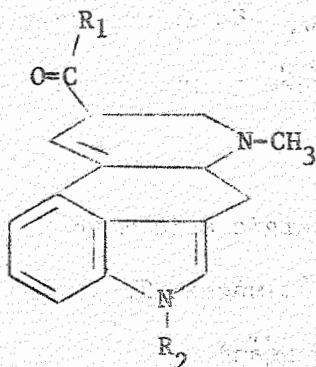
ขนาดที่ใช้ รับประทานครั้งละ 0.5 มิลลิกรัม วันละ 4 - 6 ครั้ง รับประทานก่อนและหลังอาหารเช้า ครั้งละ 0.3 มิลลิกรัม ทุกวัน หรือทุกวันเว้นวัน

Methysergide maleate

เป็นเกลือของ methylergonovine ที่มีกลุ่ม methyl เพิ่มขึ้นที่ไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 เตรียมโดยวิธีที่สังเคราะห์จาก lysergic acid ละลายในเมทานอล และละลายได้น้อยในน้ำ แต่ไม่ละลายใน absolute ethanol

มีฤทธิ์ต้าน serotonin ใช้ป้องกันอาการปวดศีรษะ เนื่องจากหลอดเลือด (vascular headache), ปวดศีรษะแบบไมเกรน มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดบริเวณสมอง ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ เพราะ methysergide ทำให้กล้ามเนื้อเรียบตัว อาจแท้งได้ ขนาดที่ใช้ รับประทาน 2 มิลลิกรัม วันละ 2 - 4 ครั้ง

ผลิตภัณฑ์ Sansert[®]



methysergide ; $R_1 = -NH-CH-CH_2OH,$
 CH_2CH_3

$R_2 = CH_3$

methylergonovine ; $R_1 = -NH-CH-CH_2OH,$
 CH_2CH_3

$R_2 = H$

Cloliquiชื่อพฤกษศาสตร์

เมล็ดของ *Rivea corymbosa* (L.) Hallier filius และเมล็ดของพืชตระกูล *Ipomoea* เช่น *I. violacea* L. และ *Argyreia* sp. วงศ์ Convolvulaceae

ในทางการค้า แบ่ง *I. violacea* L. ออกเป็น 2 ชนิด คือ Pearly Gate และ Heavenly Blue

ชาวอินเดียนแดงแถบอเมริกากลาง ใช้เป็นเครื่องดื่มในงาม-เลี้ยง และพิธีทางศาสนา

สารประกอบทางเคมี

มีปริมาณอัลกาลอยด์รวม 0.05 เปอร์เซ็นต์ ใน *Rivea corymbosa* Hall. f. พบว่ามี ergine, isoergine, chanoclavine, lysergic acid methylcarbinolamide, clymoclavine และ lysergol

ส่วนในเมล็ดของ *I. violacea* L. มีอัลกาลอยด์เหมือนกัน แต่มี ergonovine, ergonovine และ penniclavine เพิ่มขึ้น

เครื่องดื่มนี้มีสารที่ทำให้เกิดอาการเพื่อฝันและประสาทหลอน

Morning Gloryชื่อพฤกษศาสตร์

เมล็ดของ *Ipomoea tricolor* Cav. หรือ *I. violacea* L., *I. purpurea* Roth และพืชตระกูลนี้ต้นอื่น ๆ บางครั้งรวม *Rivea corymbosa* Hall. f. ด้วย

สารประกอบทางเคมี

ergine, ergonovine, d - lysergic acid methylcarbinolamide, clavine alkaloids ในเมล็ดของ *I. violacea* L. พบว่ามี chanoclavine - I acid อยู่ด้วย

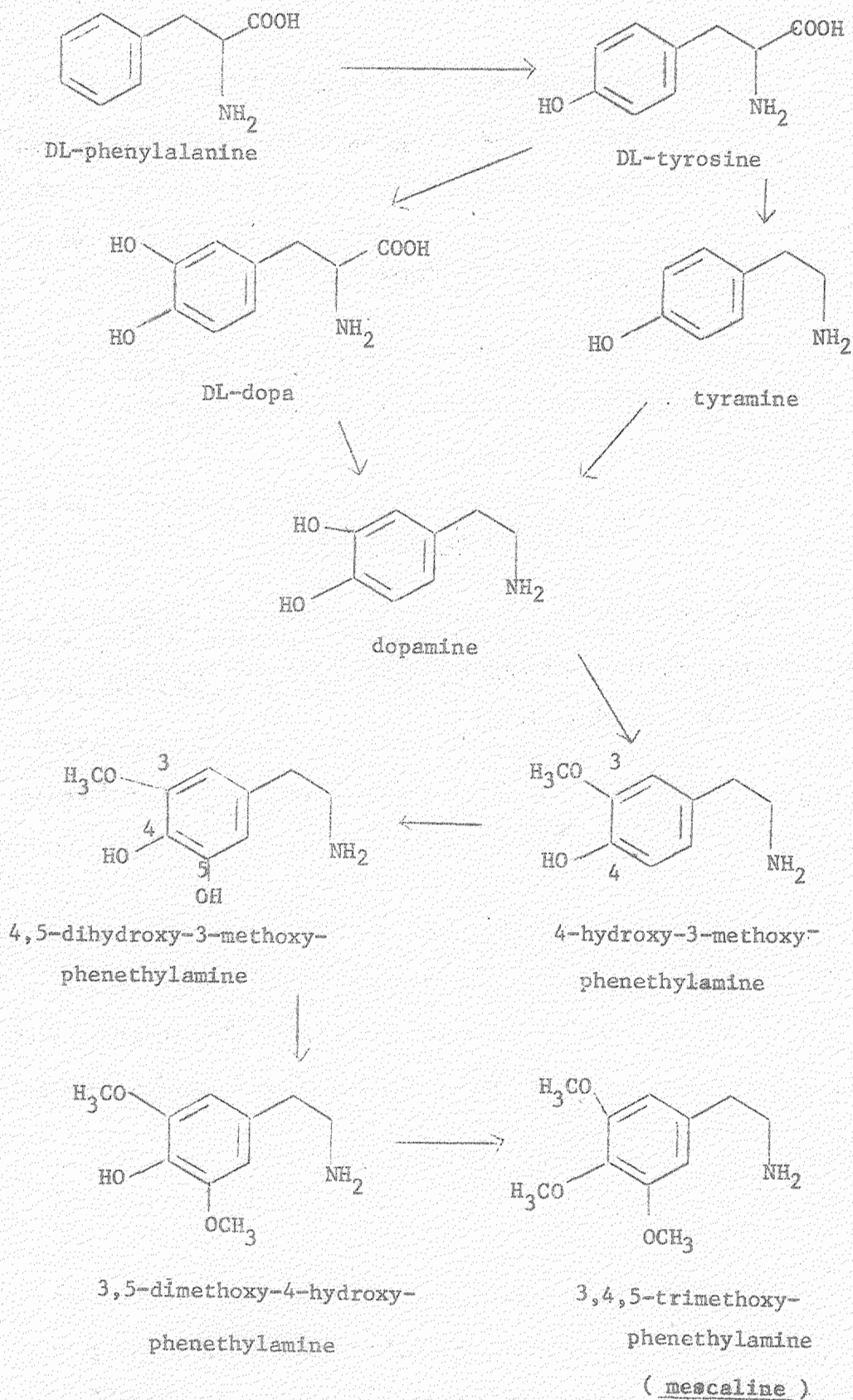
พืชพวก Morning glory นี้นิยมปลูกเป็นไม้ประดับกันมาก ใน
ขณะเดียวกัน พวกวัยรุ่นหรือผู้อยากลองขานิยมใช้เมล็ดเพื่อให้เกิดอาการ
เพื่อฝันและประสาทหลอน

2.1 Protoalkaloids เป็นกลุ่มของอัลคาลอยด์ที่มีไนโตรเจนอยู่นอก ring

Mescaline เป็นอนุพันธ์ของ phenylethylamine เป็นผลึกสีขาว บางครั้ง
อยู่ในรูปของน้ำมัน ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์ และละลายได้ปานกลางในคลอโรฟอร์ม ในรูป
ของเกลือ sulphate จะละลายได้ดีในน้ำร้อน

ชีวสังเคราะห์ของ mescaline

สารตั้งต้นเป็นการคอะมิโน phenylalanine หรือ tyrosine มีตัวกลางเป็น
dopa หรือ dopamine ต่อมาเกิดการเปลี่ยนแปลงมาเป็นอนุพันธ์ของ phenethylamine และ
mescaline ในที่สุด ดังแนวทางที่แสดงต่อไปนี้



แนวทางการสังเคราะห์ของ mescaline

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในขนาด 20 - 60 มิลลิกรัมค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม mescaline ทำให้ความดันโลหิตลดลง หัวใจเต้นช้าลง การหายใจอ่อนลง ในขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 หรือ LD₅₀ ของ mescaline ที่ทดลองในหนู เท่ากับ 370 มิลลิกรัมค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อฉีดเข้าช่องท้อง (intraperitoneal) และ 155 มิลลิกรัมค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำ

เมื่อนำมาทดลองในหนู จะทำให้หนูมีอาการตื่นได้ง่าย มีความดุคั่นมากขึ้น กล้าต่อสู้กับศัตรูมากกว่าปกติ

mescaline เมื่อใช้ร่วมกับมอร์ฟีน จะเสริมฤทธิ์แก้ปวดของมอร์ฟีน และทำให้มีฤทธิ์นานขึ้น

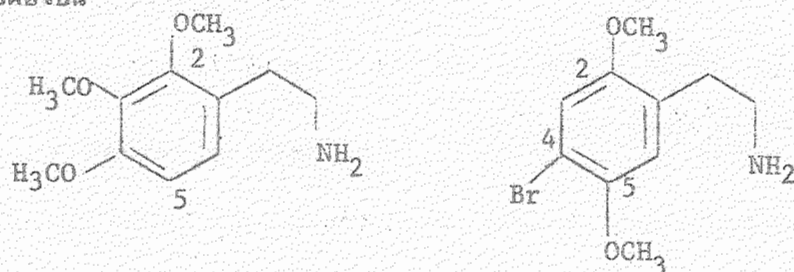
mescaline ในขนาด 5 มิลลิกรัม ค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม หรือ 300 - 350 มิลลิกรัม จะทำให้มีอาการเห่อฝัน ประสาทหลอน ภายใน 60 นาที และมีฤทธิ์คงอยู่ได้นาน 6 ชั่วโมง มีอาการเหมือนกับที่ได้รับ LSD และ psilocybin แต่ mescaline มีอาการประสาทหลอนมากกว่า อาการจำตัวเองไม่ได้ (depersonalization) น้อยกว่าที่เกิดจาก LSD

อาการโดยทั่วไป จะคลื่นไส้ อาเจียนก่อน ตามมาด้วยอาการเห็นภาพสับสนผิดจากความ เป็นจริง รู้สึกเหมือนอยู่ในความฝัน ได้ยินเสียงหลอน บางครั้งเห็นสิ่งของลอยได้ และอาจมีอาการทางจิตชนิด schizophrenia การได้รับ mescaline เป็นประจำทุกวัน จะทำให้เกิดการดื้อยา ต้องเพิ่มขนาดของยาขึ้นเรื่อย ๆ และยังทำให้ก็ต่อ LSD ด้วย (cross tolerance) แต่ไม่ทำให้เกิดการเสพติด (drug addict)

การดัดแปลงสูตรโครงสร้าง

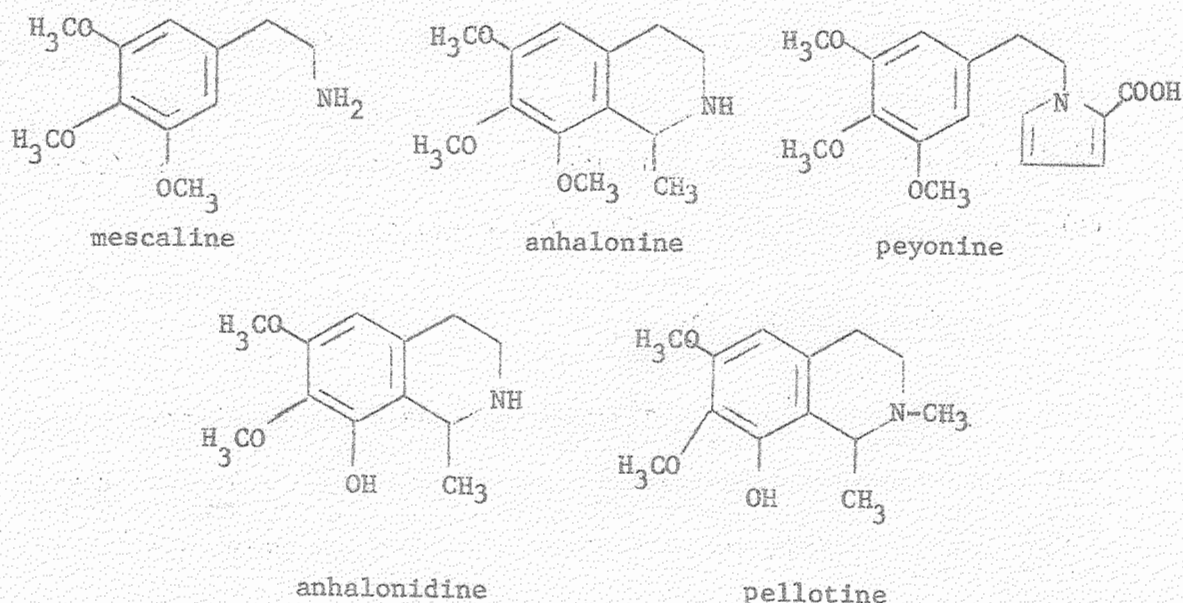
ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างของ mescaline หรือ phenethylamine จะทำให้ฤทธิ์ต่อจิตประสาทเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เช่น ถ้าไฮโดรเจนของ amine(-NH) ถูกแทนที่ด้วยกลุ่ม methyl หรือกลุ่ม methyl ที่คาร์บอน ตำแหน่งที่ 4 หหลุดออกไป จะทำให้สูญเสีย

ฤทธิ์ต่อจิตประสาท ถ้ากลุ่ม methoxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ย้ายมาอยู่ที่ตำแหน่งที่ 2 จะทำให้มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น หรือมีกลุ่ม methoxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2, 5 และมีโบรมีน เข้าแทนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 4 จะทำให้มีฤทธิ์เพิ่มขึ้นเป็น 300 เท่าของ mescaline ดังสูตรโครงสร้างที่จะแสดงต่อไปนี้



พืชที่มีสารพวก mescaline และอนุพันธ์ของ phenethylamine จะพบในตะบองเพชร (cactus) โดยเฉพาะ *Lophophora williamsii* (Lem.) Coult. วงศ์ Cactaceae ซึ่งชาวพื้นเมืองเม็กซิกันอินเดียน เรียกว่า Peyotl หรือ Peyote หรือ Anhalonium หรือ Mescal button นิยมใช้เป็นเครื่องดื่มในงานเลี้ยงฉลองของชาวอินเดียน ถิ่นกำเนิดของตะบองเพชรชนิดนี้ อยู่ในเท็กซัสตอนใต้ ไปจนถึงเม็กซิโกตอนกลาง

สารประกอบที่สำคัญ ได้แก่ mescaline, anhalonine, anhalamine, mescaline succinimide, peyonine, pelletine, anhalidine, lophophorine ซึ่งมีพิษมาก ออกฤทธิ์คล้ายกับ strychnine



นอกจาก *Lophophora williamsii* (Lem.) Coult. แล้ว ยังพบอนุพันธ์ของ phenethylamine ใน *Trichocereus pachanoi* Britton & Rose วงศ์ Cactaceae พบอยู่ในประเทศเปรู, เอกวาดอร์, อาร์เจนตินา และโบลิเวีย, *T. terscheckii* Britton & Rose และ *Gymnocalycium gibbosum* Pfeiff.

มีสารประกอบที่สำคัญ คือ pellotine, anhalonidine, mescaline และ N, N - dimethylmescaline

พืชเหล่านี้จะออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท ทำให้เกิดอาการเพ้อฝันและประสาทหลอน เช่นเดียวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ mescaline

2.2 สารที่เป็นอนุพันธ์ของ isoxazole alkaloid

สารในกลุ่มนี้ที่สำคัญ คือ ibotenic acid และ muscimol (หรือ pantherine) พบอยู่ในเห็ดพวก Basidiomycetes *Amanita muscaria* (Fries) Hooker และ *A. pantherina* (Fries) Secretan หรือที่รู้จักกันทั่วไปในชื่อ Fly agaric และ Panther agaric ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบในเห็ดตระกูล *Clitocybe*, *Inocybe* และ *Tricholoma* ด้วย

เห็ดเหล่านี้ รู้จักกันมานาน ประมาณ 1800 ปีมาแล้ว ในแง่เป็นเห็ดพิษ รับประทานไม่ได้ ความเป็นพิษเกิดจากสารสองกลุ่ม คือ จาก muscarine และสารที่เป็นอนุพันธ์ของ isoxazole โดยเฉพาะ muscarine มนุษย์รู้จักมาก่อนสารพวก isoxazole อัลคาลอยด์นี้มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลาย เป็นอย่างมาก

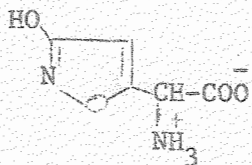
ถิ่นกำเนิดของเห็ด *Amanita* อยู่แถบเหนือของเขตร้อน โดยเฉพาะเขตที่มีป่ามาก ๆ อาจพบขึ้นอยู่เดี่ยว ๆ หรือขึ้นอยู่เป็นกลุ่ม

ลักษณะ เป็นเห็ดที่ค่อนข้างอวบอ้วน ก้านเพนมีสีขาว หมวก (cap) มีลายประสีขาว ส่วน gill ซึ่งอยู่ด้านใต้ของหมวกมีสีขาว หนาแน่น มี ring หรือ annulus สีขาวแผ่รอบ ๆ รูปร่างคล้ายกระโปรง

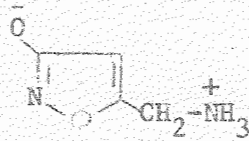
สารสำคัญที่พบในเห็ดชนิดนี้ ได้แก่ ibotenic acid และ muscimol ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์คล้ายกับ atropine บางครั้งจึงเรียกว่า mycoatropine นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการเคลิ้มฝัน ประสาทหลอน

ibotenic acid เป็นสารที่ไม่คงตัว จึงมักพบในรูปของ decarboxylate ที่เรียกว่า muscimol สารชนิดหลังนี้มีฤทธิ์ต่อจิตประสาทเป็น 5 เท่า ของ ibotenic acid

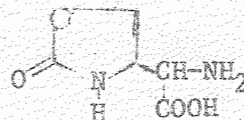
นอกจากสารทั้งสองแล้วยังพบ muscazone, tricholomic acid และ muscarine ในปริมาณน้อย



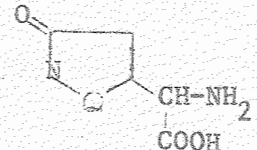
ibotenic acid



muscimol



muscazone



tricholomic acid

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เมื่อรับประทานเห็ดนี้เข้าไปได้นาน 1 - 2 ชั่วโมง แรก จะมีอาการ ตื่นเต้น ต่อมากล้ามเนื้อบิด มีอาการคล้ายตะคริว มึนซึม และอาจถึงขั้นหมดสติ ไม่พบอาการรุนแรงถึงตาย แต่กลับเป็นปกติได้อย่างรวดเร็ว

muscimol ในขนาด 5 มิลลิกรัม จะทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง แต่ถ้าขนาดเพิ่มขึ้นถึง 15 มิลลิกรัม จะทำให้เกิดอาการประสาทหลอน มึนงง การปรับสายตาและปรับระยะชัดปกติ, อาเจียน, หายใจเร็วถี่ ถ้าได้รับขนาดสูงถึง 20 มิลลิกรัม จะทำให้เกิดอาการทางจิต เช่น เพ้อคลั่งได้

การแก้ไขอาการเหล่านี้ ในระยะแรกให้ยาที่มีฤทธิ์กดประสาทอย่างอ่อน ตามมาด้วยยากระตุ้นประสาท เมื่อมีอาการมึนซึม

ประโยชน์

ใช้ฆ่าแมลงวัน ในทางการค้าใช้แต่กัลซีนผงซูลเฟต (monosodium glutamate)

Ibotenic acid

ได้จาก *Amanita muscaria* (Fries) Hooker และ *A. pantherina* (Fries) Secrétan วงศ์ Agaricaceae ตกผลิกได้จากน้ำหรือเมทานอล ได้ผลิกที่ไม่มีน้ำ (anhydrous) มีจุดหลอมเหลวที่ 151 - 152 องศาเซลเซียส และผลิกที่มีน้ำผลิก 1 โมเลกุล (monohydrate) มีจุดหลอมเหลวที่ 144 - 146 องศาเซลเซียส

ขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 (LD_{50}) เมื่อทดลองกับหนูเล็ก และหนูใหญ่ คือ 15 และ 42 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และขนาดที่ใช้รับประทาน คือ 38 และ 129 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ตามลำดับ

ประโยชน์ ใช้แต่งกลิ่น ใช้ในการทดลอง เพื่อทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ยาชา และยับยั้งอาการคลื่น, อาเจียน ใช้เป็นยาฆ่าแมลงในสัตว์

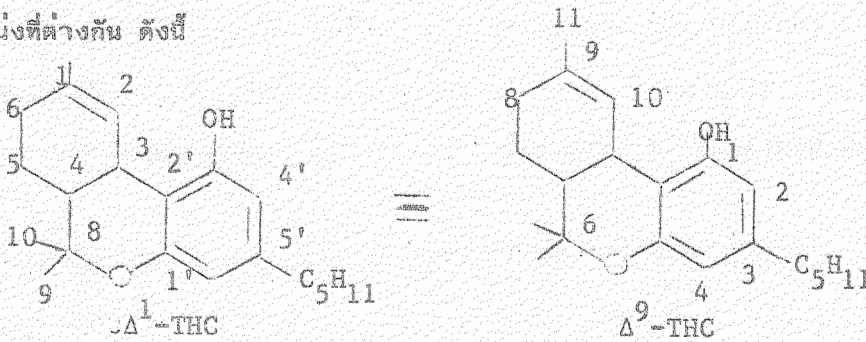
Muscimol

หรือ agarin หรือ pantherine ได้จาก *Amanita muscaria* (Fries) Hooker เป็นผลิก มีจุดหลอมเหลว 175 องศาเซลเซียส ขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 เมื่อทดลองกับหนูเล็ก คือ 3.8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และ 2.5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัม เมื่อฉีดเข้าหน้าท้อง และค่า LD_{50} เมื่อทดลองกับหนูใหญ่ คือ 4.5 มิลลิกรัม ต่อ 1 กิโลกรัม ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ และ 45 มิลลิกรัม ต่อ 1 กิโลกรัม เมื่อรับประทาน

