

บทที่ 10
ยาระงับปวดชนิดเสพติด
NARCOTIC ANALGESICS

จุดประสงค์ : เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาคควรจะสามารถ

1. อธิบายความหมายของ การเจ็บปวด Narcotic agonist, Narcotic antagonist, การดื้อยา การติดยา และกลไกการออกฤทธิ์ได้
2. จำแนกประเภทตามลักษณะโครงสร้างทางเคมี และเปรียบเทียบได้
3. อธิบายความสำคัญของลักษณะโครงสร้างทางเคมี ความสำคัญที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ และยกตัวอย่างได้
4. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารสังเคราะห์ สารกึ่งสังเคราะห์บางชนิดที่เป็นยากลุ่มนี้ได้
5. อธิบายผลทางเภสัชวิทยาของยาระงับปวดชนิดเสพติด และการใช้ยาแผนปัจจุบันในการรักษาผู้ติดยาประเภทนี้ได้

CM 473

407

CM 473

407

บทนำ	
10.1 แอลคาลอยด์จากฝิ่น (Opium Alkaloids).....	410
10.2 ผลทางเภสัชวิทยาของยาระงับปวดชนิดเสพติด.....	411
10.2.1 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง.....	411
10.2.2 ผลต่อระบบอื่นๆ.....	412
10.2.3 การติดยาและการเสพติด.....	412
10.3 ตัวจับยาเฉพาะ และลักษณะการออกฤทธิ์.....	412
10.3.1 ตัวจับยาประเภทฝิ่น (Opioid Receptor).....	413
10.3.2 การยับยั้งการหลั่งสารส่งกระแสประสาทของยาระงับปวดกลุ่มฝิ่น.....	414
10.3.3 สารในร่างกายที่มีฤทธิ์คล้ายมอร์ฟีน (Endogenous Opiate Ligands).....	414
10.3.4 การจำแนกประเภทตามผลที่ได้จากการรวมตัวกับตัวจับยาเฉพาะ.....	415
10.4 ลักษณะทางเคมีของมอร์ฟีน.....	416
10.5 การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างส่วนนอกของมอร์ฟีน.....	417
10.5.1 หมู่ -OH ที่ตำแหน่ง 3, ตำแหน่ง 6 และ O ที่วง E.....	418
10.5.2 การเปลี่ยนแปลงที่พันธะคู่ตำแหน่ง 7-8.....	420
10.5.3 การเปลี่ยนแปลงที่หมู่แทนที่ที่ไนโตรเจน.....	421
10.5.4 การเพิ่มหมู่แทนที่และเพิ่มวงแหวนขึ้นในโครงสร้าง.....	423
10.6 การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างส่วนวงแหวน.....	424
10.6.1 Morphinans.....	424
10.6.2 Benzomorphans.....	425
10.6.3 4-Phenylpiperidines.....	427
10.6.4 4-Anilidopiperidines.....	429
10.6.6 Arylcyclohexanolamines; Tramadol.....	431
10.6.7 Methadone และสารที่มีโครงสร้างแบบไซเปิด.....	431
10.7 ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง และตัวจับยาเฉพาะ.....	434
10.8 การเตรียมสารกึ่งสังเคราะห์ และสารสังเคราะห์บางชนิด.....	436
10.8.1 อนุพันธ์ของมอร์ฟีน.....	436
10.8.2 อนุพันธ์ของ Morphinan.....	439
10.8.3 อนุพันธ์ของ Benzomorphan.....	440
10.8.4 อนุพันธ์ของ 4-Arylpiperidines.....	441
10.8.5 Methadone และสารที่มีโครงสร้างแบบไซเปิด.....	443
สรุป.....	446
แบบฝึกหัด.....	447

บทนำ

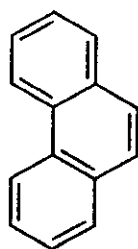
Analgesics เป็นยาที่มีผลการออกฤทธิ์หลักคือขจัดความเจ็บปวดหรือทำให้ความปวดลดลง โดยไม่ทำให้ร่างกายหมดความรู้สึก หรือเปลี่ยนแปลงรูปแบบของการรับรู้ความปวด โดยทั่วไปยาระงับปวดแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ ยาระงับปวดชนิดเสพติด (narcotic analgesics) และยาระงับปวดชนิดไม่เสพติด (non-narcotic analgesics) ซึ่งแบ่งไปตามลักษณะการออกฤทธิ์ระงับปวด และเป็นการแบ่งตามแง่กฎหมายด้วย

ความปวด (Pain) เป็นสัญญาณกระตุ้นเตือนที่บ่งถึงอาการบาดเจ็บหรือผิดปกติบางอย่าง ซึ่งเกิดเมื่อตัวรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain receptor) ซึ่งพบทั่วไปที่ผิวหนัง กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ระบบอวัยวะสำคัญต่างๆ ถูกกระตุ้นด้วยสิ่งเร้าทางกายภาพหรือเคมี เช่น ความร้อน แรงแกระแทก และสารที่ร่างกายหลั่งออกมาเมื่อเกิดอาการอักเสบ จากนั้นจะมีการส่งสัญญาณเข้าสู่สมอง

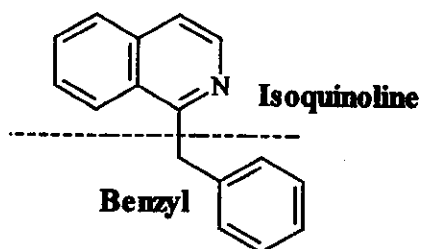
ยาระงับปวดชนิดเสพติดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการระงับความปวดที่รุนแรง ออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาเฉพาะในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้การรับรู้ความเจ็บปวดลดลงโดยไม่ทำให้หมดความรู้สึกตัว ยากลุ่มนี้เป็นยาอันตรายทำให้เกิดการติดยา เสพติดและเกิดอาการถอนยา เป็นสารต้องห้ามตาม พ.ร.บ. ป้องกันและปราบปรามยาเสพติด จัดเป็นยาเสพติดให้โทษ ประเภทที่ 1, 2 และ 3 (แล้วแต่ชนิดของยา)

10.1 แอลคาลอยด์จากฝิ่น (Opium Alkaloids)

ยางของฝิ่นนับจากต้นฝิ่น (*Papaver somniferum*) ประกอบด้วยแอลคาลอยด์กว่า 30 ชนิด แอลคาลอยด์หลัก ได้แก่ มอร์ฟีน, noscapine, thebaine, papaverine และโคเดอีน ซึ่งเรียงลำดับตามปริมาณที่พบในยางฝิ่น สารเหล่านี้มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาทุกชนิด ในบรรดาแอลคาลอยด์ที่ได้จากฝิ่นมีเพียงโคเดอีนและมอร์ฟีนที่ยังใช้อย่างกว้างขวางในปัจจุบัน โดยทั่วไปแอลคาลอยด์จากฝิ่นมีโครงสร้างพื้นฐาน 2 แบบ คือ แบบ phenanthrene และ benzyloisoquinoline ซึ่งมีผลทางเภสัชวิทยาต่างกัน กล่าวคือการออกฤทธิ์หลักของโครงสร้างแบบ phenanthrene อยู่ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนกลุ่ม benzyloisoquinoline จะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางน้อย แต่มีผลระงับอาการระดูหรือเกร็งที่กล้ามเนื้อเรียบมากกว่า

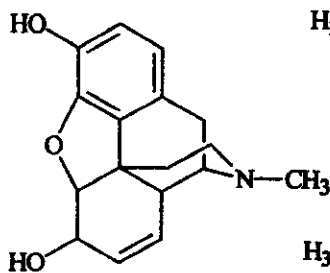


Phenanthrene

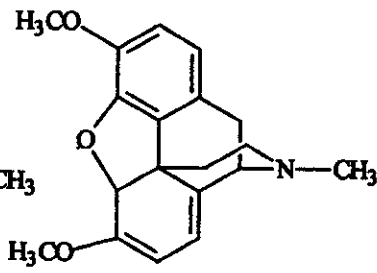


Isoquinoline

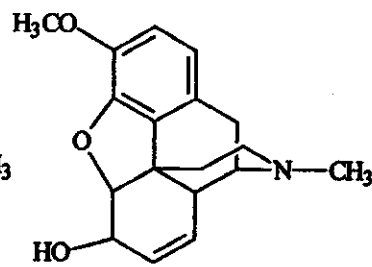
Benzyl



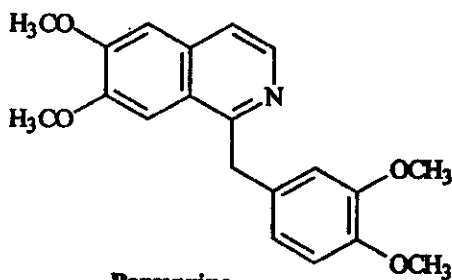
Morphine



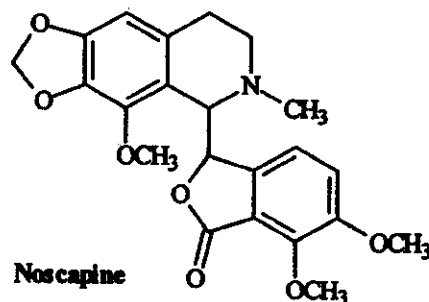
Thebaine



Codeine



Papaverine



Noscapine

ในบรรดาสารเหล่านี้ thebaine เป็นสารกระตุ้น และไม่ระงับปวด ใช้เป็นสารสำคัญ ในการเตรียมสารกึ่งสังเคราะห์หลายชนิด noscapine แก้อาไอ้ papaverine ทำให้กล้ามเนื้อ เรียบคลายตัว codeine แก้อาไอ้ ระงับปวดได้แต่น้อยกว่ามอร์ฟีน

10.2 ผลทางเภสัชวิทยาของยาระงับปวดชนิดเสพติด

Opioids หมายถึงสารที่มีผลการตอบสนองคล้ายกับมอร์ฟีน อาจเป็นแอลคาลอยด์ จากฝิ่น สารกึ่งสังเคราะห์ และสารสังเคราะห์ รวมทั้งสารอื่นที่มีผลตอบสนองแบบฝิ่นซึ่งเกิด จากการรวมตัวอย่างเฉพาะเจาะจงของสารเหล่านี้กับตัวจับยาชนิดฝิ่น หรือ opioid receptor

มอร์ฟีน เป็นยาระงับปวดที่ใช้มานาน มีประสิทธิภาพสูง เป็นสารต้นแบบของ บรรดา ยาระงับปวดชนิดเสพติด ออกฤทธิ์โดยการรวมกับตัวจับยาเฉพาะที่กระจายอยู่ใน ระบบประสาทส่วนกลาง ละลายในไขมันได้ดี แต่น้อยกว่าสารกลุ่มฝิ่นอื่นๆ เช่น เฮโรอีน ถูก เปลี่ยนสภาพที่หมู่ OH ตำแหน่ง 3 และ 6 โดยปฏิกิริยากอนจูเกชัน และถูกขับถ่ายทาง ปัสสาวะในรูปกลูโคโรไนด์เป็นส่วนใหญ่ ผลทางเภสัชวิทยาของมอร์ฟีนมีทั้งในระบบ ประสาทส่วนกลางและนอกระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งยาประเภทเดียวกันมีสมบัติทาง เภสัชวิทยาคล้ายกันหลายประการ ดังนี้

10.2.1 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

การออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางได้แก่ การระงับปวด ทำให้วังง จิตใจสับสน อารมณ์แปรปรวน อุณหภูมิร่างกายลดลง รู้สึกเคลิบเคลิ้ม เป็นสุข กดการหายใจ แก้อาไอ้ และ ม่านตาหดตัว สำหรับการคลื่นไส้อาเจียนเกิดจากการกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณเฉพาะ เป็นต้น

การระงับปวด อาจเกิดเนื่องจากการรับรู้ความเจ็บปวดลดลง หรือเป็นเพราะยายับยั้ง สัมผัสประสาทชนิดกระตุ้น หรือเพิ่มการกระตุ้นสัมผัสประสาทชนิดยับยั้งในระบบทางเดิน ประสาทที่ทำหน้าที่รับรู้ความรู้สึกเจ็บ นอกจากนี้การทำงานของศูนย์ควบคุมการหายใจถูก กด ระบบการหายใจล้มเหลวเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ยากลุ่มนี้เกินขนาดในผู้ติดสารประเภทนี้ ซึ่งมี ผลทั้งกับอัตราและปริมาณการหายใจ โดยลดการตอบสนองของเซลล์ประสาทในก้านสมองที่ มีต่อ CO₂ ลักษณะ 3 อย่างที่เห็นได้ในผู้ติดสารกลุ่มนี้ คือ ม่านตาหดตัว ไม่รู้สึกตัว และการ หายใจถูกกด

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ ได้แก่ ม่านตาหดตัว และการแก้อิโ สำหรับการใช้ไอนั้นยาระงับปวดชนิดเสพติดทุกชนิด ระวังการใช้ได้ที่ปริมาณยาต่ำกว่าที่ใช้ในการระงับปวด (ยกเว้น meperidine) สำหรับการคลื่นไส้ อาเจียนเป็นผลที่เนื่องมาจากการกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณเฉพาะในสมอง

10.2.2 ผลต่อระบบอื่นๆ

ผลต่อระบบทางเดินอาหารและกล้ามเนื้ออื่นๆ สารกลุ่มนี้ลดการหลั่งน้ำย่อย ลดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร ทำให้ระยะเวลาที่อาหารเคลื่อนตัวจากกระเพาะไปยังลำไส้เล็กนานขึ้น ทำให้ท้องผูก ลดการบีบตัวของมดลูก หลอดลมหดตัว มีผลต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดเล็กน้อย

10.2.3 การติดยาและการเสพติด

การติดยาและการติดยาเป็นลักษณะที่เกิดขึ้นได้เมื่อใช้สารกลุ่มนี้ ภาวะของการติดยาเกิดเมื่อได้รับในปริมาณปกติเท่าเดิม แต่ผลการออกฤทธิ์ลด ผลการรักษาต่ำลง เพื่อให้ได้ผลการออกฤทธิ์เท่าเดิมต้องเพิ่มปริมาณยาที่ใช้ให้สูงขึ้น

การใช้สารเคมีใดๆเป็นประจำเป็นนิสัย โดยไม่ได้มีจุดประสงค์ในทางการแพทย์ จนทำให้สภาวะทางร่างกายหรือจิตใจเปลี่ยนไป ทำให้เกิดการเสพติดทั้งทางร่างกาย (physical dependence) และจิตใจ (psychological dependence) ซึ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ ครอบครัวและสังคม การติดทางจิตใจเป็นการต้องการสนองความรู้สึกอยาก เมื่อใช้แล้วจะรู้สึกดีขึ้น การติดทางร่างกายเป็นภาวะที่ร่างกายเคยชินกับการออกฤทธิ์ของสาร มีภาวะการติดยาเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย และเมื่อขาดไปร่างกายไม่ได้รับก็จะแสดงอาการต่างๆที่ผิดปกติเกิดขึ้น เกิดอาการถอนยา (withdrawal symptom) ความรุนแรงขึ้นอยู่กับความมากน้อยในการติดทางร่างกาย ซึ่งขึ้นกับปริมาณที่ใช้เป็นประจำ สำหรับอาการที่เกิดจากการติดสารกลุ่มฝิ่น ได้แก่ การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติเพิ่มขึ้น ทำให้ม่านตาขยาย น้ำตาไหล เหงื่อแตก ตัวสั่น อาเจียน ปวดท้องท้องเดิน ความดันสูง และมีอาการที่สมองถูกกระตุ้น เช่น หงุดหงิด นอนไม่หลับ นอกจากนี้จะปวดกล้ามเนื้อและปวดตามข้อ เป็นต้น

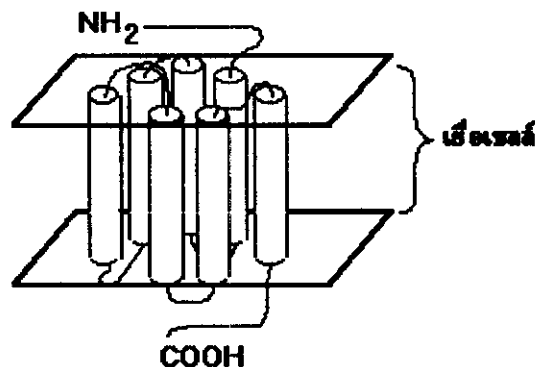
10.3 ตัวจับยาเฉพาะ และลักษณะการออกฤทธิ์

ความเข้าใจในเรื่องกลไกการออกฤทธิ์เป็นสิ่งที่จะช่วยในการออกแบบโมเลกุลยาเพื่อให้ได้ยาที่ดีกว่าเดิมได้เป็นอย่างดี การออกฤทธิ์ของยากกลุ่มนี้เกิดจากการรวมตัวกับตัวจับยา

บริเวณที่ยากลุ่มฝิ่นไปรวมตัวด้วยพบในระบบประสาทส่วนกลาง และเนื้อเยื่อที่ระบบประสาทรอบนอกบางประเภท เช่น ต่อมไร้ท่อ และเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อเรียบบางชนิด ตัวจับยาจะอยู่ที่ผิวเยื่อใกล้บริเวณสัมผัสประสาท เมื่อรวมกับสารเคมีก็อาจจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของโปรตีนบริเวณใกล้ๆ หรือช่องทางของไอออน มีผลกับการไหลของไอออน ซึ่งทำให้เกิดผลทางชีวภาพเกิดขึ้น

10.3.1 ตัวจับยาประเภทฝิ่น (Opioid Receptor)

