

เส้นทางของการพัฒนายารักษาวัณโรค

The Journey of Drug Development for Tuberculosis Chemotherapy

จิรดา สิงขรรัตน์*

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ศูนย์รังสิต ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

Jirada Singkhonrat*

Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Thammasat University,
Rangsit Centre, Klong Nueng, Khlong Luang, Pathum Thani 12120

บทคัดย่อ

มีผู้ที่ติดเชื้อวัณโรคเกือบ 1 ใน 3 ของประชากรทั่วโลก และปัจจุบันวัณโรคยังคงระบาดทั่วโลก ทุกปีทั่วโลกจะมีผู้ป่วยรายใหม่ติดเชื้อกว่า 9.4 ล้านคน และเสียชีวิตกว่า 1.7 ล้านคน การรักษาวัณโรคจะใช้การรักษาด้วยสูตรยาขนานหลัก เนื่องจากมีข้อจำกัดในการรักษาอยู่มาก การเลือกใช้ยาในการรักษาโรคนี้อย่างถูกต้องวินิจฉัยเป็นกรณี ๆ ไป ซึ่งเท่ากับว่าขณะนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาที่เป็นแบบแผนตายตัว ยาเหล่านี้ใช้กันมานานกว่า 40 ปี ในปัจจุบันก็ยังไม่มียาตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่าออกมาทดแทน แม้ว่าขณะนี้จะมีสารกว่า 30 ชนิด ที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อวัณโรคได้ดี แต่ส่วนใหญ่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาทดลอง ในรายงานนี้จะรวบรวมการพัฒนาของยาทั้งหมดที่ใช้ในปัจจุบัน และนำเสนอโอกาสหรือความเป็นไปได้ในการพัฒนาหาใหม่ เพื่อหาสารที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพสูงป้อนเข้าสู่ระบบการรักษาวัณโรคให้มากพอต่อชนานหรือตำรับยารักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน

คำสำคัญ : วัณโรค, ยารักษาวัณโรค, สารสกัดธรรมชาติ, สารสังเคราะห์

Abstract

Mycobacterium tuberculosis (MTB) has infected one-third of the world's population and it currently represents one of the most threatening health problems globally. Each year, 9.4 million people worldwide develop active TB and almost 1.7 million die. Decades of misuse of existing antibiotics and poor compliance with a prolonged TB drug regimen create some limitations and problematic issues with the present therapy. However, it has been over 40 years since the last new TB drug was developed and an estimated 30 antibiotics are now in various stages of preclinical or clinical development. This report presents the development of antituberculars and integrated

approaches for TB drug development. The discovery and development of novel, safe and more effective anti-TB agents is now being given more attention than before and would reopen the TB drug pipeline to access new therapies.

Keywords: tuberculosis (TB), drug-resistant tuberculosis, natural extract, synthetic compound

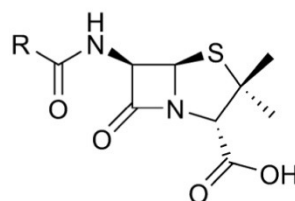
1. คำนำ

ในปัจจุบันประชากรของโลกถึง 1 ใน 3 หรือประมาณ 1700 ล้านคน ติดเชื้อวัณโรค จากสถิติพบว่าผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ 9.4 ล้านคน และในจำนวนนี้มีผู้เสียชีวิตจากวัณโรคประมาณ 1.7 ล้านคน (4,700 คนต่อวัน) จำนวนผู้ป่วยใหม่และผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากวัณโรคมากกว่าร้อยละ 80 อยู่ใน 22 ประเทศ (ไทย จีน อินเดีย อินโดนีเซีย ปากีสถาน บังกลาเทศ ฟิลิปปินส์ เวียดนาม กัมพูชา พม่า รัสเซีย บราซิล เปรู อาร์เจนตินา คองโก เคนยา อุกันดา ซิมบับเว แทนซาเนีย ไนจีเรีย เอธิโอเปีย และแอฟริกาใต้) องค์การอนามัยโลกได้จัดให้ไทยเป็น 1 ใน 22 ประเทศ ที่มีปัญหาการควบคุมวัณโรค ซึ่งจะเห็นได้ว่าเกือบ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยวัณโรคอยู่ในทวีปเอเชีย

ในประเทศไทยเรามีผู้ป่วยวัณโรคประมาณ 120,000 คน หรือประมาณ 167 คนต่อประชากร 1 แสนคน ซึ่งร้อยละ 90 เป็นประชากรใหม่ที่สามารถแพร่เชื้อติดคนอื่นได้ ปัญหาหลักที่ทำให้ไทยประสบปัญหา การควบคุมวัณโรคเกิดจากการระบาดของเชื้อ HIV พบว่าผู้ติดเชื้อ HIV ร้อยละ 16 ติดเชื้อวัณโรคด้วย และอัตราการได้รับการรักษาด้วยยาวัณโรคติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน ไม่เป็นไปตามสูตร ต่ำกว่าที่องค์การอนามัยโลกกำหนด นอกจากนี้ยังมีปัญหาแรงงานต่างด้าวที่ติดเชื้อวัณโรคเข้ามาในประเทศไทยจำนวนมาก ทำให้การควบคุมยุ่งยากขึ้น (WHO, 2010)

เชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*) มีความทนทานต่อสารเคมีได้ดีกว่าแบคทีเรีย

อื่น ๆ โดยเฉพาะเมื่ออยู่ในเสมหะ เพราะผนังเซลล์ไม่ทำปฏิกิริยากับน้ำ และ เชื้อจับกลุ่มเป็นก้อนสามารถทนทานต่อยาฆ่าเชื้อต่าง ๆ ได้ดี เช่น ฟิโนล 5 % ได้หลายชั่วโมง ทนต่อสี เช่น มาลาโคท์ กรีน ยาปฏิชีวนะ เช่น เพนนิซิลิน 1 (รูปที่ 1) กรด เบส และยังทนต่อความแห้งได้ดีเยี่ยม (Vinicius and Nora, 2006)



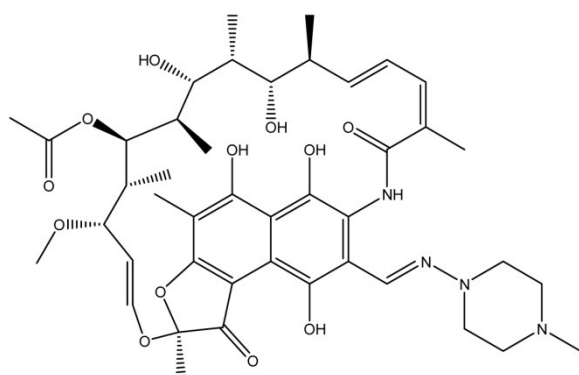
รูปที่ 1 เพนนิซิลิน 1

2. การรักษา

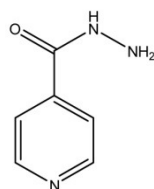
ปกติการรักษาวัณโรคมักใช้ยาาร่วมกันหลายชนิด เพื่อลดอัตราการดื้อยา ลดการกลับเป็นซ้ำ และมีความร่วมมือของผู้ป่วย การใช้ยามักจะเริ่มจากยาที่เป็น first line drug ปัจจุบันมียารักษาวัณโรคที่ได้ผลดีหลายชนิด การรักษาจะให้ยาาร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด เพื่อลดอัตราการดื้อยาและเพิ่มประสิทธิภาพของยา ยาที่ใช้ได้แก่ streptomycin, 2; rifampin, 3; ethambutol, 7; isoniazid, 5 (รูปที่ 2) การรักษาจะได้ผลดีถ้ามารับการรักษาเสียแต่ระยะเริ่มแรก และจะต้องกินยาอย่างสม่ำเสมอเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน พร้อมกับต้องพักผ่อนและให้อาหารที่มีโปรตีนสูงและมีวิตามิน เพื่อช่วย

เพิ่มความต้านทานโรค ถ้ายาขนานหลักไม่สามารถ
ครอบคลุมเชื้อได้หมดก็จะพิจารณาในกลุ่ม 2nd
line anti-TB เข้ามาร่วมในการรักษา สำหรับ

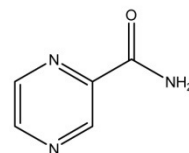
streptomycin, 2 ปัจจุบันจัดอยู่ในกลุ่มของ 2nd line
anti-TB (รูปที่ 3)



