

บทที่ 1

บทนำ

ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. วงศ์ Acanthaceae) เป็นพืชสมุนไพรที่เป็นที่รู้จักกว้างขวาง และมีการนำมาใช้ทั่วไปในหลายประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งรวมถึงในหลายประเทศที่มีการใช้สมุนไพรกันอย่างแพร่หลาย เช่น อินเดีย จีน และประเทศไทย โดยมีข้อบ่งใช้ที่ต่างๆ กันไปตามแต่ละสถานที่ที่ใช้และภูมิปัญญาของแต่ละท้องถิ่น ตัวอย่างเช่น ในทางการแพทย์อายุรเวท ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่ใช้เป็นป้องกันโรคตับและสารพิษต่อตับ (Patwardhan et al, 2005) ส่วนในทางการแพทย์แผนไทย และตามข้อบ่งใช้ของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรตามที่แนะนำให้ใช้ในงานสาธารณสุขมูลฐาน ระบุให้ใช้ฟ้าทะลายโจรเป็นยาลดไข้ รักษาอาการเจ็บคอและอักเสบของทางเดินหายใจส่วนบนแบบที่ไม่ติดเชื้อ รักษาอาการท้องเสียแบบไม่ติดเชื้อ และรักษาแผลพุพอง (มานิช วามานนท์ และเพ็ญภา ทวีพท์เจริญ, 2537) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆ ของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรนี้ อีก ตัวอย่างเช่น ฤทธิ์กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันและฤทธิ์กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ (Matsuda et al, 1994; Ajaya Kumar et al, 2004); ฤทธิ์ลดความดันโลหิตและชลออัตราการเต้นของหัวใจ (Zhang et al, 1998); ฤทธิ์ในการต้านเชื้อมาลาเรีย (Najib Nik A Rahman et al, 1999); และฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งหลายชนิด (Ajaya Kumar et al, 2004) เป็นต้น

สมุนไพรฟ้าทะลายโจรเป็นหนึ่งในสมุนไพรในรายการต่างๆ ที่กระทรวงสาธารณสุขให้ความสนใจและผลักดันให้มีการใช้เพื่อการดูแลสุขภาพตนเองตามโครงการสาธารณสุขมูลฐาน โดยกำหนดให้ใช้เป็นสมุนไพรที่ใช้ลดไข้ แก้เจ็บคออันเนื่องจากทางเดินหายใจส่วนต้นอักเสบ รักษาอาการท้องเสียที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ และใช้สำหรับรักษาแผลพุพอง (มานิช วามานนท์ และเพ็ญภา ทวีพท์เจริญ, 2537) ส่วนข้อบ่งใช้ตามเภสัชตำรับ Thai Herbal Pharmacopoeia (1998) ระบุให้ใช้เป็นยาลดไข้ แก้ท้องเสีย และรักษาอาการอักเสบใน laryngitis และเมื่อกระทรวงสาธารณสุขกำหนดนโยบายการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติประเภทยาสมุนไพร สมุนไพรฟ้าทะลายโจรก็เป็นหนึ่งในสมุนไพร 5 ชนิดที่ได้รับการคัดเลือกให้อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติประเภทสมุนไพรที่ยังไม่มีการตัดแปลงด้วย ข้อบ่งใช้ของฟ้าทะลายโจรตามบัญชียาหลักแห่งชาติจำกัดลงตามหลักฐานยืนยันผลการใช้ยาทางคลินิก โดยระบุให้ใช้เพื่อรักษาอาการเจ็บคอจากการอักเสบในระบบทางเดินหายใจส่วนต้นที่ไม่เกิดจากการติดเชื้อ รวมถึงเพื่อใช้เป็นสมุนไพรเพื่อลดไข้และแก้ปวด (National Drug Committee, 1999)

เมื่อเปรียบเทียบกับสมุนไพรชนิดอื่นๆ ตามที่ปรากฏในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว จะเห็นได้ว่า ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่มีศักยภาพในการนำไปใช้และพัฒนาเพื่อประโยชน์ในเชิงพาณิชย์ในระดับที่ไม่ค่อย

