

บทที่ 2

แหล่งกำเนิดและคุณสมบัติทั่วไปของยา SOURCES AND GENERAL PROPERTIES OF DRUGS

จุดประสงค์ : หลังจากที่ได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. บอกแหล่งที่มาของยาชนิดต่าง ๆ ได้
2. จำแนกวิธีการดัดแปลงสูตรโครงสร้างทางเคมีเพื่อให้ได้ยาชนิดใหม่เกิดขึ้น พร้อมทั้งยกตัวอย่างประกอบในแต่ละกรณีได้
3. อธิบายประโยชน์ที่ได้จากการดัดแปลงสูตรโครงสร้างของยา
4. อธิบายคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ได้
5. ยกตัวอย่างในการอธิบายความสำคัญของลักษณะทางสูตรโครงสร้างทางเคมีได้

บทนำ	
2.1 ยาและที่มา.....	37
2.1.1 ชื่อของยา.....	38
2.1.2 ข้อสังเกตจากสูตรโครงสร้าง.....	41
2.1.3 ออปติคัลแอกติวิตี (Optical Activity) และผลเชิงชีวภาพ.....	41
2.2 แหล่งกำเนิดยา.....	41
2.2.1 สารที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ.....	43
2.2.2 โดยการปรับปรุงโครงสร้างยาที่มีอยู่เดิม.....	43
2.2.2.1 การตัดโมเลกุลบางส่วน.....	44
2.2.2.2 การทำให้สารใหม่มีลักษณะซับซ้อนกว่าสารเดิม.....	44
2.2.2.3 การเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่.....	46
2.2.2.4 การเปลี่ยนแปลงทางสเตอริโอเคมีในโมเลกุล.....	47
2.2.2.5 การเปลี่ยนแปลงที่ในส่วนที่เกี่ยวกับวงแหวน.....	47
2.2.2.6 การแทนที่ด้วยอะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่เป็นไอโซสเตียร์.....	49
2.2.3 โดยการออกแบบโมเลกุลยาอย่างมีหลักการ (Rational Drug Design).....	49
2.3 คุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพของยาที่มีผลต่อการออกฤทธิ์.....	49
2.3.1 ความสามารถในการละลาย.....	49
2.3.2 สัมประสิทธิ์การกระจายยาในตัวทำละลายอินทรีย์และในน้ำ.....	50
2.3.3 การแตกตัวของยา.....	51
2.4 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลทางเภสัชวิทยา.....	51
2.4.1 ปัจจัยทางสเตอริโอเคมี.....	51
2.4.1.1 สเตอริโอไอโซเมอร์ (Stereoisomer).....	51
2.4.1.2 สภาพไครัล (Chirality).....	51
2.4.1.3 อีแนนทิโอเมอร์.....	53
2.4.2 Isosterism.....	58
2.5 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์.....	61
2.5.1 ค่าคงที่ของการละลายในไขมัน (Lipophilicity constant, π).....	61
2.5.2 ผลที่เกิดจากอิเล็คตรอน (Electronic sigma constant, σ).....	62
2.5.3 ผลของความเกะกะ (MR, Molecular Refractivity).....	63
2.5.4 QSAR กับการออกแบบยา (QSAR and Drug Design).....	63
สรุป.....	67
แบบฝึกหัด.....	68

บทนำ

สิ่งมีชีวิตประกอบด้วยโมเลกุลเชิงชีวภาพหลายชนิด เช่น กรดนิวคลีอิก โปรตีน เกลือแร่ ไขมัน คาร์โบไฮเดรต และน้ำ สารเหล่านี้เป็นทั้งส่วนประกอบทางโครงสร้าง เป็นส่วนที่ให้พลังงาน และควบคุมการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ด้านพลังงาน การเปลี่ยนสภาพโมเลกุล การสร้างโมเลกุลใหม่ในสิ่งมีชีวิตให้เป็นไปตามแบบแผน การเปลี่ยนระบบการควบคุมและกระบวนการต่างๆ จะทำให้สิ่งมีชีวิตไม่อยู่ในสภาพปกติ ปฏิกริยาต่อกันเชิงเคมีจะมีส่วนช่วยให้เข้าใจกระบวนการต่างๆ ซึ่งจะนำไปสู่วิธีการที่ให้ผลทางป้องกัน วินิจฉัย และรักษาโรคได้