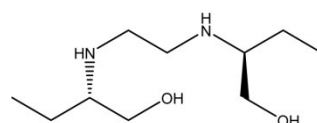
rifampin or rifampicin, RIF, 3



Isoniazid, INH, 5,
isonicotinic acid hydrazide

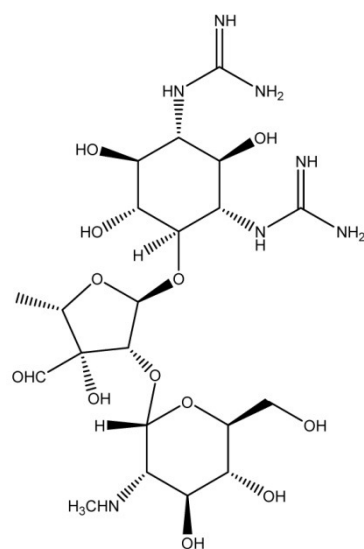


pyrazinamide,
PZA, 6

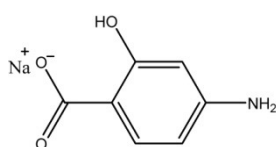


ethambutol, EMB, 7

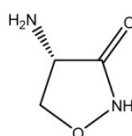
รูปที่ 2 โครงสร้างยาที่ใช้เป็นยาขนานที่ 1 (currently used first-line drug for treating TB)



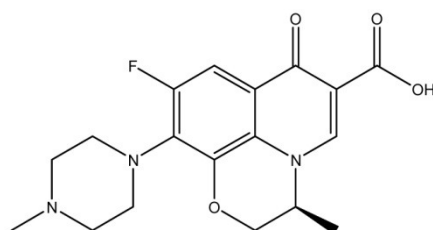
Streptomycin, 2



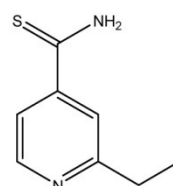
p-aminosalicylic acid,
PSA, 4



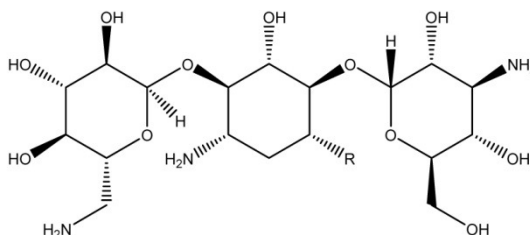
cycloserine, 12



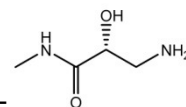
levofloxacin, 9



ethionamide, 11



Kanamycin, 8 R = NH₂ / amikacin, 9 R =



รูปที่ 3 โครงสร้างยาที่ใช้เป็นยาขนานที่ 2 (second-line drug for treating TB)

3. การค้นพบยารักษาวัณโรคขนานที่ 1 (discovery of 1st line anti-tuberculosis)

การค้นพบยาปฏิชีวนะมีจุดเริ่มต้นมาจากการจากธรรมชาติในเชื้อรา นั่นคือเพนิซิลลิน 1 เป็นเวลากว่าสิบ ๆ ปี และแม้กระทั่งในปัจจุบันก็ยังมีการคิดค้นและพัฒนา ยาใหม่จากแหล่งต่าง ๆ เช่น สมุนไพร รา และแบคทีเรีย (Demain, 1998) รวมถึงยารักษาวัณโรค ยาตัวแรกเป็นยาปฏิชีวนะที่ได้รับการดัดแปลงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ actinomycin ซึ่งเป็นสารสกัดจากธรรมชาติประเภท เพปไทด์แอคทีโนไมซิน (peptide actinomycin, derived from *Streptomyces*-derived natural product) ให้มีฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของเชื้อวัณโรค (Woodruff and Waksman, 1960) โดยยับยั้งการเชื่อมต่อและการเกิดการจำลองของดีเอ็นเอได้ (DNA elongation and replication)

อย่างไรก็ตามแอคทีโนไมซินนี้ได้ถูกพิสูจน์ว่ามีความเป็นพิษสูงเกินกว่าจะใช้รักษาวัณโรคในสัตว์และมนุษย์ได้ เพียงแต่ยังมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในงานวิจัยเท่านั้น และต่อมาในปี พ.ศ. 2486 ได้มีการค้นพบยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ เช่น สเตรปโตไมซิน (aminoglycoside, streptomycin, 2) ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของเชื้อวัณโรคในระดับสัตว์ทดลองด้วยความเป็นพิษที่ต่ำมาก (Waksman, 1969) นับว่าเป็นตัวอย่างแรกของสารที่ถูกพัฒนาจนถึงขั้นเป็นยาด้านเชื้อวัณโรค (Pfuetze *et al.*, 1955)

ต่อมาในปี พ.ศ. 2452 ได้มีการค้นพบกรดพารอะมิโนซาลิไซลิก (*p*-aminosalicylic acid 4, PSA 4) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อวัณโรคได้ (Lehmann, 1949) และ PSA 4 ถูกจัดเป็นเพียงยขนานที่สองเท่านั้น (2nd line anti-TB) มาถึงปี พ.ศ. 2495 สารต้านเชื้อวัณโรคขนานที่หนึ่งตัวแรก ที่ผ่านการทดลองทางคลินิกในกระบวน

การพัฒนา ยาใหม่ (clinical trial) ได้สำเร็จก็คือไอโซไนเอซิด (isoniazid, isonicotinic acid hydrazide, INH, 5) การค้นพบสารตัวนี้น่าสนใจอย่างยิ่ง (Domagk, 1952) เพราะเกิดจากการที่พบว่าสารนิโคตินาไมด์ที่สกัดจากธรรมชาติ (natural product nicotinamide) แสดงผลการออกฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรคได้ดี จึงทำให้มีการนำข้อมูลและผลการทดลองในอดีตของสารในกลุ่มเดียวกันมาทำการศึกษาวิจัยในเรื่องการต้านฤทธิ์ MTB มากขึ้นตั้งแต่ปี พ.ศ. 2455 เช่นเดียวกับสารสังเคราะห์ในกลุ่มของไพราซีนามาไมด์ (pyrazinamide, PZA, 6) ซึ่งเป็นสารที่ถูกสืบค้นว่าสังเคราะห์ได้ตั้งแต่ปี 2470 แล้ว (รูปที่ 2) โดยรายงานไว้ว่าสามารถยับยั้งเชื้อวัณโรคในหนูได้ (Dessau *et al.*, 1952) ขณะที่อีแทมบูทอล (ethambutol, EMB, 7) ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากโครงสร้างทางเคมีของเอทิลีนไดเอมีน ซึ่งใช้เป็นโครงสร้างต้นแบบในการคิดค้นยาต้านวัณโรค (ethylenediamine as lead compound) ในปี พ.ศ. 2504 และพบว่า เป็นสารต้านวัณโรคที่มีประสิทธิภาพ (Thomas *et al.*, 1961) ผลจากการวิจัยทั้งหมดในช่วงแรกของการค้นพบยารักษาวัณโรคมีเพียง 3 สาร คือ INH, 5; PZA, 6 และ EMB, 7 เท่านั้นที่มีประสิทธิภาพสูง และความเป็นพิษต่ำ จึงได้รับการยอมรับให้พัฒนาเป็นยารักษาวัณโรคขนานที่หนึ่งตั้งแต่นั้นมา

สารสกัดจากธรรมชาติอีกชนิดหนึ่งคือไซโคลเซรีน (cycloserine, 12) ที่มีออกฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรคด้วยเป้าหมายที่การยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของ MTB (Epstein *et al.*, 1955) โดยรายงานนี้ได้เสนอไว้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2437 อย่างไรก็ตามสารจากธรรมชาติที่จัดว่าสำคัญที่สุดในการค้นหาสารโครงสร้างนำเพื่อใช้เป็นยาด้านวัณโรค (anti-TB drug leads) คือแมโครไลด์รีฟามัยซิน (macrolide rifamycin) ซึ่งเป็นสารสกัดธรรมชาติประเภทพอลิเคไทด์ ที่ถูกแยกบริสุทธิ์ได้เป็นครั้งแรกจากแบคทีเรียในดิน ชื่อ *Amycolatopsis mediterranei*

(Floss and Yu, 2005) และสารนี้เองทำให้ค้นพบ สารอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์คือ rifampin หรือ rifampicin (RIF, 3) ซึ่งได้ถูกนำมาพัฒนาและใช้เป็นยารักษาวัณโรคขนานที่หนึ่งที่สำคัญอีกตัวในปัจจุบัน

4. ทำไมต้องมียารักษาขนานที่สอง (2nd line drug)