ประโยชน์ มีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน (sedative) และยับยั้งการอาเจียน (anti emetic)

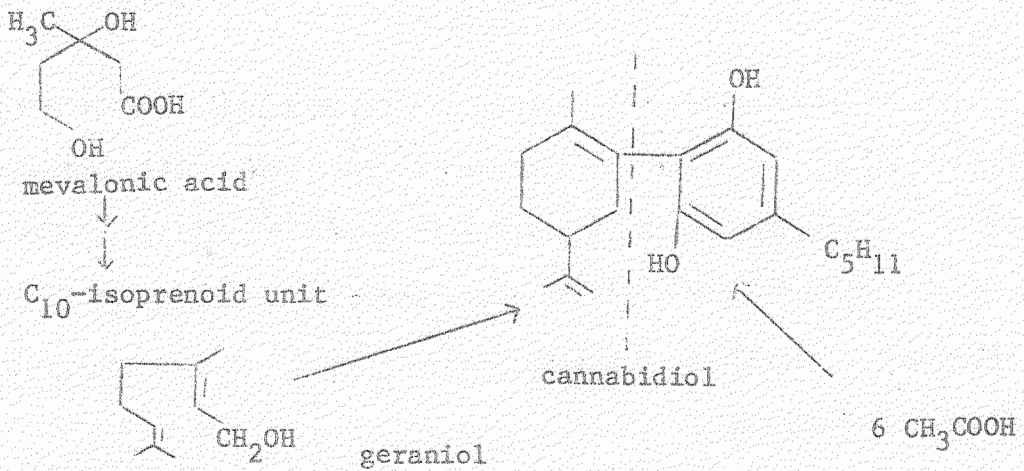
3. สารพวก nonnitrogenous คือ สารที่ไม่มีไนโตรเจนอยู่ในโมเลกุล ได้แก่ อนุพันธ์ของ dibenzopyran หรืออาจจัดเป็นอนุพันธ์ของ monoterpene ได้แก่ cannabinol, cannabidiol, cannabidiol - carboxylic acid, Δ^9 - tetrahydrocanna-

binol หรือ Δ^9 - THC หรือถ้าจัดว่าเป็นอนุพันธ์ของ monoterpene จะมีการนับตำแหน่งต่างกันอย่าง Δ^9 - THC ที่ อาจเรียกว่าเป็น Δ^1 - THC ก็ได้ ดังสูตรโครงสร้างที่แสดง การนับตำแหน่งที่ต่างกัน ดังนี้



วิธีสังเคราะห์ของสารพวก cannabinoid

สารกลุ่มนี้มีสารตั้งต้น 2 ส่วน ส่วนแรกเปลี่ยนแปลงมาจาก mevalonic acid และ isoprenoid ที่มีจำนวน carbon atom อยู่ 10 ตัว ส่วนที่สองเปลี่ยนแปลงมาจาก acetate อย่างน้อย 6 โมเลกุล



ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Δ^9 - trans - tetrahydrocannabinol หรือ Δ^9 - THC นี้ เป็นสารสำคัญที่มีผลต่อจิตประสาท ทำให้รู้สึกสบาย อารมณ์ดี (euphoric effect) แต่ cannabiniol จะมีฤทธิ์แบบนี้ต่ำกว่า

ส่วน cannabichromene และ cannabidiolic acid จะมีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการสงบประสาท และทำให้นอนหลับ

Δ^9 - THC มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน จึงจับตัวกับ plasma และโปรตีนในเซลล์ต่าง ๆ ได้ ทำให้สารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงของ Δ^9 - THC ในร่างกาย (metabolites) สะสมอยู่ในสมองและเนื้อเยื่อต่าง ๆ สารเหล่านี้จะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเปลี่ยนแปลงอัตราการกลับคืนมา (turnover rate) ของสารสื่อประสาทที่สำคัญหลายชนิด เช่น norepinephrine, serotonin และ acetylcholine

กัญชาที่ได้รับโดยการสูดดมไอของ เรซินที่ถูกเผาหรือสูบบุหรี่ที่ปนกัญชา จะออกฤทธิ์ทางประสาทได้มากกว่า การรับประทานทั้งในรูปของ เครื่องดื่ม หรือผสมในของหวาน คนที่ได้รับกัญชาทุกวันหรือบ่อย ๆ จะต้องเพิ่มขนาดที่ได้รับขึ้นเรื่อย ๆ และยังทำให้เสพติดอีกด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า ยิ่งได้รับกัญชามากขึ้นเท่าใด ก็จะมีอาการเด่นของหัวใจสูงขึ้น

จากการศึกษาและวิจัย พบว่าการใช้กัญชาก่อนข้างจะมีอันตรายต่อสุขภาพทั้งทางร่างกาย, จิตใจและสมอง ทำให้เสพติด และในขณะที่กัญชาออกฤทธิ์ จะทำให้ผู้ได้รับกัญชามีพฤติกรรมที่ก้าวร้าว กัญชาจึงเป็นสิ่งที่ผิดกฎหมาย และไม่แนะนำให้รับประทาน ทั้งในคน และสัตว์ พ่อจะสรุปโทษจากการใช้กัญชาได้ว่า

กัญชาอาจทำให้โครโมโซม (chromosome) ถูกทำลาย, อาจทำให้เมตาบอลิซึมของเซลล์ถูกยับยั้งหรือหยุดชะงัก รบกวนต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (immune system)

อาจมีผลต่อศูนย์ควบคุมการทำงานของฮอร์โมน ทำให้เป็นหมันชั่วคราว, ขาดสมรรถภาพทางเพศ และมีลักษณะที่ผิดปกติ เช่น มีการขยายของหน้าอกในผู้ชาย เป็นต้น

อาจเกิดการทำลายสมองอย่างถาวร

ถ้ามีการสูบกัญชามาก ๆ จะระคายเคืองหลอดลม และปอด

นอกจากนี้ ภัยร้ายยังทำให้บุคลิกภาพของผู้ได้รับ เปลี่ยนไป สุขภาพของสมองและจิตใจเสื่อมลง

อาการที่เกิดขึ้นจากการสูบหรือกินกัญชา

แรกมีความรู้สึกเหมือนกำลังฝัน มีความรู้สึกสบาย อารมณ์ดี มีความสุข สนุกสนาน มีอาการประสาทหลอน เพ้อฝัน เห็นภาพผิดไปจากความจริง ค่อยๆ ประสาทสัมผัสผิดปกติ กล้ามเนื้อเกร็งแข็ง กระสับกระส่าย มีอาการทางจิตชนิด mania เพ้อคลั่ง และอาการชักอย่างเฉียบพลัน มีอาการตาแดง หนังตาตกเหมือนง่วงนอนจัด สับสนไม่ขึ้น มีความอยากอาหารเพิ่มขึ้น

กัญชาจะกระตุ้นให้ผู้สูบ มีความประหลาดใจก้าวร้าว และมีอาการทางจิตประสาทใกล้เคียงกับที่ได้รับ LSD แต่อาจน้อยกว่า เมื่อได้รับติดต่อกัน จะทำให้เสพติด และต้องเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อย ๆ

ขนาดที่ใช้ เมื่อสูบ ใช้ขนาด 200 - 250 ไมโครกรัม ค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และเมื่อรับประทาน จะต้องใช้ขนาด 300 - 480 ไมโครกรัม ค่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

Cannabis

<u>ชื่อไทย</u>	กัญชา
<u>ชื่ออื่น</u>	Indian hemp, Marihuana, Pot, Hashish, Ganjah, Ehang, Majun, Charas, Churrus, Dagga, Maconha, Kief
<u>ชื่อพฤกษศาสตร์</u>	<i>Cannabis sativa</i> Linne
<u>วงศ์</u>	Cannabinaceae หรือ Cannabaceae หรือ Cannabidaceae เดิมจัดอยู่ในวงศ์ Moraceae

<u>ส่วนที่ใช่</u>	ยอดอ่อนที่มีช่อดอกตัวเมีย หรือที่เรียกว่า กะทรีกัณฑา
<u>ถิ่นกำเนิด</u>	จีน, อินเดีย, อิหร่าน, ประเทศแถบอาหรับ, บังกลาเทศ, ปากีสถาน นำมาปลูกในทวีปแอฟริกาตะวันออก และใต้, อเมริกา, เม็กซิโก, บราซิล
<u>ลักษณะพืช</u>	เป็นพืชล้มลุก อายุ 1 ปี มีต้นตัวผู้และต้นตัวเมียแยกต้นกัน ต้นค่อนข้างสูง ลำต้นเป็นเหลี่ยม ใบเป็นใบประกอบมีแฉกรูปร่างคล้ายมือ ใบย่อยค่อนข้างยาว รูปร่างคล้ายใบหอก ขอบใบหยิก มีประมาณ 5 - 7 ใบ ดอกมีสีเขียว ออกที่ซอกใบระหว่างลำต้น ดอกตัวผู้เป็นดอกช่อรวม ดอกช่อย่อยดอกล่างบานก่อน ส่วนดอกตัวเมียมีลักษณะเป็นแบบ catkin คือ ไม่มีก้านดอก หรือมีสั้นมาก ช่อดอกห้อยลง ไม่มีการติดดอกขึ้นใน

กัญชาที่ปลูกในเขตร้อนชื้น เช่น ในเอเชีย อินเดีย อาหรับ จะมีปริมาณเรซินมาก ในขณะที่กัญชาพันธุ์เดียวกันนี้ เมื่อนำไปปลูกในประเทศเขตอบอุ่น จะให้ปริมาณเรซินน้อยกว่าอย่างเห็นได้ชัด แต่กัญชาในเขตอบอุ่นจะให้ใบและลำต้นที่มีเส้นใยยาว เรียกเส้นใยนี้ว่า hemp นำมาใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมสิ่งทอ และยังมีเมล็ดเรียกว่า hemp seed นำมาบีบน้ำมันได้ประมาณ 30 - 35 เปอร์เซ็นต์ ใช้เป็นน้ำมันชักแห้ง (drying oil), ทำสบู่ และสี

กัญชาจากต่างถิ่นกัน จะมีปริมาณเรซินต่างกันออกไปดังนี้ Indian cannabis มีปริมาณเรซิน 20 เปอร์เซ็นต์, Mexican cannabis มีปริมาณเรซิน 15 เปอร์เซ็นต์, Kentucky hemp มีปริมาณเรซิน 8 เปอร์เซ็นต์ และ Wisconsin hemp มีปริมาณเรซินเพียง 6 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น

วิธีการเก็บและการเตรียม

เริ่มเก็บยอดอ่อนที่มีช่อดอกตัวเมียหรือกะทรีกัญชาที่มีสีน้ำตาล คัดเอาผลออก นำช่อดอกมาคลึงและปั่นด้วยมือเป็นก้อน ๆ เรียกว่า Round grade หรือ Bengal -

Ganjah หรือ Ganjah และนำเอาท่อดอกมากดหรือขำเป็นก้อนแบน ๆ สีน้ำตาลอมเขียว เรียกว่า Flat grade หรือ Flat Guaja หรือ Bombay Guaja ทั้งสองชนิดนี้ได้จากประเทศอินเดีย

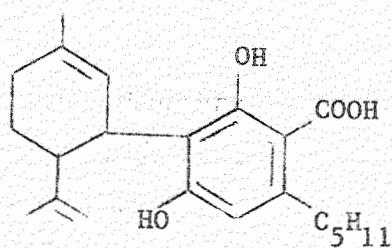
นอกจากนี้ยังเก็บทั้งยอดของต้นตัวผู้และตัวเมียผสมกัน มีใบใหญ่ ๆ ดัดมาด้วย ทำให้แห้ง นำมาสูบอย่างเดิบล้วน ๆ หรือสูบร่วมกับใบยาสูบ, ฝิ่น, ลำไยง เรียกว่า Bhang หรือ Hashish นิยมสูบกันในประเทศอินเดียและอัฟกานิสถาน

Churrus หรือ Charas เป็นเรซินที่ได้จากยอดต้นกัญชา อาจใช้วิธีบีบกัญชาให้เรซินออก แล้วเช็ดกับผ้า นำผ้ามาแยกเอาเรซินอีกครั้งหนึ่ง โดยหลอมแล้วกรองเอาเศษใบและต้นออก นำมาผสมทำนุหรือสูบ หรือรับประทานร่วมกับเนยก็ได้

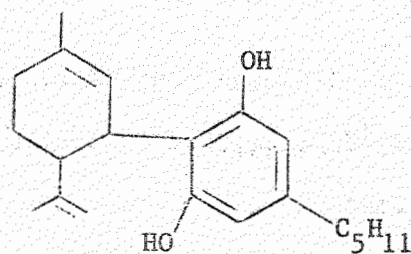
กัญชาจากอเมริกา และอัฟริกาเขตร้อน จะเก็บช่อดอกตัวเมียมาทำให้แห้ง โดยไม่ต้องบีบ, กดหรือคลึง นำมาสูบได้เลย เรียกว่า Marihuana หรือ Marijuana หรือ Smoking tea สารประกอบทางเคมี พบเรซินสีน้ำตาลประมาณ 15 - 20 เปอร์เซ็นต์ เรซินนี้จะสะสมอยู่ใน glandular trichomes บริเวณช่อดอก, ยอดอ่อน และใบของกัญชา เรียกเรซินนี้ว่า cannabin หรือ cannabinone

เรซินนี้ประกอบด้วย Δ^9 - trans - tetrahydrocannabinol หรือ Δ^9 - THC ซึ่งมีฤทธิ์ต่อจิตประสาท ทำให้มีอาการเคลิ้มฝัน ประสาทหลอน นอกจากนี้ยังมี cannabidiol, cannabidiolic acid หรือ cannabidiol - carboxylic acid, cannabigerol, cannabichromene, cannabinol, cannabipinol, cannabidi-varin, Δ^8 - trans - tetrahydrocannabinol หรือ Δ^8 - THC

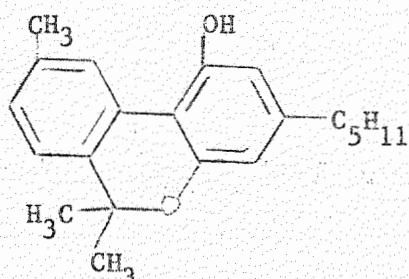
มีน้ำมันระเหยซึ่งประกอบด้วยสารอย่างน้อย 30 ชนิด เป็นสารพวก terpenes, sesquiterpenes เช่น cannibene, พบสารพวก choline, trigonelline และ อัลกาลอยด์ cannabistatine, แคลเซียมคาร์บอเนต และเอนไซม์ออกซิเดส (oxidase)



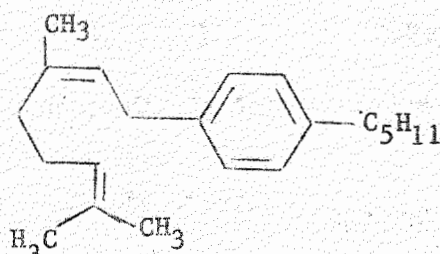
cannabidiolic acid



cannabidiol



cannabinalol



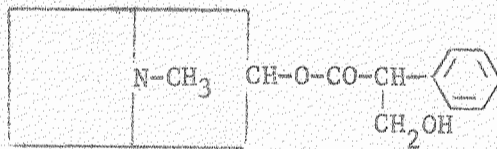
cannabigerol

กัญชาจะต้องใช้ชนิดที่เก็บใหม่ ๆ ถ้าทิ้งไว้จะค่อย ๆ สูญเสียฤทธิ์ไป และหมดฤทธิ์ภายใน 2 ปี ในประเทศอินเดียจะไม่ใช้กัญชาที่เก็บไว้เกิน 1 ปี

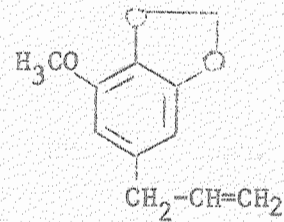
ประโยชน์ เดิมใช้เป็นยานอนหลับ (hypnotic) ใช้ในโรคของจิตประสาท เป็นยาแก้ปวด เช่น อาการปวดศีรษะข้างเดียว, ปวดประสาท นอกจากนี้ยังใช้แก้ไอ แก้บิด ปัจจุบันไม่ใช่แล้ว เนื่องจากกัญชาเป็นยาเสพติด มีรายงานว่า ใช้กัญชาเป็นยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย แกรมบวกได้ แต่ต้องใช้ขนาดสูง ไม่นิยมเพราะมีอันตรายมากกว่าประโยชน์ที่ได้รับ

นอกจากสารทั้งสามกลุ่มนี้แล้ว ยังมี Tropane alkaloids บางชนิดที่ได้จากพืชในวงศ์ Solanaceae เช่น Belladonna หรือ Deadly Nightshade, Henbane หรือ *Hyoscyamus niger* L., *Datura stramonium* L. และพืชตระกูล *Datura* ต้นอื่น ๆ ในพืชเหล่านี้จะพบอัลกาลอยด์ atropine, hyoscyamine, scopolamine หรือ hyoscine มีฤทธิ์เป็น anticholinergic ชัดขวางการทำงานของสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน โดยเฉพาะบริเวณประสาทพาราซิมพาเทติก ที่อยู่ต่อกับปมประสาท (Postganglionic parasympathetic neuroeffector junction) และปมประสาทอัตโนมัติ atropine ในขนาดที่ใช้ทางยาจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อยมาก แต่ในขนาดที่สูงถึงขั้นเป็นพิษ จะทำให้เกิดอาการตื่นเต้น, รู้สึกเป็นสุข มีอาการประสาทหลอน และเพ้อคลั่ง ส่วน scopolamine

ในขนาดที่ใช้ทางยา จะทำให้เกิดอาการวิงเวียน มึนงง สูญเสียความทรงจำ ในขนาดสูง ๆ จะทำให้เกิดอาการ เพ้อคลั่ง และอาการทางประสาทอื่น ๆ



hyoscyamine



myristicin

สารอีกชนิดหนึ่งที่มีฤทธิ์ทำให้ประสาทหลอน ได้แก่ myristicin ซึ่งเป็นสารที่ไม่ดีในไตรเคนอยู่ในโมเลกุล ได้จากเนื้อในเมล็ด และ aril ซึ่งเจริญมาจากกรกษาตุ้ม เมล็ด ไร่ ของ *Myristica fragrans* Houttuyn หรือจันทน์เทศ วงศ์ Myristicaceae สารสำคัญประกอบด้วย น้ำมันหอมระเหย ๕ - 15 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งมีสารพวก terpenes เช่น pinene, camphene อยู่ 60 - 80 เปอร์เซ็นต์ แอลกอฮอล์ ๘ เปอร์เซ็นต์ และ myristicin 4 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ยังมี elemicin, isoelemicin, isoeugenol, methoxyeugenol

ลูกจันทน์ (nutmeg) หรือดอกจันทน์ (mace ซึ่งเป็น aril) ที่บดเป็นผงในขนาด 1 ช้อนโต๊ะ จะทำให้เกิดอาการประสาทหลอน ในขนาดที่สูงขึ้น ๘ - ๘ ช้อนโต๊ะ แรกจะมีอาการหัวเราะอย่างไม่มีเหตุผลเหมือนคนสุขกัญชา หรือได้รับ LSD ต่อมายากและคอ-แห้งมาก ตาแดง ง่วงนอน เห็นภาพและได้ยินเสียงหลอน แต่จะมีอาการต่างจากที่ได้รับ LSD และกัญชา คือ ในขณะที่คั้งหลับคั้งตื่นนี้ยังฟังรู้เรื่องและเข้าใจดี แต่การพูดตอบจะทำได้ช้าและลำบากมาก

บทที่ 3

พืชที่มีฤทธิ์สงบประสาท

พืชหรือสารที่มีฤทธิ์สงบประสาท (tranquilizer) เป็นสารที่ผ่อนคลายอาการตึงเครียด, กังวล, กระสับกระส่าย, กระวนกระวายใจ, อาการเพ้อคลั่ง สับสน มักใช้ในการรักษาอาการทางจิตและประสาทบางอย่าง โดยกดศูนย์ประสาทซิมพาเดติกและประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์โดยตรงต่อส่วนใต้เปลือกสมอง (subcortical brain) ทำให้มีฤทธิ์สงบระงับ มีนซึม, เฉื่อย มีปฏิกริยาตอบโต้ต่อสิ่งเร้าน้อยกว่าปกติ แต่ไม่ทำให้วังงนอนหรือหลับ เหมือนยานอนหลับพวกบาร์บิตุเรท

กลไกการออกฤทธิ์ของยาสงบประสาท เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทพวก

Catecholamine เช่น norepinephrine, dopamine และ serotonin (5 - hydroxytryptamine) โดยลดการเก็บสะสมของสารเหล่านี้ โดยเฉพาะ norepinephrine ในสมอง และประสาทส่วนปลาย กดศูนย์ประสาทซิมพาเดติกที่ไฮโปทาลามัสของสมอง ทำให้พฤติกรรมต่าง ๆ ลดลง

จากการทดลองให้ reserpine 1 - 5 มิลลิกรัม ต่อ 1 กิโลกรัมกับสัตว์ พบว่าปริมาณ serotonin ในลำไส้ลดลงภายใน 16 ชั่วโมง มีระดับต่ำอยู่นาน 2 วัน และกลับเข้าสู่ระดับปกติภายใน 7 วัน ที่สมอง และ platelets ก็มีผลเช่นเดียวกัน ถึงแม้ว่าจะได้รับ reserpine เพียง 0.05 มิลลิกรัม ต่อ 1 กิโลกรัมก็ตาม แรกเชื่อว่าฤทธิ์สงบประสาทเกิดจากการที่ระดับ serotonin ในสมองลดลง ต่อมาพบว่า reserpine ลดระดับ norepinephrine ในสมองนานกว่าและมากกว่า serotonin

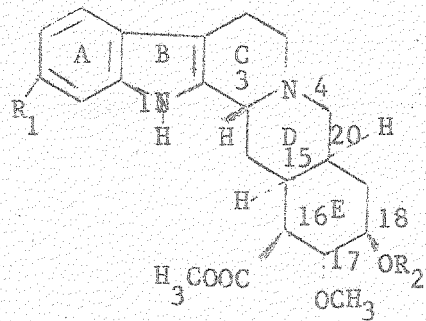
reserpine ออกฤทธิ์ได้ทั่วกินเวลา 3 - 4 วัน แต่ฤทธิ์จะคงอยู่ได้นานหลังจากการหยุดยา บางครั้งมีฤทธิ์อยู่ได้นานเป็นเดือน ทั้ง ๆ ที่ reserpine สลายตัวเหลือเพียงครึ่งหนึ่ง (half - life) ภายใน 2 ชั่วโมง แต่ reserpine จับกับเนื้อเยื่ออย่างแน่นหนา ทำให้มีฤทธิ์อยู่ได้นาน reserpine ไม่มีฤทธิ์แก้ปวด และไม่ทำให้เกิดการติดยาหรือคิดเป็นนิสัย (habituation)

สารที่มีฤทธิ์สงบประสาทหรือกล่อมประสาทนี้ แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ตามการนำไปใช้ คือ

