



209261

โครงการ "ฟ้าทะลายโจรไม่ขม"

รายงานฉบับสมบูรณ์

ช่วงระยะเวลาการดำเนินงาน 31 สิงหาคม 2550-30 ตุลาคม 2553

โครงการ "ฟ้าทะลายโจรไม่ขม"

หัวหน้าโครงการ ร.ศ. ดร. ฉันทนา อารมย์ดี

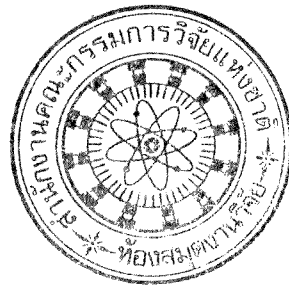
มหาวิทยาลัยขอนแก่น



209261

โครงการ "ฟิวทะลายโจรไม่ขม"  
รายงานฉบับสมบูรณ์

ช่วงระยะเวลาการดำเนินงาน 31 สิงหาคม 2550-30 ตุลาคม 2553  
โครงการ "ฟิวทะลายโจรไม่ขม"



หัวหน้าโครงการ ร.ศ. ดร. นันทนา อารมย์ดี  
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สัญญาเลขที่ DBG 4880015  
โครงการ "ฟ้าทะลายโจรไม่ขม"  
รายงานฉบับสมบูรณ์

---

ชื่อหัวหน้าโครงการ ร.ศ. ดร. จันทนา อารมย์ดี

โครงการวิจัยเริ่มเมื่อวันที่ 30 สิงหาคม 2548 รวมเวลาทำการวิจัยทั้งสิ้น 36 เดือน

รายงานนี้เป็นของช่วงระยะเวลาการดำเนินงาน 31 สค 2551-30คค 2553

โครงการ "ฟ้าทะลายโจรไม่ขม"

หัวหน้าโครงการ ร.ศ. ดร. จันทนา อารมย์ดี มหาวิทยาลัยขอนแก่น

โครงการ ฟ้าทะลายโจรไม่ขม "Nonbitter Andrographolide"

1. ร.ศ. ดร. จันทนา อารมย์ดี

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

ชื่อหัวหน้าโครงการ ร.ศ. ดร. จันทนา อารมย์ดี

โครงการวิจัยเริ่มเมื่อวันที่ 30 สิงหาคม 2548 รวมเวลาทำการวิจัยทั้งสิ้น 36 เดือน

2. วชิร คุณกิตติ ภาควิชาเภสัชกรรมเทคโนโลยี

คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

3. ร.ศ. ดร. จินตนา สัตยาภัย ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

4. ร.ศ. ดร. นงลักษณ์ ศรีอุบลมาศ ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. รศ ดร พญ แจ่มใส เพียรทอง ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

6. รศ พญ ทิพย์ เอกลักษณ์นันท์ ภาควิชาจุลชีววิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

7. น.ส. สุภาวดี สืบศาสนา

นักศึกษาปริญญาเอก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เตรียม อนุพันธ์ andrographolide

Andrographolide trimaleate

Andrographolide, 14-maleate, 3,19-diacetate

Andrographolide tripalmitate

Andrographolide, 14-palmitate, 3,19-diacetate

ทดสอบคุณสมบัติทางเคมี ฟิสิกส์ และความขม

2. ทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารที่เตรียมได้ และการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่

ฤทธิ์ antibacterial and antiviral ฤทธิ์แก้ไอ แก้อักเสบ ความเป็นพิษ

3. คัดเลือกอนุพันธ์ที่เหมาะสม ศึกษาการซึมผ่านผิวหนัง

4. ออกแบบผลิตภัณฑ์

### 1. สรุปงานในครั้งก่อน

สิ่งที่ได้ดำเนินการไปในรายงานครั้งที่ 1-6

1. หาตัวอย่างที่มีปริมาณ andrographolide จากแหล่งต่างๆซึ่งแหล่งที่มี andrographolide สูง

2. สกัดตรวจพิสูจน์และดูความบริสุทธิ์ โดย ir, tlc, hplc

3. ได้ andrographolide tripalmitate และ 14-deoxy didehydro andrographolide dipalmitate และ andrographolic acid dipalmitate

4. ได้ intermediate product (3, 19- isopropylidene andrographolide)

5. ได้รับอนุญาตจาก Ethic committee ในการทดสอบฤทธิ์ แก้ไอ แก้ปวด แก้อักเสบ ของสารที่เตรียมได้

4. ทดสอบฤทธิ์ต้านไวรัส HSV-1 ของสารที่ความเข้มข้นที่ไม่เป็นพิษกับเซลล์ ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา antipyretics analgesics และ toxicity test

อนุพันธ์ที่ได้

3,19- isopropylidene andrographolide

3, 14, 19-tripalmityl andrographolide

14-acetyl andrographolide

3, 14, 19-triacetyl andrographolide

14-deoxy-11,12-didehydro- 3,19-diacetate andrographolide

14-deoxy-12,13-didehydro- 3,19-diacetate andrographolide

14-deoxy-11, 12-didehydro-3,19-dipalmitate andrographolide

14-deoxy-11,12- didehydro-3, 19-isopropylidene andrographolide

14-deoxy-11,12-didehydro-19-monomaleate andrographolide

3,19-isopropylidene andrographolide 14-maleate

14-deoxy-3,19-isopropylideneandrographolide

### Antipyretic and analgesic

ได้ทดสอบอนุพันธ์ 4 ตัว มีฤทธิ์ลดไข้แก้ปวดแต่ไม่สูงเท่า paracetamol แต่สูงกว่า andrographolide หลายเท่าตัว