การรักษาโดยทั่วไป การเลือกใช้ยาต้านวัณโรคตามสูตรต่าง ๆ จะขึ้นอยู่กับแพทย์และการระบาดของเชื้อในประเทศนั้น ๆ เพราะอัตราการระบาดและการดื้อของเชื้อ MTB ในแต่ละประเทศจะแตกต่างกัน ดังนั้นจึงเลือกใช้ยาต่างกัน การให้ยาก็มักจะให้ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป เพื่อป้องกันการดื้อยาและต้องให้ยานานพอ เนื่องจากเชื้อ MTB เป็น intercellular pathogen เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำและเพิ่มฤทธิ์ในการต้านเชื้อ MTB เป็นต้น ในปัจจุบันผู้ป่วยจะได้รับยาขนานที่หนึ่งซึ่งมีเพียง 4 ชนิดเท่านั้นที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและมีความเป็นพิษต่ำ ซึ่งการรักษาอาจมีการใช้ยาร่วมกันด้วยสูตรต่าง ๆ แล้วแต่ทางแพทย์เห็นควร หากได้ผลดีผู้ป่วยจะหายได้ด้วยการใช้นั้น ๆ ติดต่อกันเป็นเวลาเพียง 2 เดือนเท่านั้น จากนั้นก็ตามด้วย RIF 3 และ INH 5 อีกเพียงสี่เดือนก็จะหายขาดจากวัณโรค ซึ่งตลอดระยะเวลารวม 6 เดือน หากผู้ป่วยหยุดการใช้ยา เชื้อวัณโรคที่ยังอยู่ในร่างกายจะปรับโครงสร้างและกลายเป็นเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาขนานที่หนึ่ง (multidrug resistance tuberculosis, MDR-TB, พบมากในผู้ป่วยที่ไม่ใช้อย่างเคร่งครัดและต่อเนื่องในระหว่างการรักษา 6 เดือน หรือผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อชนิดนี้จากผู้ป่วยที่มีอาการดื้อยามาแล้ว) ก็จะทำให้การรักษาซับซ้อนขึ้นไปตามลำดับ โดยต้องอาศัยการรักษาด้วยยาขนานที่สอง ซึ่งส่วนใหญ่ต้องรักษาต่อเนื่องนานถึง 2 ปี เพราะเป็นยาที่มีประสิทธิภาพต่ำกว่าและด้วยการที่

รักษาด้วยตัวยาที่นานเป็นปี จึงอาจมีฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ เนื่องจากความเป็นพิษของยาที่ถูกสะสมไว้

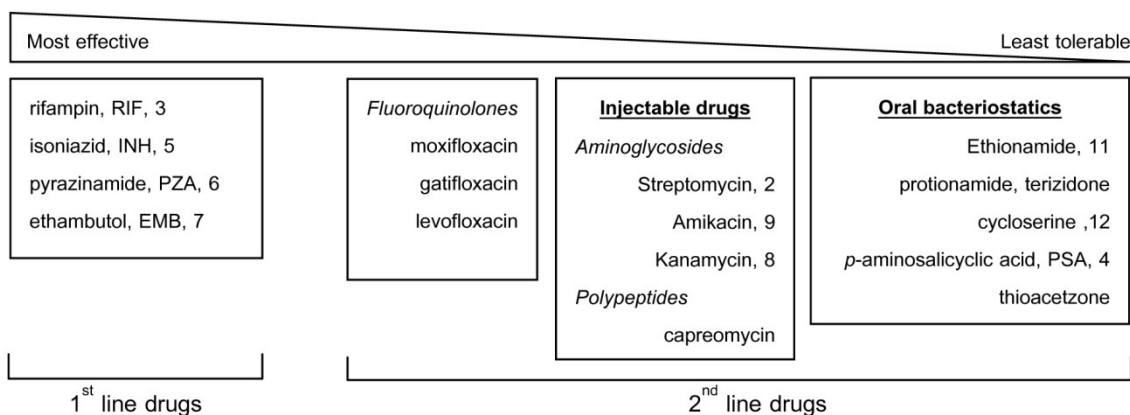
5. ทำทลายกับปัญหา หากมีการระบาดของเชื้อวัณโรคในอนาคต กับการศึกษาหาหนทางใหม่ด้วย structure-activity relationships (SAR)

วัณโรคเป็นโรคที่มีการระบาดสูง ทำให้การรักษาก็นิยมใช้ยามากกว่า 1 ชนิด จำนวนเชื้อที่ดื้อยาก็สูงขึ้น และหากมีปัจจัยอย่างการรักษาที่ยาวนานและการดื้อยา จะส่งผลที่ทลายต่อการรักษาเยียวยา เนื่องจากเชื้อมีความสามารถในการฝังตัวหรือสร้างกลไกการขยายตัวอย่างเงียบ ๆ ภายในสถานะที่เหมาะสมในร่างกายได้นานหลายปีจนอาจถึงเป็นสิบปีก็ได้ โดยไม่แสดงอาการ ปัจจัยนี้เองเป็นสาเหตุของการระบาดขึ้นได้ เพราะด้วยวิทยาการในปัจจุบัน เราแทบจะไม่เข้าใจภาวะของการขยายตัวและกลไกของเชื้อนี้เลย โดยเฉพาะการที่เชื้อวัณโรคสามารถทนอยู่ได้อย่างยาวนาน (replicative and metabolic state of latent MTB) นี่จึงเป็นสิ่งที่น่าเป็นห่วงและกังวลอย่างยิ่ง เพราะเราไม่มีกลยุทธ์ในการรับมือเพื่อแก้ไขปัญหาระบาดได้ หากเกิดขึ้นจริง อีกทั้งการเข้าไปซ่อนตัวในระยะพักตัว ส่งผลให้แบคทีเรียหลบหนีจากการเข้าถึงของยาต่าง ๆ ยารักษาวัณโรคส่วนใหญ่ จึงถูกจัดเป็นยาที่ไม่มีประสิทธิภาพต่อเชื้อที่แฝงตัวได้ยาวนานหรือการติดเชื้อชนิดทันทาน

เชื้อ MTB สามารถเจริญอยู่ใน tissues, cell หรือ phagocytic cell ได้ ถ้าไม่ให้นานพอก็อาจทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำได้ ขณะที่ยาที่ยอมรับว่าเป็นสารต้านเชื้อวัณโรคที่ออกฤทธิ์ได้กับเชื้อที่ทันทานนี้ มีแค่เพียง RIF, 3 และ PZA, 6 เท่านั้น องค์การอนามัยโลกได้ให้คำจำกัดความของเชื้อวัณ

โรคที่รุนแรงดังนี้ MDR-TB หมายถึง เชื้อวัณโรคที่ดื้อต่อยาอย่างน้อยหนึ่ง 2 ชนิด ได้แก่ RIF, 3 และ INH, 5 ส่วน XDR-TB (extreme drug resistance tuberculosis) หมายถึง เชื้อวัณโรคที่ดื้อยาอย่างน้อยทั้ง RIF, 3 และ INH, 5 แบบที่ใช้ร่วมกันกับขนานที่สอง ด้วยตัวยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน (fluoroquinolone class) และอย่างน้อยตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มยาที่ฉีดได้ (injectable drug) ดังนั้นหากพิจารณาจำนวนของยาที่ใช้รักษาวัณโรคได้ในปัจจุบัน (รูปที่ 4) แล้วนั้น จะพบว่าเป็นที่ไม่แปลกใจ

นักหาคะกล่าวไว้ว่า XDR-TB เป็นเชื้อที่ไม่สามารถรักษาได้ หากไม่มีการคิดค้นพัฒนายาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นมา ปัจจุบันสิ่งที่น่าเป็นห่วงคือการแพร่ระบาดของเชื้อ TB ที่เพิ่มมากขึ้น จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และเป็น AIDS ซึ่งเป็นกลุ่มที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านวัณโรคเพิ่มสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว จนลำบากแก่การควบคุมการดื้อยาและการแพร่ระบาดของเชื้อ น่าจะเป็นสิ่งที่สำคัญที่ต้องคำนึงถึงเป็นอันดับแรกมากกว่าการศึกษากลไกการดื้อยาของเชื้อ TB



รูปที่ 4 อธิบายยาต้านเชื้อวัณโรคทั้งหมดในปัจจุบัน โดยยาขนานที่หนึ่งอยู่ด้านซ้ายมือสุด และสารอื่น ๆ ที่ถูกจัดว่าเป็นขนานที่สองซึ่งเรียงตามความสามารถที่ลดลงต่อการทนและศักยภาพในการต้านเชื้อวัณโรคเรียงลำดับไปทางขวา (Gutierrez-Lugo and Bewley, 2008)

5.1 ข้อสำคัญในการพิจารณาตัวใหม่ที่ใช้เป็นยาต้านวัณโรค (target prioritization)

ยารักษาวัณโรคตัวใหม่ที่จะเข้าสู่การพัฒนาเป็นยารักษาได้สมบูรณ์นั้น ควรมีประสิทธิภาพพอที่จะลดระยะเวลาในการรักษาที่เป็นอยู่ในปัจจุบันซึ่งจะช่วยผู้ป่วยได้อย่างมาก อีกทั้งต้องสามารถลดการดื้อยาของเชื้อ ที่สำคัญยาใหม่นี้ควรออกฤทธิ์ต่อเชื้อที่อยู่ได้ยาวนานและที่ดื้อยา (latent TB and drug-resistant strains) รวมถึงควรเข้ากับยาที่ใช้รักษาอยู่ในปัจจุบันได้อย่างดี อีกปัจจัยหนึ่งที่