1. สารสงบประสาทที่ใช้ในอาการทางจิตโดยตรง หรือ Major tranquilizer ใช้รักษาอาการทางจิตที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน หรือที่เป็นเรื้อรัง ได้แก่ reserpine และอัลคาลอยด์จากรากระย่อม, สารสังเคราะห์พวก chlorpromazine เป็นต้น

2. สารสงบประสาทที่ใช้ในอาการทางประสาททั่วไป หรือ Minor tranquilizer ลดอาการกระวนกระวายใจ และความหึงเหวียด ได้แก่ สารสังเคราะห์ meprobamate, propanediol, diphenylmethane, benzodiazepine เป็นต้น

ในที่นี้จะกล่าว เฉพาะอัลคาลอยด์ที่ได้จากรากระย่อมเท่านั้น อัลคาลอยด์จากรากระย่อมนี้เป็น indole alkaloids ที่มีฤทธิ์สงบประสาท ได้แก่ reserpine, rescinnamine และ deserpidine มีสูตรโครงสร้างดังต่อไปนี้



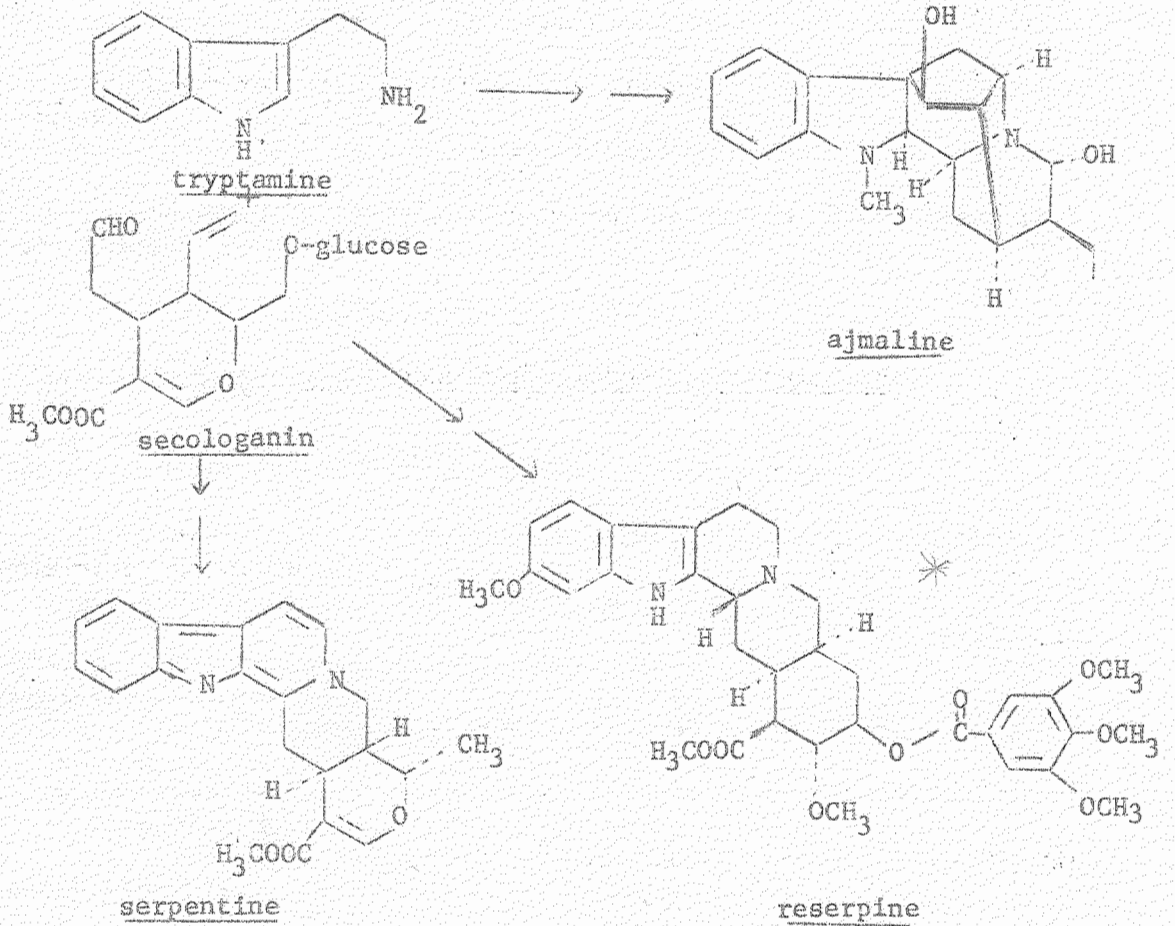
สารเคมี	R ₁	R ₂
reserpine	-OCH ₃	3, 4, 5 - trihydroxy-benzoyl
rescinnamine	-OCH ₃	3, 4, 5 - trihydroxy-cinnamoyl
deserpidine	-H	3, 4, 5 - trihydroxy-benzoyl

การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้าง ถ้ามีการแทนที่ไฮโดรเจนของไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 ของ indole nucleus ด้วยกลุ่ม methyl หรือ allyl หรือไนโตรเจนที่ตำแหน่งที่ 4 เปลี่ยนไปอยู่ในรูป quaternary ($-N^+$) พบว่าสารนั้นจะไม่มีฤทธิ์เหมือน reserpine อีก ถ้าไม่มีกลุ่ม methoxy ใน ring A ($R \neq -OCH_3$) เช่น deserpidine ยังคงมีฤทธิ์เช่นเดียวกับ reserpine นอกจากนี้จะต้องไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 15, 16, 17, 18 และ 20

ชีวสังเคราะห์ของ indole alkaloids ที่พบในรากระย่อม

ชีวสังเคราะห์ของอัลคาลอยด์จากรากระย่อมนี้ จะมีชีวสังเคราะห์เช่นเดียวกับของ indole alkaloids ที่แสดงไว้ใน strychnine คือ มีสารตั้งต้นมาจาก tryptophan หรือ tryptamine ส่วนหนึ่ง และมาจากสารที่มีคาร์บอน 10 อะตอม ที่เรียกว่า monoterpenoid อีกส่วนหนึ่ง มีการเปลี่ยนแปลงมาจนเป็น secologanin เมื่อรวมตัวกับ tryptamine เกิดเป็น strictosidine และมีการเปลี่ยนแปลงมาเป็น indole 3 แอมป์ คือ แอมป์ corynanthe, aspidosperma และ iboga สำหรับอัลคาลอยด์จากรากระย่อม จะเป็น indole alkaloid แอมป์ corynanthe ดังแนวทางที่จะเสนอต่อไปนี้

ชีวสังเคราะห์ของอัลคาลอยด์จากรากระยอง



การทดสอบทางเคมี

Reserpine U.S.P. XX, B.P. 1980, B.P.C. 1979

1. ทำปฏิกิริยากับ alkaloidal reagent ทั่วไป ได้แก่ Dragendorff's และ Mayer's ถ้าละลายสารด้วยน้ำจะไม่ได้ผลเนื่องจาก reserpine ละลายได้น้อยในน้ำ ถ้านำมาละลายด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น แอลกอฮอล์ จะได้ผลคือ เกิดตะกอนสีส้มและสีน้ำตาล ตามลำดับ
2. ทำปฏิกิริยากับ Fröhde's reagent (สารละลาย ammonium molybdate ในกรดกำมะถัน เข้มข้น) จะได้สีเขียวแล้วเปลี่ยนเป็นสีน้ำเงิน

3. ทำปฏิกิริยากับ Mandelin's reagent (สารละลาย ammonium vanadate ในกรดกำมะถันเข้มข้น) จะได้สีน้ำเงินหรือเขียว
 4. ทำปฏิกิริยากับ Marquis' reagent (สารละลาย formaldehyde ในกรดกำมะถันเข้มข้น) จะได้สีเขียวอมเทา เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล
 5. ทำปฏิกิริยากับ Mecke's reagent (สารละลายกรด selenious ในกรดกำมะถันเข้มข้น) ได้สีเขียวย เปลี่ยนเป็นสีน้ำเงินและสีน้ำตาลในที่สุด
 6. หยดกรดกำมะถันเข้มข้นลงบนผง reserpine จะได้สีเหลือง เมื่อเติมสารละลาย ferric chloride 2.5 เปอร์เซ็นต์ 2 - 3 หยด จะเกิดสีเขียวอมน้ำเงิน และเปลี่ยนเป็นสีเหลือง เมื่อเติมกรดดินประสิว 3 N 2 - 3 หยด
 7. ทำปฏิกิริยากับสารละลาย vanillin 1 เปอร์เซ็นต์ ในกรดเกลือเข้มข้น จะได้สีชมพูสดภายใน 2 นาที
 8. ทำปฏิกิริยากับ Ehrlich's reagent (สารละลาย dimethylaminobenzaldehyde ใน glacial acetic acid และกรดกำมะถันเข้มข้น) จะเกิดสีเขียวอมเหลือง ซึ่งเมื่อเติม glacial acetic acid ลึก 1 มิลลิลิตร สีจะเปลี่ยนเป็นสีชมพูแดง
- จากปฏิกิริยาข้อ 7 และ 8 ถ้าได้ผล แสดงว่ามีกลุ่ม indole อยู่ในสูตรโครงสร้างด้วย
9. ทำ microcrystal test
 - 9.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย potassium cyanide ได้ผลึกรูปเข็มอยู่เป็นกระจุกคล้ายดาว (rosette) มีขนาดเล็ก ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 1,000
 - 9.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย ammonium thiocyanate จะได้ผลึกเป็นแผ่นแบน (plate) ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 1,000

Rescinnamine N.F. XIII

1. ทำปฏิกิริยากับ Marquis' reagent ได้สีเขียวยอมเทา
2. ทำปฏิกิริยากับ Fröhde's reagent ได้สีน้ำเงินอมเขียว

3. ทำปฏิกิริยากับ Mandelin's reagent ได้สีน้ำตาล
4. ทำปฏิกิริยากับสารละลาย vanillin 1 เปอร์เซ็นต์ในกรดเกลือเข้มข้น ได้สีชมพูสด ภายใน 2 นาที
5. ทำปฏิกิริยากับ Ehrlich's reagent เกิดสีเขียวอมเหลือง ซึ่งเมื่อเติม glacial acetic acid 1 มิลลิลิตร จะเปลี่ยนเป็นสีชมพู
6. ทำ microcrystal test กับสารละลาย sodium nitrate ได้ผลึกรูปร่างไม่แน่นอน หรือจับกันเป็นกระจุกคล้ายดาว ขนาดใหญ่ ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 200

Reserpine หรือ Canescine

1. ทำปฏิกิริยากับ Marquis' reagent ได้สีเขียวอมเทา
2. ทำปฏิกิริยากับ Frohde's reagent ได้สีน้ำเงิน
3. ทำปฏิกิริยากับ Mandelin's reagent ได้สีน้ำเงิน เปลี่ยนเป็นเขียว
4. ทำปฏิกิริยากับสารละลาย vanillin 1 เปอร์เซ็นต์ในกรดเกลือเข้มข้น ได้สีชมพูสด ภายใน 2 นาที
5. ทำปฏิกิริยากับ Ehrlich's reagent ได้สีเขียวอมเหลือง เมื่อเติม glacial acetic acid 1 มิลลิลิตร จะเปลี่ยนเป็นสีชมพู
6. ทำ microcrystal test
 - 6.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย potassium chromate ได้ผลึกรูปร่างไม่แน่นอน บางครั้งอยู่กันเป็นกระจุก ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 400
 - 6.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย zinc chloride ได้ผลึกเป็นแผ่นแบนรูปร่างไม่แน่นอน ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 400

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

โดยทั่วไปอัลคาลอยด์กลุ่ม tertiary indole มีฤทธิ์ที่สำคัญ 2 แบบ คือ เป็นยาสงบประสาท และมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง นอกจากฤทธิ์ที่สำคัญนี้แล้ว อัลคาลอยด์โดยเฉพาะ reserpine ยังมีผลต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายด้วย

ในระยะแรกที่ได้รับยา จะมีอาการตื่นเต้นเล็กน้อย ต่อมาจะเริ่มเจ็บทรมาน สงบ และมึนทึม ไม่กระตือรือร้น ไม่ค่อยตอบโต้สิ่งเร้าภายนอก แต่การทำงานของสมอง และร่างกายยังเป็นปกติ และสับสนกันดี

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง reserpine ออกฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง ทำให้ซึมเศร้า เฉื่อยชา ใจเวียน หัวใจไม่รู้สึกตัว ถ้าใช้ติดต่อกันนาน ๆ ทำให้มีแนวโน้มที่จะฆ่าตัวตาย ในขนาดน้อย ๆ นิยมใช้กับคนไข้โรคจิต เพื่อให้สงบประสาท ลดอาการเพื่อคลั่งอาละวาดได้ นอกจากนี้ reserpine ยังเสริมฤทธิ์ยากดประสาทส่วนกลางบางชนิด เช่น บาร์บิตูเรท และแอลกอฮอล์

ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด reserpine ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิต ใช้ได้ดีในคนที่มีความดันโลหิตสูงขนาดปานกลางหรือน้อย ถ้ามีความดันสูงมากและไมคงที่ จะต้องให้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตสูงชนิดอื่นที่มีฤทธิ์แรงกว่า หรือให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ พวก thiazide นอกจากนี้ ยังทำให้หลอดเลือดบริเวณโพรงจมูกขยายตัว ทำให้คัดจมูก, มีอาการหน้าแดง หัวใจเต้นช้าลง แต่ไม่ควรให้ reserpine กับคนไข้ที่ใช้ digitalis อยู่แล้ว จะทำให้หัวใจเต้นเสียจังหวะ (arrhythmia) ถ้าให้ reserpine โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำ จะทำให้เกิดอาการหน้ามืดขณะลุกขึ้นหรือขณะ เปลี่ยนท่า (postural hypotension) เนื่องจากความดันโลหิตลดต่ำอย่างรวดเร็ว ถ้าให้ reserpine กับคนไข้ขณะผ่าตัด หรือได้รับยาสลบ จะทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างรุนแรง

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร reserpine มีฤทธิ์เพิ่มการหลั่งของน้ำย่อยและกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้มีโอกาสเกิดแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) ได้ง่าย นอกจากนี้ยังเพิ่มแรงการบีบตัวของลำไส้ ทำให้ท้องเดิน (diarrhea) หรือถ่ายกะปริดกะปรอยได้มากขึ้น

ผลต่อตา ทำให้เกิดม่านตาหรี่ (myosis) และทำให้เนื้อเยื่อที่เกี่ยวข้องกับการกระพริบตา (nictitating membrane) คลายตัว

ผลต่ออุณหภูมิของร่างกาย reserpine ทำให้ลดอุณหภูมิของร่างกายลดลง

ผลต่อระบบต่อมไร้ท่อ reserpine จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน เช่น ไข่โปรตีนการหลั่งฮอร์โมน prolactin ถ้าใช้ติดต่อกันนาน ๆ อาจจะทำให้เป็นมะเร็งที่เต้านมได้ พบมากในผู้หญิงอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไป นอกจากนี้ยังทำให้มดลูกบีบตัวมากขึ้น ทำให้มีเลือดออกในโพรงมดลูก ในการทดลองกับหนู พบว่า reserpine ในขนาดสูง ๆ ทำให้ทารกที่เกิดมามีลักษณะพิการหรือรูปร่าง (teratogenic) เนื่องจาก reserpine ไปรบกวนเมตาบอลิซึมของ catecholamine

ถ้าใช้ reserpine ติดต่อกันนาน ๆ จะมีอาการทางประสาท อ่อนแอแยกตัวออกคนเดียว ไม่กระตือรือร้น ผื่นละเมอ มึนซึม ถ้ามีอาการเหล่านี้ต้องหยุดยา ถ้ายังใช้ต่อไปจะมีอาการมากขึ้น เริ่มสั่น ชักกระตุก และอาจเกิด parkinsonian syndrome ถ้าใช้ขนาดสูง ๆ ติดต่อกัน

ผลต่อการหายใจ ทำให้การหายใจช้าลง

rescinnamine มีฤทธิ์ต่าง ๆ เช่นเดียวกับ reserpine แต่มีฤทธิ์น้อยกว่า ส่วน deserpidine มีฤทธิ์เช่นเดียวกับ reserpine แต่มีฤทธิ์น้อยกว่าเล็กน้อย ทั้งในแง่ลดความดันโลหิต และสงบประสาท อัลกาลอยด์ทั้งสองนี้ มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า reserpine ด้วย

ระย้อย, Rauwolfia

U.S.P. XX, N.F. XIV, B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

ชื่ออื่น Rauwolfia root, Serpentina root, Serpent - wood, Indian snake root.

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Rauwolfia serpentina* (L.) Bentham ex Kurz.

<u>วงศ์</u>	Apocynaceae
<u>ส่วนที่ใช้</u>	รากและเหง้าแห้ง
<u>ถิ่นกำเนิด</u>	อินเดีย, พม่า, ศรีลังกา, เวียดนาม, มาเลเซีย, อินโดนีเซีย,ฟิลิปปินส์, ไทย
<u>ประวัติ</u>	ชื่อตระกูล Rauwolfia ถูกตั้งขึ้น เพื่อเป็นเกียรติแก่นักพฤกษศาสตร์ชาวเยอรมัน ชื่อ Dr. Leonhard Rauwolf ส่วนคำ serpentina หมายถึงรากที่มีลักษณะยาวเรียวคล้ายงู ชาวอินเดียใช้รากระย้อมรักษาโรคต่าง ๆ มานานแล้ว เช่น แก้พิษงูกัด เป็นต้น ในปี คศ. 1952 Müller สามารถแยกอัลคาลอยด์ reserpine ได้จากรากระย้อม และในปี 1954 แยกอัลคาลอยด์ rescinnamine ได้ พบว่าอัลคาลอยด์ทั้งสองใช้ควบคุมภาวะความดันโลหิตสูง ทำให้หัวใจเต้นช้าลง และมีฤทธิ์สงบประสาท
<u>ลักษณะพืช</u>	เป็นไม้พุ่มขนาดเล็ก สูงประมาณ 60 เซนติเมตร ลำต้นตรง รูปทรงกระบอก เปลือกต้นสีขาวหรือสีซีด เมื่อขูดหรือกรีดลำต้นจะมียางเหนียวสีขาวไหลออกมา ใบเป็นใบเดี่ยว ออกสลับกันหรือออกเป็นกระจุกรอบข้อ 3 - 5 ใบ ใบยาว 5 - 21 เซนติเมตร กว้าง 1.5 - 10 เซนติเมตร รูปร่างคล้ายใบทอกหรือคล้ายรูปไข่กลับ แผ่นใบบาง หลังใบสีเขียวเข้ม ด้านท้องใบสีเขียวอ่อน ดอกสีขาวหรือชมพูหรือแดง เป็นช่อดอกออกที่ปลายหรือยอดดอกล่างมาก่อน หรือกลางช่อดอกมาก่อน ผลเป็นผลเดี่ยว มีเนื้อผล ผลรูปไข่ แต่เบี้ยว ผลอ่อนมีสีเขียว และเปลี่ยนเป็นสีม่วงอมดำเมื่อสุก ภายในมีเมล็ดเพียงเมล็ดเดียว เมล็ดมีเปลือกแข็ง (drupe)
<u>การเก็บ</u>	ขูดรากและเหง้าจากต้นที่มีอายุ 3 - 4 ปี ในฤดูใบไม้ร่วง นำมาล้างให้สะอาดตากแดดให้แห้ง

ลักษณะสมุนไพรรากและเหง้า มีขนาดยาวประมาณ 5 - 15 เซนติเมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.5 - 1 เซนติเมตร รูปร่างยาวเรียว ทรงกระบอก โคนใหญ่ แล้วค่อย ๆ เล็ก เรียวลงตอนปลาย บางครั้งคดงอหรือโค้ง ผิวนอกหยาบ มีรอยแตกตามยาวไม่เป็นระเบียบ สีเหลืองอมเทา บางครั้งมีรอยแผลเป็น ไม่มีกลิ่นรสขม

สารประกอบทางเคมี มีอัลคาลอยด์ไม่น้อยกว่า 20 ชนิด อัลคาลอยด์รวมมีประมาณ 0.7 - 3.0 เปอร์เซ็นต์ อัลคาลอยด์แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ

1. indole alkaloids ที่มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน
2. indoline alkaloids ที่มีฤทธิ์เป็นด่างปานกลาง
3. อัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์เป็นด่างแก่ (strong anhydronium base)

อัลคาลอยด์ที่สำคัญ ได้แก่ reserpine มีประมาณ 0.05 - 0.20 เปอร์เซ็นต์, rescinnamine, deserpidine, ซึ่งเป็น tertiary indole alkaloids ที่มี carbocyclic อยู่ใน ring E นอกจากนี้ ยังมี tertiary indole alkaloids ที่มี heterocyclic อยู่ใน ring E ได้แก่ ajmalicine หรือ δ - yohimbine, tetrahydro-reserpine, raubasine และ reserpinine

ส่วน indoline alkaloids ได้แก่ ajmaline (rauwolfine), isoajmaline (isorauwolfine), rauwolfinine และ sarpagine ไม่มีฤทธิ์สงบประสาท

ส่วน serpentine, serpentinine, alstonine เป็น strong basic anhydronium alkaloids ไม่มีฤทธิ์ทางยา เป็นอัลคาลอยด์ที่มีสีเหลือง (ยกเว้น alstonine)

อัลกาลอยด์ทั้งหมดในรากระย้อมถูกไฮโดรไลซ์ได้ง่าย ต้องเก็บในภาชนะ ปิดสนิท ในที่เย็นและแห้ง ป้องกันแมลงได้ บริเวณเปลือกรากมีปริมาณอัล- กาลอยด์มากที่สุดประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์ ของอัลกาลอยด์ทั้งหมด

นอกจากนี้ ยังมี phytosterol, กรดไขมัน, แป้ง, น้ำตาล

ประโยชน์

มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง ทำให้สงบระงับและให้เป็นยาลดความดันโลหิตสูง ทำให้หัวใจเต้นช้าลง เหมาะกับคนไข้ที่มีความดันโลหิตสูงไม่มากนัก แต่ใน รายที่เป็นมานาน และมีความดันโลหิตสูงมาก ควรใช้ร่วมกับยาลดความดันที่มี ฤทธิ์แรงกว่าหรือยาขับปัสสาวะ เช่น พวก thiazide ฤทธิ์สงบประสาท นิยมใช้กับคนไข้โรคจิตหรือมีความวิตกกังวล หงุดหงิด กระสับกระส่าย คลายความวิตกกังวลและความตึงเครียดลง ทำให้เฉื่อย แต่ไม่ง่วงนอนหรือ หลับมาก เท่ายานอนหลับพวกบาร์บิตูเรท ปัจจุบัน นิยมใช้เป็นยาลดความดัน- โลหิตสูงมากกว่าเป็นยาสงบประสาท เพราะระย้อมทำให้เกิดอาการข้าง เคียงที่ไม่ต้องการหลายอย่าง โดยเฉพาะฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง ทำให้ คนไข้ซึม เศร้าและมีแนวโน้มที่จะฆ่าตัวตายได้มาก

ajmaline มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้าย quinidine ในที่นี้ ใช้รักษา อาการหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ (cardiac arrhythmia)