2.1 ยาและที่มา

ยา เป็นสารประกอบที่ได้จากธรรมชาติ หรือจากการสังเคราะห์ เมื่อเข้าไปในร่างกายจะก่อให้เกิดปฏิกริยาที่จะช่วยป้องกัน บรรเทาความเจ็บป่วย รักษาโรค หรือทำให้ทราบสภาวะความเจ็บป่วย หรืออาการที่ผิดไปจากปกติที่ควรจะเป็น อาจแบ่งได้ ดังนี้

1. **Pharmacodynamic agents** หมายถึงสารประกอบที่มีผลต่อระบบ หรือกระบวนการทำงานของส่วนต่างๆในร่างกาย และอาศัยผลดังกล่าวในการบรรเทาความเจ็บป่วย
2. **Chemotherapeutic agents** ได้แก่ สารที่ควบคุมสิ่งมีชีวิตอื่นที่เป็นสาเหตุของโรค หรือเป็นสารที่สามารถยับยั้งการเจริญอย่างผิดปกติของเซลล์ได้
3. **Diagnostic agents** ได้แก่ สารที่ช่วยตรวจสอบสภาวะการเป็นโรค หรือการทำงานของระบบอวัยวะในร่างกาย

2.1.1 ชื่อของยา

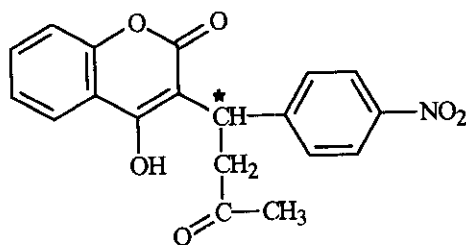
สารเคมีที่เป็นตัวยาก็มาแหล่งจากธรรมชาติ มักจะมีชื่อที่เฉพาะตัวและเข้าใจง่าย เช่น morphine มาจาก *Morpheus* (เทพแห่งความฝัน) เมื่อความก้าวหน้าทางวิชาการและเทคโนโลยีมีมากขึ้น ทำให้เกิดตัวยาใหม่ๆ ที่มาจากการสังเคราะห์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว สารเหล่านี้เป็นสารอินทรีย์มีสูตรโครงสร้างซับซ้อน ซึ่งมีชื่อตามระบบทางเคมีที่ยาวและยากในการจดจำ สำหรับชื่อทางการค้าโดยทั่วไปมักเป็นชื่อผลิตภัณฑ์ยาที่ออกมาในรูปแบบเฉพาะในตำรับของบริษัทนั้นๆ ใช้ได้เมื่อได้รับความยินยอมจากบริษัทผู้เป็นเจ้าของชื่อ ดังนั้นรูปแบบซึ่งมีตัวยาหลักชนิดเดียวกันจากต่างบริษัทก็จะมีชื่อทางการค้าต่างกัน เช่น Tylenol® และ SaRa® ซึ่งมี paracetamol เป็นตัวยาหลัก

ชื่อสามัญทางยา (Nonproprietary name) เป็นชื่อที่เป็นกลาง ไม่เป็นสิทธิขาดของผู้หนึ่งผู้ใด ตั้งขึ้นและรับรองโดยองค์กรของรัฐ เช่น United States Adopted Names (USAN) Council หรือคณะกรรมการขององค์การระหว่างประเทศ คือ องค์การอนามัยโลก (WHO)

ชื่อสามัญที่เป็นสากล หรือ ชื่อสากล *International Nonproprietary Name* (INN) จะถูกนำมาใช้แทนชื่อสามัญประจำชาติ ชื่อทางการค้า และชื่อทางเคมี แม้ว่าในปัจจุบันชื่อสามัญประจำชาติจะยังเป็นที่ยอมรับก็ตาม แต่มีการแทนที่ด้วยชื่อที่เป็นสากลเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ

บางกรณีชื่อทางการค้าอาจคล้ายชื่อสากล แต่โดยทั่วไปจะมีชื่อแตกต่างกันอย่างมาก คือ ชื่อสากลถูกตั้งขึ้นมาเพื่อระบุสารเคมีที่เป็นตัวยา ไม่ได้เป็นชื่อของผลิตภัณฑ์ และการกำหนดชื่อสามัญนั้นเป็นไปตามกฎเกณฑ์ที่สามารถสื่อความหมายออกมาจากชื่อนั้นๆ ให้ผู้ที่อยู่ในวงการทราบว่าสารนั้นมีผลทางการรักษา หรืออยู่ในกลุ่มที่แสดงผลทางเภสัชวิทยาแบบใด

แบบคำร้องที่ยื่นขอชื่อสากลต่อองค์การอนามัยโลก ประกอบด้วยข้อมูลทางเคมีของตัวยานั้นๆ ผลทางเภสัชวิทยา และประโยชน์ ซึ่งเป็นข้อมูลที่ถูกต้องและกระชับ พร้อมด้วยชื่อสามัญที่บริษัทเสนอมา ชื่อและที่อยู่ของบริษัท ชื่อสากลจะได้ภายหลังจากที่คำร้องของบริษัทผู้คิดค้นผ่านการพิจารณาและตรวจสอบ ทางองค์การอนามัยโลกจะตีพิมพ์ตัวยานั้นๆ ออกมาในชื่อตามคำขอ (Proposed INN) ลงในวารสาร WHO Drug Information และจะทิ้งไว้ระยะหนึ่ง ในกรณีที่อาจจะมีการโต้แย้งในแง่ต่างๆ ขึ้น ในกรณีที่ไม่มีการคัดค้าน ชื่อตามคำขอก็จะเป็นชื่อที่ได้รับการรับรอง และนำมาใช้เป็นชื่อสามัญทางยาที่เป็นสากล (INN) ในทันทีที่สารนั้นผ่านการพิจารณาให้นำมาใช้ในทางการแพทย์



ชื่อทางเคมี 4-Hydroxy-2-oxo-3-[3-oxo-1-(4-nitrophenyl)-butyl]-2H-chromene

ชื่อทางการค้า Ascoumar®, Neo-Sintrom®, Sintroma® และ Sintrom®

ชื่อสากล acenocoumarol

ชื่อสามัญประจำชาติ	สหราชอาณาจักร (BAN) ¹	Nicoumalone
	ฝรั่งเศส (DCF) ²	Acenocoumarol
	สแกนดิเนเวีย (NFN) ³	Acenocoumarolum
	สหรัฐอเมริกา (USAN) ⁴	Acenocoumarin

โดยหลักการเบื้องต้นชื่อที่เป็นสากลจะมีลักษณะเฉพาะตัว ทั้งการสะกดและการออกเสียง ไม่ยาวเกินไป ไม่สับสนกับชื่ออื่น ๆ ทั่วไป โดยการใช้อักษรแสดงต้นกำเนิด (stem) ซึ่งบอกคุณสมบัติร่วมกันของยาในกลุ่ม เช่น ตัวอย่างในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 ตัวอย่างชื่อ INN ซึ่งมี stem ที่แสดงถึงประเภทของยา

stem	ประเภท	ตัวอย่าง
-ac	ยาด้านอักเสบ	Diclofenac, Ibuprofen
-astine	Antihistamines (H1 antagonists รุ่นที่ 2)	Acrivastine
-azepam	Diazepam derivatives	Clonazepam, Flunitrazepam
-caine	ยาชาเฉพาะแห่ง	Lidocaine, Benzocaine
cef-	ยาด้านจุลชีพ (cefalosporanic acid derivatives.)	Cefalosporin, Cefamandole
-conazole	ยาด้านเชื้อรา	Voriconazole, Ketoconazole
-mycin	ยาด้านจุลชีพ (<i>Streptomyces</i> strains)	Streptomycin, Vancomycin
-olol	β-Adrenoceptor antagonists	Propranolol, Alprenolol
-profen	ยาด้านอักเสบ	Ibuprofen, Ketoprofen
-tidine	Antihistamines (H2 antagonists)	Cimetidine, Ranitidine