ควรตระหนักถึงคือความเป็นไปได้ที่จะขยายกำลังการผลิตหรือสังเคราะห์สารนั้น ๆ เพื่อใช้ในกระบวนการค้นหายาใหม่ (drug discovery process) ซึ่งต้องสามารถขยายการสังเคราะห์จากระดับการสังเคราะห์ขนาดมิลลิกรัมในแล็บเป็นปริมาณมากตั้งแต่ 100 กรัม จนถึง 10 กิโลกรัม ในห้องปฏิบัติการต้นแบบ ขึ้นกับว่าจะถูกพัฒนาเป็นยารักษาได้ไกลเพียงใด) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ายาใหม่ควรมี (1) ประสิทธิภาพสูงในการกำจัดเชื้อ TB (2) ทนต่อการดื้อยา (3) เพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วย

เช่น ทำให้ความเป็นพิษของยาลดลง ไม่ต้องรับประทานยานานเกินไป (4) ไม่เพิ่มความเป็นพิษหรือฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ เมื่อใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น

5.2 โมเลกุลขนาดเล็กและสารสกัดธรรมชาติที่นำมาพัฒนาจนไปเป็นสารเคมีต้นแบบ (drug lead)

ในปัจจุบันเป็นเวลากว่า 40-50 ปี ที่ยังไม่มียารักษาวัณโรคตัวใหม่เข้าใช้ได้ถึงขั้นของยารักษาที่หนึ่งได้สำเร็จ สำหรับสารที่สามารถเข้าสู่การพัฒนาทางคลินิกอยู่ในปัจจุบันได้แสดงในรูปที่ 5 สารในกลุ่มของไนโตรอิมิดาซอล (nitroimidazole, 18; PA-824 และ 19, OPC-67863) จัดเป็นกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ที่สุดสำหรับการพัฒนาเป็นสารต้นแบบในการต้านเชื้อวัณโรคในปัจจุบัน (current ant-TB lead) โดยสามารถยับยั้งการสังเคราะห์กรดไมโคลิกและโปรตีนได้ จึงยับยั้งการเจริญเติบโตแบ่งตัวและฆ่าเชื้อวัณโรคและเชื้อที่ดื้อยาได้ (Stover *et al.*, 2000) อีกทั้งยังแสดงผลลดระยะเวลาการแพร่กระจายของเชื้อ เมื่อใช้ร่วมกับ RIF, 3 และ PZA 6 ขณะนี้สาร nitroimidazole, 18 และ 19 กำลังอยู่ในช่วงการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยทางคลินิกในระยะที่ 2 (phase II clinical trial) โดยพันธมิตรโลกสำหรับการพัฒนายารักษาวัณโรคร่วมกับออตซูกะฟาร์มาซูติคัล (global Alliance for TB Drug Development and Otsuka Pharmaceutical)

การค้นพบที่ได้รับความสนใจมากคือไดเอริลควิโนลีน (diarylquinoline, 20; TMC207) เพราะนอกจากจะยับยั้งเชื้อวัณโรคและเชื้อที่ดื้อยาแล้ว ยังถูกรายงานเป็นครั้งแรกถึงเป้าหมายในการยับยั้งเข้าที่เอนไซม์สำหรับการสังเคราะห์ ATP ซึ่งสำคัญอย่างมากต่อการเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย (ATP synthase) อีกทั้งมีรายงานอีกว่าเมื่อใช้ร่วมกับยารักษาที่หนึ่งจะเพิ่มความเป็นไปได้ในการลดระยะเวลาของการรักษาวัณโรค ที่สำคัญสารนี้ไม่แสดง

ความเป็นพิษในหนูทดลอง และปัจจุบันสารนี้กำลังอยู่ในช่วงการประเมินประสิทธิผลทางคลินิกในระยะที่ 2 สำหรับความปลอดภัยและความสามารถในการเพิ่มประสิทธิผลในการรักษา MDR-TB ร่วมกับยารักษาที่สอง (Andries *et al.*, 2005)

กลุ่มยาประเภทใหม่ที่ถูกพัฒนาในประเทศอินเดีย นั้น มาจากสารสกัดจากพืชชื่อว่า lupinus สารนี้จัดเป็นสารประเภทอัลคาลอยด์ที่ประกอบด้วยอนุพันธ์ของไพร์โรล (pyrrole alkaloid natural product, 17) ซึ่งผลจากการทดลองกับหนูพบว่าออกฤทธิ์คล้ายกับ INH, 5 ขณะนี้ที่ประเทศอินเดีย (Arora *et al.*, 2004) สารนี้อยู่ในช่วงการพัฒนาทางคลินิกระยะที่หนึ่ง โดยใช้ร่วมกับยารักษาที่หนึ่ง (multidose phase I clinical development) สารกลุ่มฟลูออโรควิโนลีน (fluoroquinolones 21 และ 22) เข้ารับกวนการร่างและการซ่อมตัวเองของดีเอ็นเอ จึงส่งผลต่อการออกฤทธิ์ที่สามารถแสดงความเป็นยารักษาที่หนึ่งได้ ทั้งยังช่วยลดระยะเวลาการรักษา ทำให้จัดเป็นกลุ่มที่มีความคืบหน้าที่สุด (Zhang *et al.*, 2006) สำหรับการพัฒนาการรักษาวัณโรคในระยะเวลากว่า 30 ปี เพราะขณะนี้สารทั้งสองอยู่ในการพัฒนาทางคลินิกระยะที่สามแล้ว

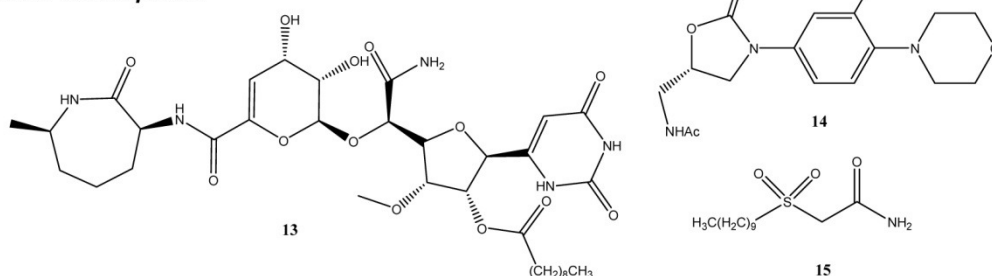
อนุพันธ์ของอีแทมบูทอล (ethambutol derivative, *N*-geranyl-*N'*-(2-adamantyl) ethane-1,2-diamine, 16; SQ109) ได้ถูกรายงานว่าส่งเสริมการทำงานของ RIF, 3 และ INH, 5 พร้อมทั้งเพิ่มคุณสมบัติการดูดซึมของยา (improved pharmacokinetic profiles) ปัจจุบันอนุพันธ์ของอีแทมบูทอลได้นำเข้าสู่การพัฒนาทางคลินิกระยะที่หนึ่งแล้ว (Protopova *et al.*, 2005)

ยังมีสารกลุ่มอื่น ๆ ที่อยู่ในช่วงก่อนเข้าประเมินทางคลินิกที่น่าสนใจอีก (preclinical testing) เช่น อนุพันธ์ของสารสกัดจากธรรมชาติคาปุราไมซิน (capuramycin derivative, 13) (Koga *et al.*,

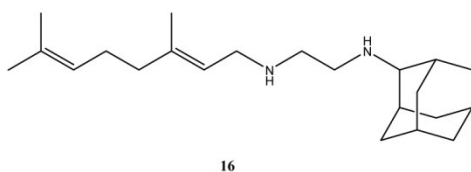
2004) ออกซาโซลิดีโนน (synthetic oxazolidinone, 14) ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและพิสูจน์โดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาแล้วว่าสามารถใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาได้บางโอกาสที่จำเป็นต้องใช้ (Sood *et al.*, 2006) ขณะนี้สารอนุพันธ์ของออกซาโซลิดีโนนหลายตัวกำลังได้รับความสนใจอย่างยิ่ง เพื่อพัฒนาขึ้นมาเป็นยารักษา

วัณโรคอย่างต่อเนื่อง สารอีกกลุ่มที่น่าสนใจคือสารสกัดจากธรรมชาติในกลุ่มเบต้าซัลโฟนิลคาร์โบซามายด์ (β -sulfonylcarboxamide, 15) ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาและทดสอบพบว่ามียฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่ดื้อยาและเชื่อวัณโรคที่แฝงตัวอยู่อย่างยาวนานได้ (latent TB) (Parrish *et al.*, 2001)