เชื่อว่าตัวจับยาเฉพาะของยากลุ่มฝิ่นมี 5 ชนิด คือ μ , δ , κ , σ และ ϵ (mu, delta, kappa, sigma และ epsilon) ฤทธิ์ระงับปวดเกิดจากการรวมตัวที่ตัวจับยา 3 ชนิด คือ ชนิดมิว แดปป์า และ เดลตา การศึกษาลักษณะของตัวจับยา ทำให้ทราบว่าตัวจับยา ทั้ง 3 ประเภทประกอบด้วยกลุ่มกรดอะมิโน 7 ชุด ซึ่งจัดตัวอยู่ในแนวขวางเยื่อเซลล์ (7 transmembrane-spanning domains) กรดอะมิโนแต่ละชุดประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 20 ชนิดหรือมากกว่า



รูปที่ 10.1 แผนภาพแสดงตัวจับยาชนิดมิวในคน เป็นกลุ่มกรดอะมิโน 7 ชุด (ทรงกระบอก) อยู่ขวางด้านหน้าของเยื่อเซลล์

ตัวจับยาชนิดฝิ่นและตัวจับยาที่เยื่อเซลล์อื่นๆ จะอยู่ด้วยกันกับ จี-โปรตีน (G-protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีนิวคลีโอไทด์กัวนีน (guanine) รวมอยู่ด้วย จี-โปรตีนประกอบด้วย 3 หน่วยย่อย เมื่อมีการรวมตัวที่ตัวจับยา หน่วยย่อยจะแยกจากกันและทำให้เกิดคอมเพล็กซ์ซึ่งจะมีปฏิกิริยาต่อระบบเยื่อเซลล์ทำให้แสดงผลขึ้นได้ จี-โปรตีนมีหลายชนิด ชนิดที่ตัวจับยาประเภทฝิ่นรวมอยู่ด้วยทำให้การตอบสนองชนิดยับยั้งเกิดขึ้น

ยากลุ่มฝิ่นมีบริเวณออกฤทธิ์ที่เซลล์ประสาท 2 แบบ คือ ที่ปลายประสาทบริเวณ เซลล์ส่งสัญญาณ (presynaptic nerve terminal) และที่เซลล์รับสัญญาณ (postsynaptic cell) การออกฤทธิ์ที่บริเวณแรกเป็นการขัดขวางการหลั่งสารส่งกระแสประสาท และที่ บริเวณหลังเป็นลักษณะของการเกิดสัมผัสประสาทชนิดยับยั้ง

โดยทั่วไปความปวดเกี่ยวข้องกับเซลล์ประสาทนำความรู้สึกถูกกระตุ้นโดยสิ่งเร้าที่ รุนแรงต่างๆ เช่น ความร้อน หรือสารเคมีที่หลั่งออกมาเมื่อเนื้อเยื่อถูกทำลาย หรือเกิด อักเสบ เซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับความปวดจะหลั่งสารพี (P substance) และกลูตาเมต สำหรับลักษณะการออกฤทธิ์ของมอร์ฟินที่ตัวจับยาชนิดมิว จะยับยั้งการหลั่งสารส่งกระแส ประสาทชนิดต่างๆ เช่น norepinephrine, acetylcholine และสารพี

10.3.2 การยับยั้งการหลั่งสารส่งกระแสประสาทของยาระงับปวดกลุ่มฝิ่น

เมื่อสารกลุ่มนี้รวมตัวกับตัวจับยาเฉพาะที่เยื่อเซลล์ จะเกิด hyperpolarization กล่าว คือ ศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อเซลล์เป็นลบมากขึ้น (เกิดการเปลี่ยนขั้ว หรือ depolarization ยากขึ้น) คาดว่ายาอาจจะมีผลโดยตรงกับช่องผ่านของ Ca^{++} โดยลดการไหลเข้าภายในเซลล์ของ Ca^{++} หรือมีผลโดยอ้อมโดยเพิ่มการไหลออกจากเซลล์ของ K^+ ยาระงับปวดกลุ่มฝิ่นจะให้ผลทั้งสอง แบบ เนื่องจากตัวจับสารประเภทฝิ่นมีผลกับช่องผ่าน Ca^{++} และ K^+ โดยผ่านจี-โปรตีนทั้งคู่

นอกจากนี้สารประเภทฝิ่นยังทำงานผ่านกลไกภายในเซลล์แบบอื่น เช่น มีผลกับ ระบบเอนไซม์ adenylate cyclase ที่เร่งการเปลี่ยน ATP เป็น cAMP ตัวจับสารประเภทฝิ่น ทั้ง 3 ชนิด อยู่ร่วมกับระบบเอนไซม์นี้ ดังนั้นการยับยั้ง adenylate cyclase อาจส่งผลให้การ หลั่งสารส่งกระแสประสาทลดลง

10.3.3 สารในร่างกายที่มีฤทธิ์คล้ายมอร์ฟิน (Endogenous Opiate Ligands)

การพบตัวจับสารเฉพาะของยากลุ่มฝิ่น เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้มีการค้นพบสารใน ร่างกายที่มีฤทธิ์คล้ายมอร์ฟิน ซึ่งเป็นพอลิเพปไทด์สายสั้นๆ กระตุ้นตัวจับสารประเภทฝิ่น ได้ ทำให้รู้สึกเป็นสุข ทนความปวดได้ และมีฤทธิ์แรงกว่ามอร์ฟินมาก จึงมีในร่างกายน้อย มี 3 ประเภท ดังนี้

- **Endorphins** (คำนี้มีที่มาจาก endogenous morphine) มี หลายชนิด ได้แก่ alpha, beta, gamma และ sigma แต่ละชนิดประกอบด้วยกรดอะมิโน 16, 31, 17 และ 27 ตัว ตาม ลำดับ

- **Enkephalins** ประกอบด้วยกรดอะมิโน 5 ตัว ได้แก่ met- และ leu-enkephalin ซึ่งในส่วนของโมเลกุลของ endorphins พบกรดอะมิโนซึ่งเรียงลำดับเหมือน enkephalins ด้วย
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (Met-enkephalin)
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (Leu-enkephalin)
- **Dynorphins** ได้แก่ dynorphin และ α -neoendorphin

สารเพปไทด์เหล่านี้ระงับปวดได้เนื่องจากรวมกับตัวจับยาเฉพาะ เช่น enkephalins และ β -endorphin รวมกับตัวจับยาชนิดมิว และเดลตา, β -endorphin และ dynorphins รวมตัวกับตัวจับยาชนิดแคปไซ เมื่อเปรียบเทียบผลการออกฤทธิ์แล้ว met-enkephalin เป็นสารที่มีผลทางเภสัชวิทยาคล้ายมอร์ฟีน แต่ไม่ถูกนำมาใช้เนื่องจากโมเลกุลมีสภาพขี้สูง และถูกเปลี่ยนแปลงสภาพง่าย สำหรับมอร์ฟีนรวมตัวกับตัวจับยาชนิดมิวดีกว่าชนิดอื่น ส่วน antagonist เช่น naloxone จะต้านฤทธิ์ที่ตัวจับยาทุกชนิด แต่มีความสามารถในการรวมตัวกับชนิดมิวดีที่สุด ตัวจับยาทั้ง 3 ชนิดแสดงผลระงับปวดเมื่อยากลุ่มฝิ่นรวมตัวด้วย

10.3.4 การจำแนกประเภทตามผลที่ได้จากการรวมตัวกับตัวจับยาเฉพาะ (Classification of Narcotic Ligands) แบ่งเป็น 3 ประเภท คือ

1. **Narcotic agonists** เป็นสารที่รวมตัวที่ตัวจับยาประเภทฝิ่นและแสดงผลตอบสนองที่คล้ายผลตอบสนองที่ได้จากมอร์ฟีน ได้แก่ แอลคาลอยด์จากฝิ่น (เช่น มอร์ฟีน, โคเดอีน) สารกึ่งสังเคราะห์ (เช่น oxymorphone, oxycodone) และ สารสังเคราะห์ (เช่น meperidine, levorphanol, methadone, fentanyl)
2. **Partial agonists** (เช่น buprenorphine) หรือ **mixed agonist-antagonist drugs** (เช่น pentazocine) ซึ่งแสดงผลแบบ agonist เมื่อรวมตัวกับตัวจับยาประเภทหนึ่ง และเป็น antagonist เมื่อไปรวมตัวกับตัวจับยาอีกประเภทหนึ่ง
3. **Narcotic antagonists** สารต้านฤทธิ์ยาประเภทฝิ่น จะออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาประเภทฝิ่น และสามารถปิดกั้นการรวมตัวของยาประเภทฝิ่นชนิดอื่นทำให้ไม่สามารถแสดงผลการตอบสนองได้ ทำให้แสดงผลตรงข้ามกับฤทธิ์ของสารประเภทฝิ่นที่เป็นอะโกนิสต์ทั้งหมดที่เกี่ยวกับการหายใจ การทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ความง่วง การเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร ม่านตา การคลื่นไส้อาเจียน และการติดยาทางร่างกาย สารกลุ่มนี้ ได้แก่ naloxone, naltrexone และ nalmeffene ซึ่งเป็น pure antagonist

ประโยชน์ของ opioid antagonists

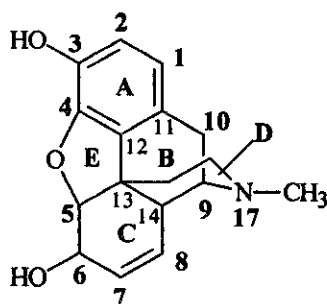
- รักษาพิษที่เกิดจากยาประเภทฝิ่น เป็นการต้านฤทธิ์โดยเฉพาะผลที่เกิดจากยาที่เป็น agonist คือ การหายใจและการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางถูกกด โดยไม่ต้านฤทธิ์ลักษณะนี้ในกรณีที่เกิดจากยาประเภทอื่น เช่น กลุ่มยานอนหลับ
- ตรวจสอบภาวะติดยา เมื่อให้สารที่ต้านฤทธิ์ยาประเภทฝิ่น กับผู้ที่ถูกสงสัยว่าติดยาประเภทฝิ่น ในปริมาณเล็กน้อย การต้านฤทธิ์สารที่เป็น antagonist จะเกิดขึ้น ทำให้ม่านตาขยายและมีอาการถอนยาเกิดขึ้น

10.4 ลักษณะทางเคมีของมอร์ฟีน

ฤทธิ์กดประสาทของสารกลุ่ม phenanthrene เช่น มอร์ฟีน มีประโยชน์เนื่องจากใช้บรรเทาความปวดชนิดรุนแรงได้ดี ทำให้รู้สึกง่วง ลดการตอบสนองต่อสิ่งเร้าภายนอก และทำให้รู้สึกอารมณ์เป็นสุข แต่มีข้อเสียคือทำให้ศูนย์ควบคุมการหายใจถูกกดการทำงาน และที่สำคัญทำให้เกิดการเสพติดได้ เนื่องจากสาเหตุเหล่านี้จึงได้มีการค้นคว้าซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อหาสูตรโครงสร้างใหม่ที่สามารถระงับความปวดชนิดรุนแรงได้ดี โดยไม่ทำให้เสพติดหรือลดลงให้เหลือน้อยที่สุด ซึ่งทำได้โดยอาศัยมอร์ฟีนเป็นโมเลกุลต้นแบบ มีการเปลี่ยนแปลงหรือการเพิ่ม-ลดหมู่แทนที่ รวมทั้งการตัดโมเลกุลบางส่วนในการออกแบบโมเลกุล และเพื่อหาส่วนของสูตรโครงสร้างที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารที่ได้แต่ละชนิดกับมอร์ฟีน จากการศึกษาในลักษณะนี้ทำให้สามารถอนุมานลักษณะของบริเวณของตัวจับยาที่รวมตัวกับสารและแสดงผลออกมาได้อย่างกว้างๆอีกด้วย

โมเลกุลของมอร์ฟีนมีลักษณะทางโครงสร้างที่สำคัญดังนี้

1. มอร์ฟีนประกอบด้วยวงแหวน 5 วง คือ วง A (วงเบนซีน), วง B (cyclohexane), วง C (cyclohexene), วง D (piperidine) และวง E (tetrahydrofuran) ดังนี้



Morphine

2. มีหมู่ OH 2 หมู่ คือ C 3-phenolic OH (pKa 9.9) และ C 6-allylic OH
3. Ether linkage (furan O)
4. พันธะคู่ที่ C7- C8
5. 3° N ที่ตำแหน่ง 17
6. คาร์บอน อสมมาตร (chiral C) 5 แห่ง (C5, C6, C9, C13 และ C14) โดยที่มอร์ฟีนมีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมีสูงในเรื่องการระงับปวด เฉพาะ (-) มอร์ฟีน ที่มีความสามารถในการออกฤทธิ์

มอร์ฟีนมีทั้งส่วนของหมู่ phenolic OH ที่เป็นกรด และ 3° อะมีนที่เป็นเบส เนื่องจากความเป็นเบสในส่วนของอะมีนแรงกว่าความเป็นกรดที่มาจากหมู่ phenolic OH ดังนั้นมอร์ฟีนจึงเป็นสารประกอบที่มีฤทธิ์เป็นเบสทั้งในรูปแบบยาที่เตรียมและในร่างกาย กล่าวคือที่ pH ของร่างกาย มอร์ฟีนอยู่ในรูปประจุบวก (N ให้คู่อิเล็กตรอนแก่โปรตอน) และเกิดเกลือได้ง่ายกับกรดที่เหมาะสม เช่น อยู่ในรูปของเกลือ HCl และเกลือซัลเฟต

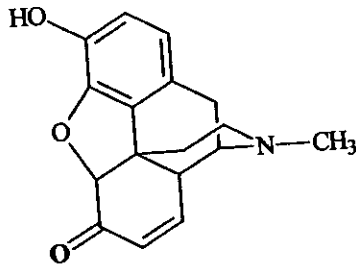
การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างมอร์ฟีนให้สารที่มีผลที่น่าสนใจหลายชนิด เช่น เฮโรอิน ซึ่งได้จากปฏิกิริยา acetylation มอร์ฟีน ในตอนแรกถูกนำมาใช้ระงับปวดแทนฝิ่นและมอร์ฟีนเพื่อแก้ข้อเสียในเรื่องการเสพติด การเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ได้แก่ pholcodine (แก้ไอ), morphinone (ระงับปวด, แรงกว่ามอร์ฟีน), dextromethorphan (ไม่ระงับปวด แต่ใช้แก้ไอ), และ nalorphine, naltrexone ซึ่งอยู่ในกลุ่ม antagonist เป็นต้น

10.5 การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างส่วนนอกของมอร์ฟีน

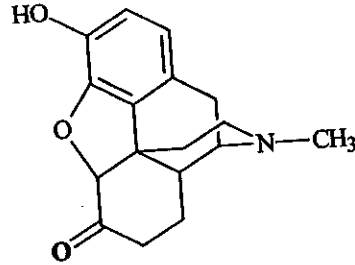
จากสูตรโครงสร้างของมอร์ฟีน มีการเปลี่ยนแปลงได้หลายส่วนโดยที่ไม่เกี่ยวกับลักษณะของวงแหวนพื้นฐานในโครงสร้าง ดังนี้

1. หมู่ OH ที่ C 3 และ C 6
2. Furan -O
3. พันธะคู่ที่ C7- C8
4. เปลี่ยนแปลงการแทนที่ที่ไนโตรเจน
5. การเปลี่ยนทางสเตอริโอเคมีที่บริเวณดังกล่าวและจุดเชื่อมระหว่างวง B และวง C
6. การเพิ่มหมู่ฟังก์ชันอื่นในโครงสร้าง

- ปฏิกิริยาออกซิเดชันที่ alcoholic-OH เป็นคีโตน ผลการออกฤทธิ์ลดลงถ้าพันธะคู่ที่ตำแหน่ง 7-8 ยังมีอยู่ เช่น morphinone แต่ถ้าพันธะคู่ที่ตำแหน่ง 7-8 ถูกรีดิวส์ เช่น hydromorphone ผลการออกฤทธิ์จะสูงขึ้น

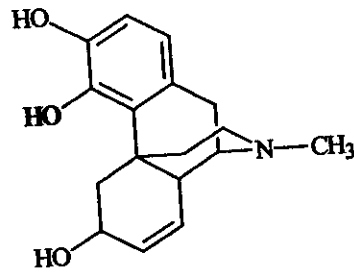


Morphinone
(Relative potency 0.66)



Hydromorphone
(Relative potency 5-6)

- การเปลี่ยนคอนฟิกูเรชันที่ C6 ทำให้ผลการระงับปวดเพิ่มขึ้น เป็นคาร์บอนอสสมมาตรเพียงที่เดียวที่เมื่อเปลี่ยนกลับแล้วทำให้ผลดีขึ้น
- ถ้า ether-O ในวง E เปิดออก และทำให้มีหมู่ -OH อีกแห่ง บนวงอะโรเมติกเป็นแบบ catechol ผลการออกฤทธิ์จะลดลงถึง 90%

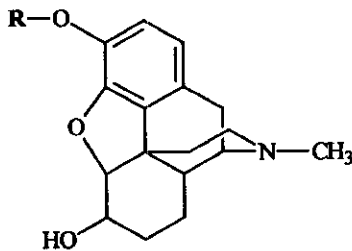


(Relative potency 0.1)

10.5.2 การเปลี่ยนแปลงที่พันธะคู่ตำแหน่ง 7-8

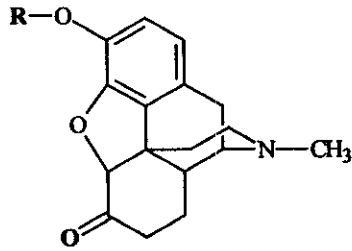
- การรีดิวส์ที่พันธะคู่ที่ตำแหน่งนี้ของมอร์ฟีนหรือสารที่โครงสร้างคล้ายกัน จะได้สารที่มีผลดีขึ้นกว่าเดิม เช่น dihydromorphone และ dihydrocodeine แต่ละชนิดมีผลการออกฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีนและโคเดอีนตามลำดับ

- ทำนองเดียวกับข้อ 10.5.1 เมื่อออกซิไดส์หมู่ -OH ตำแหน่ง 6 ด้วย จะให้ผลดีขึ้นถ้าพันธะคู่ถูกรีดิวส์ด้วย เช่น hydromorphone และ hydrocodone ในกรณีนี้เมื่อ O ถูกหมู่ methylene เข้ามาแทนที่ จะได้ 6-methylenedihydromorphine ซึ่งมีผลการออกฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีนถึง 80 เท่า



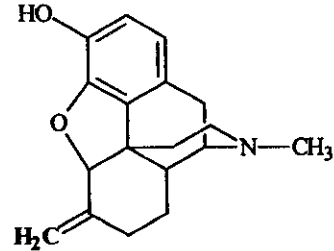
R = H : Dihydromorphine
(Relative potency 1.2)

R = CH₃ : Dihydrocodeine
(Relative potency 0.3; Codeine:1.15)



R = H : Hydromorphone
(Relative potency 5-6)

R = CH₃ : Hydrocodone
(Relative potency 0.7; Codeine: 5)

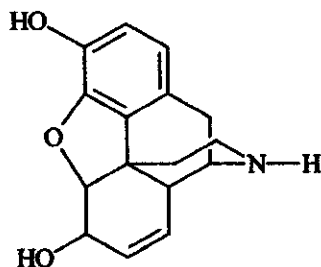


6-Methylene-dihydromorphine
(Relative potency 80)

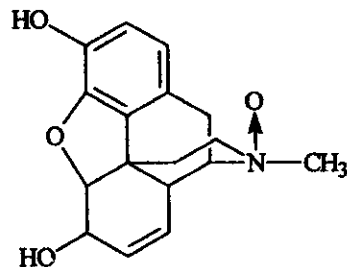
10.5.3 การเปลี่ยนแปลงที่หมู่แทนที่ที่ไนโตรเจน

การเปลี่ยนแปลงที่บริเวณนี้ส่งผลสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของมอร์ฟีน ดังนี้

- หมู่ -CH₃ เป็นหมู่แทนที่ที่ดีที่สุดสำหรับ agonist activity การนำหมู่เมทิลออกไป เช่น normorphine ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลงมาก ขณะเดียวกันการเสพติดลดลงด้วย คาดว่าเป็นเพราะทำให้สภาพขั้วของโมเลกุลลดลง ทำให้ผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อยลง
- การออกซิไดส์อะตอมของไนโตรเจนเป็น N-oxide ทำให้สารไม่มีฤทธิ์

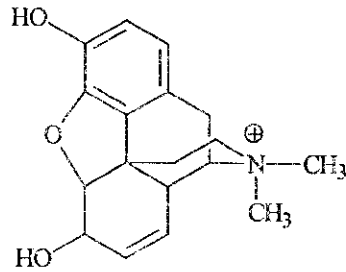


Normorphine
(Relative potency 0.05)

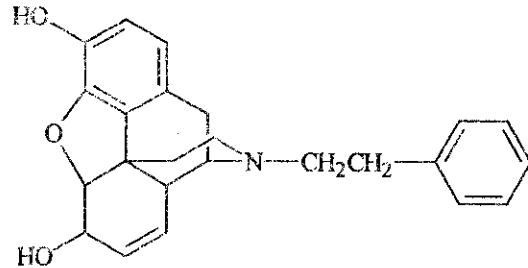


Morphine-N-oxide

- การแทนที่ด้วยหมู่แอลคิลที่ใหญ่ขึ้น สารที่ได้มีผลการออกฤทธิ์ลดลง อย่างไรก็ตามการแทนที่ด้วยหมู่ aralkyl มักทำให้การออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น เช่น หมู่ phenylethyl
- การเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ quaternary ammonium เช่น *N,N*-Dimethylmorphine ทำให้สารไม่มีฤทธิ์ทำให้โดยวิธีฉีด แต่ทำให้โดยตรงสู่มองจะมีความแรงในการออกฤทธิ์เท่ากัน ซึ่งแสดงถึงความสำคัญของความเป็นประจุบวกของมอร์ฟีนที่มีต่อความสามารถในการออกฤทธิ์ และการผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

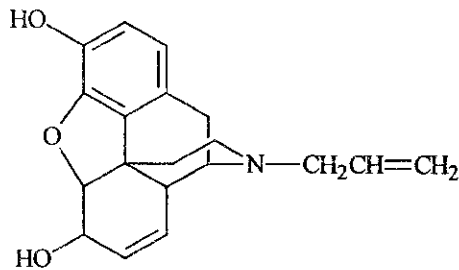


N,N-Dimethylmorphine
(Relative potency 0.01)

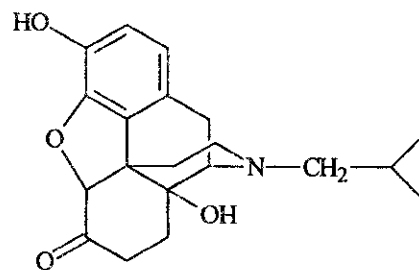


N-(2-Phenethyl) normorphine
(Relative potency 14)

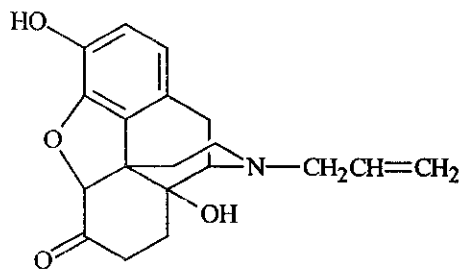
- การแทนที่ CH_3 ที่ N ในมอร์ฟีน ด้วยหมู่ allyl, 2-methylallyl, cyclopropylmethyl และ cyclobutylmethyl ทำให้สารเป็น narcotic antagonist ที่ตัวจับยา ซึ่งการแทนที่ในสารที่มีโครงสร้างคล้ายมอร์ฟีนก็ให้ผลเช่นเดียวกัน



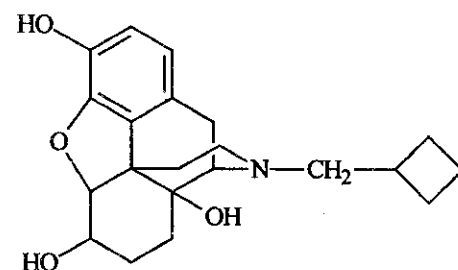
Narlorphine
(Partial agonist)



Naltrexone
(Pure antagonist)



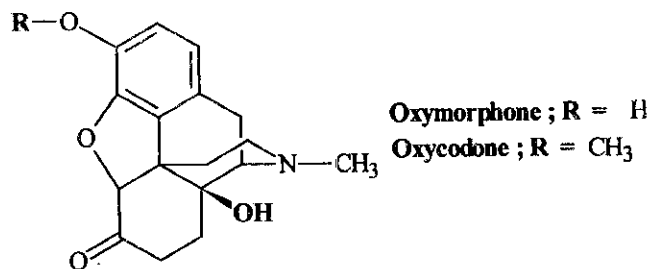
Naloxone
(Pure antagonist)



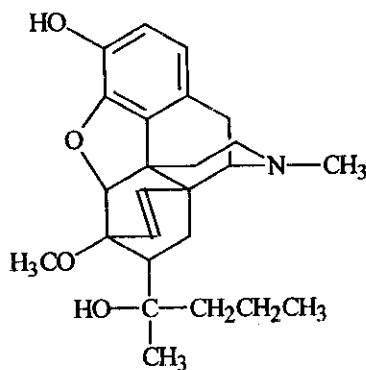
Nalbuphine
(Mixed agonist-antagonist)

10.5.4 การเพิ่มหมู่แทนที่และเพิ่มวงแหวนขึ้นในโครงสร้าง

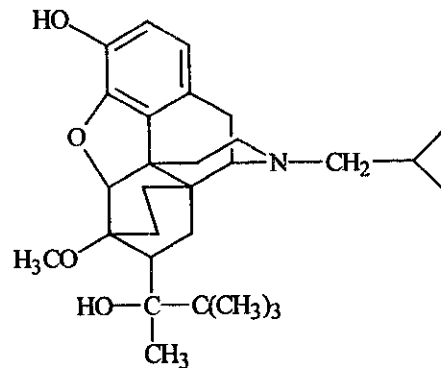
- โดยทั่วไปการเพิ่มหมู่แทนที่จะได้สารที่มีฤทธิ์ระงับปวดลดลง เช่น หมู่ $-NH_2$ ที่ C2, Cl หรือ Br ที่ C1 และการเปิดวง E และทำให้มีหมู่ OH แบบ catechol (หัวข้อ 10.4.1)
- การเพิ่มหมู่ OH ที่ C14 ให้ผลการออกฤทธิ์ดีขึ้นกว่าสารต้นแบบ เช่น oxymorphone การระงับปวดดีกว่ามอร์ฟีนประมาณ 10 เท่า และ oxycodone พอกๆกับมอร์ฟีน (ดีกว่าโคเดอีน)



- ปฏิกิริยา Diels-Alder ที่เกิดกับวง C ใน thebaine ได้สารประกอบที่มีฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีนมาก เช่น etorphine แรงกว่ามอร์ฟีนประมาณ 1000 เท่า ไม่ใช้กับคน ใช้กับสัตว์ขนาดใหญ่ และเมื่อแทนหมู่ CH₃ ที่ N ใน etorphine ด้วยหมู่ cyclopropylmethyl ได้สารที่เป็น narcotic antagonist ที่ตัวจับยาเช่นกัน



Etorphine
(Relative potency 1000)



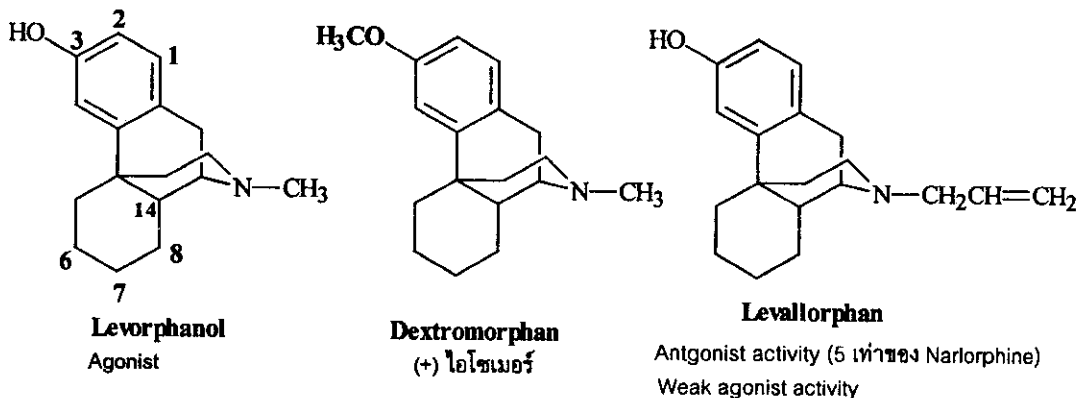
Buprenorphine
(antagonist)

10.6 การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างส่วนวงแหวน

มีการศึกษาอย่างเป็นระบบเพื่อที่แยกผลการรักษา (ระงับปวด แก้ไอ) ออกจากข้อเสีย (การเสพติด การกดการหายใจ และง่วงซึม) ในการเปลี่ยนแปลงลักษณะโครงสร้างทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้น ไม่ได้ทำให้ข้อเสียลดลง โดยทั่วไปแล้วถ้าฤทธิ์ระงับปวดเพิ่มขึ้น ผลข้างเคียงอื่น เช่น การกดการหายใจ รวมทั้งการเสพติดเพิ่มด้วย การเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับมอร์ฟีนและแอลคาลอยด์อื่นจากฝิ่นไม่สามารถให้สารที่มีข้อดีไปกว่านี้ได้ การเปลี่ยนแปลงต่อมาอาศัยวงแหวนทั้ง 5 เป็นหลัก มีการตัดวงหนึ่งวงใดหรือมากกว่านั้นออกไปเพื่อให้ได้โครงสร้างที่จำเป็นต้องมีในการระงับปวด (analgesiophore) สารกลุ่มนี้เป็นสารสังเคราะห์ซึ่งต่างจากสารที่ได้กล่าวมาแล้วซึ่งเป็นสารกึ่งสังเคราะห์ การเปลี่ยนแปลงลักษณะนี้ทำให้ทราบลักษณะของโครงสร้างที่จำเป็นในการระงับปวดด้วย

10.6.1 Morphinans

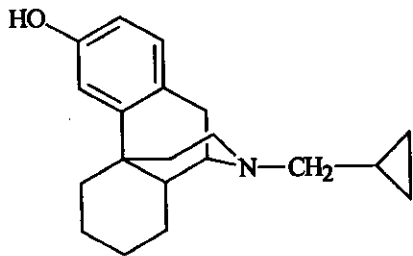
โครงสร้างของ morphinan มาจากมอร์ฟีนโดยนำ ether O หรือวง E ออก R. Grewe และ A. Mondon สังเคราะห์สารกลุ่ม morphinans ในปี ค.ศ. 1946 สารที่ได้คล้ายมอร์ฟีน แต่ไม่มีวง E รวมทั้งหมู่ OH ที่ C6 และพันธะคู่ตำแหน่ง 7-8 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ของ (-) morphinan เป็นไปในทางเดียวกันกับมอร์ฟีน เช่น levorphanol ซึ่งมีผลการออกฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีน 5-8 เท่า ทั้งการระงับปวด และกดการหายใจ



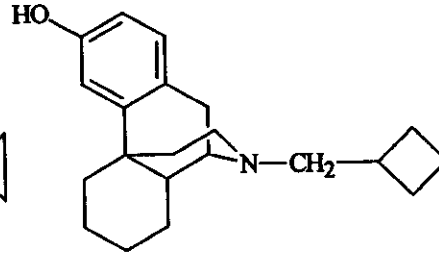
- หมู่ OH ที่ตำแหน่ง C3 ให้ผลการออกฤทธิ์ดีที่สุด ถ้าเป็น $-OCH_3$ ผลการออกฤทธิ์ลดลง (+) ไอโซเมอร์ คือ dextromorphan ซึ่งไม่มีฤทธิ์ระงับปวด แต่มีฤทธิ์แก้ไอได้พอๆกับโคเดอีน

- หมู่แทนที่ที่ N ให้ผลเช่นเดียวกับมอร์ฟีน ถ้าแทน CH₃ ด้วย allyl และ cyclo-alkyl ทำให้เป็น partial agonist เช่น levallorphan (หมู่ allyl)

Butorphanol เป็น agonist ที่ตัวจับยาชนิดชิโกมา และแคปปา และเป็น partial agonist ที่ตัวจับยาชนิดมิว



Cyclorphan
Narcotic antagonist
Agonist activity 20 เท่าของมอร์ฟีน

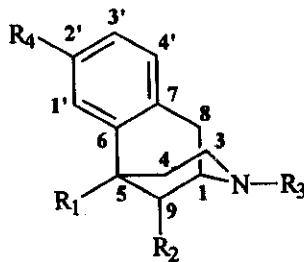


Butorphanol
Agonist activity 4 เท่าของมอร์ฟีน
Weak antagonist

- มีหมู่แทนที่อื่นๆ ในวง A ไม่ได้
- วง C ต้องไม่มีการแทนที่

10.6.2 Benzomorphans

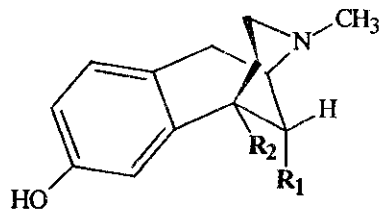
สารกลุ่ม benzomorphans เป็นที่เริ่มรู้จักในปี 1960 โครงสร้างคล้ายมอร์ฟีนเช่นกัน แต่ขาดวง C และ E โครงสร้างนี้เป็น 6,7-benzomorphans เลขตำแหน่งต่างไปจากมอร์ฟีน และ morphinans



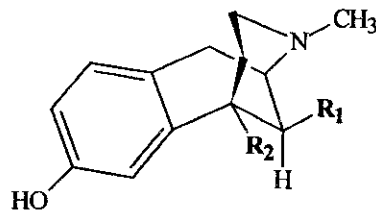
Benzomorphans

โครงรูป (conformation) ของวงแหวนใน benzomorphans เปลี่ยนแบบได้ง่ายกว่ามอร์ฟีนและ morphinan จึงมีหลายแบบ ยิ่งกว่านั้นถ้ามีหมู่อัลคิลที่ C5 และ C9 ทำให้มีโครีลเซ็นเตอร์ สารกลุ่มนี้จึงมีสเตอริโอไอโซเมอร์และโครงรูปหลายชนิด

เนื่องจากตัวจับยาประเภทฝิ่นเลือกรวมตัวกับโครงสร้างที่มีสเตอริโอเคมีเฉพาะแบบ ดังนั้นสเตอริโอไอโซเมอร์แต่ละชนิดจึงมีความสามารถในการออกฤทธิ์ต่างกัน เช่น สเตอริโอไอโซเมอร์ของ metazocine ที่มี CH_3 2 หมู่แบบทรานส์ ที่ C5 และ C9 ซึ่งเรียก β -ไอโซเมอร์ จะระงับปวดได้ดีกว่าแบบ ซิส หรือ α -ไอโซเมอร์