กว่าสมุนไพรอื่น เช่น ขมิ้นชันและโพลไลเย แต่เมื่อเปรียบเทียบกับสมุนไพรอื่นๆ แล้ว จะเห็นได้ว่า ผลึกภัณฑ์ที่มีฟ้าทะลายโจรเป็นองค์ประกอบหลักมีจำนวนน้อยกว่าสมุนไพรอื่นที่มีศักยภาพในระดับเดียวกัน และได้รับการพัฒนามาในช่วงระยะเวลาเดียวกัน ทั้งนี้ ผลึกภัณฑ์ที่มีสมุนไพรที่มีฟ้าทะลายโจรเป็นองค์ประกอบและมีวางจำหน่ายในท้องตลาด ส่วนใหญ่ยังคงเป็นสมุนไพรในรูปของยาแคปซูลของสมุนไพรบดละเอียด โดยไม่มีการแปรรูปอื่นใด

ในขณะที่ปัจจัยในด้านการผลิตและความคุ้มค่าในการลงทุนเพื่อการเพาะปลูกและการแปรรูปวัตถุดิบ เป็นองค์ประกอบหลักที่ทำให้การพัฒนาฟ้าทะลายโจรเป็นไปอย่างล่าช้าเมื่อเทียบกับสมุนไพรอื่น ปัจจัยหนึ่งที่ไม่ควรละเลยคือปัจจัยที่เกิดจากอายุชั้นและวันหมดอายุของสมุนไพร ทั้งนี้ ตามที่ระบุใน Thai Herbal Pharmacopoeia (1998) สมุนไพรฟ้าทะลายโจร เป็นสมุนไพรเพียงชนิดเดียวที่มีการกำหนดระยะเวลาที่การเก็บรักษาและอายุชั้น ซึ่งระบุให้ใช้ภายในระยะเวลา 1 ปี อันเป็นอายุชั้นที่สั้นมากและไม่คุ้มค่าต่อการพัฒนาและการลงทุนเพื่อการผลิตในระดับอุตสาหกรรม

อย่างไรก็ตาม ในขณะที่ Thai Herbal Pharmacopoeia (1998) ระบุอายุชั้นของสมุนไพรในระยะเวลาที่สั้นมาก ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาความคงตัวและอัตราการสลายตัวของสมุนไพร รวมถึงการสลายตัวขององค์ประกอบทางเคมีในสมุนไพรกลับมีความคลุมเครือ และไม่เพียงพอต่อการพิจารณาตัดสินใจกำหนดแนวทางการพัฒนาเพื่อปรับปรุงคุณภาพและอายุชั้นของสมุนไพร การศึกษาวิจัยตามโครงการวิจัยนี้ เป็นหนึ่งในรายงานการวิจัยฉบับต้นๆ ที่ดำเนินการศึกษาความคงตัวของสารสำคัญในสมุนไพรอย่างเป็นระบบ โดยใช้การศึกษาความคงตัวของตัวอย่างสมุนไพรในรูปผงสมุนไพรแห้งภายใต้สภาวะเร่งด้วยความร้อนเป็นต้นแบบในการศึกษา ทั้งนี้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อกำหนดตัวแปรเบื้องต้นที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวขององค์ประกอบทางเคมีในสมุนไพร ก่อนจะนำไปสู่การศึกษาความคงตัวในสภาวะการเก็บรักษาจริง ซึ่งจะมีส่วนในการพัฒนาข้อกำหนดและมาตรฐานของสมุนไพรตามหลักฐานเชิงประจักษ์ และสนับสนุนแนวทางการพัฒนาสมุนไพรฟ้าทะลายโจรเพื่อการใช้ในเชิงพาณิชย์ได้อย่างเป็นจริงต่อไป