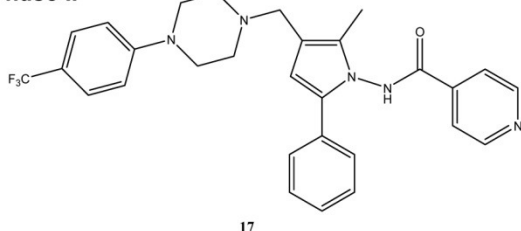
Preclinical Development



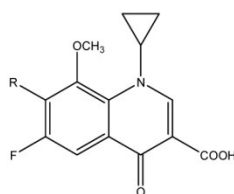
Phase I



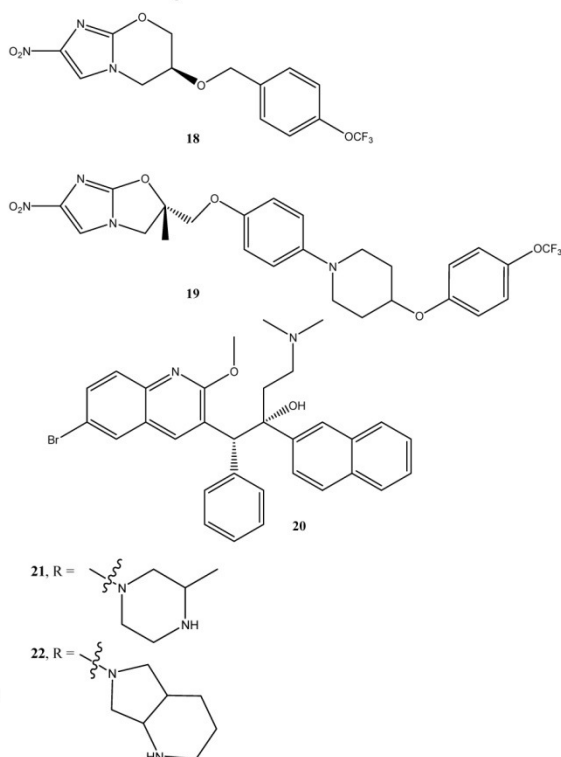
Phase II



Phase III



Clinical Development



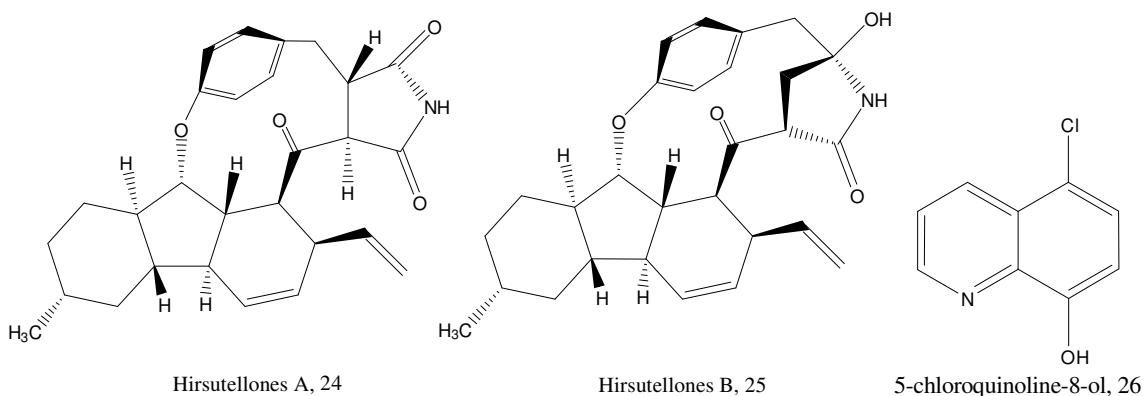
รูปที่ 5 โครงสร้างสารที่สามารถพัฒนาเป็นสารหลักสำหรับรักษาวัณโรคได้ (promising lead compounds in various stages of development for treating TB) (Gutierrez-Lugo and Bewley, 2008)

5.3 สารที่ถูกพัฒนาขึ้นใหม่เพื่อใช้เป็นตัวแทนสู่การนำไปพัฒนาเป็นยารักษาวัณโรคในประเทศไทย

ประเทศไทยมีแหล่งวัตถุดิบจากธรรมชาติอยู่มากมาย นั่นก็หมายถึงปริมาณของสารสกัดจากธรรมชาติที่สามารถป้อนเข้าสู่ระบบการพัฒนายาใหม่ได้ ทางสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ (สวทช.) ได้ทำการรายงานผลการวิจัยอย่างมากมาย (Warit, 2009) รวมถึงสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อวัณโรคด้วย เช่น ในปี พ.ศ. 2545 สารสกัดจากชาซึ่งเป็นพืชในวงศ์ Zingiberaceae พันธุ์ *Alpinia galanga* มีชื่อทางเคมีว่า 1'-S1'-acetoxychavicol acetate, ACA, galangal acetate, S-23 ซึ่งอยู่ในโครงสร้างแบบ S ผลการวิจัยระบุว่าสารนี้ให้ผล MIC ต่อ MTB H₃₇R_v อยู่ที่ 0.6-1.6 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ขณะที่แบบสังเคราะห์ racemic-23 จะให้ผลด้วยประสิทธิภาพที่ลดลงโดยให้ค่า MIC ที่ 2.7 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนระดับความเป็นพิษนั้นพบว่า S-23 ผลความเป็นพิษต่อเซลล์ไตของลิงอยู่ที่เพียง 2 ไมโครกรัม

ต่อมิลลิลิตร ขณะที่ผลความเป็นพิษต่อเซลล์ตับของมนุษย์อยู่ที่ 2.0-3.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (Palittapongpim *et al.*, 2002) สารนี้ยังไม่มีรายงานกลไกการยับยั้ง จึงได้รับการศึกษาวิจัยต่อยอดเพื่อหาสารต้นแบบอนุพันธ์ของสารนี้

สำหรับนักเคมีแล้ว การสังเคราะห์สารอนุพันธ์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของโครงสร้างทางเคมีต่อผลการออกฤทธิ์เป็นสิ่งที่สามารถช่วยให้การพัฒนาสารอนุพันธ์ของ S-23 เข้าสู่ระบบการประเมินทางคลินิกต่อไปได้เร็วขึ้น ต่อมาในปี พ.ศ. 2548 สวทช. ได้รายงานผลการค้นพบสารใหม่ที่ได้จากรา *Hirsutella nivea* และ *Trichoderma* sp. (Isaka *et al.*, 2006) ได้แก่ สาร hirsutellones A, B และ C ซึ่งสารทั้งสามสามารถยับยั้งการเติบโตของเชื้อวัณโรค ด้วยค่า MIC ต่อ MTB H₃₇R_v อยู่ที่ 0.78 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และที่สำคัญไม่มีรายงานความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของมนุษย์ โดยเฉพาะ hirsutellones A, 24 ซึ่งขณะนี้กำลังอยู่ในระหว่างการดำเนินการพัฒนาและทดสอบอย่างต่อเนื่อง (รูปที่ 6)



รูปที่ 6 โครงสร้างสาร hirsutellones A, 24 B, 25 และ 5-chloroquinoline-8-ol, 26

สารโคลซึอิน (cloxyquin, 5-chloroquinoline-8-ol, 26) เป็นสารที่สังเคราะห์ขึ้นและแสดงผลการยับยั้งทั้งแบบที่เรียและรา (Hongma-

nee *et al.*, 2007) แต่ยังไม่ปรากฏว่ามีรายงานผลต่อเชื้อวัณโรค ทาง สวทช. ได้นำมาทดสอบ ปรากฏว่าให้ผลดีมาก แม้แต่เชื้อที่ดื้อยา ด้วยค่า MIC ต่อ

M.TB $H_{37}R_a$ อยู่ที่ 0.125-0.25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับความเป็นพิษนั้น ยังอยู่ในช่วงการทดลอง จะเห็นได้ว่าการพัฒนาสารตัวใหม่เพื่อให้เข้าสู่ระบบการรักษาอย่างต่อเนื่อง ก็จะเพิ่มโอกาสสำหรับการพัฒนายารักษาวัณโรคได้เร็วขึ้นด้วยประสิทธิภาพที่สูงขึ้น ดังนั้นการพึ่งพาตนเองของประเทศไทยเราต้องวางรากฐานที่ดีต่อการพัฒนาไปสู่สังคม ตั้งแต่การวิจัยระดับพื้นฐานจนถึงการประยุกต์สู่การพัฒนาที่เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่อง

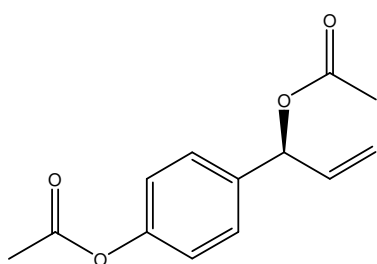
6. สารสกัดจากข่า 1'-S1'-acetoxychavicol acetate, ACA, S-23