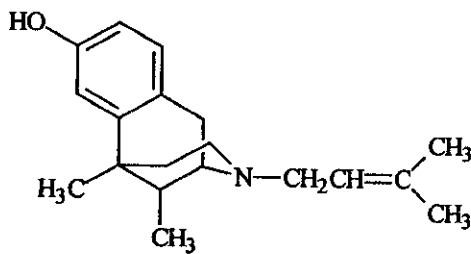


(-) Alpha isomer (cis)



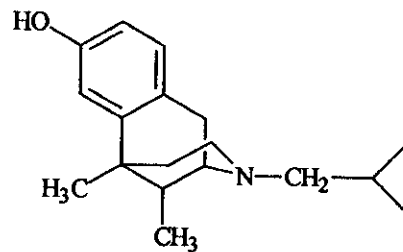
(-) Beta isomer (trans)

- R_1 และ R_2 ต้องมีไว้เพื่อทำให้มีส่วนของโครงสร้างของวง C เหลืออยู่ ส่วนใหญ่เป็น $-\text{CH}_3$ หรือหมู่อัลคิลขนาดเล็ก
- หมู่ R_2 ต้องเป็นแอลฟา (cis) เพื่อให้มีการออกฤทธิ์แบบ agonist
- ส่วน R_1 เป็นได้ทั้งแอลฟาซึ่งจะมีผลการออกฤทธิ์พอกๆกับมอร์ฟีน หรือเป็นบีตา (trans) ซึ่งออกฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีน 4-30 เท่า โครงสร้างแบบบีตาทำให้เกิดการเสพติดได้ ขณะที่แบบแอลฟาไม่มี
- R_4 ต้องเป็น OH หรือ OCH_3
- หมู่แทนที่ที่ N (R_3) เป็นไปตามกฎเดียวกับมอร์ฟีนและ morphinans อย่างไรก็ดี หมู่แทนที่ชนิด antagonist ทำให้อัตราส่วน agonist/ antagonist มีค่าสูงขึ้น เป็น antagonist น้อยลง



Pentazocine

Agonist activity 0.5 เท่าของมอร์ฟีน
การเสพติดคล้าย Propoxyphene



Cyclazocine

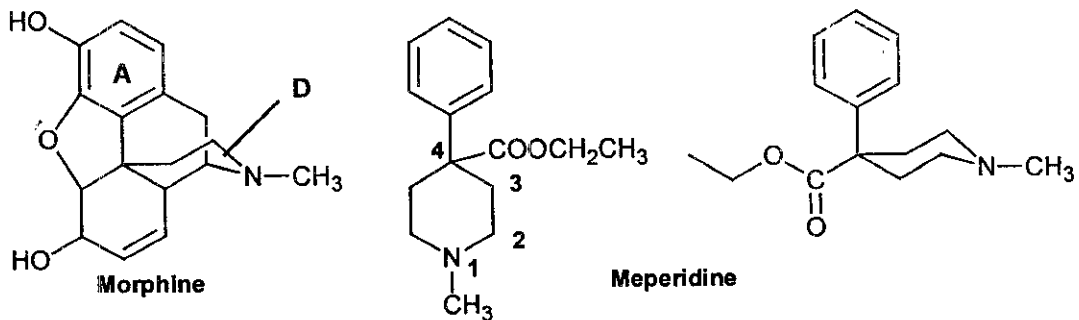
การระงับปวด 10 เท่าของมอร์ฟีน
ทำให้ประสาทหลอน

10.6.3 4-Phenylpiperidines

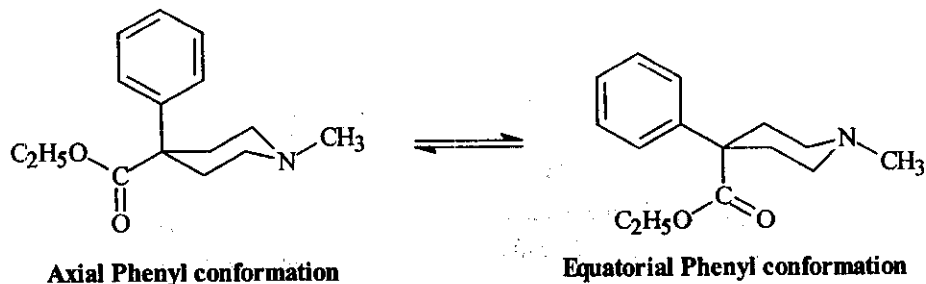
ในประเทศเยอรมนีก่อนช่วงสงครามโลกครั้งที่ 2 ได้มีการสังเคราะห์สารระงับปวดที่ออกฤทธิ์คล้ายมอร์ฟีนขึ้น โดยได้ทำอย่างเป็นระบบ ในปี ค.ศ. 1939 O. Eisleb สังเคราะห์เอทิลเอสเทอร์ของ *N*-methyl-4-phenyl-4-piperidine carboxylic acid (ซึ่งรู้จักในชื่อ Dolantin®) ที่ *I.G.Farbenindustrie* ที่ *Hoechst-Am-Main* ในเยอรมนี ผลการออกฤทธิ์แบบมอร์ฟีนของสารนี้พบโดย O. Schaumann นอกประเทศเยอรมนีสารนี้เป็นที่รู้จักกันในชื่อต่างๆ เช่น pethidine, demerol® และ meperidine เป็นต้น

Meperidine เป็นตัวแทนกลุ่ม 4-phenylpiperidines ซึ่งเตรียมขึ้นเพื่อระงับอาการชักกระตุก ขณะทดสอบพบว่ามิปฏิกิริยาเฉพาะของยาระงับปวดชนิดเสพติดที่เกิดกับสัตว์ทดลอง (Straub reaction) ต่อมาพบว่ามีการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับมอร์ฟีนและสารที่คล้ายกัน โดยมีความสามารถในการออกฤทธิ์ประมาณ 20% ของมอร์ฟีน

โครงสร้างของ 4-phenylpiperidines ถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่สัมพันธ์กับมอร์ฟีนโดยที่วง B, C และ E ถูกตัดออกไปจากโครงสร้างของมอร์ฟีน ในการเปรียบเทียบสูตรโครงสร้าง จะเหลือส่วนของวงแหวนในโครงสร้างของมอร์ฟีนคือ วง A และ D ดังนี้

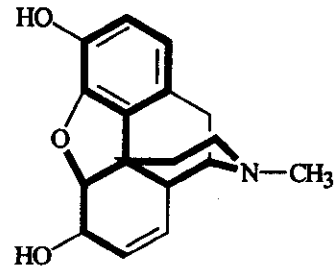
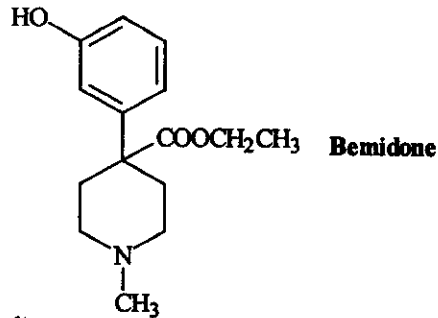


โครงรูปของวง piperidine ใน meperidine ทำให้หมู่ฟีนิลที่ตำแหน่ง 4 เปลี่ยนกลับไปมาระหว่าง axial กับ equatorial ได้ เชื่อว่าโครงรูปที่มีหมู่ฟีนิลแบบ axial เป็นโครงรูปที่รวมกับตัวจับยา

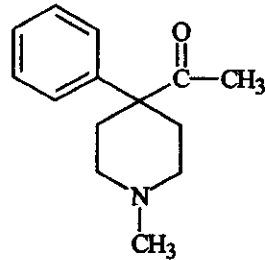


การค้นพบครั้งนี้ทำให้มีการศึกษาลักษณะทางสูตรโครงสร้างของสารกลุ่มนี้ ดังนี้

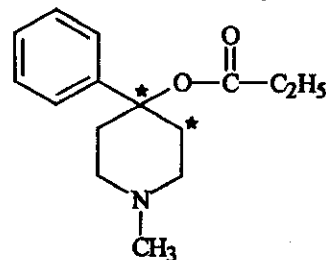
- หมู่เฟนิลที่ C4 จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ และควรมีโครงสร้างที่ทำให้หมู่เฟนิลอยู่ในตำแหน่ง axial ในวง piperidine
- การเปลี่ยนเฟนิลเป็น H, หมู่อัลคิล aralkyl, วงอะโรเมติก และเฮเทอโรไซคลิกอื่น ทำให้ฤทธิ์ยาลดลง
- ถ้ามีหมู่ -OH อยู่ตำแหน่งเมตาของวงเฟนิล จะทำให้ OH อยู่ตำแหน่งเดียวกับ phenolic-OH ของมอร์ฟีน การออกฤทธิ์จะเพิ่มขึ้น เช่น bemidone



- ทั้งหมู่เอสเทอร์, reverse ester และหมู่คีโตน ที่ C4 ทำให้สารสามารถออกฤทธิ์ได้ดี โดยที่ความยาวในโซ่ควรเป็น 3 อะตอม (ไม่นับรวม ester-O)

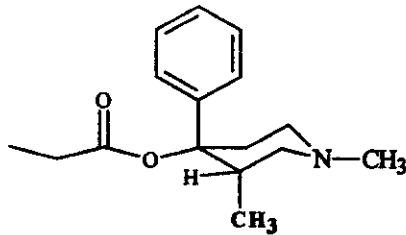


Ketobemidone
(Relative potency ; meperidine: 6.2)

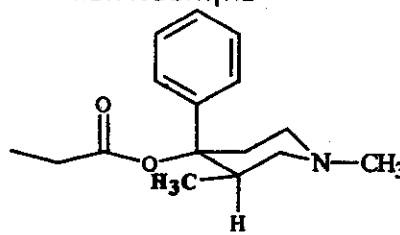


Prodine

- ใน reverse ester ถ้ามีหมู่ CH₃ ที่ตำแหน่ง 3 ได้ prodine ซึ่งมีไครัลเซ็นเตอร์ขึ้น 2 แห่ง ที่ตำแหน่ง 3 และ 4 (จากที่ไม่มีไครัลเซ็นเตอร์) ทำให้เกิดความแตกต่างทางสเตอริโอเคมีต่อตัวจับสารซึ่งมีผลต่อการออกฤทธิ์

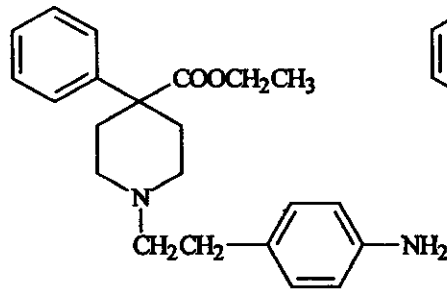


α-Prodine (trans)
ออกฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีน 2 เท่า



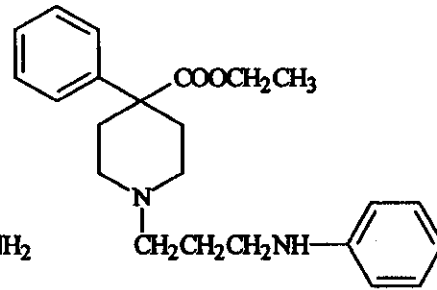
β-Prodine (cis)
ออกฤทธิ์สูงกว่ามอร์ฟีน 9 เท่า

- หมู่แทนที่ที่ N ส่วนใหญ่คือ CH₃ ถ้าเป็น aralkyl เช่น phenethyl หรือหมู่อื่นที่คล้ายกันทำให้การออกฤทธิ์ดีขึ้น สำหรับสารกลุ่มนี้การแทนที่ที่ N ด้วยหมู่แทนที่เช่น allyl, cyclopropylmethyl ไม่ได้ทำให้สารที่ได้มีคุณสมบัติเป็น antagonist



Anileridine

ออกฤทธิ์สูงกว่า meperidine 3.5 เท่า

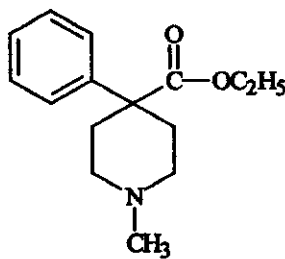


Piminodine

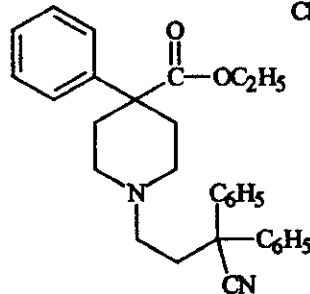
ออกฤทธิ์สูงกว่า meperidine 1880 เท่า

- การเปลี่ยนขนาดวง piperidine การลดหรือเพิ่มขนาดของวง มักทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง

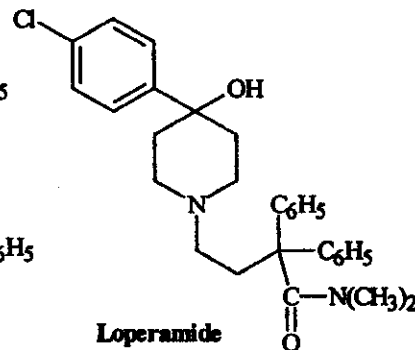
สารประกอบกลุ่ม meperidine และที่มีโครงสร้างผสมระหว่าง meperidine และ methadone เช่น diphenoxylate (lomotil®) และ loperamide (imodium®) ใช้แก้ท้องเดิน สารทั้งสองชนิดระงับปวดได้น้อยมาก แต่ยังมีคุณสมบัติลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารอยู่ ซึ่งเป็นลักษณะเด่นอย่างหนึ่งของยากลุ่มมอร์ฟีน



Meperidine



Diphenoxylate

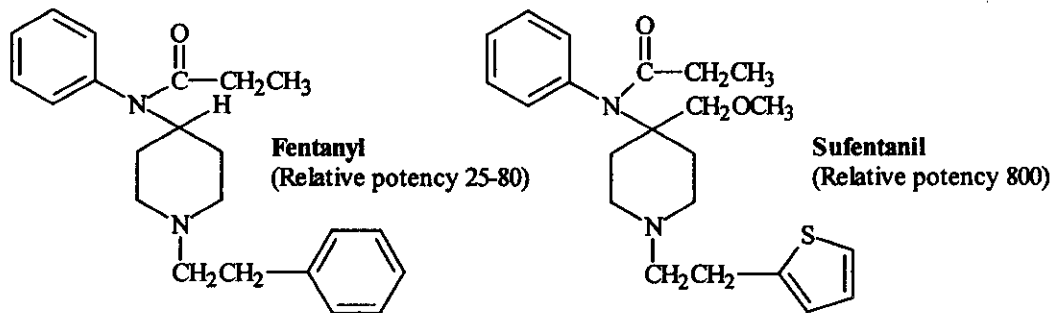


Loperamide

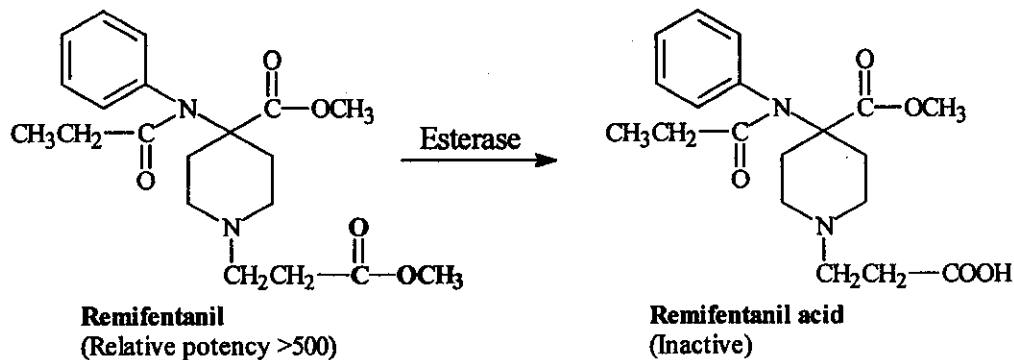
10.6.4 4-Anilidopiperidines

4-Anilidopiperidines จัดเป็นอนุพันธ์ของ 4-phenylpiperidines ซึ่งมี N แทนที่อยู่ระหว่างวง piperidine และวงอะโรเมติก โดยทั่วไปสารกลุ่มนี้มีความแรงในการออกฤทธิ์สูง มีคุณสมบัติสำคัญที่ทำให้หลับ จึงใช้ช่วยเหนียวนาให้เกิดการสลบ เช่น fentanyl, sufentanil และ remifentanil ทุกชนิดรวมกับตัวจับยาชนิดมิวได้ดี

โครงสร้างของสารกลุ่มนี้ต่างกันที่หมู่แทนที่ที่ N ในวงแหวน และที่ C4 อนุพันธ์ของ piperidine กลุ่มนี้ ออกฤทธิ์แรงกว่ามอร์ฟินมาก เช่น fentanyl แรงกว่า 25–80 เท่า และทำให้เสพติดแรงกว่าเฮโรอีนมาก จัดเป็นสารเสพติดให้โทษประเภทที่ 1 ด้วย

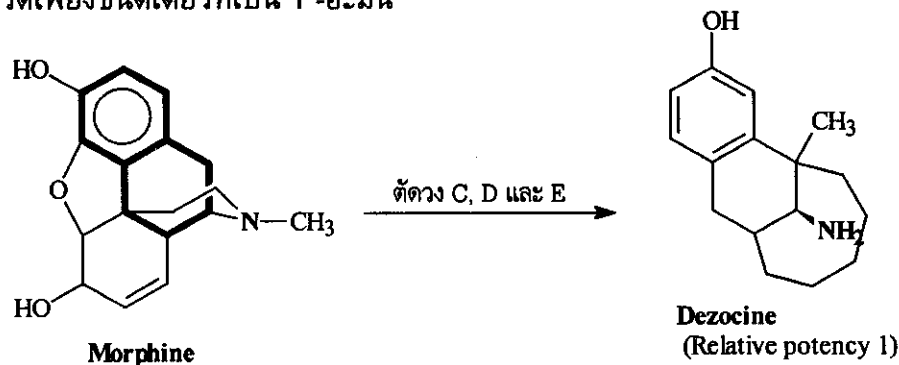


Remifentanil ถูกออกแบบเพื่อให้เป็น “soft drug” หมายถึงสารที่ถูกออกแบบเพื่อให้เปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว จึงมีช่วงการออกฤทธิ์สั้น