ผลิตภัณฑ์

ผงระย้อม, Powdered Rauwolfia Serpentina

เป็นรากระย้อมที่บด เป็นผงละเอียด มีสีน้ำตาลหรือเทาอมน้ำตาล มี ปริมาณอัลกาลอยด์กลุ่ม reserpine - rescinnamine ประมาณ 0.15 - 0.20 เปอร์เซ็นต์ คำนวนในรูปของ reserpine

ยาเม็ดระย้อม, Rauwolfia Serpentina Tablets

ได้จากการนำผงระย้อมมาดกเป็น เม็ด โดยมีปริมาณอัลกาลอยด์ กลุ่ม reserpine - rescinnamine 0.15 - 0.20 เปอร์เซ็นต์ ในทางการค้า ได้แก่ Raudixin[®], Rauval[®], Wolfina[®]

ขนาดที่ใช้ รับประทานในระยะแรก วันละ 200 มิลลิกรัม นาน 1 - 3 สัปดาห์ ต่อมาให้วันละ 50 - 300 มิลลิกรัม

Alseroxyton Fraction

เป็นผงของสารสกัดอัลกาลอยด์จากรากระย้อม ที่มีฤทธิ์เป็นด่าง ประกอบด้วย อัลกาลอยด์ reserpine และกลุ่ม tertiary indole alkaloid ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง, สงบระย้อม และทำให้หัวใจเต้นช้า แต่แยกอัลกาลอยด์กลุ่มอื่นออกแล้ว เมื่อนำมาใช้ติดต่อกันนาน ๆ เกิดอาการข้างเคียงได้น้อยกว่ารากระย้อม สารสกัดนี้ 1 มิลลิกรัม จะมี reserpine อยู่ 0.2 มิลลิกรัม

ผลิตภัณฑ์ทางการค้า ได้แก่ Rautensin[®], Rauwiloid[®]

ขนาดที่ใช้ รับประทานครั้งละ 2 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

พืชที่ไว้ทดแทนได้

รากและเหง้าของ *Rauwolfia canescens* L.,

R. micrantha Hook. f.,

R. densiflora Benth. วงศ์ Apocynaceae

ระย่อมหลวง

<u>ชื่ออื่น</u>	ระย่อมใหญ่
<u>ชื่อพฤกษศาสตร์</u>	<i>Rauwolfia cambodiana</i> Pierre ex Pitard หรือ <i>R. perakensis</i> King et Gamble
<u>วงศ์</u>	Apocynaceae
<u>ส่วนที่ใช้</u>	รากแห้ง
<u>ถิ่นกำเนิด</u>	อินโดจีน, ลาว, เขมร, เวียดนาม, ไทย และอินโดนีเซีย
<u>ลักษณะพืช</u>	เป็นไม้พุ่มสูงประมาณ 30 - 100 เซนติเมตร มีน้ำยางสีขาว ใบเป็นใบเดี่ยว ออกตรงกันข้าม หรือออกรอบข้อเป็นวง ๆ ละ 3 ใบ ใบยาว 12 - 30 เซนติเมตร กว้าง 3.5 - 7.0 เซนติเมตร ใบเรียวยาวรูปร่างคล้ายใบหอก ปลายใบ และโคนใบแหลม ดอกสีขาวหรือสีชมพู เป็นดอกช่อออกใกล้ยอด กลีบรองดอกโคนติดกันเป็นหลอด ปลายมี 5 กลีบ ส่วนกลีบดอกมี 5 กลีบ ดอกดูมกลีบดอกบิดเป็นเกลียว เกสรตัวผู้มี 5 อัน ก้านสั้น ผลมี 2 พู มีเนื้อฉ่ำน้ำ ผลอ่อนมีสีเขียว เมื่อสุกเปลี่ยนเป็นสีเหลืองทนม เบล็ดมีเปลือกแข็ง (drupe)
<u>การเก็บ</u>	เช่นเดียวกับรากระย่อม
<u>ลักษณะสมุนไพร</u>	ลักษณะโดยทั่วไปคล้ายรากระย่อม แต่รากระย่อมหลวงมีขนาดใหญ่กว่าเล็กน้อย ผิววนอกหยาบกว่า เปลือกหนากว่า สีเข้มกว่า เป็นสีน้ำตาลหรือสีน้ำตาลอมเหลือง
<u>สารประกอบทางเคมี</u>	มีปริมาณอัลกาลอยด์รวม 1.4 เปอร์เซ็นต์ ซึ่งประกอบด้วย ajmaline, aricine, isoreserpiline, pelirine, reserpiline, reserpine

อัลกาลอยด์ที่พบมากคือ isoreserpiline ซึ่งเรืองแสง สีน้ำตาลอมส้ม ส่วน reserpine พบเพียง 0.01 เปอร์เซ็นต์

ประโยชน์ แก้ไข้, บำรุงประสาท, ลดความดันโลหิตสูง และสงบประสาท

American Serpent - Wood

ชื่ออื่น Devil pepper

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Rauwolfia canescens* L. หรือ *R. tetraphylla* L. หรือ *R. hirsuta* Jacq. หรือ *R. heterophylla* Roem. & Schult.

วงศ์ Apocynaceae

ส่วนที่ใช้ รากแห้ง

ถิ่นกำเนิด เม็กซิโกตอนใต้, โคลอมเบีย, เวเนซุเอลา, ทรินิแดด, จาไมกา, คิวบา นำมาปลูกในแถบชายฝั่งด้านตะวันออกของอินเดีย ชั้นเองตามธรรมชาติในรัฐ ครีนสแลนด์ของออสเตรเลีย

ลักษณะพืช เป็นไม้พุ่มหรือไม้พุ่มขนาดเล็ก สูงประมาณ 0.5 - 1.5 เมตร มีกิ่งก้าน สาขามาก น้ำยางสีขาว เปลือกต้นมีสีเทาลือง ใบออกรอบข้อ ข้อละ 3 - 5 ใบ ใบมีรูปร่างหลายแบบอาจยาวแคบ หรือกว้างใบรูปคล้ายรูปไข่ ส่วนใหญ่ปลายใบแหลม ใบยาวประมาณ 4 - 10 เซนติเมตร ใบบาง ท้องใบมีขนนุ่ม ดอกออกเป็นกระจุก มีประมาณ 3 - 8 ดอก โคนดอกติดกันเป็นหลอดสีขาวอมเขียว หรือสีชมพู ผลมี 2 พู สีแดง เปลี่ยนเป็นม่วงและดำ เมื่อสุก ภายในมีเมล็ดแข็งรูปไข่

การเก็บและการเตรียม เช่นเดียวกับรากระย้อม

ลักษณะสมุนไพร รากรูปทรงกระบอก อาจออกเป็นเส้นตรงหรือโค้งงอเล็กน้อย ผิวนอกมีสี เหลืองอมน้ำตาล

สารประกอบทางเคมี อัลกาลอยด์รวม 0.06 - 0.2 เปอร์เซ็นต์ ที่พบมาก คือ rauwolscine มีประมาณ 0.5 , 0.2 และ 0.1 เปอร์เซ็นต์ ในใบ, เปลือกต้น และรากตามลำดับ อัลกาลอยด์นี้มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูงได้ดี ไม่มีฤทธิ์สงบประสาท

ในรากพบอัลกาลอยด์ deserpidine หรือ canescine หรือ recanescine, reserpine 0.04 - 0.17 เปอร์เซ็นต์, sarpagine หรือ raupine 0.01 เปอร์เซ็นต์

นอกจากนี้ยังพบ aricine หรือ heterophyllin, ajmalicine, ajmaline, alstonine, corynanthine, isoraunescine, raunescine, raujemidine, reserpiline, reserpinine, reserpoxydine, serpine, serpentine, yohimbine

ประโยชน์ เป็นแหล่งของ reserpine และ deserpidine ทางการค้า ใช้ทดแทน รากระย้อม

เมื่อให้รับประทาน ในขนาด 0.25 มิลลิกรัมต่อวัน จะมีฤทธิ์สงบประสาทและ ลดความดันโลหิตสูง มีอาการข้างเคียงน้อยกว่าพืชตระกูล *Rauwolfia* ต้น อื่น ๆ

African Serpent - Wood

B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

ชื่ออื่น African Rauwolfia

ชื่อพฤกษศาสตร์ *Rauwolfia vomitoria* Afzelius

<u>วงศ์</u>	Apocynaceae
<u>ส่วนที่ใช้</u>	รากแห้ง
<u>ถิ่นกำเนิด</u>	พบในอัฟริกาเขตร้อน จากซีเรียถึง โมซัมบิก (Mozambique)
<u>ลักษณะพืช</u>	เป็น ไม้พุ่มหรือไม้ยืนต้นขนาดเล็กสูงประมาณ 4 - 5 เมตร มีน้ำยางสีขาว รสขม กิ่งอ่อนมีลักษณะสีเหลี่ยม เนื้อไม้มีสีขาว แล้วค่อยเปลี่ยน เป็นสีแดง เมื่อถูกอากาศและแสง ใบออกกรอบข้อ ข้อละ 3 - 4 ใบ ใบมีลักษณะยาว ปลายใบมนหรือรูปไข่กลับ หรือรูปร่างคล้ายใบหอก ปลายใบแหลม ใบยาว 7 - 18 เซนติเมตร กว้าง 2.5 - 7 เซนติเมตร ดอกมีกลิ่นหอม โคนดอกติดกัน เป็นหลอด มี 5 กลีบ สีขาวเป็นดอกช่อดอกนี้เป็นกระจุกที่ปลาย ผล ออกเป็นคู่หรือเดี่ยว รูปรีคล้ายรูปไข่ ค่อนข้างนูน มีสีแดงเมื่อสุก
<u>การเก็บ</u>	ขุดรากจากดินที่สูงประมาณ 10 เมตร นำรากมาล้างน้ำให้สะอาดตัดตามขวาง เป็นท่อน ๆ นำไปทำให้แห้ง บางครั้งพบเฉพาะ เปลือกราก นำส่งออกขาย ในท้องตลาด เนื่องจากในเปลือกรากมีอัลกาลอยด์มากกว่า ส่วนเนื้อไม้ของ ราก
<u>ลักษณะสมุนไพร</u>	รากรูปทรงกระบอก หรือเป็นก้านแบน (เปลือกราก) โคนรากจะใหญ่กว่า แล้วค่อย ๆ เรียวเล็กตอนปลาย บางครั้งมีกิ่งก้านหรือรากฝอยติดมาด้วยยาว 30 เซนติเมตร เส้นผ่าศูนย์กลาง 0.15 - 1.5 เซนติเมตร ผิวด้านนอกมี สีน้ำตาลอมเทา มีร่อง หรือรอยแตกตามยาว มีคอร์คติดเล็กน้อย ไม่มีกลิ่น รสขม
<u>สารประกอบทางเคมี</u>	มีอัลกาลอยด์รวม 2.1 เปอร์เซ็นต์ ส่วนเปลือกรากมีปริมาณอัลกาลอยด์ รวมมากกว่าใน เนื้อไม้ของราก อัลกาลอยด์ที่พบเป็นพวก indole หลายชนิด ได้แก่ reserpine 0.2 เปอร์เซ็นต์, rescinnamine ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดัน

โลหิตสูง นอกจากนี้ยังพบ ajmaline, isoajmaline, isoreserpiline, rauvomitine, reserpiline, sarpagine, vomalidine, serpentine, α - yohimbine, seredamine, mitoridine, seredine, reserpoxidine, alstonine.

ประโยชน์ เป็นแหล่งของ reserpine ทางการค้า

สมุนไพรที่คล้ายคลึง

1. รากของ *Rauwolfia caffra* Sond. ในเปลือกรากมี อัลกาลอยด์ reserpine และ ajmaline เป็นแหล่งของ reserpine ทางการค้า
2. รากของ *R. mombasiana* Stapf. มีอัลกาลอยด์ reserpine 0.12 เปอร์เซ็นต์ สารสกัดด้วยน้ำมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตสูง
3. รากของ *R. rosea* K. Schum., *R. oreogiton* Mgf.
4. Alstonia Bark ได้จากเปลือกต้นของพืชตระกูล *Alstonia* วงศ์ Apocynaceae เช่น *A. scholaris* R. Br., *A. constricta* พบว่ามีอัลกาลอยด์ alstonine, alstoniline, cillastonine, echitamine ในปี คศ. 1955 สามารถแยก reserpine ได้จากเปลือก รากของ *A. constricta* และ *A. venenata* R. Br. ใช้เป็นยาด้าน มาเลเรีย
5. Yohimbe bark ได้จากเปลือกต้นของ *Pausinystalia yohimbe*. (K. Schum.) Pierre. หรือ *Corynanthe johimbe* Schum. วงศ์ Rubiaceae พบอัลกาลอยด์ yohimbine
6. Aspidosperma Bark ได้จากพืชตระกูล *Aspidosperma* วงศ์ Apocynaceae พบว่ามี indole alkaloids พบ yohimbine, aspidospermine.

- 7. Mitragyna Leaves ได้จากพืชตระกูล *Mitragyna* เช่น *M. speciosa* Korth วงศ์ Rubiaceae พบอัลคาลอยด์พวก indole และ oxindole เช่น mitragynine

Reserpine

U.S.P. XX, B.P. 1980, B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

ชื่ออื่น

Alserin, Austrapine, Crystoserpine, Reserpex, Serpine, Serpiloid, Eskaserp, Rivasin, Hiserpia, Orticam, Quiescin, Roxinoid, Sedaraupin, Serfin, Serolfin, Serpanray, Serpasol, Serpate, Serpen.

เป็น indole alkaloid ที่พบในรากระย้อม *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz. และพืชตระกูล *Rauwolfia* ต้นอื่น ๆ เช่น ระย้อมหลวง *R. cambodiana* Pierre ex Pitard (*R. perakensis* King et Gamble), African *Rauwolfia* *R. vomitoria* Afz. และ American Serpent - Wood *R. canescens* L., *R. micrantha* Hook. f. หรือได้จากการสังเคราะห์ พบว่า reserpine ที่ได้จากรวม-ชาติมีราคาถูกกว่าที่ได้จากการสังเคราะห์

reserpine เป็นผลึกหรือผงผลึกสีขาวหรือสีเหลืองอ่อน หรือเป็นผลึก รูปปริซึมยาว เมื่อตกผลึกจากอาซิโตน ทิ้งไว้ให้ถูกแสงสีจะเข้มขึ้น ปฏิกิริยา จะเกิดรวดเร็วขึ้นเมื่ออยู่ในรูปสารละลาย มีสีเหลืองและเกิดเรืองแสงโดยเฉพาะ เมื่อเติมกรด: ผลึกไม่มียิ่งลิ้นและรส มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 270° เซลเซียส และสลายตัว มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{33}H_{40}N_2O_5$ มีน้ำหนักโมเลกุล

การละลาย reserpine ละลายได้น้อยมากในน้ำ, ละลายได้น้อยใน
 อาซีโตน (1:90 ที่ 20° เซลเซียส), เมทานอล, แอลกอฮอล์ (1:1800),
 อีเทอร์, สารละลายกรดน้ำส้มและกรด citric ละลายได้ในเบนซีน (ben-
 zene), เอทิลอะซีเตต ละลายได้ดีในคลอโรฟอร์ม (1:6 ที่ 20° เซลเซียส),
 methylene chloride และ glacial acetic acid

มักเตรียมในรูปเกลือ hydrochloride hydrate เป็นผลึกที่สลายตัว
 ที่อุณหภูมิ 224° เซลเซียส

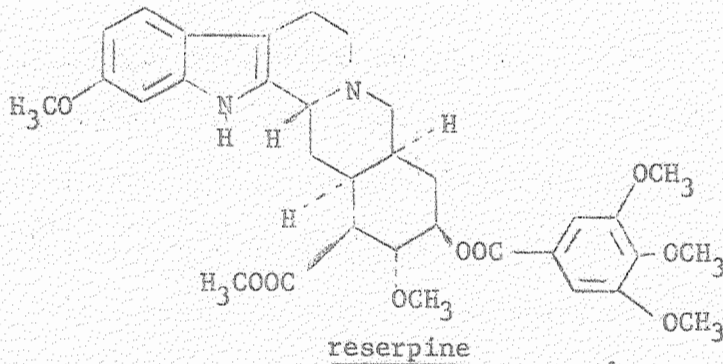
ประโยชน์ ใช้เป็นยาลดความดันโลหิตสูงและทำให้หัวใจเต้นช้าลง มีฤทธิ์กดประสาทส่วน
 กลางทำให้สงบระงับ ใช้ในคนไข้ที่มีความวิตกกังวล และคนไข้โรคจิตเรื้อรัง
 นอกจากนี้ reserpine ยังมีข้อดีที่ว่าไม่ทำให้เกิดการติดยา หรือติดเป็นนิสัย

ขนาดที่ใช้ ในคนไข้ที่มีความดันโลหิตสูงขนาดน้อย หรือปานกลาง ผู้ใหญ่ รับประทานวันละ
 0.1 - 0.5 มิลลิกรัม ต่อมาวันละ 0.1 - 0.25 มิลลิกรัม หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
 เนื้อครั้งละ 2.5 มิลลิกรัม วันละ 1 - 3 ครั้ง

ในคนไข้ที่มีความวิตกกังวลน้อย ขนาดรับประทานวันละ 0.5 - 2 มิลลิกรัม
 แบ่งรับประทานได้หลาย ๆ ครั้ง

ในคนไข้ที่มีอาการทางจิตรุนแรง ขนาดรับประทานวันละ 2 - 3 มิลลิกรัม ร่วม
 กับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อวันละ 5 - 10 มิลลิกรัม ต่อมาให้ขนาดลดลง ภาย
 น้อยขึ้นกับอาการของคนไข้ ถ้าใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื้อ แรกให้ครั้งละ 0.5 - 1
 มิลลิกรัม ตามด้วยขนาด 2 - 4 มิลลิกรัม แบ่งให้หลายครั้ง

ยาเตรียม Reserpine Tablets B.P. ขนาด 0.1, 0.25 และ 1 มิลลิกรัม
 ผลิตภัณฑ์ทางการค้า ได้แก่ Rau - Sed[®], Raurine[®], Reserpoid[®],
 Serpasil[®], Sandril[®], Abicol[®] (ร่วมกับ bendrofluaafide),
 Serpasil - Esidrex[®] (ร่วมกับ hydrochlorothiazide)



Rescinnamine N.F. XIII, Extra P. 27th ed.

ชื่ออื่น

Reserpinine, Anaprel, Apoterin, Cartric, Cinnaloid, Scinnamina, Rescaloid, Rescisan, 3, 4, 5 - trimethoxycinnamoyl methyl reserpate

เป็น indole alkaloid ที่ได้จากรากของ *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz. และ *R. vomitoria* Afz.

rescinnamine เป็นผงผลึกสีขาวหรือสีเหลืองอ่อน หรือเป็นผลึกรูปเข็มขนาดเล็ก ตกผลึกได้จากเบนซีน ไม่มีกลิ่น สีเข้มขึ้นเมื่อถูกแสงและเกิดเร็วยิ่งขึ้นเมื่ออยู่ในรูปสารละลาย มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 236 - 239° เซลเซียส และละลายตัว มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{35}H_{42}N_2O_9$ น้ำหนักโมเลกุล 634.7

การละลายไม่ละลายในน้ำ ละลายได้น้อยในแอลกอฮอล์ ละลายได้ปานกลางในเมทานอล, เบนซีน แต่ละลายได้ดีในคลอโรฟอร์มและกรดน้ำส้ม

ประโยชน์

ใช้เป็นยาลดความดันโลหิตสูง และสงบประสาท มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า reserpine

ขนาดที่ใช้

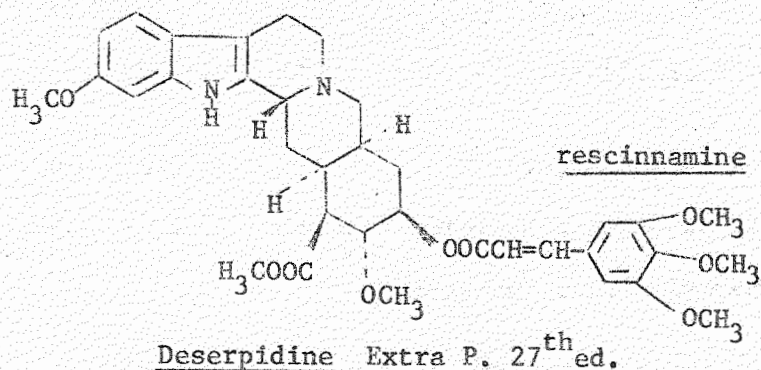
เริ่มรับประทานครั้งละ 0.5 มิลลิกรัม วันละ 1 - 2 ครั้ง ต่อมารับประทานวันละ 0.25 มิลลิกรัม

ถ้าใช้ยาในขนาดสูง ควรระวังอาการกดระบบประสาทส่วนกลางอย่างแรง
มีอาการซึมเศร้า และคิดฆ่าตัวตายได้

ยาเตรียม

Rescinnamine Tablet ขนาด 0.25, 0.5 และ 1 มิลลิกรัม

ผลิตภัณฑ์ ได้แก่ Moderil[®]



ชื่ออื่น

Canescine, Recanescine, Rauvomine, 11 - desmethoxyreserpine

เป็น indole alkaloid ที่ได้จากรากของ *Rauwolfia canescens* L. และ *R. serpentina* Benth. ex Kurz.

deserpidine เกิดผลึกในเมทานอล มี 3 แบบ คือ แบบ α มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 228 - 232° เซลเซียส, แบบ β มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 230 - 232° เซลเซียส และแบบ γ มีจุดหลอมตัวที่อุณหภูมิ 136° และ 226 - 232° เซลเซียส กลับบ้างตัวที่อุณหภูมิ 175° เซลเซียส

เป็นผลึกรูปเข็มหรือปริซึม มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{32}H_{38}N_2O_8$ น้ำหนักโมเลกุล 578.64 มักเตรียมอยู่ในรูปเกลือ hydrochloride, nitrate และ oxalate