พืชวงศ์ Zingiberaceae พันธุ์ *Alpinia galanga* หรือข่าของไทยนั้น เป็นพืชที่ปลูกพบได้ทั่วไปในประเทศทางเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เหง้าข่าถูกใช้เป็นเครื่องเทศหรือแทนชিংเพื่อเพิ่มรสชาติให้อาหาร ตำรับจีนใช้เป็นตัวยารักษาโรคทางท้อง ได้แก่ ท้องอืด ท้องเฟ้อ ในประเทศไทยยังใช้ยับยั้งเชื้อราและแก้คันด้วย ขณะที่ในมาเลเซียใช้รักษาอาการไอ ปวดศีรษะ และแก้ไอเสบ (Matsuda *et al.*, 2005) สารสำคัญในเหง้าข่า คือ S-23, S-dihydrogalangal acetate S-27 (Yang *et al.*, 2009), 1'-S1'-acetoxyeugenol acetate S-28, *trans-p*-hydroxycinnamaldehyde 29, *trans-p*-hydroxycinnamyl acetate 30 *trans-p*-coumaryl diacetate 31, *trans-p*-coumaryl alcohol 32, *p*-hydroxybenzaldehyde 33, 1'-S1'-hydroxychavicol acetate S-34, chavicol β -D-glucopyranoside 35, methyleugenol 36, galanganal 37, galanganol A 38, galanganol B 39, galanganol C 40 (Morikawa *et al.*, 2005), *trans-p*-acetoxycinnamyl alcohol 41, *trans*-3,4-dimethoxycinnamyl alcohol 42, galangin 43, *trans-p*-coumaric acid 44 (Kaur *et al.*, 2010) (รูปที่ 7, 8

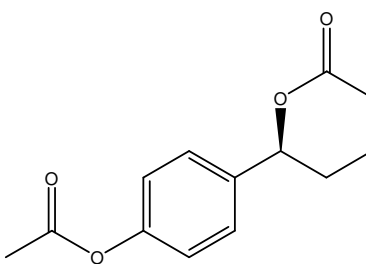
และ 9)

โดยสารที่มีรายงานวิจัยการออกฤทธิ์ทางชีวภาพมากที่สุดคือ ACA, S-23 ระบุถึงผลการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น ความสามารถในการต้านมะเร็ง (Murakami *et al.*, 2007; Xu *et al.*, 2008) ต้านการอักเสบ (Nakamura *et al.*, 1998) ต้านเชื้อรา (Janssen and Scheffer, 1985) ต้านอนุมูลอิสระ (Kim *et al.*, 2004) ต้านเอดส์ (Murakami *et al.*, 2007) ต้านภูมิแพ้ (Yasuhara *et al.*, 2009) การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ (Nakamura *et al.*, 1998) ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ได้มีการศึกษาไว้พอสมควรดังนี้ (1) ยับยั้งการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ซานไทน์ออกซิเดส (xanthine oxidase activity) (2) ลดการเกิดซูเปอร์ออกไซด์ (suppression of superoxide, O_2^-) (Ohnishi *et al.*, 1996) (3) ต้านการเกิดเปอร์ออกไซด์ของไขมัน (antilipid peroxidation) (Tanaka *et al.*, 1997) (4) ยับยั้งการเกิดพอลิเอมีน (inhibition of polyamine synthesis) (5) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ออร์นิไทน์ดีคาร์บอกซิเลส (inhibition of ornithine decarboxylase activity) (Murakami *et al.*, 1996) (6) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GST และ QR (inhibition of both glutathione S-transferase and quinone reductase activity) (Murakami *et al.*, 2000) (7) ลดการเกิดไนตริกออกไซด์ สาเหตุของการอักเสบอย่างรุนแรง (production of nitric oxide) (Ando *et al.*, 2005)

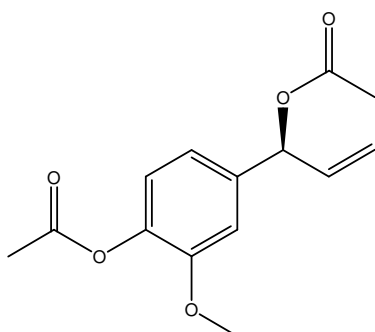
ความสนใจในสารสกัดจากข่านี้ยังรวมไปถึงการประยุกต์ในการผลิตอาหารเครื่องดื่มและผลิตภัณฑ์ดูแลผิว แต่ด้วยความที่ไม่เสถียรของ ACA, S-23 ทำให้มีรายงานการศึกษาโครงสร้างที่เสถียรมากกว่าและมีคุณสมบัติดีพอที่จะใช้ในอาหารและเครื่องดื่ม (Yang *et al.*, 2009) ซึ่งพบว่า S-dihydrogalangal acetate 45 ให้ผลของกลิ่นและรสเทียบเท่ากับ S-23 ขณะที่ R-45 แสดงความไม่มีกลิ่น



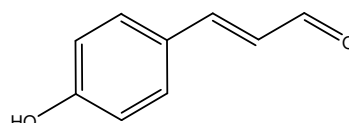
1'-S1'-Acetoxychavicol acetate, ACA, S-23



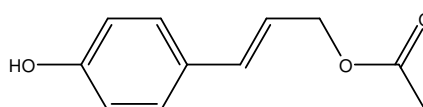
1'-S1'-Dihydrogalangal acetate S-27



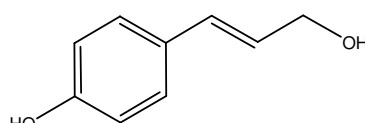
1'-S1'-Acetoxyeugenol acetate S-28



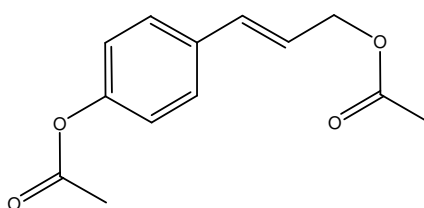
trans-p-hydroxycinnamaldehyde 29



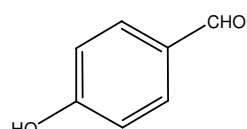
trans-p-hydroxycinnamyl acetate 30



trans-p-coumaryl alcohol 32



trans-p-coumaryl diacetate 31



p-hydroxybenzaldehyde 33

รูปที่ 7 โครงสร้างสารโมเลกุลเล็กจากสารสำคัญในเหง้าข่า

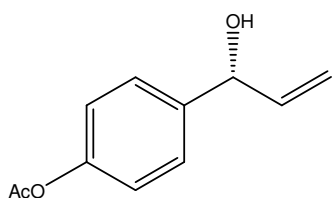
ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าหมู่ไวนิลไม่มีผลต่อกลิ่นและลักษณะเฉพาะ แต่การจัดเรียงตัวที่ตำแหน่ง 1' จำเป็นอย่างยิ่งต่อลักษณะเฉพาะนี้ ซึ่งสาร S-26 นี้มีความเสถียรมากกว่า S-23 ล่าสุดในปี พ.ศ. 2554 (Weerakkody *et al.*, 2011) ได้รายงานการใช้สารสกัดจากข่าร่วมกับสารสกัดจากโรสแมรี่และเปลือกต้นยูคาลิปตัส พบว่าแสดงผลต่อการออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์และมีศักยภาพในการใช้เป็นสารสกัดธรรมชาติเพื่อถนอมอาหารได้ ด้วยสัดส่วนของ ACA, S-23 ที่มีอยู่ถึง 63.4 % ในตำรับนี้

7. สรุป

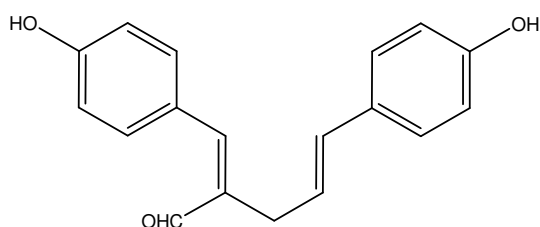
ปัจจุบันประมาณได้ว่ามียาปฏิชีวนะกว่า 30 ชนิด ที่อยู่ในช่วงการประเมินในระยะต่าง ๆ ก่อนเข้าสู่การทดสอบทางคลินิก (preclinical development) อย่างไรก็ตามความจริงทางวิชาการที่ยังต้องยอมรับคือเชื้อวัณโรคเป็นเชื้อที่ศึกษาได้ยากมาก คงจะดีหากมีการลงทุนการทดสอบการออกฤทธิ์ต่อเชื้อวัณโรคของสารสกัดธรรมชาติและสารสังเคราะห์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็กทั้งหมดที่มีในปัจจุบัน เพื่อหายาที่มีศักยภาพป้อนเข้าสู่ระบบการรักษาวัณโรคให้

มากพอต่อขนานหรือตำรับยารักษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน ซึ่งมีอยู่อย่างจำกัดมาก อีกทั้งประเทศไทยควรมีการตระหนักถึงความเป็นไปได้ของการระบาดของโรคนี้ เรายังไม่มีความสามารถในการรับมือหากมีการระบาดขึ้นจริง ตามหลักการของการรักษาแบบโฮมีโอพาธีที่กล่าวไว้ว่าโรคเกิดจากเชื้อโรค แต่

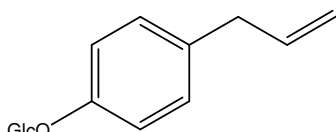
หากผู้ที่สัมผัสเชื้อโรคไม่มีความไวรับเชื้อโรค เขาก็ไม่เป็นโรค ยาจึงเป็นเพียงตัวกระตุ้นให้ร่างกายสามารถสู้กับโรคตามขั้นตอนและกระบวนการธรรมชาติ ซึ่งทำยาสกัดผลจากช่วงระยะของการรักษาซึ่งได้รับการกระตุ้นนี้ก็คือร่างกายมีความแข็งแรงมากขึ้น หรือมีความไวต่อโรคลดลงนั่นเอง



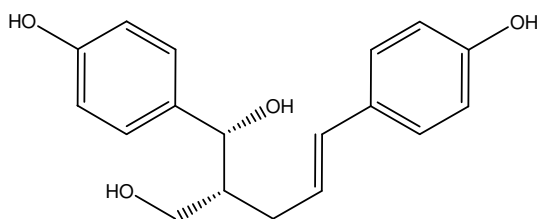
1'-S1'-hydroxychavicol acetate **S-34**



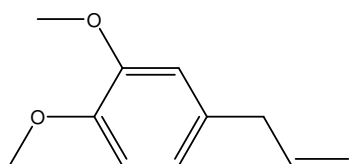
galanganal **37**



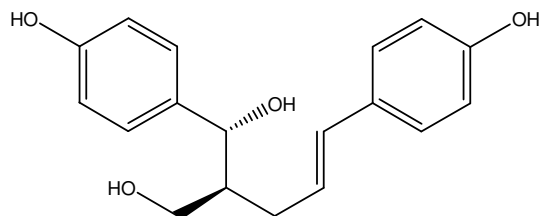
Glc : B-D-glucopyranoside
chavicol B-D-glucopyranoside **35**



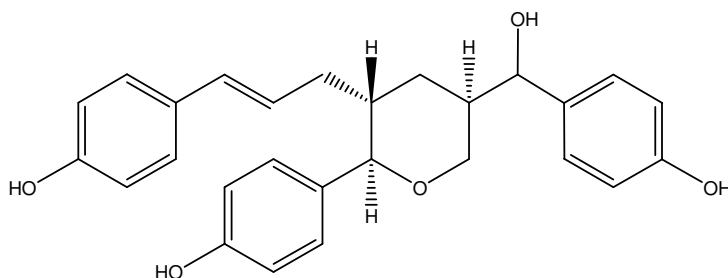
galanganol A **38**



methyleugenol **36**

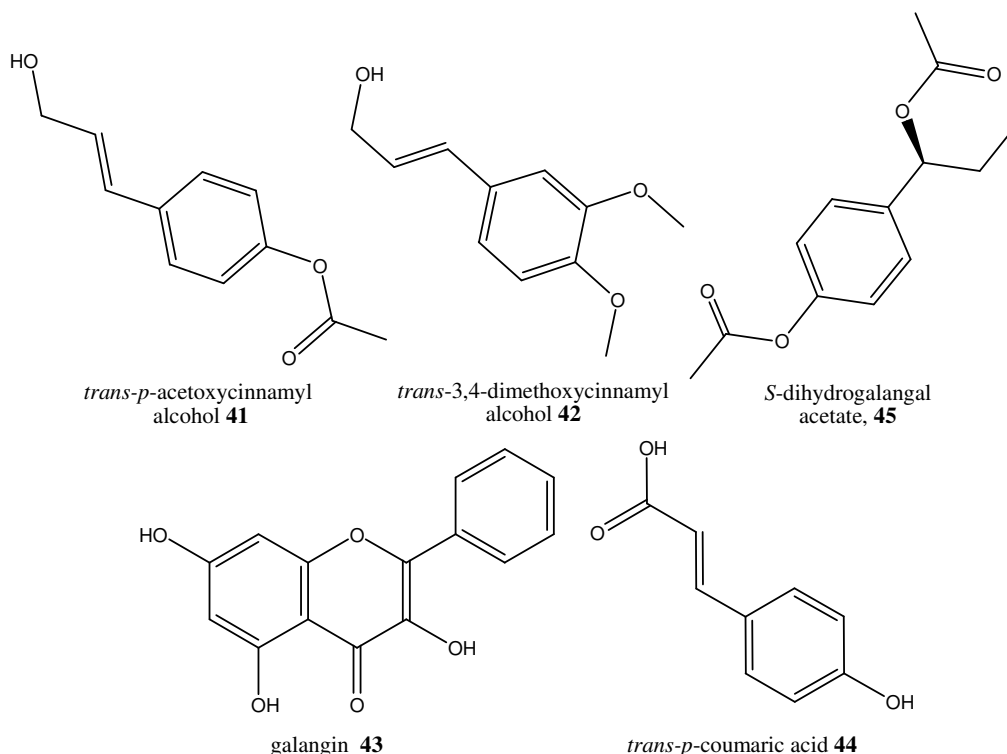


galanganol B **39**



galanganol C **40**

รูปที่ 8 โครงสร้างของสารกลุ่ม neolignans (Yang *et al.*, 2009)



รูปที่ 9 โครงสร้างโมเลกุล phenylpropanoids และอนุพันธ์จากสารสำคัญในเหง้าข่า (Singh *et al.*, 2010)

ประเทศไทยเองในปี พ.ศ. 2545 กลุ่มนักวิจัยจาก สวทช. (Palittapongarnpim *et al.*, 2002) พบว่าสารที่สำคัญในเหง้าข่า คือ 1'-(S)-1'-acetoxychavicol acetate (S-ACA) แสดงการออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* แต่เมื่อได้นำไปทดสอบกับหนูถีบจักร พบว่าทำให้เกิดอาการท้องอืด ดังนั้นงานวิจัยที่ต่อเนื่องจึงขยายผลการวิจัยดังกล่าว โดยสนใจที่จะปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ ACA เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ *M. tuberculosis* ที่ดีขึ้นและมีความเป็นพิษลดลง จิรดา และคณะ (Kedpokasiri *et al.*, 2010) ได้สนใจการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของ 1-acetoxychavicol acetate (ACA) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างอนุพันธ์ของ ACA และประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อวัณโรค เพื่อเสริมศักยภาพการพัฒนา

รักษาวัณโรคใช้เองในประเทศ เพิ่มโอกาสการพึ่งพาตนเองในประเทศได้มากขึ้น

8. กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์และสำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติที่สนับสนุนทุนในการวิจัย

9. เอกสารอ้างอิง

Ando, S., Matsuda, H., Morikawa, T. and Yoshikawa, M., 2005, 1'S-1'-Acetoxychavicol acetate as a new type inhibitor of interferon- β production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13: 3289-3294.

- Andries, K., Verhasselt, P., Guillemont, J., Göhlmann, H.W.H., Neefs, J.M., Winkler, H., Gestel, J.V., Timmerman, P., Zhu, M., Lee, E., Williams, P., Chaffoy, D., Huitric, E., Hoffner, S., Cambau, E., Truffot-Pernot, C., Lounis, N. and Jarlier, V.A., 2005, A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*, Science 307: 223-227.
- Arora, S.K., Sinha, N., Jain, S., Upadhyaya, R.S., Jana, G., Ajay, S. and Sinha, R.K., 2004, Preparation of pyrrole derivatives as antimycobacterial compounds, WO200402 6828.
- Demain, A.L., 1998, Microbial natural products: Alive and well in 1998, Nat. Biotechnol. 16: 3-4.
- Dessau, F.I., Yeager, R.L., Burger, F.J. and Williams, J.H., 1952, Pyrazinamide (aldinamide) in experimental tuberculosis of the guinea pig, Am. Rev. Tuberc. 65: 519-522.
- Domagk, G., 1952, Modern methods of chemotherapy of tuberculosis, An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.) 69: 504-513.
- Epstein, I.G., Nair, K.G. and Boyd, L.J., 1955, Cycloserine, a new antibiotic, in the treatment of human pulmonary tuberculosis: A preliminary report, Antibiot. Med. Clin. Ther. 1: 80-93.
- Floss, H.G. and Yu, T.W., 2005, Rifamycin - mode of action, resistance and biosynthesis, Chem. Rev. 105: 621-632.
- Gutierrez-Lugo, M.T. and Bewley, C.A., 2008, Natural products, small molecules, and genetics in tuberculosis drug development, J. Med. Chem. 51: 2606-2612.
- Hongmanee, P., Ruksaree, K., Buabut, B., Somsri, B. and Palittapongarnpim, P., 2007, *In vitro* activities of cloxyquin (5-chloroquinolin-8-ol) against *Mycobacterium tuberculosis*, Antimicrob. Agents Chemother. 51: 1102-1106.
- Isaka, M., Hywel-Jones, N.I., Somrithipol, S., Kirikara, K. and Palittapongarnpim, P., 2006, Novel antituberculous compounds, Hirsutellones A, B, and C, United States Patent application publication.
- Janssen, A.M. and Scheffer, J.J.C., 1985, Acetoxyhydroxychavicol acetate, an antifungal component of *Alpinia galangal*, Planta Med., 6: 507-511.
- Kaur, A., Singh, R., Dey, C.S., Sharma, S.S., Bhutan K.K. and Singh, I.P., 2010, Antileishmanial phenylpropanoids from *Alpinia galangal* (Linn.) Willd., Indian J. Exp. Biol. 48: 314-317.
- Kedpokasiri, S., Nuampipat, T., Bunthitsakda W. and Singkhonrat, J., 2010, The study of structure-Activity relationship of 1'-acetoxychavicol acetate analogs and tendency against *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), pp. 130-134, In Proceeding of the 1st Current Drug Development International Conference (CDD 2010), Phuket.
- Kim, H.W., Murakami, A., William M.V. and Ohigashi, H., 2004, Suppressive effects of selective antioxidants on the activated leukocytes-induced mutagenesis in co-culture assays systems, Biosci. Biotechnol.