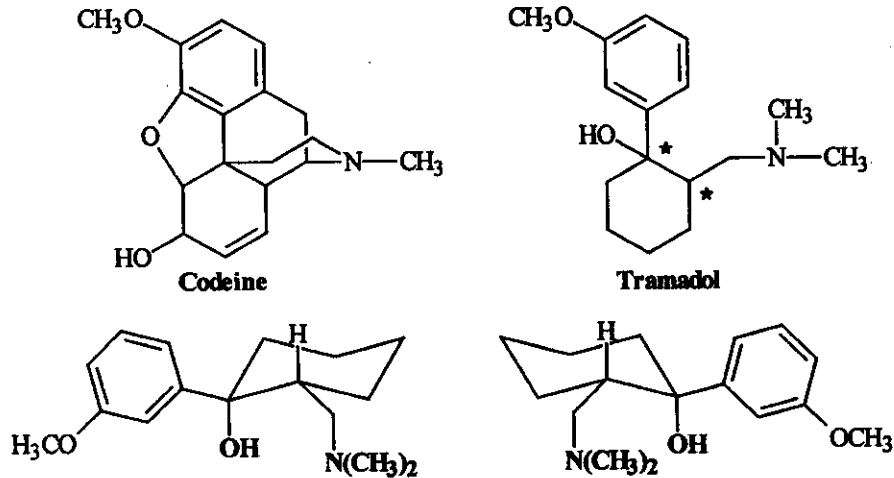
10.6.5 Aminotetralines; Dezocine

เมื่อเปรียบเทียบกับมอร์ฟิน โครงสร้างของ dezocine มีเฉพาะวง A และ B เป็นยา รับประทานเพียงชนิดเดียวที่เป็น 1°-อะมีน



10.6.6 Arylcyclohexanolamines; Tramadol

เป็น analogue ของโคเดอีนซึ่งวง B, D และ E ถูกตัดออกไป เหลือวง A และ C โครงสร้างนี้มีไครลเซ็นเตอร์ 2 แห่ง ที่วงไซโคลเฮกเซน จึงมีสเตอริโอไอโซเมอร์ 4 แบบ แบบซิสมีผลการออกฤทธิ์ดีกว่าทรานส์

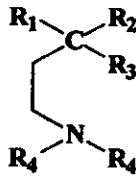


Tramadol : racemic *cis* isomers (active)

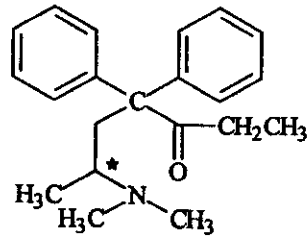
10.6.7 Methadone และสารที่มีโครงสร้างแบบโซ่เปิด

ในกรณีนี้โครงสร้างที่เป็นโซ่เปิดหมายถึงโครงสร้างที่เกิดจากการเปิดวง D วงสุดท้ายที่เหลือ (ไม่นับวง A หรือวงเฟนิล) Methadone ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1938 โดย Max Bockmuhl และ Gustav Ehrhart ซึ่งได้พบสารใหม่ที่ I.G. Farbenindustrie เช่นกัน เนื่องจากโครงสร้างแบบ 2 มิติของสารนี้ไม่คล้ายมอร์ฟีน จึงไม่ได้คาดว่าจะเป็นความสามารถในการระงับปวด จนสงครามโลกครั้งที่ 2 สิ้นสุดลง บริษัท I.G. Farbenindustrie ตกอยู่ในความควบคุมของสหรัฐอเมริกา ซึ่งต่อมาได้รับรายงานว่าสารที่ได้ค้นพบนี้มีผลทางเภสัชวิทยาแบบเดียวกับมอร์ฟีน สูตรของสารนี้ได้แพร่กระจายไปทั่ว สารนี้จึงมีชื่อทางการค้ามากมาย เช่น polamidon, dolophine, physeptone เนื่องจากมีบริษัทยาหลายแห่งนำไปหาประโยชน์

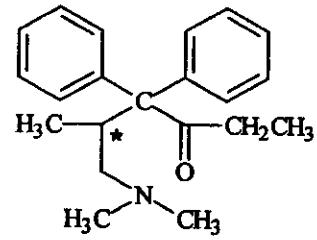
Methadone และสารที่มีโครงสร้างแบบโซ่เปิดอื่นๆ จัดอยู่ในกลุ่ม diphenylpropylamine ลักษณะทั่วไปมีดังนี้



Open chain opioids



Methadone
(Relative potency 1.0)



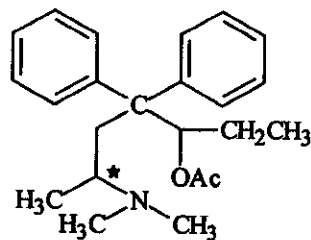
Isomethadone

- ทั้ง R₁ และ R₂ ควรเป็นหมู่เฟนิล ถ้าขาดไป การออกฤทธิ์จะลดลงมาก เชื่อว่า หมู่เฟนิลทั้งสองช่วยให้หมู่ propionyl (-COCH₂CH₃) อยู่ในตำแหน่งที่ทำให้ สารมีลักษณะคล้ายวง piperidine

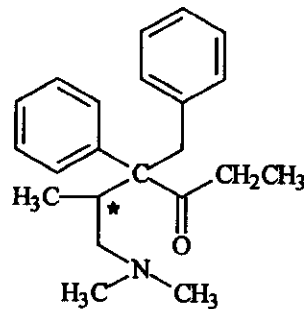
Methadone มีไครัลเซ็นเตอร์ แต่ใช้ในรูปสารผสมราเซมิก (-)-ไอโซเมอร์ ระวัง ปวดพอกๆกับมอร์ฟีน ถูกดูดซึมได้ดี ใช้ได้ทั้งในแบบยากินหรือฉีด ช่วงการออกฤทธิ์นานกว่ามอร์ฟีน (15-40 ชั่วโมง) เนื่องจากถูกเปลี่ยนแปลงสภาพให้เมแทบอไลต์ ที่ยังคงมีความสามารถในการออกฤทธิ์

Levo- α -acetylmethadol (LAAM) ลักษณะทางโครงสร้าง และคุณสมบัติคล้าย methadone เริ่มออกฤทธิ์ช้า ช่วงการออกฤทธิ์นานกว่า (72-96 ชั่วโมง) ด้วย เหตุผลเดียวกัน ทั้ง methadone และ LAAM ใช้รักษาอาการติดสารเสพติดกลุ่ม ผีน โดยเฉพาะ

- การแทนหมู่เฟนิล 1 หมู่ ใน isomethadone ด้วย benzyl จะได้ propoxyphene ใช้ในรูปของผสมราเซมิก แบบที่เป็น (+) รวมตัวได้ดีกับตัวจับยาชนิดมีว ใช้ ระวังปวดที่ไม่รุนแรง (-) สเตอริโอไอโซเมอร์ แก้อาได้

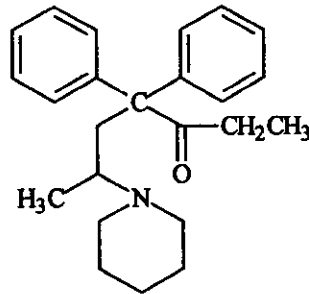


Levo- α -Acetylmethadol

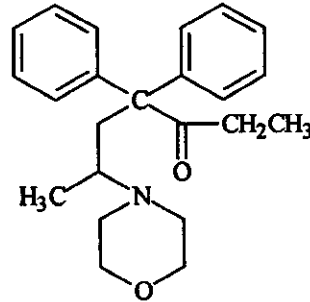


Propoxyphene
(Relative potency 0.12)

- หมู่ -OH ที่ตำแหน่งเมตาในวงเบนซีนทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง
- หมู่แทนที่ที่ N ไม่มีชนิดใดที่ทำให้สารที่ได้เป็น antagonist
- N ควรเป็น 3° หมู่แทนที่ R₄ ถ้าเปลี่ยนจาก -N(CH₃)₂ เป็นวงแหวน จะเพิ่มความแรงในการออกฤทธิ์ เช่น dipanone และ phenadoxone

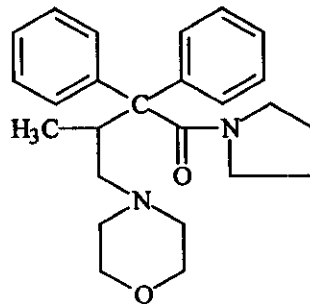


Dipanone



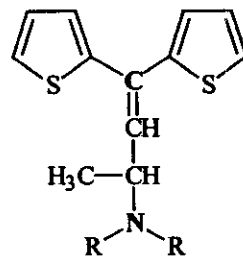
Phenadoxone

- R₃ มักจะเป็นหมู่ propionyl ถ้าเป็น -H, -OH หรือ CH₃COO- ผลการออกฤทธิ์จะลดลง แต่ถ้าเป็นอะไมด์จะทำให้การออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น เช่น racemoramide



Racemoramide

Thiambutenes เช่น dimethylthiambutene และ ethylmethylthiambutene สารกลุ่มนี้คล้าย methadone โดยมีส่วนประกอบในโครงสร้าง ดังนี้



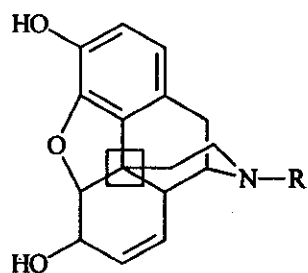
Thiambutenes

- วงแหวนอะโรเมติก 2 วงที่คาร์บอนอะตอมเดียวกัน
- 3°N และ C ที่มีวงอะโรเมติก ห่างกันเป็นระยะประมาณ 2 คาร์บอนอะตอม
- ถ้าเปลี่ยนวง thienyl เป็นเฟนิล หรือมีการแทนที่ที่วงแหวน รวมทั้งการรีดิวส์ที่พันธะคู่ ผลการออกฤทธิ์จะลดลง

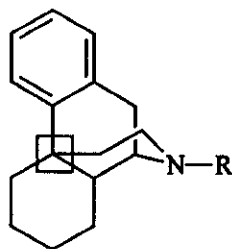
10.7 ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง และตัวจับยาเฉพาะ

จากลักษณะทางโครงสร้างที่ได้กล่าวมาข้างต้นโดยเริ่มจากมอร์ฟีนและสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกัน, สารกลุ่ม morphinans, benzomorphans, 4-phenylpiperidines, methadone และ thiambutenes จะเห็นได้ว่าสารเหล่านี้มีลักษณะร่วมเป็นไปตามกฎของมอร์ฟีน (Morphine rule) ดังนี้

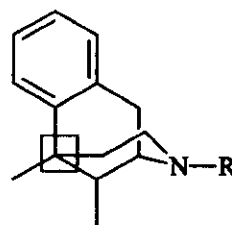
- ◆ 3°N ซึ่งมีหมู่แทนที่ขนาดเล็ก จะรวมกับโปรตอนในร่างกายทำให้เกิดประจุบวก
- ◆ Quaternary C เป็นอะตอมศูนย์กลาง (อะตอมในกรอบ)
- ◆ หมู่เฟนิลหรือโครงสร้างที่เป็น isostere เกาะที่คาร์บอนศูนย์กลาง
- ◆ ระยะระหว่างคาร์บอนศูนย์กลางและ 3°N เป็นระยะกันด้วย 2 คาร์บอนอะตอม



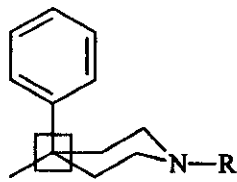
Morphines



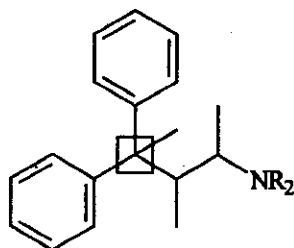
N-Alkylmorphinans



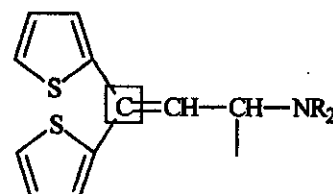
Benzomorphans



4-Phenylpiperidines



Methadones



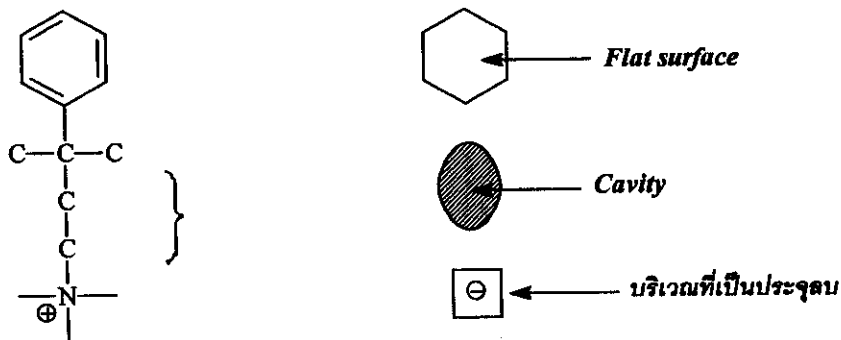
Thiambutenes

จากโครงสร้างที่เป็นลักษณะเฉพาะของยาระงับปวดชนิดเสพติดกลุ่มนี้ มีผู้เสนอว่าการออกฤทธิ์ระงับปวดเกิดจากการรวมตัวกับตัวจับยาเฉพาะ เป็นตัวจับยาประเภทฝิ่น (opiate หรือ opioid receptor) อยู่ในระบบประสาทส่วนกลาง แนวคิดเรื่องรูปแบบตัวจับยาเริ่มจากสมมติฐานของ Beckett-Casey ซึ่งมีผลกับสารที่มีโครงสร้างคงรูป มีลักษณะทางสเตอริโอเคมีเฉพาะ เชื่อว่าผลการออกฤทธิ์เกิดขึ้นได้เพราะตัวจับยาและสารจะรวมตัว เข้ากันได้พอดี จากลักษณะคงรูปตามโครงสร้างของมอร์ฟีน ซึ่งมีหมู่เฟนิลอยู่ในลักษณะ axial ของวง piperidine ทำให้ Beckett และ Casey เสนอลักษณะของยาและตัวจับยา ซึ่งมีการรวมตัวที่อาศัยความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมี โดยมีบริเวณรวมตัว 3 แห่งที่สัมพันธ์กับโครงสร้าง คือ

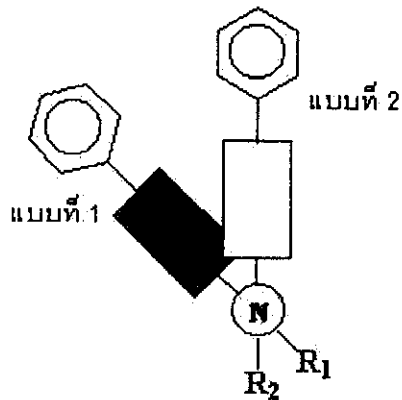
1. Basic center ในโครงสร้างร่วมกับโปรตอนในร่างกายให้ประจุบวก ซึ่งเกิดแรงดึงดูดระหว่างประจุต่างชนิดกันกับส่วนที่เป็นประจุลบที่บริเวณตัวจับยา
2. โครงสร้างที่เป็นวงอะโรเมติก ต้องอยู่ในลักษณะที่จะเกิดแรงแวนเดอร์วาลส์ หรือแรงไฮโดรโฟบิกกับส่วนของตัวจับยาที่มีลักษณะคล้ายกัน และหมู่ phenolic-OH จะเกิดพันธะไฮโดรเจนกับตัวจับยา
3. ส่วนของไฮโดรคาร์บอน (ethylene bridge) ที่อยู่ระหว่าง basic center และวงอะโรเมติก เป็นส่วนที่ทำให้โครงสร้างทั้งสองส่วนข้างต้นมีรูปร่างแบบ 3 มิติ พอดีกับบริเวณตัวจับยา ซึ่งมีช่องที่จะให้ส่วนที่เป็นส่วน ethylene bridge รวมด้วย ช่วยให้ส่วนต่างของโมเลกุลและตัวจับยาเข้ากันได้พอเหมาะยิ่งขึ้น

ดังนั้นตัวจับยาตามแนวคิดของ Beckett-Casey จึงน่าจะมีลักษณะเฉพาะที่สามารถรวมตัวได้กับส่วนสำคัญของสูตรโครงสร้างดังกล่าว ดังนี้

- ◆ บริเวณที่เป็นประจุลบ (8×6.5 angstroms)
- ◆ บริเวณที่จะรวมตัวกับคาร์บอนของวง piperidine หรือโมเลกุลส่วนที่อยู่ระหว่างวงอะโรเมติกกับส่วนที่เป็นประจุบวกซึ่งมีช่วงคาร์บอน 2 อะตอม
- ◆ บริเวณแบนราบที่รวมตัวได้กับส่วนที่เป็นวงอะโรเมติกในโมเลกุลยา



ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันว่าตัวจับยาประเภทนี้มีหลายชนิด แต่ละชนิดจะเกี่ยวข้องกับลักษณะการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงที่ต่างกันไป ยาบางชนิดจะรวมตัวกับตัวจับยาชนิดใดชนิดหนึ่งได้ดีกว่าตัวจับยาชนิดอื่น ลักษณะการรวมตัวจะไม่เฉพาะตัวแบบเดียวกับแนวคิดของ Beckett-Casey มีแนวคิดอื่นที่กล่าวถึงการรวมตัวที่เกี่ยวข้องกับลักษณะทางโครงสร้าง โดยที่บริเวณรวมตัวจะมีส่วนที่เป็นประจุลบซึ่งเป็นศูนย์กลางในการรวมตัวกับส่วนของ N ในโครงสร้างซึ่งมีประจุบวก มีการหมุนโมเลกุลส่วนอื่นไปรอบแกนกลาง เพื่อให้พบบริเวณที่การรวมตัวเกิดได้ดีที่สุด (Nitrogen pivot theory)

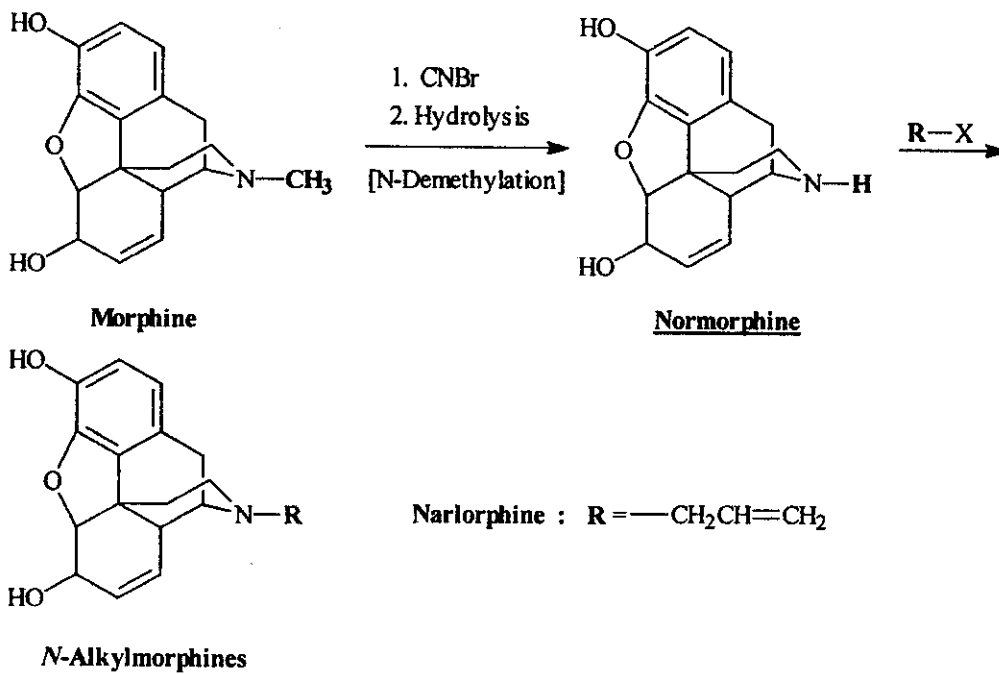


10.8 การเตรียมสารกึ่งสังเคราะห์ และสารสังเคราะห์บางชนิด

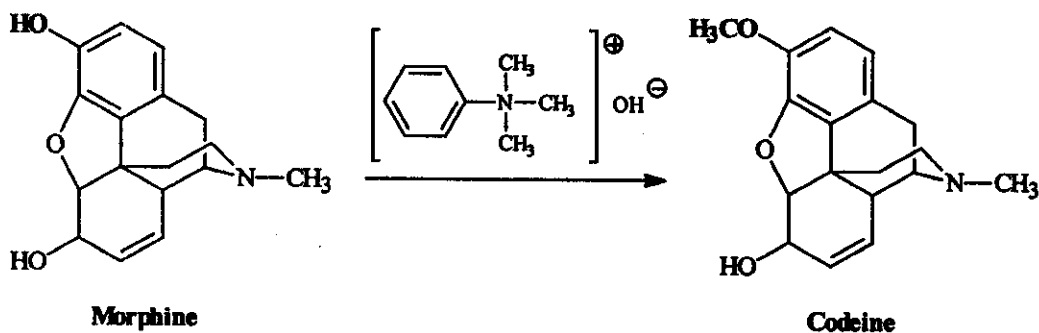
10.8.1 อนุพันธ์ของมอร์ฟีน

สารที่ได้จากการดัดแปลงแปลงสูตรโครงสร้างของมอร์ฟีนทุกชนิดเป็นสารกึ่งสังเคราะห์ จากมอร์ฟีนเอง โคเดอีน และ thebaine ได้แก่

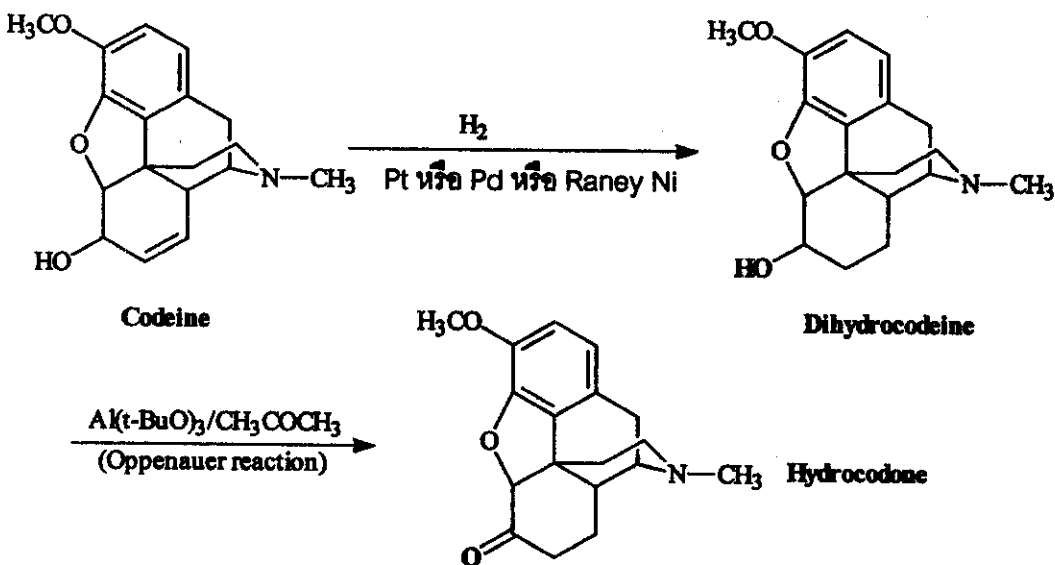
1. การเตรียม N-alkylmorphines จากมอร์ฟีน



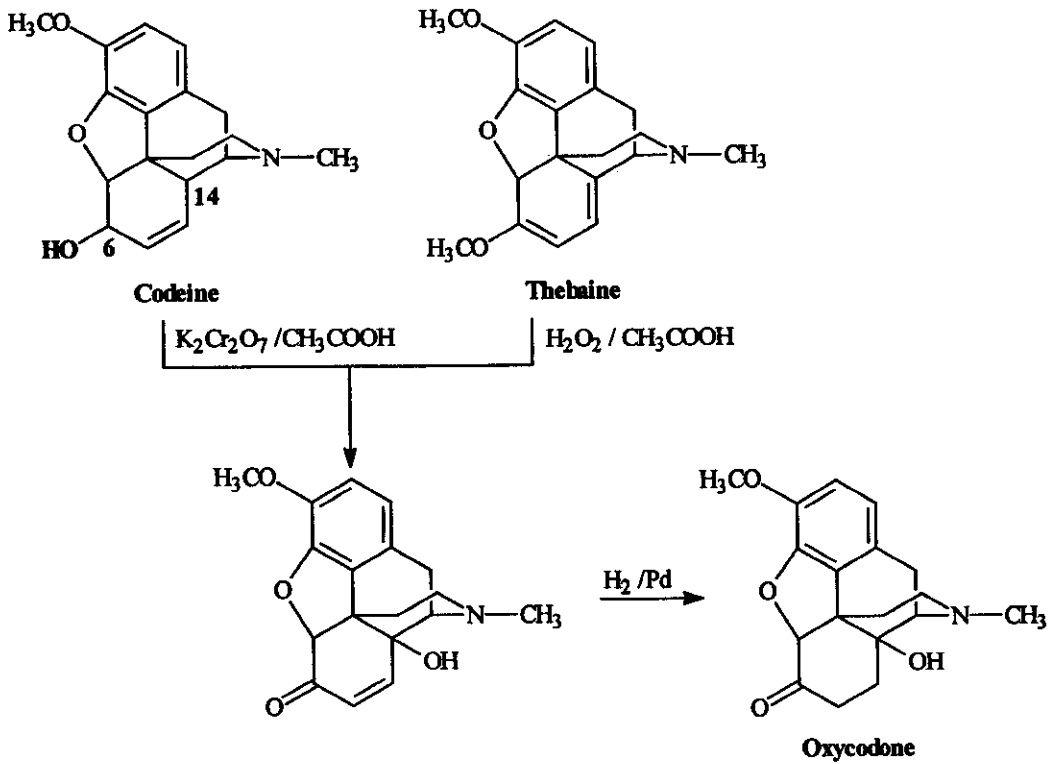
2. การเตรียมโคเดอีนจากมอร์ฟีน ใช้ trimethylphenylammonium hydroxide ในปฏิกิริยา methylation ปฏิกิริยาเกิดที่หมู่ phenolic-OH ในขณะที่ alcoholic-OH และที่ไนโตรเจนไม่เกิดปฏิกิริยา



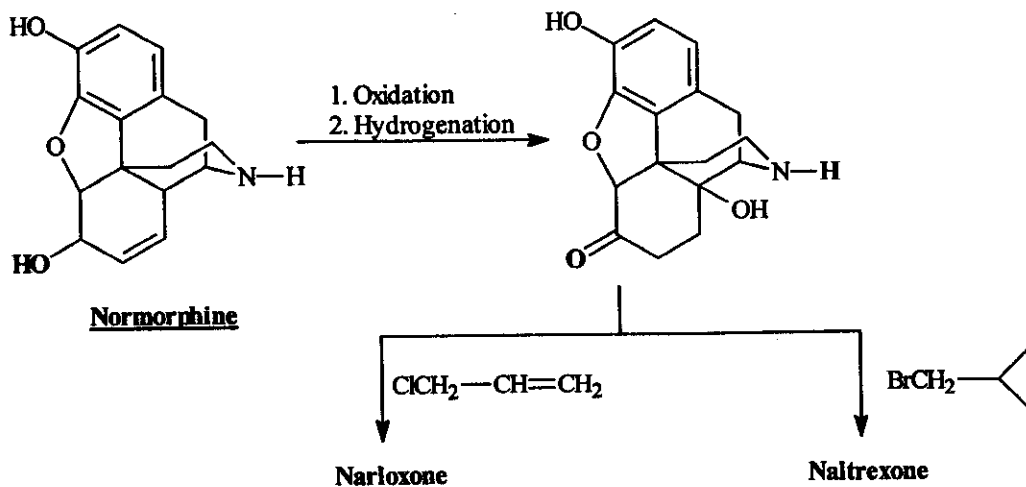
3. การเตรียม dihydrocodeine, hydrocodone และ oxycodone จากโคเดอีน dihydrocodeine ได้จากปฏิกิริยา hydrogenation เมื่อออกซิไดส์ต่อจะได้ hydrocodone



ในการออกซิไดส์โคเดอีน ปฏิกิริยาจะเกิดที่ alcoholic-OH และตำแหน่ง 14 เมื่อทำปฏิกิริยา hydrogenation จะได้ oxycodone ซึ่งอาจเตรียมได้จากแอลคาลอยด์ thebaine โดยการออกซิไดส์ด้วย H₂O₂ ในกรดอะซิติก ได้เช่นกัน

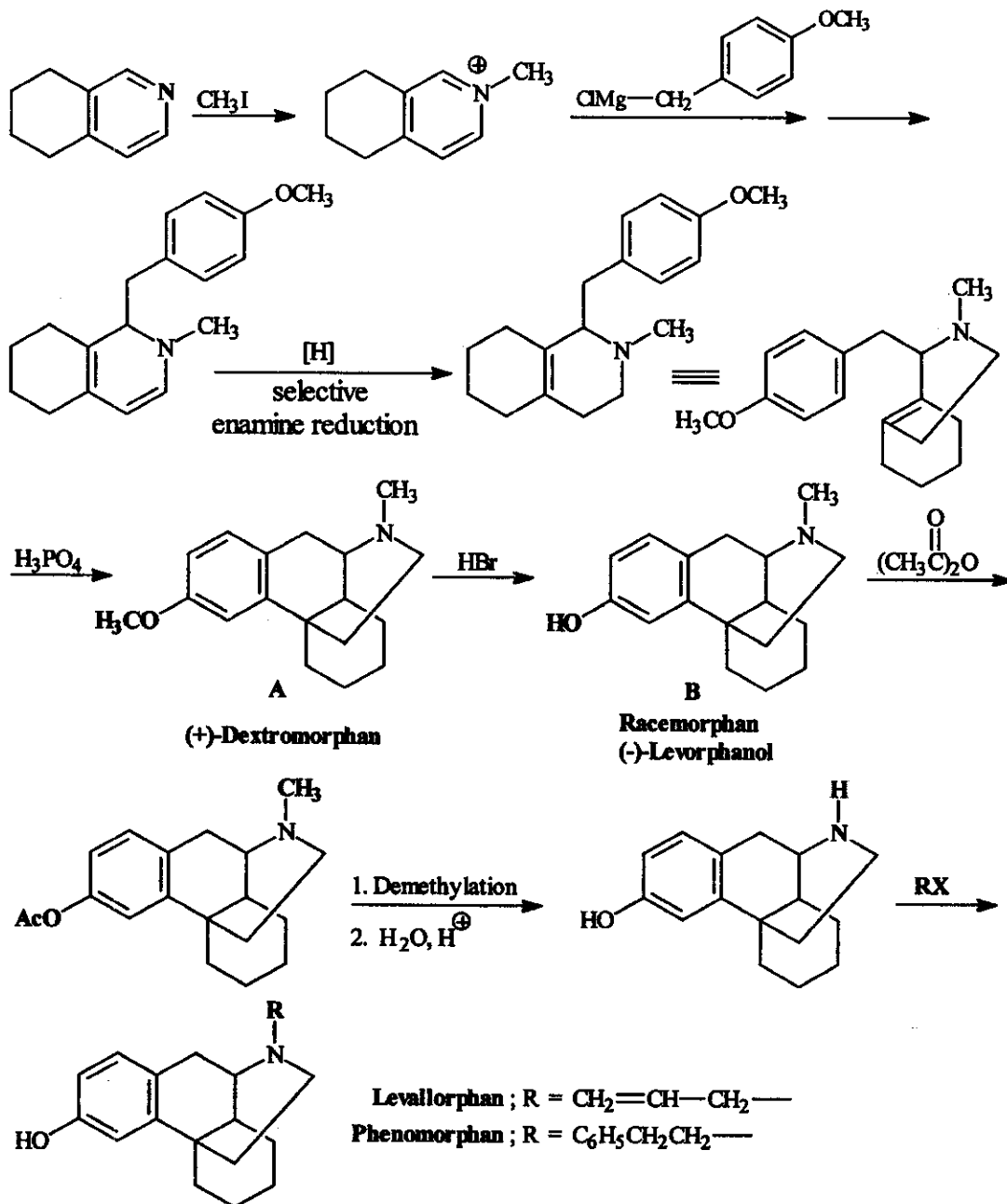


4. การเตรียม narlozone และ naltrexone จาก normorphine ใช้ปฏิกิริยาออกซิเดชัน ตามด้วย hydrogenation คล้ายกับปฏิกิริยาในข้อ 3 และต่อจากนั้นให้ทำปฏิกิริยากับ RX