การละลาย ไม่ละลายในน้ำ ละลายในเอทานอล ที่ร้อน และในคลอโรฟอร์ม

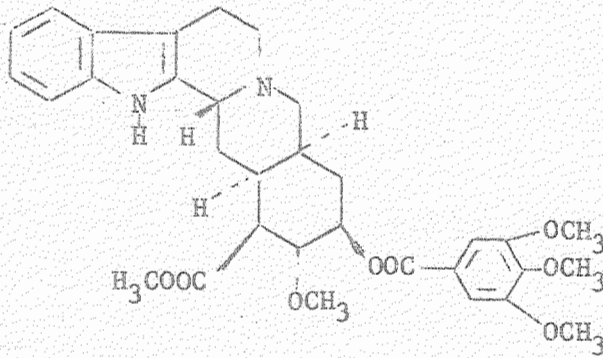
ประโยชน์

ลดความดันโลหิตสูง และสงบประสาท ไม่ค่อยพบอาการข้างเคียง

ขนาดที่ใช้

ระยะแรก รับประทานวันละ 0.25 มิลลิกรัม

ฤทธิ์สงบประสาทสำหรับคนไข้โรคจิต ใช้ขนาดรับประทานวันละ 0.5 มิลลิกรัม

ผลิตภัณฑ์ทางการค้า ได้แก่ Harmony[®]deserpidine



บทที่ 4

พืชที่มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด

ยาแก้ปวด ออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบประสาท เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวด และทำให้รู้สึกสบายขึ้น ความเจ็บปวดเป็นกลไกการป้องกันตัวของร่างกาย เตือนให้รู้ว่าเนื้อเยื่อของเราถูกทำลาย เกิดมีบาดแผล หรือบ่งบอกถึงอาการของโรคที่เกิดขึ้น ยาแก้ปวดออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะที่ส่วนนอกของสมอง (cerebral cortex) ที่เกี่ยวข้องกับความรู้สึกเจ็บปวด นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์ต่อไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ซึ่งควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ทำให้มีฤทธิ์เป็นยาลดไข้ร่วมกันไปด้วย ยาบางชนิดยังมีฤทธิ์แก้อักเสบ (antiinflammation) ใช้ในโรคไขข้ออักเสบ บรรเทาอาการปวดข้อได้ด้วย

ยาบางชนิดสามารถระงับปวดได้ โดยที่ไม่ได้เป็นยาแก้ปวด เนื่องจากไม่ได้ออกฤทธิ์โดยตรงที่ระบบประสาทต่อศูนย์ความเจ็บปวดบนสมอง แต่ออกฤทธิ์แก้ไขสาเหตุของการปวดที่บริเวณอวัยวะนั้น ๆ เช่น Nitroglycerine ระงับอาการปวดแค้นที่หน้าอกที่เกิดจากเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจตีบตัน (angina pectoris) โดยทำให้การไหลเวียนของเลือดในเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจดีขึ้น เป็นต้น แต่ยาแก้ปวด เช่น มอร์ฟีน จะมีผลต่อศูนย์ความเจ็บปวดในสมอง เท่านั้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ปวด

เนื่องจากยาแก้ปวดมีค้ำยันกันหลายชนิด จึงมีกลไกการออกฤทธิ์ได้หลายแบบ ดังนี้ คือ

1. กำจัดสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดโดยตรงที่สาเหตุ
2. ทำให้ช้า หรือทำลายทางเดินของประสาทบางส่วน เพื่อขัดขวางการส่งสัญญาณความรู้สึกเจ็บปวดไปยังสมอง
3. เพิ่มขีดต่ำสุด (threshold) ของความรู้สึกเจ็บปวด
4. เปลี่ยนแปลงการรับรู้, การแปลสิ่งเร้า และปฏิกิริยาตอบโต้ต่อความรู้สึกเจ็บปวด

ยาแก้ปวดที่ดี จะต้องระงับปวด และอาการกระวนกระวาย หรือไม่สบายที่เกิดจากความเจ็บปวดได้ ออกฤทธิ์ได้เร็ว และมีฤทธิ์คงอยู่ได้นาน มีอาการทางประสาทน้อยที่สุด และไม่มีอาการข้างเคียง (side effect) ต่าง ๆ เช่น ท้องผูก, คลื่นไส้, หายใจช้า หรือหายใจรด เป็นช่วง ๆ ไม่ทำให้เกิดการติดยา (addiction) หรือการดื้อยา (tolerance)

การใช้ยาแก้ปวดในการรักษา จะต้องคำนึงถึงสาเหตุของความเจ็บปวด เช่น เกิดจากความผิดปกติของอวัยวะ หรือการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ หรือเกิดจากสภาพจิตใจ สิกขาลักษณะของความเจ็บปวด ช่วงเวลาที่ปวด, บริเวณที่ปวด การจะเลือกวิธีการรักษาที่ดีที่สุด จะต้องพิจารณาสภาพร่างกายและจิตใจของคนไข้ประกอบด้วย เช่น ในกรณีคนไข้โรคมะเร็ง ซึ่งแพทย์เห็นว่าไม่สามารถจะรักษาให้หายได้ ต้องทนทรมานจากอาการปวดรุนแรง ควรให้ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์เสพติด (narcotic analgesic) ได้ เนื่องจากออกฤทธิ์ระงับปวดได้ผลดี นอกจากนี้ การใช้ยาแก้ปวด อาจไปปิดบังอาการของโรคอื่นได้ด้วย

ยาแก้ปวด พอจะแบ่งกล่าวได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์เสพติด (Narcotic analgesic) เช่น อัลกาลอยด์ที่ได้จากฝิ่น
2. ยาแก้ปวดที่ไม่มีฤทธิ์เสพติด (Non - narcotic analgesic) เช่น methyl salicylate

ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์เสพติด (Narcotic analgesic)

มีคำอยู่ 2 - 3 คำที่ใช้เกี่ยวกับการติดยา ถ้าไม่เข้าใจความหมาย และความแตกต่างชัดเจนแล้ว อาจนำมาใช้อย่างสับสนและผิดความหมายไปได้ เช่น

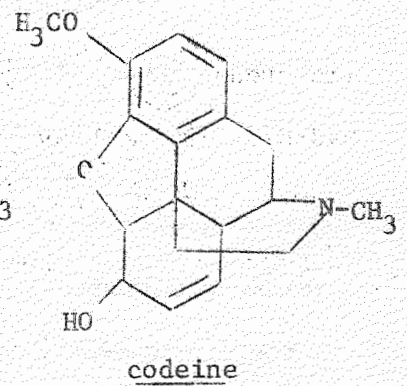
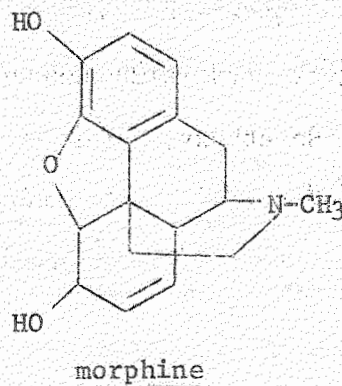
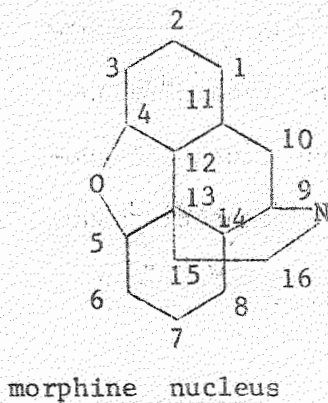
การติดเป็นนิสัย (habituation) มีความเคยชินกับการได้รับยาจนติดเป็นนิสัย มีสภาพทางจิตใจ (psychic dependence) คือ อยากได้รับยาอีก อาจมีความรู้สึกหงุดหงิด แต่ไม่มีอาการทางสรีระ (physical dependence) หลังการหยุดยา มีการดื้อยา (tolerance) น้อยมากหรือไม่มีเลย ตัวอย่างเช่น ชา, กาแฟ เป็นต้น

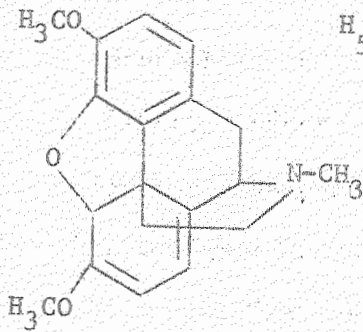
การเสพติดหรือติดยา (addiction) มีสภาพทางจิตใจ อยากรับยามาก และใช้วิธีการต่าง ๆ เพื่อจะได้ยามา เช่น ขโมยเงินเพื่อมาซื้อยา มีการซื้อขาย จะต้องใช้ยาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนอาจถึงขนาดที่เป็นพิษได้ เมื่อไม่ได้รับยาจะมีอาการหงุดหงิด และมีอาการทางสรีระต่าง ๆ ซึ่งเรียกว่า withdrawal symptom คือ มีความรู้สึกหนาว เหนียว พักผ่อนไม่ได้ การหายใจลำบาก หายใจขัดเป็นช่วง ๆ มีน้ำมูกไหลมาก ง่วงและหลับได้นาน ๆ เมื่อตื่นขึ้นมาจะมีอาการเช่นเดิม แต่รุนแรงกว่า ต่อมาปวดท้อง อาเจียน ท้องเดิน จนถ่ายเป็นเลือด ในรายที่มีอาการรุนแรงมาก บางครั้งจึงเรียกอาการหลังการขาดยาที่ว่า "ลงแดง" นอกจากนี้ จะมีเหงื่อออกมาก กล้ามเนื้อบิดเหมือนเป็นตะคริว รับประทานอาหารไม่ได้ นอนไม่หลับ อาการนี้จะเป็นรุนแรงอยู่ประมาณ 3 วัน และจะบรรเทาลงภายใน 10 วัน แต่ถ้าได้รับยาอีก จะมีสภาพร่างกายและจิตใจที่แข็งแรงเป็นปกติ รู้สึกสบาย

ในคนที่ติดยา จะสูญเสียความยับยั้งคิด, เกียรติ และความน่าเชื่อถือ ถ้าไม่ได้รับยาจะกระสับกระส่าย ไม่สามารถทำงานได้ ไม่มีสมาธิ สนใจอะไรไม่ได้นาน โดยทั่วไปผ่านตาหรี มีอาการท้องผูกสลับกับท้องเดิน ตัวอย่างของยาที่ทำให้เสพติด เช่น อัลกาลอยด์จากฝิ่น, ยานอนหลับพวกบาร์บิตุเรท, แอลกอฮอล์, โคเคน (cocaine), amphetamine เป็นต้น

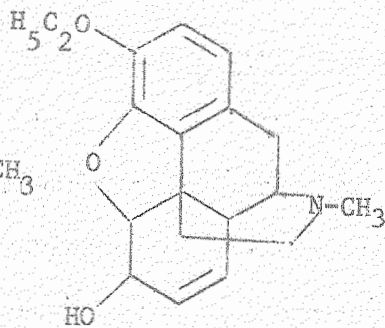
อัลกาลอยด์จากฝิ่น สามารถแบ่งตามสูตรโครงสร้าง ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

1. อัลกาลอยด์ที่มีสูตรโครงสร้างเป็นพวก phenanthrene ได้แก่ มอร์ฟีน, โคเดอีน, ทิมาอีน (thebaine) ซึ่งอัลกาลอยด์กลุ่มนี้จะมีผลต่อระบบประสาท ให้นาน ๆ หรือในขนาดสูง จะทำให้เกิดการติดยาได้

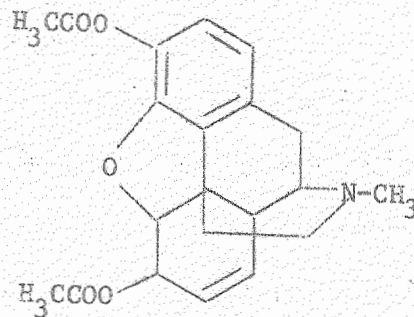




thebaine

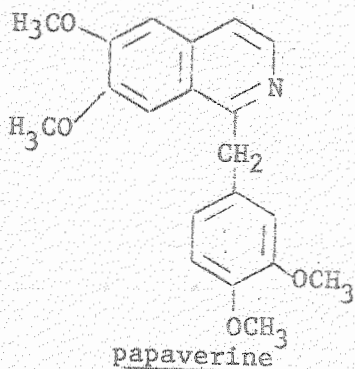


ethylmorphine (สาร
กึ่งสังเคราะห์จากการทำ
ethylation ของ
morphine)

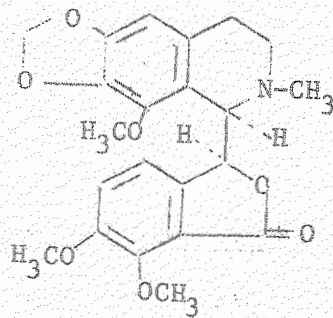


heroin หรือ diacetylmorphine
หรือ diacetyl morphine
(สารกึ่งสังเคราะห์ได้จาก
morphine และ ...
acetylchloride)

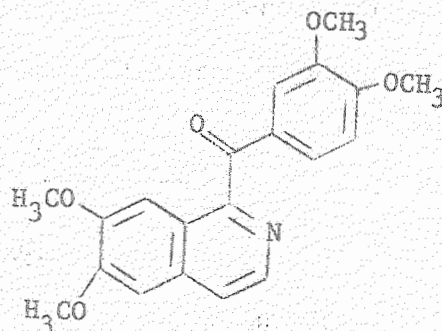
2. อัลกาลอยด์ที่มีสูตรโครงสร้างเป็นพวก isoquinoline ได้แก่ ยาพา-
เวอริน (papaverine) และนอสคาปีน (noscapine) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบ และไม่
ทำให้เกิดการเสพติด




papaverine



noscapine



papaveraldine
(xanthaline)

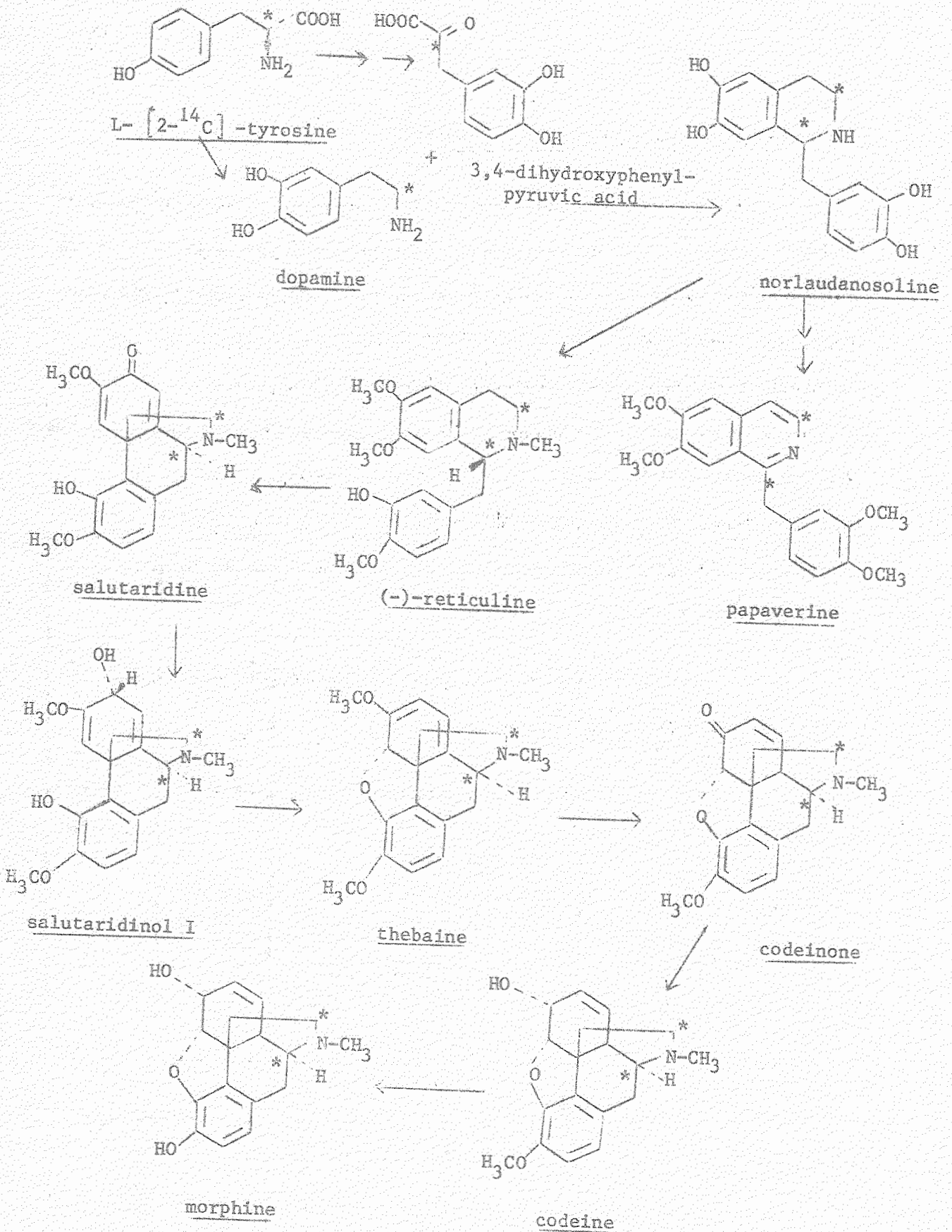
อัลกาลอยด์กลุ่มมอร์ฟีนนี้ ถ้าในสูตรโครงสร้าง มีกลุ่มฟีนอลิก (pheno-
lic group ) อยู่ด้วย จะมีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด และเสพติด แต่ถ้าเปลี่ยนจาก
hydroxy เป็น methoxy หรือ ethoxy ฤทธิ์เป็นยาแก้ปวดจะลดลง ถ้ากลุ่ม alcho-
lic - O H ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 หลุดไป จะมีฤทธิ์แก้ปวดได้มาก แต่ออกฤทธิ์ได้ช่วงสั้น
แต่ hydroxy และ carbonyl (-C=O) ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 จะทำให้มีฤทธิ์อยู่นาน

ชีวสังเคราะห์ของปาปาเวอรินและมอร์ฟีน

เป็นชีวสังเคราะห์ของอัลกาลอยด์พวก isoquinoline สารตั้งต้นเป็นกรดอะมิโน tyrosine หรือ phenylalanine จากการทดลองให้ tyrosine -2- ^{14}C กับต้น (*Papaver somniferum* L. วงศ์ Papaveraceae) เมื่อต้นเจริญเติบโตแล้ว นำมาตรวจพบว่าปาปาเวอรินที่มี ^{14}C ตรงตำแหน่งที่สัมพันธ์กับ tyrosine ที่ให้ ในชีวสังเคราะห์นี้มี Norlaudanoline เป็นตัวกลาง ส่วนมอร์ฟีนก็ได้จากกรดอะมิโน tyrosine 2 โมเลกุล ชีวสังเคราะห์เกี่ยวข้องกับของปาปาเวอริน แนวทางที่สำคัญ มีเอนไซม์ควบคุมปฏิกิริยา methylation จนเกิดเป็น (-)-reticuline มีการสร้าง dienone ที่ชื่อ salutaridine. ซึ่งเป็นตัวกลางตัวแรกที่มี phenanthrene nucleus อยู่ในโมเลกุล มีการเปลี่ยนแปลงมาเป็นทีบาอินก่อน เกิดปฏิกิริยา demethylation ได้เป็น โคเดอีน และเป็นมอร์ฟีนในที่สุด

ในทางการค้า นิยมใช้ทีบาอินเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์โคเดอีนและมอร์ฟีน โดยสกัดทีบาอินจาก *P. bracteatum* Lindley

ชีวสังเคราะห์ของปาปาเวอรินและมอร์ฟีน โดยละ เอียคมีดังนี้



ชีวะสังเคราะห์ของยาพาเวอรีน, มอร์ฟีน, โคเดอีน และทึบาสีน

การทดสอบทางเคมี

ส่วนใหญ่เป็นปฏิกิริยาที่ให้สี (color test) กับสารละลายทางเคมีต่าง ๆ ทดสอบกับ alkaloidal reagent เช่น Dragendorff's และ Mayer's จะได้ตะกอนสีส้ม และตะกอนสีน้ำตาล เกิดขึ้นตามลำดับ เมื่อนำมาทดสอบกับ Mecke's (กรด selenious ในกรดกำมะถันเข้มข้น), Marquis's (formaldehyde ในกรดกำมะถันเข้มข้น), Fröhde's (ammonium molybdate ในกรดกำมะถันเข้มข้น), Mandelin's (ammonium vanadate ในกรดกำมะถันเข้มข้น), กรดคลอโรฟอสฟอริก เข้มข้น และกรดกำมะถัน เข้มข้น จะให้สีแตกต่างกันดังตารางต่อไปนี้

Reagent	Morphine	Codeine	Papaverine	Heroin	Thebaine
Mecke's	เขียวเข้ม → น้ำตาล	เขียวสด	เขียว → ม่วง	เขียว	-
Marquis's	ม่วง	ม่วง	สีอ่อน → ม่วง → เขียว	ม่วง	แดง → ส้ม
Fröhde's	ม่วง → เขียว เหลือง	เขียวอมน้ำเงิน	ม่วงดำ → น้ำเงิน	ม่วงอมแดง → น้ำเงิน → เขียว	น้ำตาลอมเขียว → น้ำตาลแดง
Mandelin's	เทาอมม่วง	ม่วงอมเทา → เขียว	ม่วง → เขียว	ฟ้า → เทา	น้ำตาลส้ม
HNO ₃	ส้มแดง → จางลง	เหลือง	เหลือง	เหลือง → น้ำเงินอมเขียว เมื่ออุ่น	-
H ₂ SO ₄	ส้มอ่อน → ม่วงอ่อน	เหลืองอ่อน → เขียวอมเหลือง	ม่วง	เหลือง → น้ำตาล	-

จากการทดสอบตามตารางนี้ เป็นการทดสอบเบื้องต้น จะต้องนำมาทดสอบปฏิกิริยาทางเคมีของอัลคาลอยด์แต่ละตัว เทียบกันอีกครั้งหนึ่ง ดังนี้

2. ทดสอบอนุกรมการคของอัลกาลอยด์ โดยทั่วไป ปาปาวาเวอรินอยู่ในรูปเกลือ hydrochloride และ sulphate
3. การทำ microcrystal test
 - 3.1 ทำปฏิกิริยากับ Marme's reagent เกิดผลึกเป็นแผ่นแบนออก เป็นกระจุก ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 1,500
 - 3.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย zinc chloride เกิดผลึกเป็นแผ่นเล็ก ๆ ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 3,000
 - 3.3 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย potassium hydroxide จะได้ผลึกรูปเข็มหรือแท่งสั้น ๆ