1.1. ฟ้าทะลายโจร และองค์ประกอบทางเคมีในฟ้าทะลายโจร

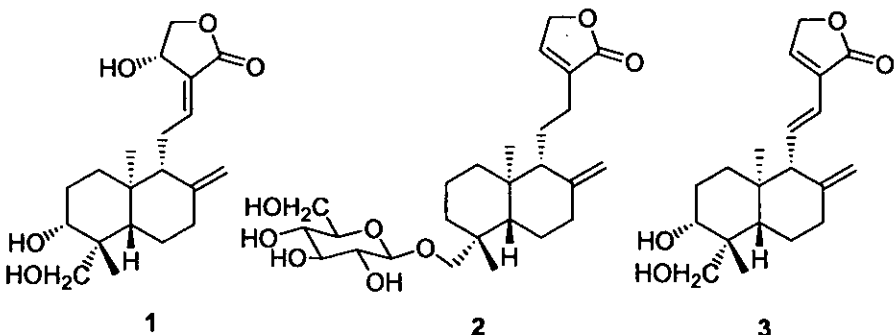
ฟ้าทะลาย (ชื่ออื่น ฟ้าทะลายโจร สามสิบคิด น้ำลายพังพอน) ตามคำจำกัดความใน Thai Herbal Pharmacopoeia (1998) คือ ส่วนที่อยู่เหนือดินของพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. (synonym *Justicia paniculata* Burm. f.) วงศ์ Acanthaceae ลักษณะของพืช เป็นพืชล้มลุกอายุ 1 ปี ต้นตั้ง

ตรง สูงประมาณ 1 เมตร หน้าตัดลำต้นเป็นรูปสี่เหลี่ยม ใบเป็นใบเดี่ยว ออกตรงข้าม รูปใบเป็นรูปใบหอกปลายแหลม เนื้อใบนุ่ม ขอบใบเรียบถึงเป็นลูกคลื่นเล็กน้อย ขนาดใบยาวประมาณ 2-12 เซนติเมตร กว้างประมาณ 1-3 เซนติเมตร ใบที่ส่วนบนของต้นมักจะอยู่ในรูปของใบประดับช่อดอก ก้านใบสั้น ช่อดอกเป็นรูปฉัตรยาวประมาณ 10-30 เซนติเมตร ติดช่อที่ยอดและที่ซอก มีใบประดับขนาดเล็กและก้านช่อดอกสั้น

กลีบดอกชั้นนอกของฟ้าทะลายโจรมี 5 กลีบ ขนาดเล็กและเป็นเส้นตรง กลีบดอกชั้นในเป็นแบบใบลาบิเอท (รูปรีมีปาก) มีหลอดแคบๆ ยาวประมาณ 6 มิลลิเมตร ส่วนปลายกลีบบานออกมีกลีบด้านบนรูปยาว สีขาวและปลายเหลือง ปลายกลีบด้านล่างเป็นรูปลิ้ม สีขาวมีแต้มสีม่วง เกสรตัวผู้ 2 ชั้นแทรกในหลอดและยื่นออกมานอกหลอดกลีบดอก กระเปาะเกสรตัวผู้ติดกับก้านชูที่ฐาน รังไข่ติดเหนือกลีบดอก มี 2 ห้อง และมีก้านชูเกสรตัวเมียยื่นมาด้านนอก ผลเป็นแบบแคปซูลรูปยาวและตรง ความยาวประมาณ 1-3 เซนติเมตร และกว้างประมาณ 2-5 มิลลิเมตร มีร่องตามยาวด้านหน้ากว้างของแคปซูล เมล็ดขนาดเล็ก รูปเกือบเป็นสี่เหลี่ยม

สมุนไพรฟ้าทะลายโจร เมื่อเก็บเกี่ยวและทำให้แห้งแล้ว เป็นส่วนผสมของใบรูปใบหอกและกิ่งก้านหน้าตัดสี่เหลี่ยมที่หักปนกัน กรอบ สีเขียวเข้ม และอาจพบส่วนของผลหรือดอกปะปนบ้างเล็กน้อย