10.8.2 อนุพันธ์ของ Morphinan

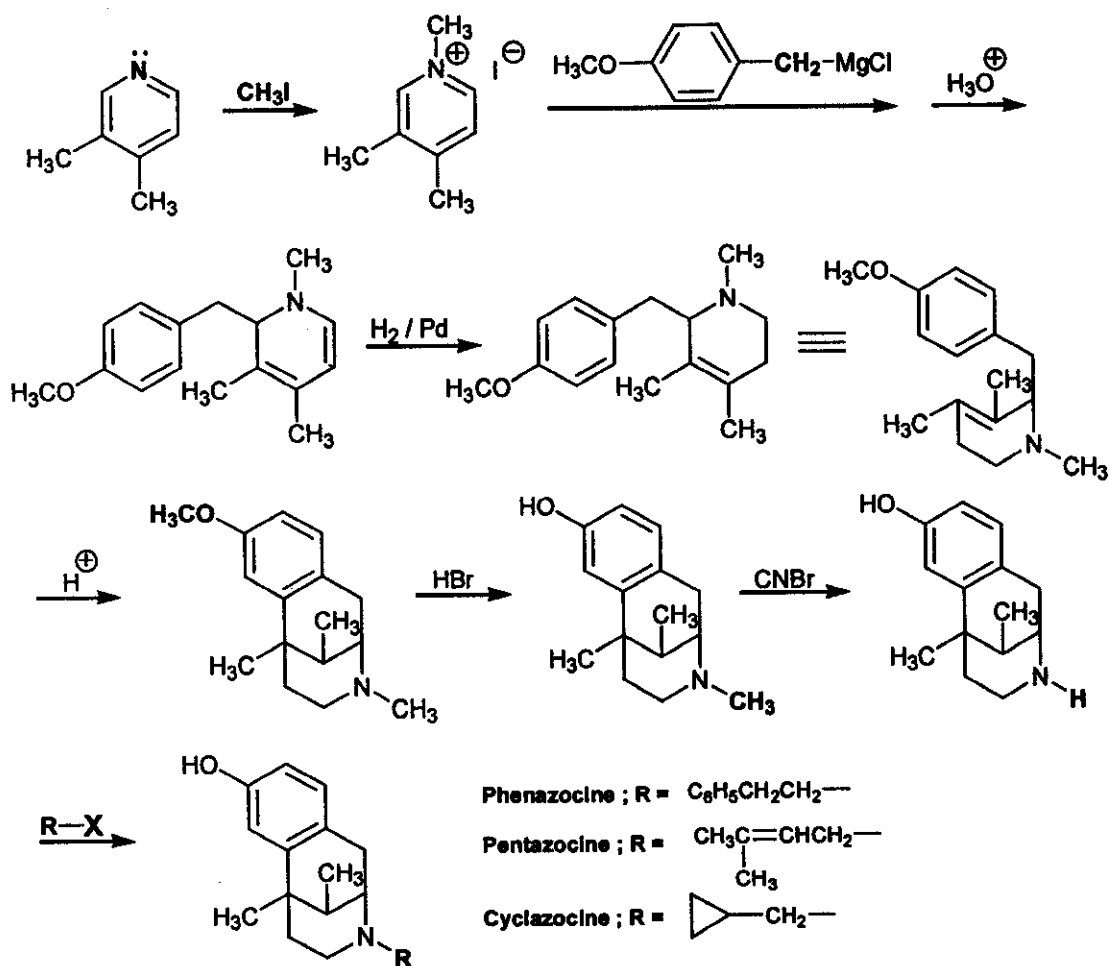
การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ *N*-alkylmorphinans บางชนิด เช่น dextromethophan, racemorphan, levorphanol, levallorphan และ phenomorphan ทำได้ดังนี้



(-) ไอโซเมอร์ของ racemorphan คือ levorphanol มีผลทางเภสัชวิทยาคล้ายมอร์ฟีน แต่ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า และช่วงการออกฤทธิ์สั้นกว่า สำหรับ (+) ไอโซเมอร์ คือ dextromethorphan ไม่มีฤทธิ์ระงับปวด แต่ใช้แก้ไอได้ดีเช่นเดียวกับ dextromorphan ซึ่งเป็น (+) ไอโซเมอร์ของ A การสังเคราะห์ N-alkylmorphans อื่นๆ ใช้ C เป็นสารเริ่มต้น เช่น levallorphan ซึ่งเป็น narcotic antagonist เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง C กับ allyl bromide

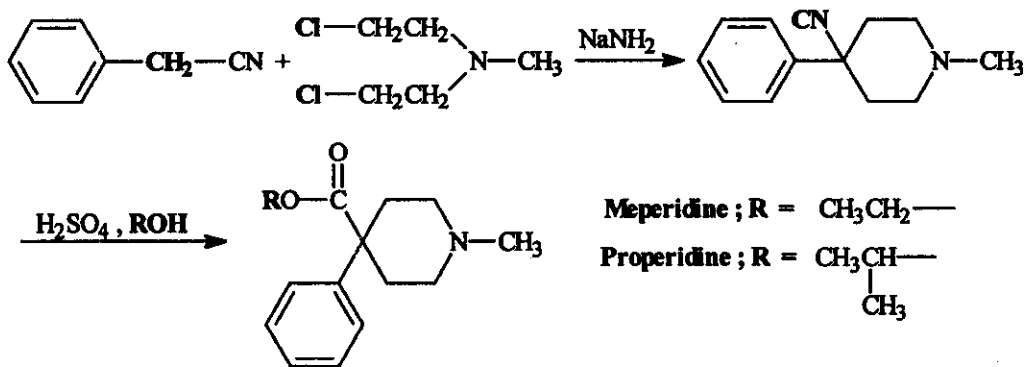
10.8.3 อนุพันธ์ของ Benzomorphan

การสังเคราะห์ phenazocine, pentazocine และ cyclazocine ทำได้โดยใช้หลักการเดียวกัน แต่ใช้สารที่มีวงแหวนน้อยลง 1 วง คือ 1,3,4-trimethylpyridinium iodide ทำปฏิกิริยาแทน ดังนี้

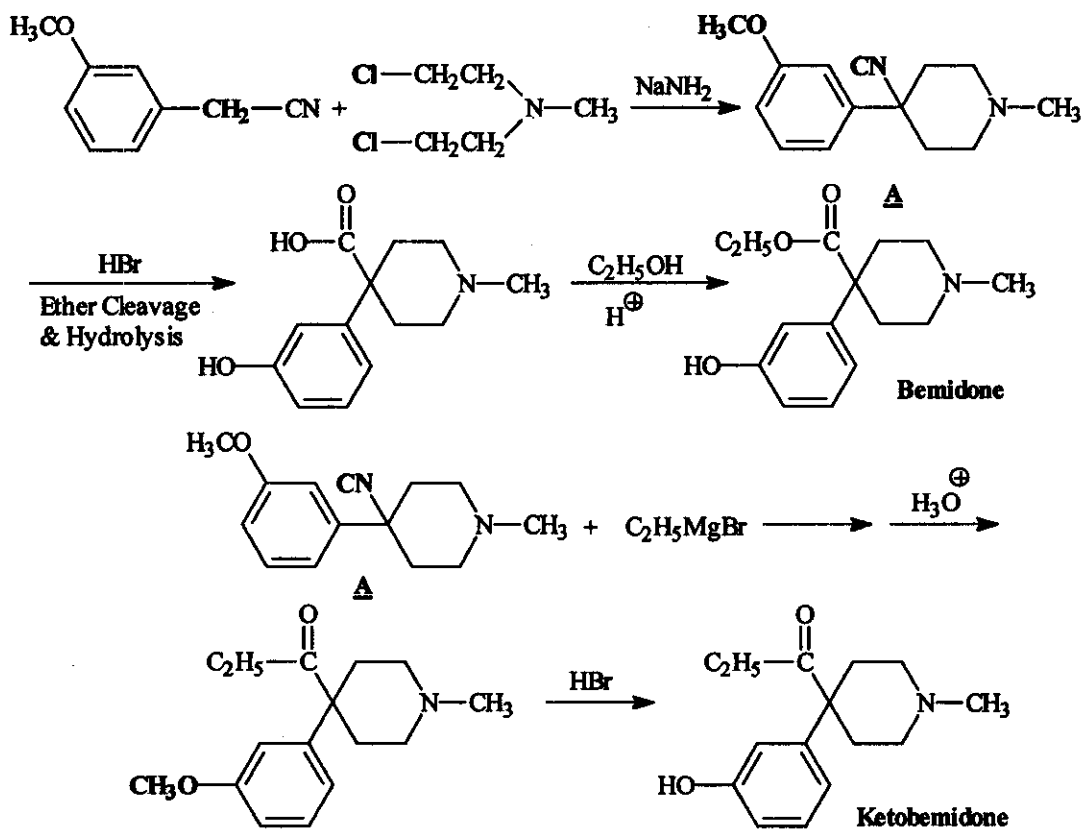


10.8.4 อนุพันธ์ของ 4-Arylpiperidines

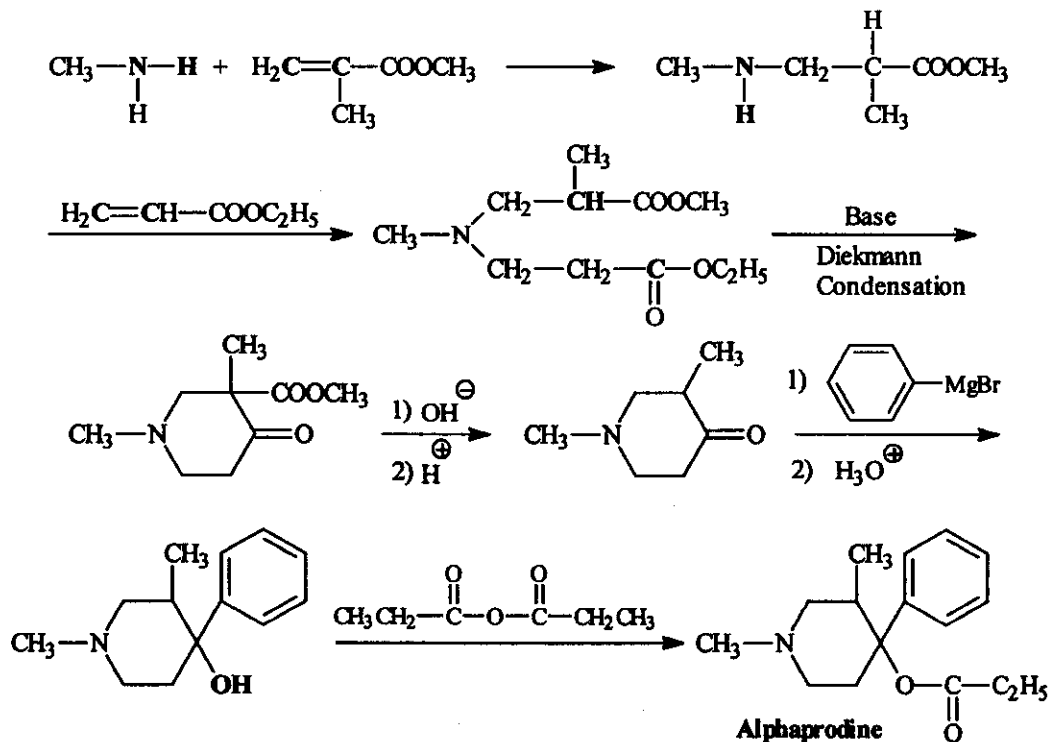
1. การสังเคราะห์ meperidine และ properidine เริ่มจาก benzyl cyanide โดยปฏิกิริยา alkylation ด้วย *N,N*-bis-(2-chloroethyl)-*N*-methylamine และตามด้วยการเปลี่ยนหมู่ nitrile ให้เป็นเอสเทอร์



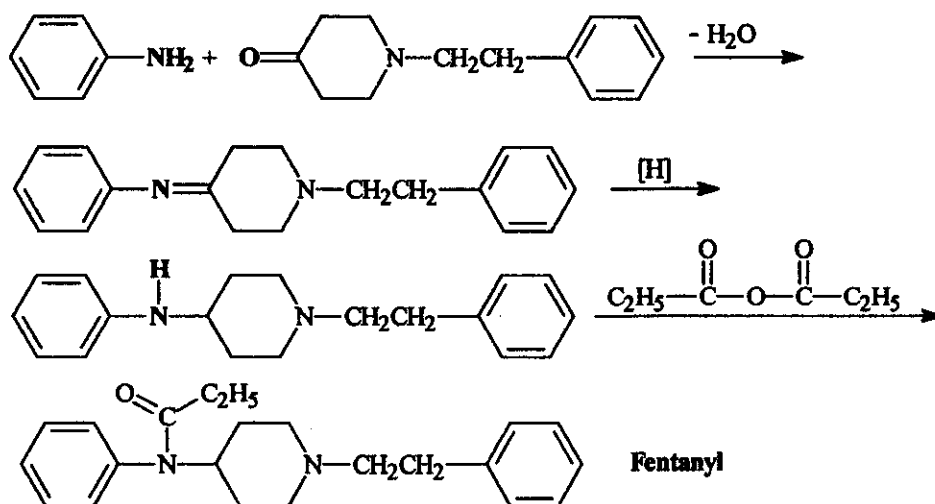
2. การสังเคราะห์ bemidone และ ketobemidone ใช้วิธีการที่คล้ายกัน ดังนี้



3. การสังเคราะห์ alphaprodine อนุพันธ์ที่เป็น "reversed" ester มีวิธีการที่ต่างออกไป โดยอาศัยปฏิกิริยา Michael addition 2 ครั้ง และปฏิกิริยา condensation ทำให้เกิดวงดังนี้



4. การสังเคราะห์ fentanyl ทำได้ดังนี้

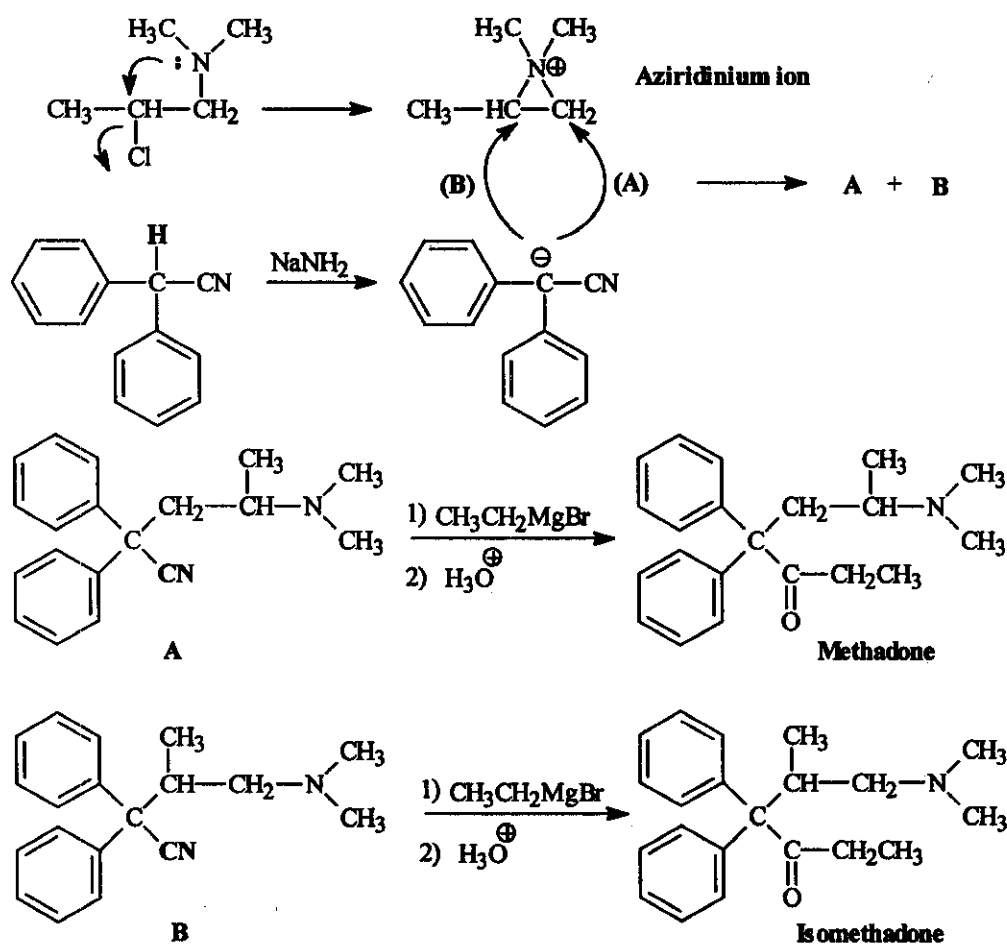


10.8.5 Methadone และสารที่มีโครงสร้างแบบโซ่เปิด

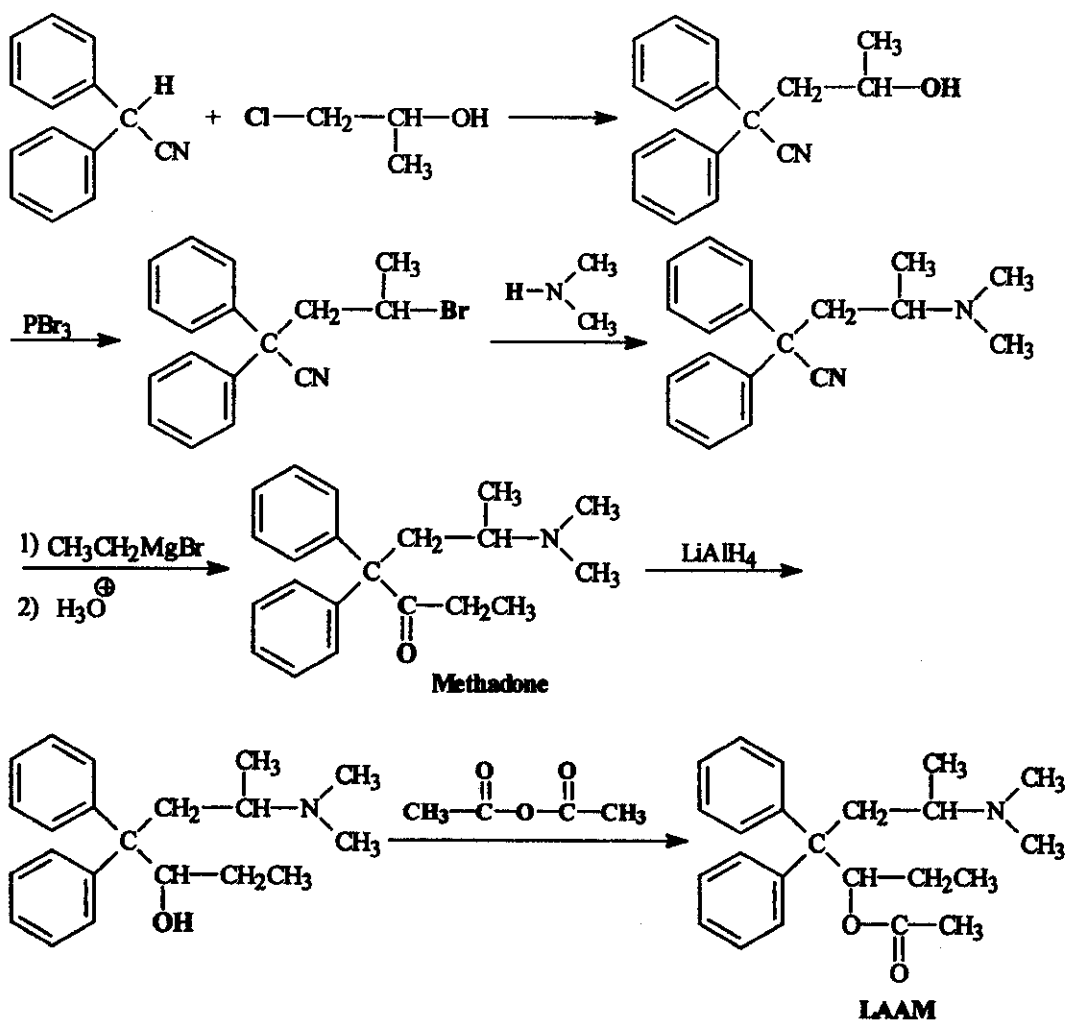
การสังเคราะห์ methadone และสารที่มีโครงสร้างคล้ายกัน ทำได้จาก diphenylacetonitrile โดยใช้ปฏิกิริยา alkylation ด้วย 2-dimethylaminoalkyl chlorides และตามด้วยปฏิกิริยา Grignard ดังนี้