¹ BAN = British Approved Name

² DCF = Denomination Commune Francaise

³ NFN = Nordic Pharmacopoeia Council

⁴ USAN = United States Approved Name

ตัวเลขจำนวนแน่นอนของตัวยาที่ใช้ทั่วโลกไม่เป็นที่ทราบแน่นอน แต่ที่ได้รับการรับรองและตีพิมพ์จากองค์การอนามัยโลก (ถึงเดือน สิงหาคม ค.ศ.2003) มีรายงานไว้ประมาณ 8000 ชนิด และเพิ่มขึ้นประมาณ 120-150 ชนิด ต่อปี มีตัวยาหลายชนิดที่ใช้เป็นตัวยาเดี่ยว ไม่มีตัวยาอื่นร่วมอยู่ด้วย เช่น แอสไพริน, พาราเซตามอล, แอมพิซิลลิน, และ เตตระไซคลิน เป็นต้น ในแต่ละปีจะมีการผลิตยาขึ้นมามาก แต่จะมีไม่กี่ชนิดที่ใช้ในปริมาณสูง

เนื่องจากระยะเวลาที่ใช้ในการพัฒนาใหม่ ๆ ถ้าเริ่มตั้งแต่การสังเคราะห์จนกระทั่งออกสู่ท้องตลาดจะใช้เวลาหลายปี โดยทั่วไปอยู่ในช่วง 8-12 ปี ดังนั้นระยะเวลาการคุ้มครองจะมีต่อไปอีกประมาณ 9-10 ปี การถือกรรมสิทธิ์ในสิทธิบัตรของสารที่ใช้ในการรักษาโรคมียหลายแบบ ได้แก่การถือกรรมสิทธิ์ผลิตภัณฑ์ เช่น ยาตัวใหม่, ตัวยาที่มีอยู่เดิม แต่ผลิตหรือสังเคราะห์ขึ้นมาโดยวิธีใหม่, การถือกรรมสิทธิ์กระบวนการผลิต, ตำรับยา และวิธีการใช้ยาใหม่ในทางการแพทย์ เป็นต้น

ในการรวบรวมตัวยาใหม่ๆจากทั่วโลกในช่วงปี ค.ศ.1961-1985 ที่ตีพิมพ์โดย *Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie* พบว่ามีสารเคมี 1787 ชนิด ที่เป็นสารใหม่ที่ได้รับการรับรอง และถูกนำมาใช้เป็นยาใหม่ เมื่อดูอันดับประเทศที่เป็นผู้คิดค้นสารใหม่ทั้งหมด 6 อันดับแรก โดยเปรียบเทียบกับที่ยอมรับให้นำมาใช้เป็นอันดับแรก (ตาราง 2.2)

ตารางที่ 2.2 อันดับประเทศที่เป็นผู้คิดค้นสารใหม่ และการยอมรับให้นำมาใช้ (ค.ศ.1961-1985)

ประเทศ	จำนวนที่คิดค้น	นำมาใช้อันดับแรก
สหรัฐอเมริกา	422	130
ฝรั่งเศส	288	330
เยอรมนี	247	268
ญี่ปุ่น	216	218
อิตาลี	142	152
สวีตเซอร์แลนด์	133	96

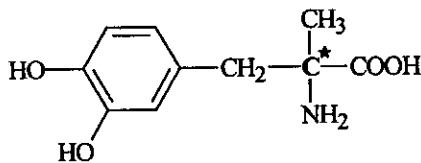
จะเห็นว่าการนำตัวยาใหม่มาใช้เป็นครั้งแรกในแต่ละประเทศ ไม่เป็นไปตามจำนวนของยาที่ค้นพบยาขึ้นใหม่ โดยเฉพาะสหรัฐอเมริกาซึ่งค้นพบมากที่สุด แต่กลับนำมาใช้ก่อนเป็นลำดับหลังๆ ซึ่งอาจจะเป็นเพราะข้อบังคับขององค์การอาหารและยาในสหรัฐเข้มงวดกว่าที่อื่นๆ

2.1.2 ข้อสังเกตจากสูตรโครงสร้าง

จากตัวอย่างตัวยา 1000 ชนิด ที่ Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie รวบรวมไว้ ในจำนวนนี้ 91% จะมีไนโตรเจน, 25% มีซัลเฟอร์ และมีวงเฮเทอโรไซคลิกถึง 62% ในบรรดาเฮเทอโรอะตอมเหล่านี้มี N อยู่ในวงมากที่สุด รองลงมา คือ S และ O ตามลำดับ เมื่อดูชนิดของวงเฮเทอโรไซคลิกที่มีอยู่ 10 ชนิดแรก เรียงลำดับจากมากไปน้อย เป็นดังนี้คือ piperidine, pyridine, piperazine, pyrimidine, phenothiazine, thiophene, penicillin, pyrrolidine, purine และ furan