การทดสอบเฮโรอีน หรือ diacetylmorphine หรือ diamorphine

1. อัลกาลอยด์ 10 มิลลิกรัม เติมกรดกำมะถันเข้มข้น 1 มิลลิลิตร และแอลกอฮอล์ 1 มิลลิลิตร นำมาต้มสักครู่จะได้กลิ่นหอมของเอทิลอะซีเตต เนื่องจาก เฮโรอีนมีกลุ่ม acetyl อยู่ในโมเลกุล
2. ละลายอัลกาลอยด์ 10 มิลลิกรัม ในกรดกำมะถันเข้มข้น 1 มิลลิลิตร สารละลายจะไม่มีสีเกิดขึ้น นำไปอุ่นบนหม้ออังไอน้ำสักครู่ ทิ้งให้เย็น เติมน้ำ 6 มิลลิลิตร, สารละลาย potassium ferricyanide 0.5 มิลลิลิตร และสารละลาย ferric chloride 9 เปอร์เซ็นต์ 1 - 2 หยด จะเกิดสีน้ำเงินเข้ม
3. ทดสอบอนุกรมการคของอัลกาลอยด์ โดยทั่วไป เฮโรอีนอยู่ในรูปเกลือ hydrochloride
4. ทำ microcrystal test
 - 4.1 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย mercuric chloride เกิดเป็นผลึกรูปเข็มออก เป็นกระจุกกลม ใช้สัดส่วนอย่างน้อย 1 : 1,000
 - 4.2 ทำปฏิกิริยากับสารละลาย platinumic chloride จะได้ผลึกรูปเข็มออก เป็นกระจุกกลมสีเหลืองทอง เกิดขึ้นช้า ๆ

การทดสอบ ethylmorphine หรือ dionine

ทำ microcrystal test โดยทำปฏิกิริยากับ Wagner's reagent จะได้ผลึกรูปเข็มสีเหลือง เมื่อทิ้งไว้สักครู่ ผลึกรูปเข็มจะเริ่มแยกกิ่งก้านสาขา

และทำปฏิกิริยากับสารละลาย mercuric chloride เกิดเป็นผลึกแผ่นแบนใส

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

มอร์ฟินในขนาดค่าประมาณ 8 มิลลิกรัม จะทำให้มีอาการมึนงงและง่วงนอน ไม่สามารถสนใจสิ่งใดสิ่งหนึ่งได้นาน ๆ แต่ปลุกได้ง่าย หลับไม่ลึก ถ้าเพิ่มขนาดขึ้นเป็น 15 - 30 มิลลิกรัม จะทำให้หลับลึก บางครั้งหลับแล้ว หมดความรู้สึก (coma) ถ้าได้รับขนาดสูงมาก จะทำให้หายใจช้าลง บ่นคาหรี ปากและคอแห้ง หน้าสีเขียวอมม่วง เนื่องจากขาดออกซิเจน การหายใจช้าและเบาลง หายใจขัดเป็นช่วง ๆ ตัวเขียว สีพองเด่น เจริ้วและเบา

- ผลของมอร์ฟินต่อระบบประสาทส่วนกลาง

มอร์ฟินจะไปกดสมองส่วนนอก, ไฮโปทาลามัส และส่วนท้ายของสมอง ทำให้มีฤทธิ์แก้ปวด, เคลิบเคลิ้มเป็นสุข (euphoria) และอาจทำให้อาเจียนได้ ขนาดของมอร์ฟินที่ใช้แก้ปวดระดับปานกลางไปจนถึงปวดมาก ไม่ทำให้เกิดการกดระบบประสาทส่วนกลาง มีอาการบ่นคาหรี ซึ่งเป็นสัญญาณบ่งบอกว่าเกิดอาการพิษของมอร์ฟินแล้ว ส่วนอาการคลื่นไส้อาเจียนเกิดจากยาไปมีผลต่อ chemoreceptive trigger zone (CTZ) ซึ่งกระตุ้นศูนย์อาเจียนในสมอง (vomiting center) apomorphine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของมอร์ฟิน มีฤทธิ์ต่อ CTZ มาก นิยมใช้ทำให้อาเจียน ในรายที่ได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย กดศูนย์การไอ จึงใช้เป็นยาแก้ไอได้

- ผลต่อระบบการหายใจ

มอร์ฟินกดศูนย์การหายใจ ที่อยู่บริเวณตอนท้ายของสมอง ในขนาดสูง มอร์ฟินทำให้การหายใจช้าและเบาลง หายใจขัดเป็นช่วง ๆ เรียกว่า Cheyne - Stokes การ

ได้รับมอร์ฟินเกินขนาด อาจทำให้ตายได้ จากการทำงานของระบบหายใจล้มเหลว มอร์ฟินไปกดศูนย์การหายใจในสมอง ทำให้ลดความไวต่อปริมาณที่สูง ของคาร์บอนไดออกไซด์ลง อัตราการหายใจไม่เพิ่มขึ้น ในคนที่ติดยาและมีอาการคือยาแล้ว ขนาดที่ทำให้เกิดอันตราย เช่น การหายใจช้าจนหยุดหายใจ จะสูงกว่าในคนปกติ

- ผลต่อระบบการหมุนเวียนของโลหิต

มอร์ฟินในขนาดปานกลาง จะทำให้การทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด เป็นปกติ แต่ในขนาดสูง จะกดการทำงานของหัวใจ ความดันโลหิตปกติ การหมุนเวียนของโลหิตไปเลี้ยงหัวใจ, สมอง, ตับและแขนขาเป็นปกติ ชกเว้นที่บริเวณผิวหนัง, ศีรษะและคอ หลอดเลือด จะขยายทำให้หน้าแดง ผิวหนังอุ่น ต่อมาจะมีอาการคัน เนื่องจากมีการหลั่งฮิสตามีน (histamine)

- ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

เมื่อประมาณ 1000 ปีมาแล้ว มนุษย์ได้ใช้ฝิ่นในการรักษาอาการท้องเดิน แม้แต่ในปัจจุบันนี้ เรายังใช้ Paregoric หรือ Camphorated Opium Tincture แก้อาการนี้อยู่ มอร์ฟินจะเพิ่มแรงของกล้ามเนื้อเรียบ โดยเฉพาะบริเวณลำไส้เล็กตอนต้น, ลดการบีบตัวของลำไส้ และลดการหลั่งของกรดเกลือในกระเพาะอาหาร ทำให้การเคลื่อนตัวของกากอาหารออกจากกระเพาะช้ากว่าปกติถึง 12 ชั่วโมง ทำให้เกิดท้องผูก การคือยาไม่มีผลต่อฤทธิ์ที่ทำให้ท้องผูก

โคเดอีน มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด, แก้ไอ และสงบประสาทน้อยกว่ามอร์ฟิน และเกิดภาวะคือยาได้ช้ากว่า มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร คือ ทำให้ท้องผูกได้น้อยกว่า ในขนาดที่ใช้รักษา จะมีฤทธิ์กดการหายใจเพียงเล็กน้อย โคเดอีน 120 มิลลิกรัม มีฤทธิ์แก้ปวดเท่ากับมอร์ฟิน 10 มิลลิกรัม โคเดอีน 32 มิลลิกรัม ใช้รับประทาน จะมีฤทธิ์แก้ปวดเท่ากับยาแอสไพริน 2 เม็ด (๘5๐ มิลลิกรัม) ปัจจุบันมียาแก้ปวดบางตำรับ ใช้โคเดอีนร่วมกับแอสไพริน โคเดอีนทำให้เกิดการติดยาได้น้อยกว่ามอร์ฟินมาก

เฮโรอีน มีฤทธิ์ทำให้เคลิบเคลิ้มเป็นสุข รู้สึกสบายมากกว่ามอร์ฟีน และแก้ปวดได้ดี ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า เนื่องจากสามารถผ่าน blood brain barrier ได้เร็วกว่า ผู้ที่ติดยานิยมใช้กันมาก มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด แรงเป็น 3 - 5 เท่าของมอร์ฟีน แต่มีอาการข้างเคียง คือ ออกฤทธิ์กดศูนย์การหายใจได้มากกว่า

ไฮโดรโคโคโดน (hydrocodone) หรือ dihydrocodeinone มีฤทธิ์อยู่ระหว่างมอร์ฟีนและโคเคอีน แต่มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า มีฤทธิ์แก้ไอได้มากกว่าโคเคอีน แต่เสพติดมากกว่า

ปาปาเวอริน ไม่มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด หรือเสพติด ไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง แต่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว (smooth muscle relaxant) เป็นยาชาเฉพาะที่อย่างอ่อน ทำให้หัวใจเต้นช้าลง มีฤทธิ์นี้มากกว่ามอร์ฟีน และยังทำให้ความดันโลหิตลดลงด้วย

นอสคาปีน เป็นอนุพันธ์ของ isoquinoline พบอยู่ในฝิ่น ประมาณ 4 - 8 เปอร์เซ็นต์ และในเมล็ด 6 เปอร์เซ็นต์ เดิมเรียกว่า narcotine ต่อมาพบว่าไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือคุณสมบัติทางเคมีที่ทำให้เกิดการเสพติด จึงเรียกใหม่ว่า นอสคาปีน เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับปาปาเวอริน จึงมีฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบเหมือนกัน ในขนาดสูง จะทำให้หลอดลมขยายตัว (ในสัตว์ทดลอง) และมีฤทธิ์แก้ไอได้เท่ากับโคเคอีน โดยไม่มีอาการข้างเคียงของโคเคอีน ใช้รับประทานในขนาด 15 - 30 มิลลิกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง แก้ไอ

ฝิ่น, Opium

ชื่ออื่น Gum Opium, White Poppy, Carnation Poppy

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Papaver somniferum* L.

วงศ์ Papaveraceae

ส่วนที่ใช้

ยางแห้งที่ได้จากการกรดผลมะนิคกล่อง

ลักษณะพืช

เป็นไม้ล้มลุกอายุ 1 ปี ใบมีสีเขียวแกมน้ำเงินสูง 30 - 150 เซนติเมตร ใบมีขนาดใหญ่มากยาวประมาณ 7 - 12 เซนติเมตร รูปไข่ ขอบใบหยักเว้าลึก ใบล่างมีก้านใบสั้น ดอกเป็นดอกเดี่ยว มีก้านชูดอกยาว กลีบดอกมี 2 ชั้น ชั้นนอกมี 2 กลีบ ร่วงเร็ว ชั้นในมี 4 กลีบ มีหลายสี เช่น สีขาว, สีชมพู, สีแดง และสีม่วง มีเกสรตัวผู้จำนวนมาก ปลายเกสรตัวเมียแผ่แบนเป็นจาน มี 4 - 20 อัน เท่ากับจำนวนพูของผล ผลเป็นแบบกล่อง ภายในมีเมล็ดสีน้ำตาลหรือสีขาวจำนวนมาก เมล็ดสีน้ำตาลได้จากพันธุ์ (variety) *nigrum* DC. ทางการค้าเรียกว่า raw seeds เมล็ดสีขาวได้จากพันธุ์ *album*

ประวัติ

ฝิ่นเป็นพืชที่ปลูกกันมานาน ตั้งแต่สมัยกรีกโบราณ Homer, Theophrastus และ Dioscorides กล่าวว่า น้ำยางมีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอนหลับ ส่วน Hippocrates กล่าวถึงฤทธิ์ของน้ำยางว่าทำให้เสพติด ใช้ทำยาเลือดสมานแผล แก้ปวดศีรษะ แก้ไขข้ออักเสบ เป็นยาถ่าย และทำให้ง่วงนอนหลับ

เชื่อกันว่าถิ่นเดิมของฝิ่นอยู่แถบเอเชียน้อย และแพร่ไปยังยุโรป, อินเดีย และจีนตามลำดับ ในจีนและตะวันออกไกล นิยมใช้วิเศษ ส่วนเปอร์เซียและอินเดีย นิยมใช้วิธึรับประทานแทน

ในปี ค.ศ. 1803 Derosne สามารถแยกมอร์ฟีนที่รวมตัวอยู่กับเนออสคาปีนได้จากน้ำยางฝิ่น ในปี 1806 Sertürner สามารถแยกมอร์ฟีนบริสุทธิ์ได้จากฝิ่น Gulland และ Robinson สามารถพิสูจน์สูตรโครงสร้างของมอร์ฟีนได้สำเร็จในปี 1823 และในปี 1833 Robiquet สามารถแยกโคเดอีนได้ครั้งแรกจากยางฝิ่น ซึ่งมีอยู่ประมาณ 0.7 - 2.5 เปอร์เซ็นต์

การเก็บและการเตรียม The International Narcotics Control Board of the United Nations เป็นผู้ที่ควบคุมการปลูกฝิ่น อนุญาตให้อินเดีย, ตุรกี, ไทย, เวียดนาม, จีน และสาธารณรัฐประชาชนจีน เท่านั้น ปลูกฝิ่นได้ภายใต้การ

ควบคุมของรัฐบาล แต่ในบริเวณชายแดนติดต่อระหว่างพม่า, ลาว และไทย ที่เรียกว่า สามเหลี่ยมทองคำ หรือในปากีสถานและอัฟกานิสถาน มีการลักลอบปลูก และนำฝิ่นออกขายอย่างผิดกฎหมาย

นอกจากการนำออกขายในรูปแบบของฝิ่นดิบแล้ว ยังมี poppy straw ซึ่งเป็นผลกล่อ่งแห้งรวมกับลำต้น ใช้เป็นแหล่งของมอร์ฟีน ซึ่งมียู่ประมาณ 37 เปอร์เซ็นต์

การปลูกฝิ่น นำเมล็ดมาหว่านในราวเดือนตุลาคม เมื่อต้นสูงราว 6 นิ้ว นำมาแยก เพาะให้ต้นห่างกันประมาณ 2 ฟุต ผลจะโตเต็มที่ในเดือนมิถุนายน หรือกรกฎาคม เมื่อผลโตขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 4 เซนติเมตร เริ่มกรีด โดยทำในระหว่างเที่ยงวันถึงเย็น ให้มีดที่ปลายเป็นฟันเลื่อย หรือมีดที่ปลายแหลมหลายอัน โดยทั่วไปเป็นกรีดที่กรีดครั้งเดียวได้ 3 ผล และกรีดตามขวาง ไม่ลึกจนทะลุเข้าไปในผล เพราะจะทำให้น้ำยางไหลกลับเข้าข้างใน ขณะที่กรีดจะต้องระวังไม่ให้ต้นและผลฝิ่นเขย่า ถ้ามีลมหรือฝนขณะที่กรีด จะทำให้ปริมาณยางที่ได้ลดลงด้วย น้ำยางแรกกรีดจะมีสีขาว เมื่อทิ้งไว้ถูกอากาศจะค่อย ๆ เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ขาวขุ่นเก็บยางแห้งในเช้าวันรุ่งขึ้น รวมกันเป็นก้อนห่อด้วยใบฝิ่น และส่งให้แห้งสนิทในร่ม

ลักษณะสมุนไพร

ฝิ่นมักพบเป็นก้อนกลม ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 8 - 15 เซนติเมตร หนักประมาณ 2 กิโลกรัม ภายนอกสีน้ำตาลแกมเขียว หรือสีเทาอมเขียว ห่อด้วยใบฝิ่น มีกลิ่นเฉพาะตัว รสขมมาก ในทางการค้า มีฝิ่นที่พบในท้องตลาดอยู่หลายชนิด ได้แก่

1. Turkish Government Opium มีลักษณะเป็นก้อนสีเหลี่ยมลูกบาศก์ ตรงกลางประทับเครื่องหมายของรัฐบาลตุรกี หนักประมาณ 2 กิโลกรัม ได้จากการรวบรวมยางฝิ่นจากไร่ต่าง ๆ ผลผลิตที่ได้จะมีปริมาณอัลกาลอยด์และคุณภาพทั่วไปอยู่ในมาตรฐานเดียวกัน คือมีปริมาณ anhydrous morphine

13. เปอร์เซนต์ เป็นสิ่งที่ใช้ทางเภสัชกรรม บางครั้งจึงเรียกว่า "Druggist's Opium" สีนชนิดนี้ได้จากทางตะวันตกของตุรกี มีความเข้มข้นประมาณ 10 - 20 เปอร์เซ็นต์ ที่มาจากทางเหนือหรือใต้ของตุรกี มีความเข้มข้นประมาณ 30 เปอร์เซ็นต์ ทำให้มีลักษณะอ่อนนุ่ม เรียกว่า "Soft Opium" มีปริมาณมอร์ฟิน 10 - 21 เปอร์เซ็นต์

2. Indian Opium มักทำเป็นก้อนกลมแบน หนักประมาณ 5 กิโลกรัม บรรจุในกล่องไม้ กล่องละ 12 ก้อน ห่อด้วยกระดาษไข บรรจุใส่ถุงพลาสติกอีกชั้นหนึ่ง สีนชนิดนี้เป็นก้อนข้างนุ่ม มีปริมาณ anhydrous morphine 10 - 12 เปอร์เซ็นต์

3. Chinese Opium ผลิตในประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน เดิมเป็นแหล่งสำคัญทางการค้า ปัจจุบันมีการผลิตเพื่อใช้ภายในประเทศเท่านั้น สีนจากจีน มีลักษณะเป็นก้อนกลมแบน ห่อด้วยกระดาษ มีปริมาณมอร์ฟิน 4 - 11 เปอร์เซ็นต์

นอกจากนี้ประเทศยูโกสลาเวีย และโซเวียตรัสเซีย ก็ผลิตสินเหมือนกัน แต่อยู่ภายใต้การควบคุมของรัฐบาลอย่างเข้มงวด สีนของโซเวียตรัสเซีย จะมี metabisulphite อยู่ 1 เปอร์เซ็นต์ เพื่อป้องกันไม่ให้สินเสีย สีนสามารถปลูกได้ไม่ว่าในบริเวณที่มีอากาศร้อน หรือหนาว สีนที่ผลิตได้จากประเทศสกอตแลนด์และนอร์เวย์ มีคุณภาพดีเยี่ยม

สารประกอบทางเคมี สีนมีอัลกาลอยด์อยู่ไม่ต่ำกว่า 30 ชนิด บางครั้งพบอัลกาลอยด์จับตัวอยู่กับกรดอินทรีย์ โดยเฉพาะ กรดเมโคนิก (meconic acid) นอกจากนี้ยังมี น้ำตาล, เกลือ, สารพวก albumin, สารมีสีและน้ำ

อัลกาลอยด์ที่สำคัญ ได้แก่ มอร์ฟิน มีอยู่ประมาณ 4 - 21 เปอร์เซ็นต์, โคเดอีน 0.8 - 2.5 เปอร์เซ็นต์, นอสคาปีน 4 - 8 เปอร์เซ็นต์, ปาปาเวอริน 0.5 - 2.5 เปอร์เซ็นต์, ทีบาอีน 0.5 - 2 เปอร์เซ็นต์ และมี

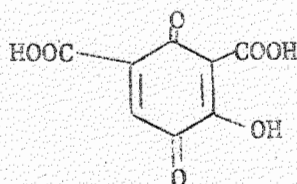
อัลกาลอยด์อื่น ๆ ในปริมาณน้อย ได้แก่ narceine, protopine, laudanine, codamine, cryptopine, lanthopine, meconidine, salutaridine, 13 - oxycryptopine, narcotoline, (+) - reticuline, (+) - reticuline, glaudine, corytuberine, magnoflorine, 6 - methylcodeine, (-) - scoulerine, α - allocryptopine

ในสูตรโครงสร้างของมอร์ฟีน มีกลุ่ม phenolic และ alcoholic hydroxy ส่วนโคเคอีน, ethylmorphine, pholcodine. เป็นอีเทอร์ของมอร์ฟีน มีประโยชน์ทางยา

ปริมาณมอร์ฟีนในฝิ่นจากประเทศต่าง ๆ มีมากน้อยแตกต่างกันไป เช่น ฝิ่นจากตุรกีมี 10 - 16 เปอร์เซ็นต์, จากยูโกสลาเวีย มี 15 - 17 เปอร์เซ็นต์ และจากอินเดียมี 9 - 12 เปอร์เซ็นต์ ส่วนปริมาณโคเคอีนในฝิ่นจากอินเดียจะมีมากกว่าของตุรกี

กรดเมโคนิก มีอยู่ในฝิ่นประมาณ 3 - 5 เปอร์เซ็นต์ อาจอยู่ในรูปกรดอิสระ หรือรวมอยู่กับอัลกาลอยด์ เช่น มอร์ฟีน, โคเคอีน ในรูปเกลือเมโคนेट (meconate) ซึ่งเมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับสารละลาย ferric chloride จะได้สีแดงเข้ม ให้ทดสอบฝิ่นได้ เนื่องจากกรดเมโคนิกมีความไวต่อปฏิกิริยานี้มาก แต่พืชในตระกูล *Papaver* ต้นอื่นที่ไม่มีอัลกาลอยด์ มอร์ฟีน ก็มีกรดเมโคนิกอยู่ด้วย

กรดเมโคนิก เป็นผลึกรูปปริซึมที่ละลายในน้ำเป็ยก้อน ละลายได้ในน้ำ และแอลกอฮอล์



กรดเมโคนิก

ประโยชน์ ใช้เตรียมฝิ่นผงหรือฝิ่นยา, ใช้เป็นยาแก้ปวดได้ดี ทำให้นอนหลับ แต่มีฤทธิ์
 เสพติด โคลเดอีนใช้เป็นยาแก้ไอ ยอร์พีนและโคเดอีน มีฤทธิ์ลดเมตาบอลิซึม
 (metabolism) ของร่างกาย เดิมก่อนที่จะรู้จักอินซูลิน เคยให้อัลกาลอยด์
 เหล่านี้ในคนไข้โรคเบาหวาน นิยมใช้ฝิ่น แก้ท้องเดิน ขับเหงื่อ มากกว่าใช้
 ยอร์พีนโดยตรง เพราะออกฤทธิ์ได้ช้ากว่า

ปัจจุบันการใช้ฝิ่นอยู่ในวงจำกัด เนื่องจากทำให้เกิดการเสพติดอย่าง
 รุนแรง คงใช้เป็นยาแก้ปวดในบางกรณีเท่านั้น

ขนาดที่ใช้ 60 มิลลิกรัม

สารปนปลอม กัม, แป้ง, เศษผลไม้ต่าง ๆ ที่มีรสหวาน, ชิ้นส่วนของผลฝิ่น, เมล็ดยี่ห่วย

ฝิ่นผง, ฝิ่นยา Powdered Opium

U.S.P. XX, Extra P. 27th ed.

ฝิ่นยาจะต้องมี anhydrous morphine ไม่น้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ และใจ
 เกิน 10.5 เปอร์เซ็นต์ ฝิ่นยาให้ทำ Dover's powder ทิงเจอร์ฝิ่น, ทิงเจอร์ฝิ่นการบูร
 หรือใช้ปนกับสารอื่น ไข่แก้โรคท้องเดิน

ทิงเจอร์ฝิ่นการบูร, Paregoric หรือ Camphorated Opium Tincture

U.S.P. XIX, Extra P. 27th ed.