### Acute toxicity

ไม่พบ acute toxicity ที่ dose 100mg/kg IP

### ฤทธิ์แก้ไอเสบ

ผลไม่สูงมาก

### ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

มีกลุ่มอนุพันธ์บางกลุ่มที่มีฤทธิ์สูงในการต้านแกรมบวกแบคทีเรีย ได้ site of action แต่ยังไม่ได้ mechanism

### Virucidal effect

อนุพันธ์ เกือบทุกตัวที่มี ฤทธิ์ เป็น virucidal และบางตัวมีฤทธิ์เป็น anti-replication และพบว่า action เป็น early stage replication

### รายงานความก้าวหน้า 3 ปี

1. เตรียมคำรับยาภายนอก สำหรับ SS3 ขณะนี้กำลังทดสอบความคงตัว
2. พัฒนาระบบ HPLC เพื่อการตรวจอนุพันธ์ต่างๆเพื่อใช้ทดสอบ การดูดซึม และค่า partition และความคงตัว
3. สิ่งที่ไม่ได้ตั้งไว้ในแผนแต่กำลังดำเนินการ
  1. ทดสอบ aphrodisiac activity โดย การทำ oral administration เพื่อเทียบกับวิธี intraperitoneal injection
  2. หา dose ที่เหมาะสม โดยเทียบกับ sildenafil citrate และประเมินความเป็นพิษใน dose ที่ใช้
  3. Mechanism of action of 3,19-isopropylidene ที่ออกฤทธิ์ anti-HSV-1 replication สูงสุด จากทั้ง series
  4. mechanism ของ SS19 ต่อ *B. subtilis*
  5. การทดสอบฤทธิ์ลดภาวะซึมเศร้า (antidepressive effect)
  6. การทดสอบฤทธิ์ลดความวิตกกังวล (anxiolytic effect)
  7. การทดสอบฤทธิ์ของ SS17 ที่มีต่อความ aggressive ของหนูถีบจักรเพศผู้
  8. การทดสอบฤทธิ์ของ SS1, SS2 และ SS17 ที่มีต่อพฤติกรรมทางเพศของหนูถีบจักรเพศผู้

สิ่งที่ตั้งไว้ในแผนแต่ไม่ได้ดำเนินการ

1. การทดสอบการซึมผ่านเยื่อบุลำไส้ เนื่องจากต้องการหาตัวที่สนใจที่มีฤทธิ์สูงเหมาะที่จะนำไปทำยาหากทำทุกตัวแล้วจะได้ประโยชน์ไม่คุ้มค่าเพราะต้องใช้สัตว์หลายตัวในสารแต่ละสาร จึงได้ชลดงานนี้ไว้ก่อน

#### Out put:

#### Publications

1. Sattayasai J, Srisuwan S, Arkaravichien T, Aromdee C., Effects of andrographolide on sexual functions, vascular reactivity and serum testosterone, level in rodents Food and Chemical Toxicology. July 2010; 48(7) : 1934-1938
2. S. Seubsasana<sup>1,3</sup>, T. Ekalaksananan<sup>2</sup>, C. Pientong<sup>2</sup>, and C. Aromdee High-performance liquid chromatographic method for andrographolide analogues used for anti-herpes simplex virus type-1 agents PACCON2010 (Pure and Applied Chemistry International Conference) 1020-1222
3. Suebsasana S, Pongnaratorn P, Sattayasai J, Arkaravichien T, Tiamkao S, Aromdee C. Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals. Archives of Pharmacal Research . Oct 2009; 32(9) : 1191-1200
4. Srisuwaan, S., Sattayasai, J., Arkaravichian, T. Aromdee, A. Effect of andrographolide and its semisynthetic derivative on Sexual Behaviors in Male Mice, Thai J Pharmacology 2009; 31 68-71.
5. Aromdee, C, Seubsasana, S, Sriubolmas, N, Wiyakrutta S, and Khunkitti, W. Effect of the derivatives of Andrographolide on the morphology of *B. subtilis* Archives of Pharmacal Research (accepted for publication)
6. Aromdee, C, Seubsasana, S. Ekalaksananan, T. Pientong, C and Thongchai, S. Role and the Stage of Action of Naturally Occurring Andrographolides and their Semi-synthetic Analogues against *Herpes Simplex Virus Type 1 in vitro* (submitted for publication)
7. Seubsasana, S. Aromdee, C. Ekalaksananan, T. Pientong, C and Thongchai, S. In Vitro Activity of Andrographolide Analogues Against Herpes Simplex Virus Type 1 and the Stage of Action and Structure-activity Relationships (submitted for publication)

### Human Resource Development:

เป็นโครงการให้นักศึกษาวิจัย 3 คน

1. น.ส. สุภาวดี สืบศาสนา (PhD)
2. น.ส. ภาณิชา พงศ์นราทร (MSc)
3. น.ส. สุภาวดี ศรีสุวรรณ (MSc)
1. Panicha Pongnaratorn, Studies of antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, anxiolytic and toxic effect of semisynthesis andrographolide derivatives. A Master of Sciences thesis 2008
2. Supawadee Srisuwan, Effect of andrographolide and its semisynthesis derivative on sexual behaviors, sperm quantity, sperm motility and serum testosterone in male mice. A Master of Sciences thesis 2009
3. Supawadee Suebsasna, Anti-herpes simplex virus type 1 derived from andrographolide with possible stage of action, structure activity relationship and their physicochemical properties. A Doctor of Philosophy thesis of Sciences and Natural Products 2010
4. Patent

คำขอรับสิทธิบัตรเลขที่ 1001000837 อนุพันธ์แอนโดรกราโฟไลด์ การสังเคราะห์และการใช้สารเหล่านี้