2.1.3 ออปติคัลแอกติวิตี (Optical Activity) และผลเชิงชีวภาพ

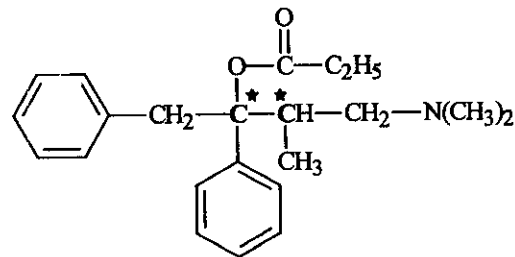
ในทางเภสัชวิทยาสภาพไครล (chirality) เป็นปัจจัยสำคัญของการออกฤทธิ์ จากข้อมูลที่มาจกตัวยา 866 ชนิดนั้น ร้อยละ 78.5 (680 ชนิด) ได้จากการสังเคราะห์ และร้อยละ 21.5 (186 ชนิด) มาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ หรือเป็นสารกึ่งสังเคราะห์ ในบรรดาสารที่มาจากการสังเคราะห์นั้น จะมีอยู่ 39% (266 ชนิด) ที่มีไครลเซนเตอร์อย่างน้อยที่สุด 1 แห่ง และในจำนวนนี้มีเพียง 41 ชนิดที่ใช้ในรูปอีนันทิโอเมอร์ (enantiomer) แบบใดแบบหนึ่ง ซึ่งในหลายๆกรณีอีนันทิโอเมอร์แต่ละแบบจะมีผลทางชีวภาพไม่เหมือนกัน สำหรับสารที่มาจากธรรมชาติ 186 ชนิดนั้นจะมีถึง 98% ที่ใช้ในรูปอีนันทิโอเมอร์แบบใดแบบหนึ่ง เช่น



Methyldopa

L-(-) ลดความดัน

D-(+) ไม่มีผลทางเภสัชวิทยา



Propoxyphene

L-(-) แก้ไอ

D-(+) แก้ปวด

2.2 แหล่งกำเนิดยา

เมื่อพิจารณาจากต้นกำเนิดและที่มาของยาแล้วก็อาจจัดได้เป็น สารที่เป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ สารที่มาจาก การปรับปรุงโครงสร้างยาที่มีอยู่เดิม และมาจากการออกแบบโมเลกุลขึ้นมาอย่างมีหลักการ

ตารางที่ 2.3 การค้นพบยาที่สำคัญบางชนิดในช่วงเวลาที่ผ่านมา

ค.ศ. ที่พบ	ตัวยา	ชนิดของยา
1806	Morphine	Narcotic analgesic
1875	Salicylic acid	Anti-inflammatory agent
1884	Cocaine	Local anaesthetic agent
1888	Phenacetin	Antipyretic analgesic agent
1899	Acetylsalicylic acid	Antipyretic analgesic agent
1903	Barbiturates	Sedatives
1921	Procaine	Local anaesthetic agent
1922	Insulin	Antidiabetic agent
1928	Penicillin	Antibiotic agent
1944	Streptomycin	Antibiotic agent
1945	Chloroquine	Antimalarial agent
1952	Chlorpromazine	Neuroleptic agent
1956	Tolbutamide	Oral antidiabetic agent
1960	Chlordiazepoxide	Anxiolytic agent
1963	Propranolol	Antihypertensive agent
1964	Furosemide	Diuretic agent
1971	L-Dopa	Anti-Parkinson agent
1976	Cimetidine	Anti-ulcus agent (H2 Blocker)
1981	Ranitidine	Anti-ulcus agent (H2 Blocker)
1985	Mefloquine	Antimalarial agent
1987	Artemisinin	Antimalarial agent
1988	Omeprazole	Anti-ulcus agent (H/K ATPase Inhibitor)
1994	Famciclovir	Anti-viral agent
1996	Meloxicam	Anti-arthritis agent (Cox 2 Inhibitor)
1997	Nelfinavir	HIV Protease Inhibitor
1999	Celecoxib, Rofecoxib	Anti-arthritis agent (Cox 2 Inhibitor)
2001	Imatinib	Leukemia (specific abl-TK Inhibitor)