องค์ประกอบทางเคมีของฟ้าทะลายโจรเป็นสารประกอบไดเทอร์ปีนแลคโตน (diterpene lactones) รสขม ในกลุ่ม labdane โดยมีสารแอนโดรกราโฟไลด์ (1) เป็นองค์ประกอบหลัก (มากกว่า 7%) และเป็นสารสำคัญที่มีผลต่อการแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาส่วนใหญ่ของสมุนไพรชนิดนี้ด้วย นอกจากนี้ ยังมีอนุพันธ์ไดเทอร์ปีนแลคโตนอื่นๆ อีก ตัวอย่างของอนุพันธ์ไดเทอร์ปีนแลคโตนที่มีการรายงานในอัตราส่วนที่สามารถตรวจพบได้ ได้แก่ นิโอแอนโดรกราโฟไลด์ (2) และดีออกซีไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ (3) ส่วนองค์ประกอบทางเคมีอื่นๆ ตามที่ระบุใน Thai Herbal Pharmacopoeia (1998) ได้แก่ แอนโดรกราโฟไซด์ ดีออกซีแอนโดรกราโฟไซด์ นินแอนโดรกราโฟไซด์ ดีออกซี-ออกโซแอนโดรกราโฟไลด์ ดีออกซีแอนโดรกราโฟไลด์ แอนโดรกราฟิโนน โฮโมแอนโดรกราโฟไลด์ แอนโดรกราฟีน แอนโดรกราฟอน รวมถึงองค์ประกอบทางเคมีกลุ่มอื่นเช่น ลีโคเตอรอลกลูโคไซด์ แอนโดรกราโฟสเตอริน และสารประกอบฟลาโวนอยด์อื่นๆ



นอกเหนือจากที่รวบรวมใน Thai Herbal Pharmacopoeia แล้ว รายงานการศึกษาทางพฤกษเคมีของสารกลุ่มไดเทอร์ปีนแลคโตนที่พบในฟ้าทะลายโจรและมีการรายงานนับตั้งแต่ช่วงทศวรรษที่ 1990 เป็นต้นมาไม่มีนัก ทั้งนี้ เนื่องจากในรายงานวิจัยฉบับนี้ ไม่มีวัตถุประสงค์ในการแยกสกัดสารใหม่หรือการเปรียบเทียบโครงสร้างทางเคมีของสารที่สกัดได้ ดังนั้น ในส่วนของการสำรวจเอกสารนี้ จะนำเสนอเฉพาะแหล่งอ้างอิงที่รายงานสารเคมีแต่ละชนิดเท่านั้น ตามที่แสดงในตารางที่ 1 ข้างล่างนี้

ตารางที่ 1. ตัวอย่างอนุพันธ์ไดเทอร์ปีนแลคโตนจากฟ้าทะลายโจรที่รายงานในช่วงทศวรรษที่ 1990 - 2000

สารตัวอย่าง	เอกสารอ้างอิง
- <i>ent</i> -14 β -hydroxy-8(17),12-labdadiene-16,15-olide-3 β ,19-oxide	Jantan and Waterman, 1994
- 14- <i>epi</i> -andrographolide	Matsuda et al, 1994
- isoandrographolide	
- 14-deoxy-12-methoxyandrographolide	
- 12- <i>epi</i> -14-deoxy-12-methoxyandrographolide	
- 14-deoxy-12-hydroxyandrographolide	
- 14-deoxy-11-hydroxyandrographolide	
- 14-deoxy-12,11-didehydroandrographiside	
- 6'-acetylnecoandrographolide	
- bisandrographolide A	
- bisandrographolide B	
- bisandrographolide C	
- bisandrographolide D	
- 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosyl-14,19-dideoxyandrographolide	
- 14-deoxy-17-hydroxy-andrographolide	
- 19- <i>O</i> -[β -D-apiofuranosyl](1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranosyl]-3,14-dideoxy-andrographolide	
- 3- <i>O</i> - β -D-glucopyranosylandrographolide	
- 12 <i>S</i> -hydroxyandrographolide	
- andrographatoside	
- andropanolide	Pramanick et al, 2006