1. การสังเคราะห์ methadone และ isomethadone

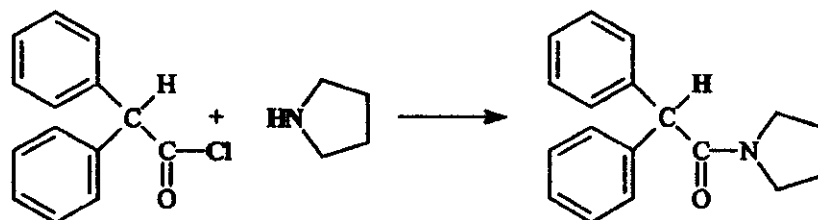
ในปฏิกิริยา alkylation จะได้สารประกอบ 2 ชนิด คือ A และ B ในอัตราส่วนประมาณ 1:1 ซึ่งเป็นเพราะ 1-dimethylamino-2-chloropropane เกิดอินเทอร์มีเดียต aziridinium ion ซึ่งอินเทอร์มีเดียตที่เกิดจาก diphenylacetonitrile จะเข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนของวง aziridinium ion ได้ทั้งสองด้าน

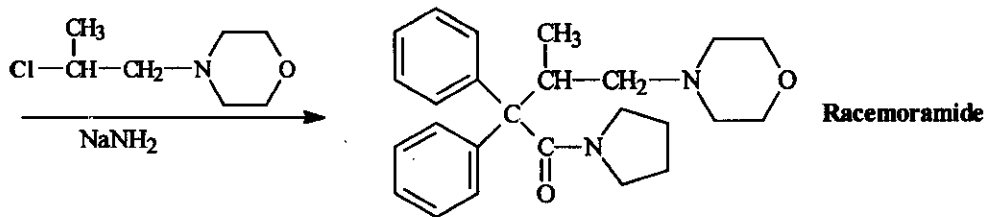


2. การสังเคราะห์ methadone อีกวิธีหนึ่ง และการสังเคราะห์ LAAM

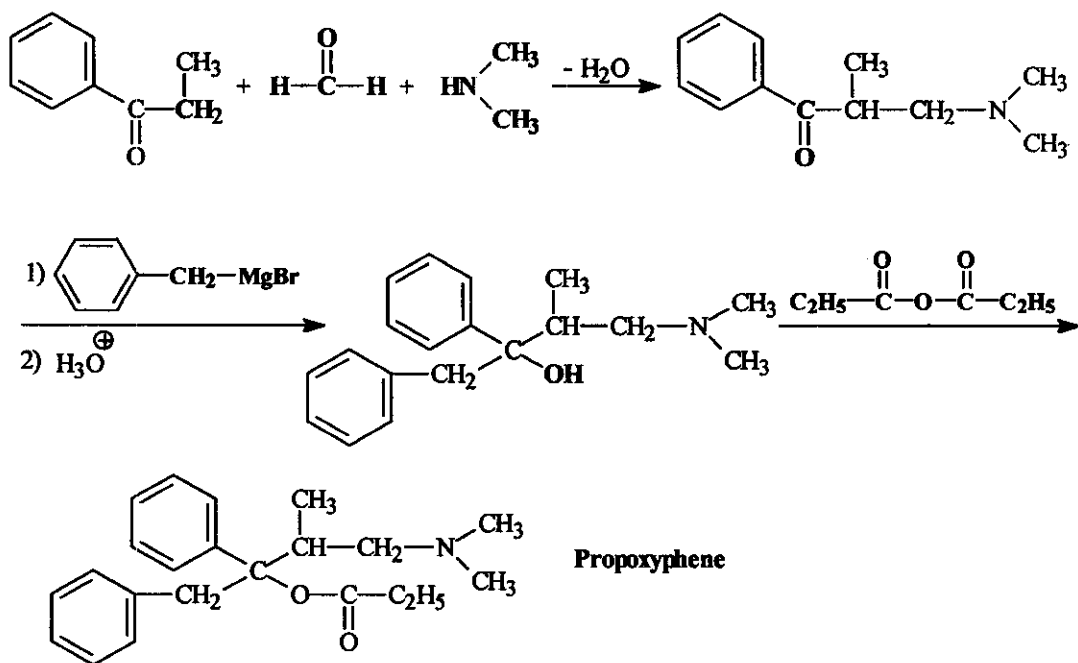


3. การสังเคราะห์ racemoramide ให้ diphenylacetyl chloride ทำปฏิกิริยากับ pyrrolidine ได้สารประเภทอะไมด์ แล้วจึงทำปฏิกิริยาต่อกับ 1-(2-chloropropyl)morpholine โดยที่มี NaNH_2 อยู่ด้วย





4. การสังเคราะห์ propoxyphene เริ่มจาก propiophenone อาศัยปฏิกิริยา Mannich และปฏิกิริยา Grignard ได้สารประเภท aminoalcohol และทำปฏิกิริยากับ propionic anhydride ดังนี้



สรุป

ยาระงับปวดชนิดเสพติด เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการระงับความปวด ได้แก่ มอร์ฟีน และสารที่มีโครงสร้างคล้ายมอร์ฟีน ซึ่งแบ่งออกเป็น 3 ประเภท คือ แอลคาลอยด์ จากฝิ่น สารกึ่งสังเคราะห์ของแอลคาลอยด์เหล่านี้ และสารสังเคราะห์

เนื่องจากมอร์ฟีนมีปัญหาในการเสพติดและกดศูนย์ควบคุมการหายใจ จึงมีการค้นคว้าหาสูตรโครงสร้างที่มีผลในการระงับปวดได้ดี โดยมีข้อเสียลดลง ได้มีการดัดแปลงสูตรโครงสร้างและหาส่วนสำคัญในโครงสร้างที่มีผลต่อการออกฤทธิ์โดยเปรียบเทียบกับมอร์ฟีน ซึ่งทำให้ทราบลักษณะทั่วไปที่บริเวณรวมตัวของตัวจับยา

การดัดแปลงสูตรโครงสร้างส่วนนอกของมอร์ฟีน ซึ่งได้แก่ การเปลี่ยนแปลงที่เกี่ยวกับหมู่ฟังก์ชัน หรือหมู่แทนที่ พบว่าจุดสำคัญของสูตรโครงสร้างคือหมู่แทนที่ที่อะตอมของไนโตรเจน การเปลี่ยนแปลงบริเวณนี้อาจทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลงหรือหายไป หรือกลายเป็นยาที่เป็น antagonist อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่ได้ทำให้ข้อเสียลดลง

การเปลี่ยนแปลงส่วนที่เกี่ยวกับวงแหวนของมอร์ฟีนในลักษณะต่างๆ ได้แก่ การตัดวงแหวน หรือเปิดวงแหวน เกิดยากกลุ่มต่างๆ คือ morphinans, benzomorphans, 4-phenylpiperidines, methadone และสารที่มีโครงสร้างแบบไซเปิด ทำให้ได้ลักษณะร่วมของสารที่เป็นยาระงับปวดชนิดเสพติด ซึ่งรวมกับของตัวจับยาที่บริเวณต่างๆ ดังนี้

- ◆ บริเวณที่เป็นประจุลบ
- ◆ บริเวณที่จะรวมตัวกับคาร์บอนของวง piperidine หรือโมเลกุลส่วนที่อยู่ระหว่างวงอะโรเมติกกับส่วนที่เป็นประจุบวก ซึ่งมีช่วงคาร์บอน 2 อะตอม
- ◆ บริเวณแบนราบที่รวมตัวได้กับส่วนที่เป็นวงอะโรเมติกในโมเลกุลยา

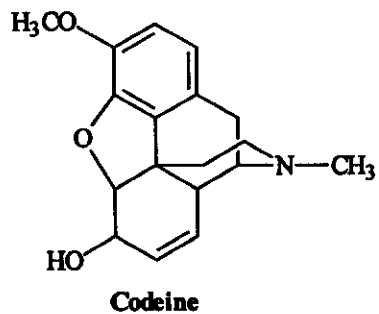
เป็นที่ทราบกันว่ายากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการรวมกับตัวจับยาเฉพาะ ตัวจับยาประเภทฝิ่น มีหลายชนิด แบ่งเป็น ชนิด μ , δ และ κ แต่ละชนิดจะเกี่ยวข้องกับลักษณะการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงที่ต่างกันไป ซึ่งนำมาอธิบายผลทางเภสัชวิทยาที่ไม่ตรงกันบางประการของสารกลุ่มนี้ได้

แบบฝึกหัด

(1) เลือกคำตอบที่ถูกต้องและเหมาะสมที่สุด

1. โครงสร้างพื้นฐานของสารทางด้านขวา จัดอยู่ในข้อใด

- 1) Benzylisoquinoline
- 2) Quinoline
- 3) Phenanthrene
- 4) Anthracene



2. สารกลุ่ม opioids ที่ใช้แก้ท้องเดิน จัดอยู่ในโครงสร้างแบบใด

- 1) Benzomorphans
- 2) 4-Phenylpiperidines
- 3) 4-Anileridine
- 4) Methadone analogues

3. ตัวจับยาเฉพาะ ข้อใดที่ไม่ใช่ตัวจับยาประเภทฝิ่น

- 1) μ
- 2) κ
- 3) δ
- 4) α

4. ลักษณะ ที่สังเกตเห็นได้ในผู้ที่เสพยาฝิ่นได้แก่

- 1) ม่านตาหดตัว ไม่รู้สึกตัว และการหายใจถูกกด
- 2) ม่านตาขยาย ท้องเดิน ตัวสั่น
- 3) เหงื่อแตก อาเจียน น้ำตาไหล
- 4) หงุดหงิด ฝิ่นร้าย นอนไม่หลับ

5. การเปลี่ยนแปลงส่วนใดในสูตรโครงสร้างของมอร์ฟีนที่ทำให้ได้ยาที่เป็น antagonist

- 1) พันธะคู่
- 2) หมู่ OH ทั้งสองแห่ง
- 3) หมู่แทนที่ที่ N
- 4) ทั้งสามข้อที่กล่าวมา

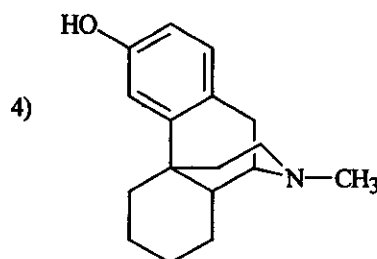
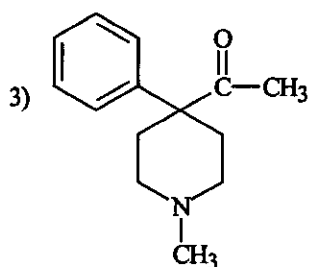
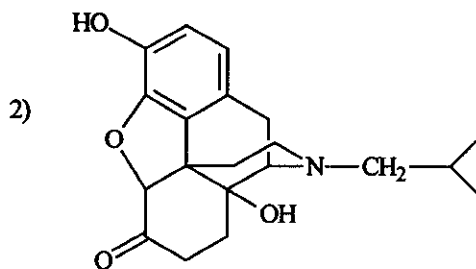
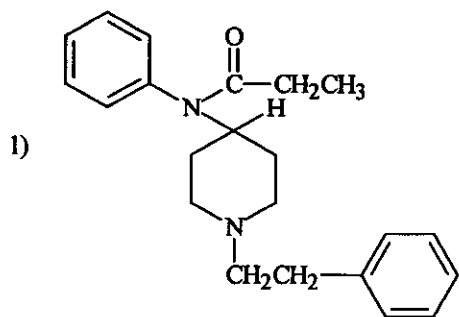
6. Benzomorphans ได้แก่สูตรโครงสร้างที่คล้ายมอร์ฟีน แต่ไม่มีวงแหวนชนิดใด

- 1) BCE
- 2) CE
- 3) E
- 4) AD

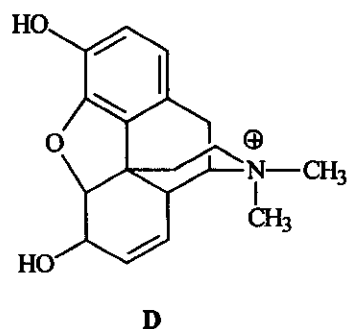
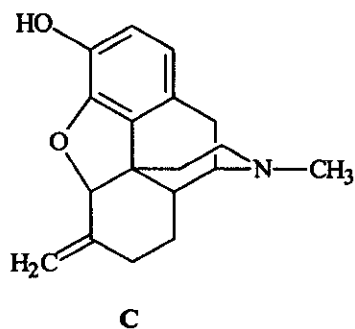
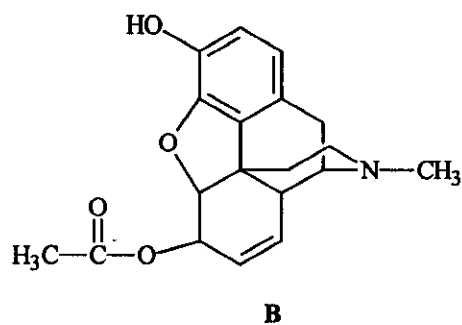
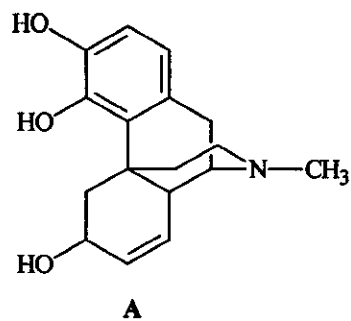
7. สารระงับปวดเพียงชนิดเดียวที่เป็น 1° อะมีน จัดอยู่ในโครงสร้างประเภทใด

- 1) Arylcyclohexanolamines
- 2) Aminotetralines
- 3) 4-Anilidopiperidines
- 4) Diphenylpropylamines

8. โครงสร้างในข้อใดที่ไม่เป็น agonist



9. ความสามารถในการออกฤทธิ์ของยาระงับปวดชนิดเซฟติดเรียงลำดับดังนี้



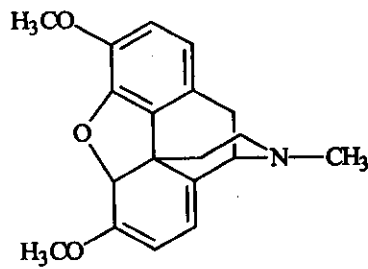
1) B>C>A>D

2) D>C>A>B

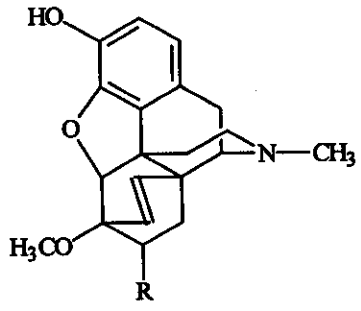
3) C>B>A>D

4) A>B>C>D

10. ปฏิกิริยาซึ่งเกิดที่วงแหวนของ thebaine ให้ etorphine เป็นปฏิกิริยาชนิดใด



Thebaine

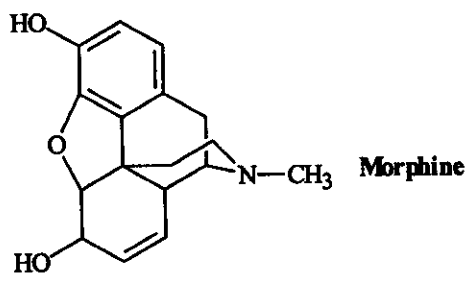


Etorphine

- 1) Mannich reaction 2) Michael addition
- 3) Diels-Alder reaction 4) Friedel-Crafts reaction

(2) จากโครงสร้างของมอร์ฟีน จงเติมลงในช่องว่าง
เติมอักษรประจำวง และเขียนเลขตำแหน่งลงในสูตรโครงสร้าง

- วง A คือ วง
- วง B คือ วง
- วง C คือ วง
- วง D คือ วง
- วง E คือ วง



Morphine

- (3) จงอธิบาย Morphine rule และความสัมพันธ์กับตัวจับยา
- (4) เพราะอะไรจึงไม่มี antagonist ในกลุ่มของ 4-Phenylpiperidines
Meperidine เป็นสารสังเคราะห์ที่มีสมบัติคล้ายมอร์ฟีน สารนี้มีลักษณะทางโครงสร้าง
อย่างไรที่คล้ายมอร์ฟีน
- (5) จงอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ ที่เกี่ยว
ข้องกับสารประกอบในบทนี้
- (6) Opioid receptors มีกี่ชนิด ลักษณะการออกฤทธิ์การออกที่ตัวจับยาประเภทนี้ เป็นอย่างไร
จงอธิบาย