เป็นยาที่ลดการบีบตัวของลำไส้ ใช้ครั้งละ 5 - 10 มิลลิกรัม วันละ 1 - 4
 ครั้ง อาจใช้ร่วมกับ Belladonna alkaloids เช่น atropine, scopolamine หรือ
 ดินขาว (kaolin) หรือเพคติน (pectin)

Dover's Powder, Ipecac and Opium Powder

ประกอบด้วยผง Ipecac, ผงผงและน้ำตาล lactose ใช้ขับเหงื่อ โดยผง จะ เสริมฤทธิ์กับ Ipecac ทำให้เส้นเลือดฝอยตามผิวหนังขยายตัว ขนาดที่ใช้ 300 มิลลิกรัม

เมล็ดฝิ่น, Poppy Seed, Maw Seed

ในเมล็ดฝิ่นจะมีปริมาณอัลกาลอยด์จำนวนน้อย ประมาณ 0.009 เปอร์เซ็นต์ ได้แก่ ทิบาอิน, โคเคอิน, มอร์ฟีน, ปาปาเวอริน, นอสคามีน และปาปาเวอรับีน (Papaveru-
bine) B, C, D, E และมีน้ำมันอยู่ประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนัก น้ำมันนี้ เรียกว่า
poppy seed oil ใช้เป็นน้ำมันชักแห้ง, ผสมสี, เป็นอาหาร เมล็ดใช้ทำขนม เช่น ขนมปัง,
ลูกก๊ี้

อัลกาลอยด์จากฝิ่น

มอร์ฟีน, Morphine

U.S.P. XX, N.F. IX, B.P. 1980, Extra P. 27th ed.

อัลกาลอยด์คัลเบส และเกลือเป็นผลึกสีขาว รูปเข็มขนาดเล็ก หรือเป็นรูปลูก
บาทสี่เหลี่ยม หรือเป็นผงผลึกขนาดเล็ก คงตัวในอากาศ ไม่มีกลิ่น มีรสขม สูตรโมเลกุล
เป็น $C_{17}H_{19}NO_3$ น้ำหนักโมเลกุล 285.33 จุดหลอมตัวที่ 254 - 256° เซลเซียส

มอร์ฟีนเป็นยาระงับปวดชนิดเสพติด ขนาดที่ใช้ morphine sulphate 10
มิลลิกรัม วันละ 6 ครั้ง เมื่อจำเป็น

โคเคอิน, Codeine

U.S.P. XX, N.F. XIV, B.P. 1980, B.P.C. 1979

เป็น methylether ของมอร์ฟีน มีอยู่ในฝิ่นประมาณ 0.2 - 0.7 เปอร์เซ็นต์
หรือเตรียมจากมอร์ฟีน โดยทำ methylation หรือเตรียมจากทิบาอิน โดยทำ reduction
แล้วทำ demethylation ต่อ มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{18}H_{21}O_3N$ น้ำหนักโมเลกุล 299.36

มีจุดหลอมตัวที่ 155° เซลเซียส

โคเคอินและเกลือของมัน เป็นผลึกรูปเข็มเล็ก ๆ สีขาว มีฤทธิ์ระงับปวด, แก้ไอ ใช้เป็นยานอนหลับ มีฤทธิ์เสพติด แต่ฤทธิ์ต่าง ๆ น้อยกว่ามอร์ฟีน ทำให้การติดยาน้อยกว่าไปด้วย ขนาดที่ใช้ โคเคอิน 30 มิลลิกรัม เกลือ phosphate และ sulphate ของโคเคอิน ใช้ระงับปวด โดยการรับประทาน หรือฉีด ครั้งละ 15 - 60 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง ใช้ระงับอาการไอ ใช้ครั้งละ 10 - 20 มิลลิกรัม ทุก 4 - 6 ชั่วโมง

Ethylmorphine หรือ Dionine

U.S.P. XV, N.F. XIII, B.P. 1980, E.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

เป็น monoethyl ether ของมอร์ฟีน เตรียมโดยวิธีกึ่งสังเคราะห์ (semi-synthesis) คือ นำมอร์ฟีนที่ได้จากต้นมาทำปฏิกิริยากับ ethyl iodide ในสารละลายที่เป็นค่ากักเตรียมในรูปเกลือ hydrochloride มีจุดหลอมตัวประมาณ 123° เซลเซียส และสลายตัว ในรูปที่ไม่มีน้ำผลึก (anhydrous form) จะหลอมตัวที่ 170° เซลเซียส และสลายตัว

ฤทธิ์คล้ายกับมอร์ฟีน แต่มีพิษน้อยกว่า ไม่มีอาการข้างเคียง เช่น ท้องผูก คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ใช้เฉพาะที่ เช่น สารละลาย 1 - 5 เปอร์เซ็นต์ ใช้เป็นยาทา

เฮโรอีน, Heroin, Diamorphine, Diacetylmorphine

CH_3CO CH_3CO B.P. 1980, B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

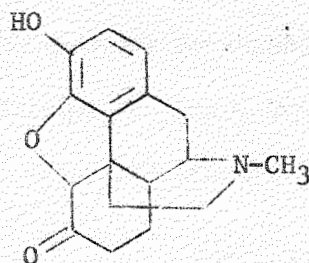
เตรียมโดยวิธีกึ่งสังเคราะห์จากมอร์ฟีน นำมาทำ acetylation ด้วย anhydrous acetic acid มีกลุ่ม acetyl เข้าแทนที่ไฮดรอกซิลของหมู่ phenolic และ alcoholic hydroxy มีฤทธิ์เหมือนมอร์ฟีน แต่แรงกว่าและเสพติดได้ง่ายกว่า เคยใช้เป็นยาค้านพิษ (antidote) ยาเสพติดพวกมอร์ฟีน แต่พบว่ากลับยิ่งทำให้เสพติดยิ่งขึ้น จึงเลิกใช้ มักเตรียมในรูปเกลือ hydrochloride มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสขม จุดหลอมตัวที่ 229 - 233° เซลเซียส มีสูตรโมเลกุลเป็น $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ มีน้ำหนักโมเลกุล 423.9

Hydromorphone หรือ Dihydromorphinone

U.S.P. XVI, N.F. XIV, B.P.C. 1949, Extra P. 27th ed.

มีคีตริยมในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ มีสูตรโครงสร้างคล้ายมอร์ฟีน แต่กลุ่ม hydroxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ ๓ เปลี่ยนเป็นกลุ่ม ketone และ double bond ที่คาร์บอนตำแหน่ง 7, 8 หายไป เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ เดริยมจากมอร์ฟีน โดยการทำให้ reduction ในกรณเกลือ สารนี้มีฤทธิ์ระงับปวดที่เสพติดอย่างแรง มีอาการข้างเคียง คือ กดระบบการหายใจมาก ทำให้คลื่นไส้และท้องผูก แต่ทำให้เสพติดน้อยกว่ามอร์ฟีน มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว มีรสขม

ขนาดที่ใช้ 2 มิลลิกรัม ให้รับประทานหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ทุก 4 ชั่วโมง เมื่อจำเป็น



hydromorphone

Dihydrocodeinone หรือ Hydrocodone

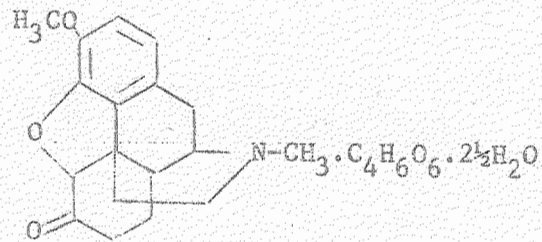
N.F. XIV, Extra P. 27th ed.

มีสูตรโครงสร้างคล้ายโคเดอีน แต่กลุ่ม hydroxy ที่คาร์บอน ตำแหน่งที่ ๓ ถูกแทนที่ด้วยกลุ่ม ketone และ double bond ที่คาร์บอนตำแหน่ง 7, 8 หายไป มีคีตริยมในรูปเกลือ bitartrate เป็นผลึกไม่มีสี, ไม่มีกลิ่น หรือเป็นผงผลึกสีขาว มีรสขม มีสูตร

โมเลกุลเป็น $C_{18}H_{21}NO \cdot C_4H_6O \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ มีจุดหลอมตัวที่ 198° เซลเซียส

ใช้เป็นยาระงับอาการไอได้ดี มีอาการข้างเคียงคล้ายมอร์ฟีน

ขนาดที่ใช้ ครั้งละ 5 - 10 มิลลิกรัม วันละ 3 - 4 ครั้ง



Dihydrocodeinone bitartrate

ยาปาเวอรีน, Papaverine

U.S.P. XX, N.F. XIV, B.P. 1980,

B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

เป็นอัลกาลอยด์ที่ได้จากฝิ่น มีอยู่ประมาณ 1 เปอร์เซ็นต์ หรือจากการสังเคราะห์ทางเคมี เป็นผลึกรูปปริซึมแบบขนยเป็ยกลุ่ม จากการตกผลึกในแอลกอฮอล์ - อีเทอร์ และผลึกรูปเข็มจากคลอโรฟอร์ม. บีโตรีเลียมอีเทอร์ มีจุดหลอมตัวที่ 147° เซลเซียส เตรียมในรูปของเกลือ hydrochloride เป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น รสขม มีจุดหลอมตัวที่ 213 - 214° เซลเซียสและสลายตัว ใช้เป็นยาคลายกล้ามเนื้อเรียบ

ขนาดที่ให้ 150 มิลลิกรัม โดยการรับประทาน และ 30 มิลลิกรัม เมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

นอสคาปิน, Noscapine หรือ Narcotine

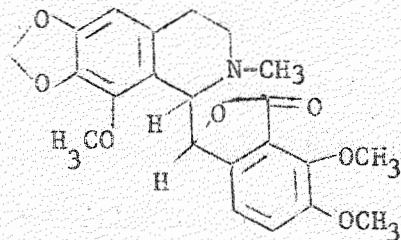
U.S.P. XVII, N.F. XIII, B.P. 1980,

B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.

เป็นอัลกาลอยด์กลุ่ม phthalide - isoquinoline พบในฝิ่น ในรูปอิสระประมาณ 1.3 - 10 เปอร์เซ็นต์ เป็นผลึกที่ไม่มีสี, กลิ่น, รส จุดหลอมตัวที่ 175° เซลเซียส และสลายตัว ไม่ละลายในน้ำที่อุณหภูมิ 20° เซลเซียส แต่ละลายได้เล็กน้อยในน้ำที่ 100° เซลเซียส มักเตรียมในรูปเกลือ hydrochloride อัลกาลอยด์นี้ไม่มีฤทธิ์ทำให้เสพติด จึงเปลี่ยนชื่อจาก narcotine มาเป็นนอสคาปิน

ใช้เป็นยาแก้ไอ ขยายหลอดลมเล็กน้อย และช่วยกระตุ้นการหายใจ แต่ไม่มีฤทธิ์เป็นยาแก้ปวด หรือทำให้นอนหลับ

ขนาดที่ใช้ 15 - 30 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง

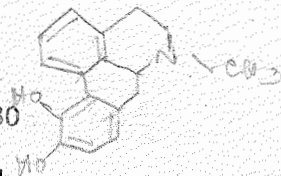


นอสคาปีน

Apomorphine

U.S.P. XX, N.F. XIV, B.P. 1980

B.P.C. 1979, Extra P. 27th ed.



เป็นสารที่ได้จากการเตรียมกึ่งสังเคราะห์ โดยนำมอร์ฟีนจากต้นมาทำปฏิกิริยากับกรดเกลือเข้มข้น หรือทำปฏิกิริยาระหว่างมอร์ฟีนและสังกะสีคลอไรด์ โดยอาศัยความร้อนช่วย ทำให้มอร์ฟีนเสียน้ำไปหนึ่งโมเลกุล เกิดเป็น apomorphine hydrochloride ซึ่งมีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{17}H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ น้ำหนักโมเลกุล 312.8 เป็นผลึกไม่มีสี หรือสีขาวอมเทา ไม่มีกลิ่น เป็นผงผลึก เมื่อถูกแสงและอากาศจะมีสีเขียว

สังเคราะห์ CTZ จาก

ใช้ทำให้เกิดอาเจียน ในรายที่รับประทานสารพิษเข้าไป

นอกจากนี้ยังใช้เป็นยาแก้ไอ

ขนาดที่ใช้ 2 - 8 มิลลิกรัม รับประทานครั้งหนึ่ง หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ใน 24

ชั่วโมง ใช้ได้ไม่เกิน 20 มิลลิกรัม

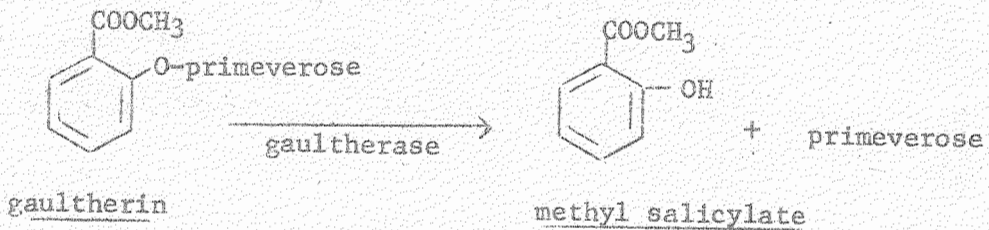
นอกจากอัลกาลอยด์ที่ได้จากฝิ่นโดยตรง และที่ได้จากการเตรียมกึ่งสังเคราะห์ที่กล่าวมาแล้ว ยังได้มีผู้พยายามดัดแปลงสูตรโครงสร้าง และสังเคราะห์โดยวิธีทางเคมีเพื่อให้ได้ยาแก้ปวด ที่มีฤทธิ์เสพหัดน้อยลง หรือไม่มีฤทธิ์เลย สารสังเคราะห์ที่คล้ายมอร์ฟีนนี้เรียกกันว่า "Opioid" ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ Methadone, Meperidine, Nalorphine, Levallorphan ซึ่งสาร 2 ชนิดหลังนี้ ให้แก่อาการพิษอย่างเฉียบพลันของมอร์ฟีน และให้แทนมอร์ฟีนเพื่อป้องกันอาการทางสรีระที่อาจเกิดหลังหยุดยา (narcotic antagonist)

ยาแก้ปวดที่ไม่มีฤทธิ์เสพติด (Non - narcotic analgesic)

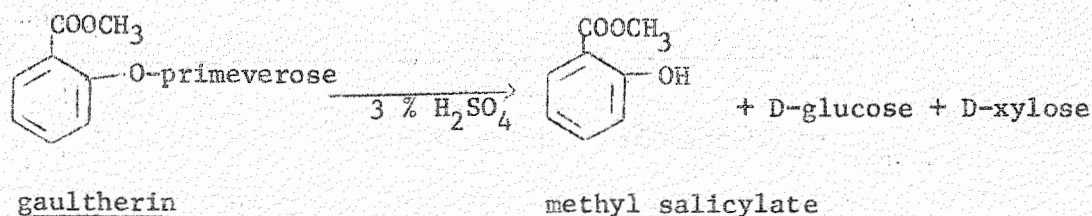
ยาแก้ปวดชนิดนี้ที่ได้จากพืชมีอยู่เพียงชนิดเดียว คือ Methyl Salicylate หรือ Gaultheria oil หรือ Oil of Teaberry หรือ Checkerberry oil หรือ Betula oil หรือ Sweet birch oil ได้จากพืช *Gaultheria procumbens* L. วงศ์ Ericaceae ในปัจจุบันนิยมสกัดจากเปลือกต้นของ *Betula lenta* L. วงศ์ Betulaceae อินทรีย์ใช้ต้นสดของ *Gaultheria fragrantissima* Wall. วงศ์ Ericaceae

ลักษณะของ *C. procumbens* L. เป็นไม้พุ่มขนาดเล็ก มีใบเขียวตลอดปี มีลักษณะเป็นเถาพัน อายุไม่เกิน 2 ปี ใบออกสลับกัน สีเขียวเข้ม รูปร่างคล้ายรูปไข่ หรือ ไข่กลับ ใบเหนียวคล้ายหนัง ผิวด้านบนมีสีเขียวเข้มเป็นมัน ผิวด้านล่างใบ มีสีเขียวซีด มีกลิ่นหอมเฉพาะตัว รสฝาด ดอกสีขาว ออกระหว่างซอกใบ ผลค่อนข้างกลม สีแดงสด มีกลิ่นหอม เนื้อผลนี้มกภายในมี 5 พู เป็นไม้ที่พบมากแถบอเมริกาตะวันออก และแคนาดา

วิธีการเตรียม methyl salicylate ทำได้โดยนำใบและต้นสดมาพื้น เป็นชิ้นเล็ก ๆ แช่ในน้ำนาน 12 ชั่วโมง แล้วนำยากลับ เอนไซม์ gaultherase จะย่อยกลัยโคไซด์ gaultherin ที่มีอยู่ใน *G. procumbens* L. ได้เป็น methyl salicylate ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้



ถ้ากลัยโคไซด์ gaultherin ถูกไฮโดรไลซ์ด้วยกรดกำมะถัน 3 เปอร์เซ็นต์ จะได้ methyl salicylate 1 โมเลกุล, น้ำตาล D - glucose 1 โมเลกุล และ น้ำตาล D - xylose อีก 1 โมเลกุล ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้

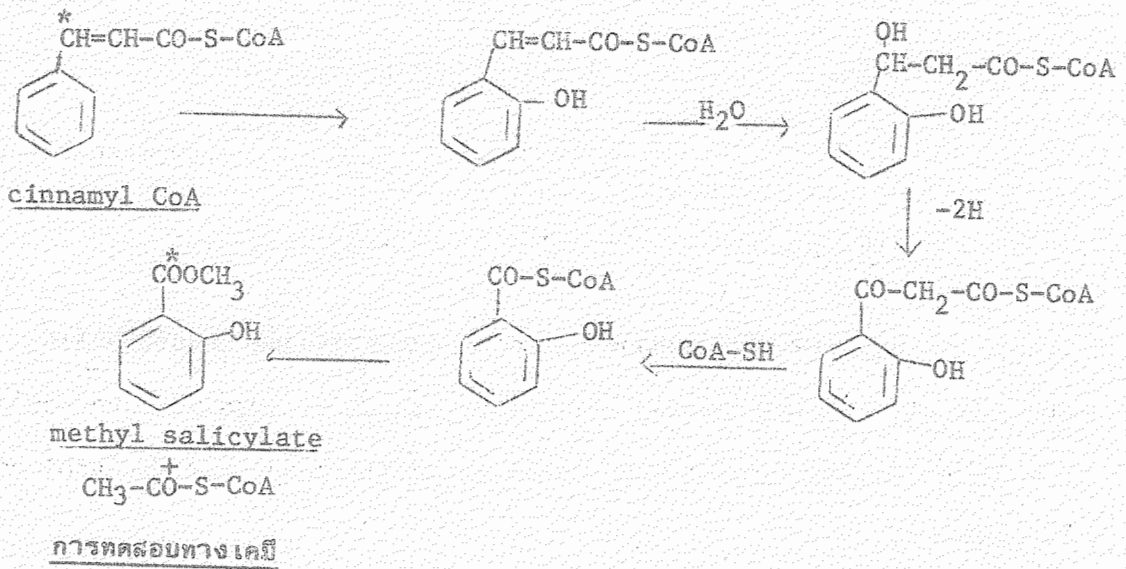


นำของเหลวที่ได้จากการหมักและกลั่นตามปฏิกิริยาข้างต้น มากลั่นซ้ำให้ได้ gaultheria oil ที่มีปริมาณ methyl salicylate อย่างต่ำ 98 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้วิธีนี้แล้ว ยังได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี โดยนำ salicylic acid และ methanol มากลั่นพร้อมกัน

ลักษณะของ methyl salicylate เป็นของเหลวไม่มีสี หรือสีเหลือง หรือสีแดง มีกลิ่นหอมของ gaultheria ของเหลวที่ได้จากการสังเคราะห์ และจากเปลือกต้นของ *Betula lenta* L. จะมีคุณสมบัติทางกายภาพ เป็นสารที่ optically inactive ส่วนของเหลวที่ได้จาก *G. procumbens* L. จะมี levorotatory ละลายได้ในแอลกอฮอล์ 70 เปอร์เซ็นต์ ในสัดส่วน 1 : 7 มีจุดเดือดที่ 221° เซลเซียส

ชีวสังเคราะห์ของ methyl salicylate

methyl salicylate เป็นน้ำมันหอมระเหยที่มีสูตรโครงสร้างเป็น เอสเทอร์ (ester volatile oil) จากการทดลองพบว่า cinnamic acid ที่มีกับมันตกาพริงส์และอยู่ในรูปเอสเทอร์ของ coenzyme A เป็นสารตั้งต้นที่ดี จากแนวทางชีวสังเคราะห์ พบว่าเกิดปฏิกิริยา 0 - hydroxylation ของ cinnamic acid และมี side chain บางส่วนถูกตัดออกไป ดังแนวทางที่จะแสดงต่อไปนี้



นำ methyl salicylate 1 มิลลิลิตร มาเติมน้ำกลั่น 5 มิลลิลิตร ทดสอบ ละลาย ferric chloride 9 เปอร์เซ็นต์ 1 หยด จะเกิดสีม่วงเข้มขึ้นทันที

ประโยชน์ ใช้แต่งกลิ่นยา เช่น Aromatic Cascara Sagrada Fluidextract, ให้ภายนอกเป็นยาทาถูขนาด ยาน้ำเชื้อ ยาแก้ปวด เตรียมในรูปของสารละลาย 10 - 25 เปอร์เซ็นต์ เป็นยาที่ใช้กับผิวหนัง methyl salicylate ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางผิวหนังได้ดี ส่วนยาถูขนาด จะทำให้เลือดมาเลี้ยงบริเวณนั้น ๆ มาก ทำให้ร้อนและแก้อาการปวดเมื่อย นอกจากนี้ยังผสมกับยาต่าง ๆ เช่น เมนทอล (menthol), การบูร (camphor), ไทมอล (thymol), น้ำมันสน (turpentine oil) ใช้เป็นยาแก้ปวด ทาถูขนาด

ขนาดที่ใช้ วันละไม่เกิน 500 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม

ขนาดที่เป็นพิษ ในอาหาร 1 - 2 ช้อนชา หรือ 5 - 10 มิลลิลิตร ทำให้ตายได้ ในผู้ใหญ่ 30 มิลลิลิตร

อาการพิษ มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดบวม ชักและตายได้

ยาเตรียม Compound Methyl Salicylate Liniment, Aromatic Cascara
Sagrada Fluidextract, Compound Menthol Ointment
Counterpain[®], Sloan's Liniment[®]

ยาแก้ปวดที่ไม่มีฤทธิ์เสพติด นอกจาก methyl salicylate แล้ว ยังมีสาร
สังเคราะห์ทางเคมีอีกหลายชนิด เช่น Sodium Salicylate, Aspirin, Acetaminophen
หรือ Paracetamol, Pentazocine และ Mefenamic acid เป็นต้น



ห้องสมุดคณะวิทยาศาสตร์
อุบลราชธานีมหาวิทยาลัย

บรรณานุกรม:

- Bevan, J.A. : Essentials of Pharmacology, Introduction to the Principles of Drug Action. 2nd ed. Harper and Row, Publishers, Hagerstown, Maryland, 1976
- Burger, A. : Drugs Affecting the Central Nervous System. vol. 2. Marcel Dekker, Inc., New York, 1968.
- Clarke, E.G.C. : Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals Body Fluids and Post - mortem Material. Pharmaceutical Press, London, 1971.
- Cordell, G.A. : Introduction to Alkaloids. A Biogenetic Approach. A Wiley - Interscience Publication, John Wiley and Sons, New York, 1981.
- Gerald, M.C. : Pharmacology. An Introduction to Drugs. Prentice - Hall, Inc., New Jersey, 1981.
- Goth, A. : Medical Pharmacology. Principles and Concepts. 7th ed. C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1974.
- Grollman, A. and Grollman, E.F. : Pharmacology and Therapeutics. 7th ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.
- Ikan, R. : Natural Products. A laboratory Guide. Academic Press, London, New York and San Francisco, 1969.
- Lewis, W.H. and Elivin - Lewis, M.P.F. : Medical Botany. Plants Affecting Man's Health. Wiley - Interscience Publication, John Wiley and Sons, New York, 1977.