1.2. ความคงตัวของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรและขององค์ประกอบทางเคมีในสมุนไพร

ตามที่รายงานแล้วข้างต้นเกี่ยวกับข้อจำกัดด้านอายุชั้นของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรตามที่ระบุใน Thai Herbal Pharmacopoeia ซึ่งกำหนดให้เก็บรักษาสมุนไพรในสภาวะการเก็บรักษาที่เหมาะสมเป็นเวลาไม่เกิน 1 ปี ข้อกำหนดดังกล่าว ตั้งอยู่บนผลการศึกษาโดยกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งศึกษาปริมาณของสารประกอบแลค-

โตนทั้งหมดในตัวอย่างสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ซึ่งเก็บในรูปแบบตัวอย่างผงสมุนไพรแห้งที่อุณหภูมิ 25°C ในระยะเวลา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่า ปริมาณของสารประกอบแอลโตนทั้งหมดในสมุนไพรฟ้าทะลายโจรลดลงประมาณ 26% หลังจากเก็บไว้ประมาณ 1 ปี (Dechatiwongse Na Ayudhya et al, 1993)

จากผลการศึกษาความคงตัวของแอนโดรกราโฟไลต์ในสภาวะของแข็งโดยการเร่งด้วยความร้อน (Lomlim et al, 2003) พบว่าความคงตัวของแอนโดรกราโฟไลต์ขึ้นกับสภาพผลึกของสารตัวอย่าง ในกรณีที่แอนโดรกราโฟไลต์อยู่ในรูปที่เป็นผลึก สารตัวอย่างมีความคงตัวดีมาก (ไม่สามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงทางเคมีใดๆ หลังจากเก็บสารตัวอย่างไว้ที่ 70°C นาน 1 เดือน) แต่เมื่อเตรียมตัวอย่างให้อยู่ในรูปของแข็งอสัณฐาน โดยการเตรียมให้เป็น solid dispersion ในโพลีไวนิลไพโรลลิโคน K30 (PVP-K30) อัตราส่วนแอนโดรกราโฟไลต์:PVP-K30 เท่ากับ 1:2 สารตัวอย่างสลายตัวอย่างรวดเร็วและมีอัตราการสลายตัวที่แปรผันตามอุณหภูมิ โดยจลนศาสตร์ของการสลายตัวของแอนโดรกราโฟไลต์ในรูป solid dispersion เป็นจลนศาสตร์อันดับที่ 2 และสามารถประมาณค่าคงที่ของปฏิกิริยาการสลายตัวที่อุณหภูมิ 25°C โดยใช้สมการของ Arrhenius ได้เป็น $3.8 \times 10^6 \text{ วัน}^{-1}$ ค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) และอายุชั้น ($t_{90\%}$) ที่ 25°C ของแอนโดรกราโฟไลต์ที่ประมาณได้จากสมการ Arrhenius คิดเป็น 7.83 และ 0.87 ปี ตามลำดับ

ปฏิกิริยาหลักในการสลายตัวของแอนโดรกราโฟไลต์ตามรายงานการเร่งการสลายตัวด้วยความร้อนข้างต้นเป็นปฏิกิริยาการสูญเสียน้ำ (dehydration) โดยมีผลิตภัณฑ์หลักคือไดออกซีไดไฮโดรแอนโดรกราโฟไลต์ (3) แต่ในทางกลับกัน จากการรายงานความคงตัวของแอนโดรกราโฟไลต์ในสารละลายในสภาวะเร่งโดย Wongkittipong et al (2004) จลนศาสตร์การสลายตัวตามสภาวะดังกล่าวเป็นจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง โดยมีปฏิกิริยาการสลายตัวหลักเป็นปฏิกิริยาการแตกน้ำ (hydrolysis)