- Biochem. 68: 238-242.
- Koga, T., Fukuoka, T., Doi, N., Harasaki, T., Inoue, H., Hotoda, H., Kakuta, M., Muramatsu, Y., Yamamura, N., Hoshi, M. and Hirota, T., 2004, Activity of capuramycin analogues against *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* in vitro and in vivo, J. Antimicrob. Chemother. 54: 755-760.
- Lehmann, J., 1949, The treatment of tuberculosis in Sweden with para-aminosalicylic acid: A review, Dis. Chest 16: 684-703.
- Matsuda, H., Ando, S., Morikawa, T., Kataoka, S. and Yoshikawa, M., 2005, Structure-activity relationships of 1'S-1'-acetoxychavicol acetate for inhibitory effect on NO production in lipopolysaccharide-activated mouse peritoneal macrophages, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15: 1949-1953.
- Morikawa, T., Ando, S., Matsuda, H., Kataoka, S., Muraoka O. and Yoshikawa, M., 2005, Inhibitors of nitric oxide product ion from the rhizomes of *Alpinia galanga*: Structures of New 8-9' linked neolignans and sesqueneolignan, Chem. Pharm. Bull., 53: 625-630.
- Murakami, A., Ohura, S., Nakamura, Y., Koshimizu K. and Ohigashi, H., 1996, 1'-Acetoxychavicol acetate, a superoxide anion generation inhibitor, potently inhibits tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in ICR mouse skin, Oncology 53: 386-391.
- Murakami, A., Song, M., Katsumata, S., Uehara, M., Suzuki, K. and Ohigashi, H., 2007, *Citrus nobilitin* suppresses bone loss in ovariectomized ddY mice and collagen-induced arthritis in DBA/1J mice: Possible involvement of receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL)-induced osteoclastogenesis regulation, BioFactors 30: 179-192.
- Murakami, A., Toyota, K., Ohura, S., Koshimizu, K. and Ohigashi, H., 2000, Structure-activity relationships of (1'S)-1'-acetoxychavicol acetate, a major constituent of a southeast Asian condiment plant *Languas galangal*, on the inhibition of tumor-promoter-induced Epstein-Barr virus activation, J. Agric. Food Chem. 48: 1518-1523.
- Nakamura, Y., Murakami, A., Ohto, Y., Torikai, K., Tanaka, T. and Ohigashi, H., 1998, Suppression of tumor promoter-induced oxidative stress and inflammatory responses in mouse skin by a superoxide generation inhibitor 1'-acetoxychavicol acetate, Cancer Res. 58: 4832-4839.
- Ohnishi, M., Tanaka, T., Makita, H., Kawamori, T., Mori, H., Satoh, K., Hara, A., Murakami, A., Ohigashi, H. and Koshimizu, K., 1996, Chemopreventive effect of a xanthine oxidase inhibitor, 1'-acetoxychavicol acetate, on rat oral carcinogenesis, Jpn. J. Cancer Res. 87: 349-356.
- Palittapongarnpim, P., Kirdmanee, C., Kittakoop, P. and Ruksaree, K., 2002, 1'-acetoxychavicol acetate for tuberculosis treatment, United States Patent Application Publication.

- Parrish, N.M., Houston, T., Jones, P.B., Townsend, C. and Dick, J.D., 2001, *In vitro* activity of a novel antimycobacterial compound, n-octanesulfonylacetamide, and its effects on lipid and mycolic acid synthesis, *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1143-1150.
- Pfuetze, K.H., Pyle, M.M., Hinshaw, H.C. and Feldman, W.H., 1955, The first clinical trial of streptomycin in human tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.* 71: 752-754.
- Protopopova, M., Hanrahan, C., Nikonenko, B., Samala, R., Chen, P., Gearhart, J., Einck, L. and Nacy, C.A., 2005, Identification of a new antitubercular drug candidate SQ109 from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines, *J. Antimicrob. Chemother.* 56: 968-974.
- Sood, R., Bhadauriya, R., Rao, M., Gautam, R., Malhotra, S., Barman, T.K., Upadhyay D.J. and Rattan, A., 2006, Antimycobacterial activities of oxazolidinones: A review, *Infect. Disord. Drug Targets* 6: 343-354.
- Stover, C.K., Warren, P., van Deventer, D.R., Sherman, D.R., Arain, T.M., Langhorne, M.H., Anderson, S.W., Towell, J.A., Yuan, Y., McMurray, D.N., Kreiswirth, B.N., Barry C.E. and Baker, W.R., 2000, A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis, *Nature* 405: 962-966.
- Tanaka, T., Kawabata, K., Kakumoto, M., Makita, H., Matsunaga, K., Mori, H., Satoh, K., Hara, A., Murakami, A., Koshimizu, K. and Ohigashi, H., 1997, Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by a xanthine oxidase inhibitor, 1'-acetoxychavicol acetate, *Jpn. J. Cancer Res.* 88: 821-830.
- Thomas, J.P., Baughn, C.O., Wilkinson, R.G. and Shepherd, R.G., 1961, A new synthetic compound with antituberculous activity in mice: (dextro-2, 2'-(ethylenediamino)-di-1-butanol), *Am. Rev. Respir. Dis.* 83: 891-893.
- Vinicius, M. and Nora, S., 2006, Promising Drugs Against Tuberculosis, *Rec. Patents on Anti-Infect. Drug Discov.* 1: 33-44.
- Waksman, S.A., 1969, Successes and failures in the search for antibiotics, *Adv. Appl. Microbiol.* 11: 1-16.
- Warit, S., 2009, A wish list of new antituberculous candidate agents, *Siriraj Med. J.* 61: 34-36.
- Weerakkody, N.S., Caffin, N., Lambert, L.K., Turner, M.S. and Dykes, G.A., 2011, Synergistic antimicrobial activity of galangal (*Alpinia galanga*), rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and lemon iron bark (*Eucalyptus staigerana*) extracts, *J. Sci. Food Agri.* 91: 461-468.
- WHO (World Health Organization), Global TB control report 2010, Available Source: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html, July 11, 2011.
- Woodruff, H.B., Waksman, S.A., 1960, The actinomycins and their importance in the treatment of tumors in animals and man: Historical background, *Ann. N. Y. Acad.*

- Sci. 89: 287-298.
- Xu, S., Kojima-Yuasa, A., Azuma, H., Huang, X., Norikura, T., Kennedy, D.O., Matsui-Yuasa, I., 2008, (1'S)-Acetoxychavicol acetate and its enantiomer inhibit tumor cells proliferation via different mechanisms, Chem. Biol. Interact. 172: 216-223.
- Yang, X., Rohr, M. and Jordan, J., 2009, Identification of dihydrogalangal acetate in galangal (*Alpinia galangal* (L.) Swartz) extracts, J. Agric. Food Chem. 57: 3286-3290.
- Yasuhara, T., Manse, Y., Morimoto, T., Qilong, W., Matsuda, H., Yoshikawa, M. and Muraoka, O., 2009, Acetoxymethylchavicol as highly active and stable analogues of 1'S-1'-acetoxychavicol, a potent antiallergic principle from *Alpinia galangal*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 19: 2944-2946.
- Zhang, Y., Post-Martens, K. and Denkin, S., 2006, New drug candidates and therapeutic targets for tuberculosis therapy, Drug. Discov. Today 11: 21-27.