- Morton, J.F. : Major Medicinal Plants. Botany, Culture and Uses.
Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, 1977.
- Musser, R.D. and O'Neill, J.J. : Pharmacology and Therapeutics.
4th ed. The Macmillan Co., Collier Macmillan Ltd., London 1969.
- Osol, A., Farrar, G.E.; Beyer, K.H.; Detweiler, D.K.; Brown, J.H.;
Pratt, R. and Youngken, H.W. : The Dispensatory of the United
States of America. 25th ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia,
Montreal, 1960.
- Pratt, R. and Youngken, H.W., Jr. : Pharmacognosy. 2nd ed. J.B.
Lippincott Co., Philadelphia, Montreal, 1956.
- Reinhold, L. and Liwshitz, Y. : Progress in Phytochemistry. vol. 1.
Interscience Publishers, Spottiswoode. Ballantyne & Co. Ltd.,
London and Colchester, 1968.
- Swain, T. : Plant in the Development of Modern Medicine. Harvard
University Press, Cambridge Massachusetts, 1972.
- Trease, G.E. and Evans, W.C. : Pharmacognosy. 11th ed. Bailliere
Tindall, London, 1978.
- Tyler, V.E. ; Brady, L.R. and Robbers, J.E. : Pharmacognosy. 8th ed.,
Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
- Willis, J.C. : A Dictionary of the Flowering Plants and Ferns. 7th ed.
Cambridge University Press, Cambridge, 1966.

Windholz, M. : The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals and
Drugs. 9th ed. Merck & Co., Inc., New Jersey, 1976.

Woodson, R.E., Jr. ; Youngken, H.W; Schlittler, E. and Schneider, J.A.:
Rauwolfia : Botany, Pharmacognosy, Chemistry and Pharmacology.
Little, Brown and Co., Boston, Toronto, 1957.

Youngken, H.W. : Textbook of Pharmacognosy. 6th ed. The Blakiston
Company, Philadelphia, 1950.

ดรรชนี

กรด เมโคนิค	130, 131	บ้ำปาเวอรีน	118, 123, 127, 130, 136
กัญชา	49, 92	ฝักมุ้งขึ้น	68
กาแฟ	11	ฝักมุ้งทะเล	68
การสังเคราะห์ cocaine จาก ecgonine	39	ฝิ่น	119, 127
โกกูรูกะกลิ้ง	1, 21, 27	ฝิ่นผง	132
โกโก้	5, 16	ฝิ่นยา	132
เครื่องสวารค์	68	เมล็ดฝิ่น	133
โคคลาน	30	เมล็ดแสงใจ	1
โคเคอิน	117, 119, 123, 130, 131, 133	มอร์ฟีน	117, 119, 122, 130, 133
ชา	18	ระย้อย	100
ดอกจันทน์	92	ระย้อยหลวง	105
ต้นแพงพวยฝรั่ง	22	ระย้อยใหญ่	105
ทิงเจอร์ฝิ่นการบูร	132	ลูกจันทน์	92
ทีบาอิน	117, 119, 130	แสงใจ	21
แทนนิน	12, 14, 20	ทวายดิน	30
นอศคามิน	118, 127, 130, 136	อัลกาลอยด์จากฝิ่น	116-7, 133
ไบโคคา	40	เฮโรอิน	124, 127, 134
		ไฮโดรโคโดน	127

Acetaminophen	141	Aspidosperma Bark	109
Acetic Acid	12	<i>Aspidosperma polyneuron</i>	56
Acetone	43	Aspidospermine	109
African Rauwolfia	107,110	Aspirin	141
African Serpent-Wood	107	Atropine	31,91
Agarin	85	Austrapine	110
Agroclavine	60-2,67	Ayahuasca	48,58
<i>Agropyrum semicostatum</i>	61,69		
Ajmalicine	102,107	Banisterine	58
Ajmaline	102,105,107,109	<i>Banisteriopsis caapi</i>	48,58
α -Allocryptopine	131	<i>inebrians</i>	58
Alserin	110	<i>rusbyana</i>	58
Alseroxylon Fraction	104	Belladonna	91
Alstonia Bark	109	Benzoic Acid	31-2
<i>Alstonia constricta</i>	109	Benzoylmethylcocaine	34
<i>scholaris</i>	109	<i>Betula lenta</i>	138-9
<i>venenata</i>	109	Betula Oil	138
Alstoniline	109	Bhang	88,90
Alstonine	102,107,109	Bichy Nuts	15
<i>Amanita muscaria</i>	45,49,83,85	Bissy Nuts	15
<i>pantherina</i>	49,83,85	Bitter Chocolate	17
American Serpent-Wood	106,110	Black Tea	19
Aminophylline	4,5	Bolivian Coca	40-1
<i>Anamirta cocculus</i>	30	Bombay Guaja	90
<i>paniculata</i>	30	Brazilian Cocoa	13
Anaprel	112	Breakfast Cocoa	17
Anhalamine	82	Brucine	21,24-28
Anhalidine	82	<i>Bufo vulgaris</i>	53
Anhalonine	82	Bufotenine	45,53-55
Anhalonium	82	Bufotenine-N-Oxide	55
Anhydrous Morphine	132	Butyric Acid	12
Apomorphine	137		
Apoterin	112	Caapi	48,58
Arabian Coffee	10	Cacao Beans	16
<i>Argyrea nervosa</i>	48,67	Cacao-red	17
Aricine	105	Cacao Seeds	16
<i>Arthrophytum leptocladium</i>	50		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	62		

Caffeic Acid	12	Cinnaloid	112
Caffeine	1-3, 6, 8-10, 14-20	Cinnamylcocaine	31, 35, 42
Tartrate	3-4	Citric Acid	12
Hydrochloride	3	<i>Claviceps paspali</i>	60
Salicylate	3	<i>purpurea</i>	45, 48, 58-9, 68, 74
Caffeol	12	<i>Clitocybe subilludens</i>	69
Caffeotannic Acid	11-12	Coca	40
<i>Camellia kissi</i>	10	Coca Bush	40
<i>sinensis</i>	10, 18	Cocacitrin	43
Camphorated Opium Tincture	126, 132	Cocatannic Acid	43
Canescine	107, 113	Cocaine	31-4, 42
Cannabichromene	87, 90	Hydrochloride	34
Cannabidiol	85, 90	Nitrate	34
Cannabidiol-Carboxylic Acid	85, 90	Plant	40
Cannabidiolic Acid	87, 90	Sulfate	35
Cannabidivarin	90	Tree	40
Cannabigerol	90	Cocoa	16
Cannabinol	85, 90	Butter	17-8
Cannabipinol	90	Powder	17
Cannabis	88	Syrup	17-8
<i>Cannabis sativa</i>	45, 49, 88	Cocculin	29
Cannabisativine	90	Cocculus	30
Canri bene	90	Codamine	131
β -Carbolines	45-48, 55-58	Codeine	133
Carnation Poppy	127	<i>Coffea arabica</i>	10-1
Cartric	112	<i>canephora</i>	11
Catechin	14	<i>excelsa</i>	10
Catechol	16	<i>liberica</i>	10-1
Catechutannic Acid	14	<i>maclaudii</i>	10
<i>Catharanthus roseus</i>	22	<i>robusta</i>	10-1
Chanoclavine	67, 78	<i>stenophylla</i>	10
Chanoclavine-I	60, 62	Coffee	11
Chanoclavine-I Acid	78	Bean	11
Charas	88, 90	Seed	11
Checkerberry Oil	138	Cohoba	48, 54
Chlorogenic Acid	11-2, 28	Cola	10, 15
Choline Theophyllinate	4	<i>Cola acuminata</i>	15
Churrus	88, 90	<i>nitida</i>	10, 15
Cillastonine	109	α -Colubrine	28

β -Colubrine	28	Echitamine	109
Condensed Tannin	17	Elaeagnine	56
<i>Conocybe cyanopus</i>	47,51	<i>Elaeagnus angustifolia</i>	56
<i>Corynanthe johimbe</i>	48,109	<i>hortensis</i>	56
Corynanthine	107	Elemicin	92
Corytuberine	131	Elymoclavine	60,62,67,78
Costaclavine	69	<i>Elymus mollis</i>	62
Cryptopine	131	Epená	54
Crystoserpine	110	Epicatechol	16
Cuscohygrine	42	Ergine	48,63,67,78
Cycloclavine	68	Erginine	67
		Ergocornine	60,66-7,74,77
		Ergocristine	66
Dagga	88	Ergocryptine	60,66-7,72,74,77
<i>Datura stramonium</i>	91	Ergokryptine	60
Deadly Nightshade	91	Ergoline Alkaloids	48
Decaffeinated Coffee	13	Ergometrine	64,74
Deserpidine	94,98,102,107,113	Maleate	75
Devil Pepper	106	Ergonovine	59-60,63,65,67-8,71,74,76,78
Dextrin	12	Maleate	75
Diaboline	27	Ergonovinine	74,78
Diacetylmorphine	124,134	Ergosine	74
Diamorphine	124,134	Ergosterol	75
Dihydrocodeinone	127,135	Ergot	48,59,74
Dihydroergocornine	77	Alkaloids	48,58
Dihydroergocristine	77	of Rye	74
Dihydroergocryptine	77	Ergotamine	4,48,59-60,66,68,72,74,76
Dihydroergotamine Mesylate	76	Tartrate	76
Dihydromorphinone	135	Ergotoxine	59,66,74,77
N,N-Dimethyltryptamine	50	<i>Erythroxylum coca</i>	31,34,40
Dionine	125,134	var. <i>coca</i>	40
DMT	47-48	var. <i>novogranatense</i>	40
Dog Button	27	var. <i>spruceanum</i>	40
Dover's Powder	133	<i>truxillense</i>	40
		Eskaserp	110
		Ethyl Cyanoacetate	21
Ecgonine	31-2,42	Ethylmorphine	125,131,134
Ecgonine Cinnamate Methyl Ester	35		

Festuclovine	69	Hiserpia	110
Flat Guaja	90	Histamine	75
Fly Agaric	45,49,83	Huanuco Coca	40-1
Fungisterol	75	Hydrocodone	127,135
Furfurol	12	Hydromorphone	135
		5-Hydroxy-N,N-dimethyltryptamine	53
		5-Hydroxytryptamine	53
Gallotannic Acid	20	Hygrine	42
Ganjah	88,90	Hygroline	42
<i>Gaultheria fragrantissima</i>	138	Hyoscine	91
Gaultheria Oil	138	Hyoscyamine	32,91
<i>Gaultheria procumbens</i>	138-9	<i>Hyoscyamus niger</i>	91
Gaultherin	138	Hypoxanthine	20
<i>Girgensohnia diptera</i>	50		
Glaudine	131		
Glycerides	18	Ibotenic Acid	45,49,83-5
Gooroo Nuts	15	Icajine	28
Green Tea	19	Igasuric Acid	28-9
Guarana	10,13	Ignatia	24,28
Bread	13	<i>Ignatia amara</i>	28
Guarana-red	14	<i>Ilex amara</i>	9
Guaranatin	14	<i>cassine</i>	9
Guaranine	14	<i>conocarpa</i>	9
Gum Opium	127	<i>paraguariensis</i>	9,11
<i>Gymnocalycium gibbosum</i>	83	<i>paraguensis</i>	11
		<i>pseudobuxus</i>	9
		Indian Hemp	88
		Snake Root	100
Harmaline	48,56-7	Indole Alkaloids	22-3,28
Harman	56-7	Ipecac and Opium Powder	133
Harman-3-Carboxylic Acid	56	<i>Ipomoea argyrophylla</i>	67
Harmine	48,55-7	<i>asarifolia</i>	68
Harmol	56,57	<i>coccinea</i>	68
Hashish	49,88,90	<i>hildebrandtii</i>	68
Hemp	49	<i>pes-caprae</i>	68
Henbane	91	subsp. <i>brasiliensis</i>	68
Heroin	134	<i>purpurea</i>	78
Heterophyllin	107		

<i>Ipomoea rubro-caerulea</i>	68	Levallorphan	137
<i>tricolor</i>	68,78	Linoleic Acid	18,31
<i>violacea</i>	48,68,78	Lipase	16
Isoajmaline	102,109	Loganin	28-9
Isoelemicin	92	<i>Lophophora williamsii</i>	49,82-3
Isoergine	63,78	Lophophorine	82
Isoeugenol	92	LSD	57,63,88,92
Isofumigaclavine A	62	LSD-25	64
Isolysergic Acid	67,69	Lysergic Acid	58,69,71
d-Isolysergic Acid	61	d-Lysergic Acid	60-1
Isoraunescine	107	D-Lysergic Acid Amide	48
Isorauwolfine	102	Lysergic Acid Diethylamide	45,63
Isoreserpiline	105-6,109	Lysergic Acid α -Hydroxyethylamide	71
Isosetoclavine	69	Lysergic Acid Methylcarbinolamide	78
Isostrychnine	28	d-Lysergic Acid Methylcarbinolamide	60,67
		d-Lysergic Acid-N-(1-Hydroxyethyl)	
Javanese Coca	40,42	amide	64
<i>Justicia pectoralis</i>	55	Lysergine	68
		Lysergol	67-8,78
		Lysergylalanine	71
Kentucky Hemp	89		
Kief	88	Mace	92
Kola	10,15	Maconha	88
Kolacatechin	15	Magnoflorine	131
Kolanuts	15	Majun	88
Kola-red	15	Malic Acid	12
Kola Seeds	15	Marihuana	45,49,88,90
		Mate'	11
LA-111	63	Maw Seeds	133
Lanthopine	131	Meconic Acid	130
Laudanine	131	Meconidine	131
<i>Leptactina densiflora</i>	56	Mefenamic Acid	141
Leptaflorine	56	Melinonine F	57

Menispermine	30	Nalorphine	137
Meperidine	137	Narceine	131
Mescal Button	82	Narcotine	127,136
Mescaline	45,49,79-82	Narcotoline	131
Succinimide	82	Nigerine	48
Methadone	137	Norepinephrine	93
Methanol	43	Noscapine	118,136
5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine	54	Novacine	28
Methoxyeugenol	92	Nutmeg	92
6-Methylcodeine	131	Nux-vomica	27
Methylergometrine	63		
Methylergonovine	77		
Maleate	75	Oil of Teaberry	138
Methyl Salicylate	43,116,138-41	Oleic Acid	18,31
N,p-Methyltetrahydro- β -Carboline	58	Oleo-palmito-stearin	18
N,p-Methyltetrahydroharmol	56	Ololiuqui	63,78
N-Methyltryptamine	50	Opioid	137
3-Methyluric Acid	5	Opium	127
Methysergide Maleate	77	Ornithine	32
Mexican Cannabis	89	Orticam	110
<i>Miconia willdenowii</i>	9	Oxalic Acid	12
<i>Mimosa hostilis</i>	48,50	Oxidase	19-20
Mitragyna Leaves	110	Oxtriphylline	4-5
Mitoridine	109	13-Oxycryptopine	131
<i>Mitragyna speciosa</i>	48,110	N-Oxystrychnine	28
Mitragynine	110		
MMT	47,50		
Monomethyltryptamine	50	Palmitic Acid	18,30
Morning Glory	48	<i>Paneolus sphinctrinus</i>	47
Morphine	133	Panther Agaric	49,83
<i>Mucuna pruriens</i>	53	Pantherine	83,85
Muscarine	83-4	<i>Papaver bracteatum</i>	119
Muscazone	84	<i>somniferum</i>	119,127
Muscimol	45,49,83-4	Papaverine	118,136
<i>Myristica fragrans</i>	92	Paracetamol	141
Myristicin	92	Paraguay Tea	9,11

Paregoric	126,132	Propionic Acid	12
Parica	54	Protopine	131
Paromenispermene	30	Pseudostrychnine	28
Pasta Guarana	13	Psilocin	47,51-3
<i>Paspalum distichum</i>	60,63,69	<i>Psilocybe</i> sp.	47
<i>Passiflora incarnata</i>	56	<i>aztecorum</i>	51
<i>Paullinia cupana</i>	10,13	<i>baeocystis</i>	51
<i>yoco</i>	10	<i>caerulescens</i> var. <i>mazatecorum</i>	51
<i>Pausinystalia yohimbe</i>	109	<i>cyanescens</i>	51
<i>Peganum harmala</i>	48,56-7	<i>macrocarpa</i>	54
Pelirine	105	<i>mexicana</i>	51
Pellotine	82	<i>pelliculosa</i>	51
<i>Penicillium roqueforti</i>	62	<i>semperviva</i>	51-2
Penniclavine	68,78	<i>zapotecorum</i>	51
<i>Pennisetum typhoideum</i>	62	Psilocybin	45,47,51-3,57
Pentazocine	141	<i>Psychotria carthagensis</i>	48,58
Peruvian Coca	40-1	<i>viridis</i>	58
Peyonine	82	Purine	1
Peyote	49,82	Pyridine	13
Peyotl	82	Pyroclavine	69
Phenol	13		
Phenylalanine	32		
Phlobaphene	15,20	Quaker Button	27
Phlobatannin	20	Quiescin	110
Pholcodine	131	Quinic Acid	12
Picrotin	29-30		
Picrotoxin	29-30		
Picrotoxinin	29-30	Raubasine	102
<i>Piptadenia colubrina</i>	48	Raujemidine	107
<i>peregrina</i>	48,50,53-5	Raunescine	107
Poison Nut	27	Raunormine	113
Poppy Seed	133	Raupine	107
Powdered Opium	132	<i>Rawolfia caffra</i>	109
Prepared Cacao	17	<i>cambodiana</i>	105,110
<i>Prestonia amazonica</i>	50	<i>canescens</i>	104,106,110,113
Prolactin	67	<i>densiflora</i>	104

<i>Rauwolfia heterophylla</i>	106	Saint Ignatius Bean	28
<i>hirsuta</i>	106	Salutaridine	131
<i>micrantha</i>	104,110	Saponin	14
<i>mombasiana</i>	109	Sarpagine	102,107,109
<i>oreogiton</i>	109	Scinnamina	112
<i>perakensis</i>	105,110	Sclererythrin	75
<i>rosea</i>	109	Scopolamine	91
<i>serpentina</i>	100,110-13	(-)-Scoulerine	131
<i>tetraphylla</i>	106	<i>Secale cereale</i>	58,68,74
<i>vomitoria</i>	107,110,112	<i>Secale Cornutum</i> P.I.	74
Rauvomitine	109	Secalonic Acid	75
Rauwolfia	100	Secologanin	22,28
Root	100	Sedaraupin	110
Rauwolfine	102	Seredamine	109
Rauwolfinine	102	Seredine	109
Rauwolscine	107	Serfin	110
Recanescine	107,113	Serolfin	110
Rescaloid	112	Serotonin	47,53,93
Rescinnamine	94,97,102,108,112	Serpanray	110
Rescisan	112	Serpasol	110
Reserpex	110	Serpate	110
Reserpiline	107,109	Serpen	110
Reserpine	93-6,102-110	Serpent-wood	100
Reserpiline	105	Serpentina Root	100
Reserpinine	102,107,112	Serpentine	102,107
Reserpoxidine	109	Serpentinine	102,109
Reserpoxydine	107	Serpiloid	110
(±)-Reticuline	131	Serpine	107,110
(+)-Reticuline	131	Spurred Rye	74
Rivasin	110	Sodium Salicylate	141
<i>Rivea corymbosa</i>	48,63,68,78	South American Snuffs	54
Roquefortine	62	Stearic Acid	18,30
Roxinoid	110	Sterols	75
Rye Ergot	74	Strictosidine	22
		<i>Stropharia cubensis</i>	47,51
		Strychnine	1,21-29,50
Sacred Mushrooms	53	<i>Strychnos aculeata</i>	27

<i>Strychnos ignatii</i>	21, 24, 27-8	Theobromine	1, 5, 7-10, 14-17, 20
<i>ligustrina</i>	27	Calcium Salicylate	6
<i>melinoniana</i>	57	Magnesium Oleate	6
<i>nux-blanda</i>	27	Sodium Salicylate	6
<i>nux-vomica</i>	1, 21, 27	Theophylline	1, 4, 8-10, 20
<i>potatorum</i>	27	Ethylenediamine	4
<i>rheedi</i>	27	Olamine	4
<i>tieute</i>	27	Sodium Glycinate	4
<i>triplinervia</i>	27	<i>Trichocereus pachanoi</i>	49, 83
Sweet Birch Oil	138	<i>tenschekii</i>	83
Chocolate	17	Tricholomic Acid	84
Syrian Rue	48	Trigonelline	12
		Tropacocaine	42
		Tropane Alkaloids	31-2, 91
Tartaric Acid	12	Tropine	31-2, 42
Tea	10, 18	α -, β -Truxilline	31, 42
Telepathine	58	Truxillo Coca	40-1
Teonanacatl	53	Tryptamine	47-50
Tetrahydrocannabinol	45	Tyramine	75
Δ^9 -Tetrahydrocannabinol	86		
Δ^9 -trans-Tetrahydrocannabinol	90	Valerianic Acid	13
Tetrahydroharman	56	Valeric Acid	12
Tetrahydroharmine	57	Valerine	42
dl-Tetrahydroharmine	56	Vinblastine	50
Tetrahydroharmol	56	Vincristine	50
Tetrahydroreserpine	102	<i>Virola callophyллоidea</i>	54
<i>Tetrapterys methystica</i>	58	<i>calophylla</i>	47, 54
Δ^1 -THC	49, 86	<i>elongata</i>	54
Δ^8 -THC	90	Vomalidine	109
Δ^9 -THC	86, 90	Vomicine	28
Thea	18		
<i>Thea sinensis</i>	18	White Poppy	127
Thease	20	Wisconsin Hemp	89
Theine	19	Wood Rose	48
Theobroma Butter	17-8		
<i>Theobroma cacao</i>	5, 10, 16-7		

Xanthine	1	Yohimbe Bark	109
		α-Yohimbine	109
		δ-Yohimbine	102
Yagline	58	Yohimbine	48,104
Yaje	48,58	Yopo	48,54
Yakee	54		
Yerba Mate'	11		
Yohimbe	48	<i>Zygophyllum fubago</i>	57

01898.04
 เลขหมึ 2434
 เลขทะเบียน 9434
 วัน 6 เดือน พ.ศ. 2492