ในขณะที่ผลการศึกษาในสารบริสุทธิ์ตามรายงานข้างต้นมีความคงที่ และสอดคล้องกับข้อกำหนดตามเภสัชตำรับ การศึกษาความคงตัวของแอนโดรกราโฟไลต์รวมถึงอนุพันธ์แอลโตนที่พบในสมุนไพรฟ้าทะลายโจร โดยเฉพาะเมื่อศึกษาในสภาวะการเก็บรักษาในรูปแบบสมุนไพรแห้งกลับให้ข้อสรุปที่ยังไม่ชัดเจน ตัวอย่างเช่น จากการศึกษาการสลายตัวของอนุพันธ์ไดเทอร์ปีนในผงสมุนไพรฟ้าทะลายโจรแห้งภายใต้สภาวะเร่งโดย Pholphana et al (2004) ผลการศึกษาในขั้นต้นสามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า อนุพันธ์ไดเทอร์ปีนในฟ้าทะลายโจรมีการเปลี่ยนแปลงปริมาณและสัดส่วนอย่างรวดเร็วและสอดคล้องกับข้อกำหนดโดยเภสัชตำรับจริง แต่อัตราการเปลี่ยนแปลงที่สามารถวัดได้ไม่คงที่ และไม่สามารถประเมินจลนศาสตร์การสลายตัวที่แม่นยำได้ นอกจากนี้ อนุพันธ์ไดเทอร์ปีนบางชนิดมีปริมาณเพิ่มขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ซึ่งในทางหนึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาโดย

Lomlim et al (2003) ที่ระบุว่าแอนโดรกราโฟไลต์เปลี่ยนแปลงไปคือออกซิไดส์ไฮโดรแอนโดรกราโฟไลต์ในสภาวะการสลายตัวในรูปแข็งเนื่องจากความร้อน แต่ในทางกลับกัน ผลการศึกษาดังกล่าวบ่งชี้ว่า วิธีการประเมินปริมาณสารสำคัญตามที่ระบุในเภสัชตำรับ อาจทำให้ไม่สามารถใช้ในการติดตามการสลายตัว และไม่สามารถใช้ปฏิเสธผลิตภัณฑ์หรือวัตถุดิบที่ไม่ผ่านมาตรฐาน

1.3. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

จากที่ระบุข้างต้นเกี่ยวกับความไม่แน่นอนของผลการศึกษาความคงตัวของฟ้าทะลายโจรและสารออกฤทธิ์กลุ่มไดเทอร์ปีนในสมุนไพรนี้ รวมถึงการขาดข้อมูลที่เป็นวิทยาศาสตร์ที่สามารถยืนยันรูปแบบและทิศทางการสลายตัวของสมุนไพรดังกล่าว ซึ่งส่งผลกระทบต่อการพัฒนาและส่งเสริมการใช้สมุนไพรฟ้าทะลายโจรให้เป็นที่ยอมรับในวงกว้าง รวมถึงการพัฒนาสารสำคัญจากสมุนไพรนี้ให้เข้าสู่ระบบการพัฒนายาในแผนตะวันตกเพื่อเร่งการใช้พัฒนาอุตสาหกรรมยาและสมุนไพรในประเทศ การศึกษาวิจัยตามโครงการนี้ จึงกำหนดวัตถุประสงค์เชิงกิจกรรมของการวิจัยดังต่อไปนี้

1.3.1. เพื่อศึกษาจลนศาสตร์การสลายตัวของแอนโดรกราโฟไลต์ในสมุนไพรฟ้าทะลายโจร (รวมถึงอนุพันธ์ไดเทอร์ปีนอื่น ในกรณีที่เป็นไปได้) ในสภาพของแข็งภายใต้สภาวะเร่งด้วยความร้อน

1.3.2. เพื่อประเมินตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวตามที่ระบุในข้อ 1.3.1. โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ค่าครึ่งชีวิตและอายุชั้นของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร

1.3.3. ในกรณีที่เป็นไปได้ จะศึกษาพลวัตของการสลายตัวของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรภายใต้ความร้อน รวมถึงการศึกษาปฏิกิริยาการสลายตัวและผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการสลายตัวนั้น