2.2.1 สารที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

ได้จากจุลชีพ พืชและสัตว์ ทั้งบนบกและในน้ำ เช่น แอลคาลอยด์ เอนไซม์ โกลโคไซด์ พอลิแซ็กคาไรด์ วิตามิน โปรตีน และ ฮอริโมน เป็นต้น

ในปัจจุบันสารจากธรรมชาติหลายชนิดถูกสังเคราะห์ขึ้นมาใช้ แทนการสกัดจากธรรมชาติ เช่น chloramphenicol, dopamine, epinephrine, วิตามิน-ซี และ คาเฟอีน เป็นต้น การหมัก (fermentation) เป็นวิธีหนึ่งที่น่าเอาความก้าวหน้าทางเทคโนโลยี เช่น พันธุวิศวกรรม มาใช้กับจุลชีพ เพื่อให้ได้ผลผลิตประเภทต่างๆ เกิดขึ้น เช่น dextran, L-amino acid (เช่น L-lysine, monosodium L-glutamate), สารตั้งต้นที่ใช้เตรียมยากลุ่ม β -lactam, วิตามิน B12 และ proinsulin เป็นต้น

2.2.2 โดยการปรับปรุงโครงสร้างยาที่มีอยู่เดิม

การเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของยาที่มีอยู่เดิมเพื่อให้เกิดยาใหม่ มาจากสาเหตุหลายประการ เช่น เพื่อปรับปรุงความแรงในการออกฤทธิ์ ความเฉพาะเจาะจงของการออกฤทธิ์ ความสามารถเชิงชีวภาพ เสถียรภาพของยา ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ขณะเดียวกันก็เพื่อกำจัดผลข้างเคียง หรือใช้ผลข้างเคียงให้เป็นประโยชน์ นอกจากนี้ก็อาจทำเพื่อปรับปรุงรูปแบบที่เตรียม เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ (physicochemical properties) เช่น การดูดซึม การกระจายตัว รวมทั้งเพื่อลดต้นทุนการผลิตด้วย

โดยหลักการแล้วจะเริ่มจากโครงสร้างของสารต้นแบบ (prototype drug) ซึ่งอาจจะ เป็นสารจากธรรมชาติ สารสังเคราะห์ หรือชีวโมเลกุลในร่างกาย ที่ทราบผลทางเภสัชวิทยาแน่นอน นำมาเปลี่ยนลักษณะทางโครงสร้าง เพื่อให้ได้สูตรโครงสร้างใหม่ๆ ที่มีบางส่วนคล้ายสารต้นแบบ และมีคุณสมบัติที่ดีตามความต้องการ ซึ่งแนวทางเช่นนี้ให้ข้อดีอย่างอื่นๆ ด้วย คือ

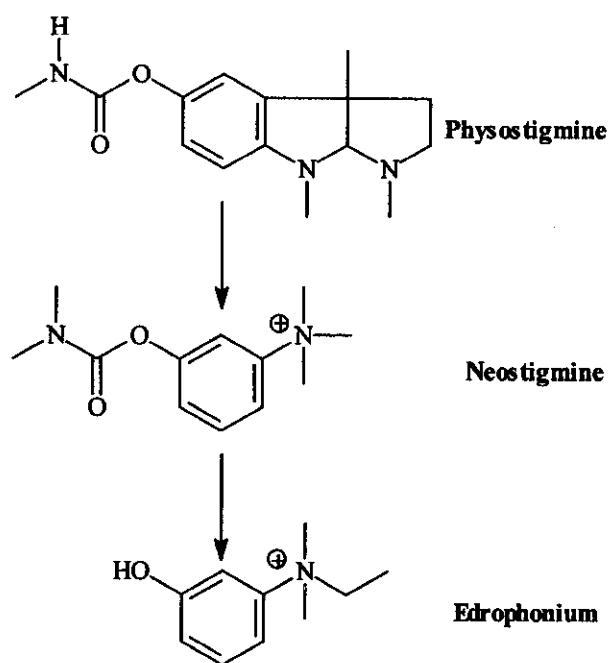
- มีโอกาสได้ยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาคล้ายกับสารต้นแบบมากกว่าได้จากการสังเคราะห์ขึ้นมาโดยไม่มีแผนการ
- อาจจะได้สารที่ผลทางเภสัชวิทยาดีกว่าเดิม หรือได้ยาใหม่
- เนื่องจากสารในกลุ่มมีสูตรโครงสร้างไม่ต่างกันมากนักจึงอาจใช้วิธีการทดสอบผลทางเภสัชวิทยาแบบเดียวกัน
- ได้ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลทางเภสัชวิทยา

การตัดแปลงสูตรโครงสร้าง

โดยทั่วไปการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างที่เกิดในสารชุดเดียวกัน จะทำให้คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ เช่น สภาพขั้ว การแตกตัว และความหนาแน่นอิเล็กตรอนเปลี่ยนไป ถ้าเริ่มจากโครงสร้างของสารต้นแบบเป็นหลัก อาจทำการตัดแปลงได้ดังนี้

2.2.2.1 โดยการตัดโมเลกุลบางส่วน

วิธีนี้สารต้นแบบมักจะเป็นสารธรรมชาติซึ่งมีสูตรโครงสร้างซับซ้อน จะทำให้ได้สารใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างง่ายขึ้น เช่น การตัดแปลงจากสูตรโครงสร้างของ physostigmine⁵ จนได้สาร 2 ชนิดที่มีผลการออกฤทธิ์เช่นเดียวกัน

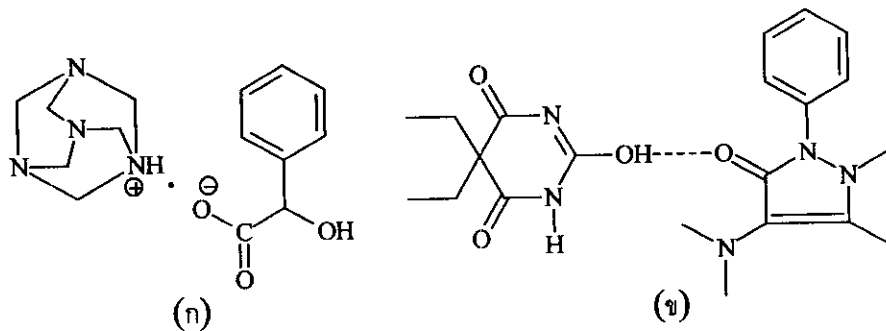


2.2.2.2 โดยการทำให้สารใหม่มีลักษณะซับซ้อนกว่าสารเดิม แบ่งได้ ดังนี้

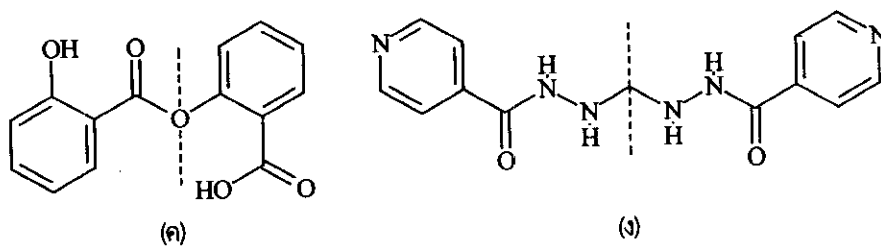
- **Molecular addition** วิธีนี้เกิดจากการรวมกันของโมเลกุลต่างชนิดกันผ่านแรงระหว่างกันที่ไม่แข็งแรงนัก เช่น พันธะไฮโดรเจน และแรงดึงดูดระหว่างประจุต่างชนิดกัน เช่น methanamine mandelate (n) เกิดผ่านแรงดึงดูด

⁵ แอลคาลอยด์ที่สกัดได้จากพืช มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase

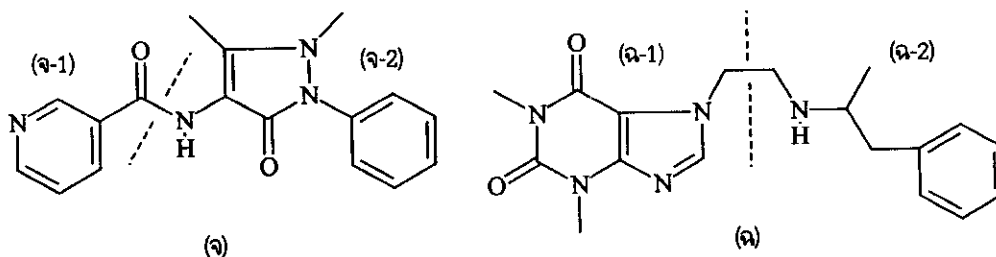
ระหว่างประจุที่เกิดจากอะมีน กับกรดคาร์บอกซิลิก และ veramon (ข) ได้จากการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของ barbital และ aminophenazone



- **Molecular replication** ในกรณีนี้โมเลกุลที่ได้มักจะมีสมมาตร หรือมาจากโมเลกุลชนิดเดียวกันเชื่อมผ่านพันธะโคเวเลนต์ เช่น กรด salicylsalicylic (ค) มาจากกรดซาลิไซลิก 2 โมเลกุล อีกตัวอย่างคือ metazide (ง) ซึ่งมีส่วนของ isoniazid 2 โมเลกุลเชื่อมกันโดยผ่านหมู่เมทิลีน



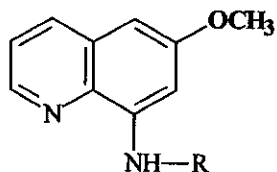
- **Molecular hybridization** วิธีนี้แบบของสูตรโครงสร้างจะประกอบด้วยส่วนของโมเลกุลที่มาจากโมเลกุลต่างชนิดกันเชื่อมกันผ่านพันธะโคเวเลนต์ เช่น nifenazone (จ) ซึ่งส่วนหนึ่งจะมาจากกรด nicotinic (จ-1) อีกส่วนจะมาจาก aminophenazone (จ-2) และ fenethylline (ฉ) ซึ่งมีส่วนของ caffeine (ฉ-1) และ methamphetamine (ฉ-2)



2.2.2.3 โดยการเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่

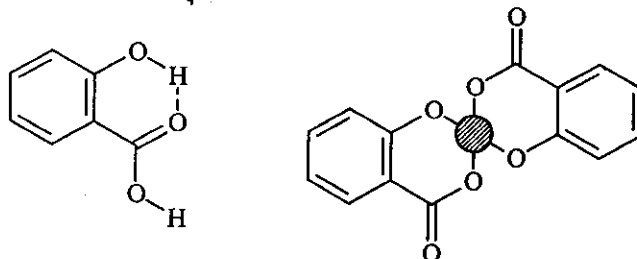
โดยทั่วไปโมเลกุลของยาควรละลายได้ทั้งในส่วนที่เป็นเอควีซ (aqueous) และ ส่วนลิพิด (lipid) ของเซลล์ การเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่จะมีส่วนในการเพิ่มหรือลดสภาพขั้ว คุณสมบัติเชิงไฟฟ้า และเปลี่ยนแปลงค่า pKa ด้วย การเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่อาจทำได้ดังนี้

- การเพิ่มหรือลดคาร์บอน เป็นวิธีที่ให้ความสามารถในการละลาย และสภาพขั้วเปลี่ยนแปลงได้ เช่น ความสามารถในการทำลายแบคทีเรียของ อะลิเฟติก แอลกอฮอล์ในอนุกรมโฮโมโลกัส จะเพิ่มขึ้นจาก n-butanol (C4) ถึง n-octanol (C8) และจะหมดไปเนื่องจากละลายในน้ำน้อยมาก และละลายในไขมันได้มากไป อีกตัวอย่าง คือยาด้านมาเลเรียที่เป็นอนุพันธ์ของ 6-methoxy-8-aminoquinoline ถ้า n อยู่ระหว่าง 2 ถึง 7 ผลการออกฤทธิ์เมื่อ n เป็นเลขคู่จะดีกว่าเป็นเลขคี่



อนุพันธ์ของ 6-methoxy-8-aminoquinoline

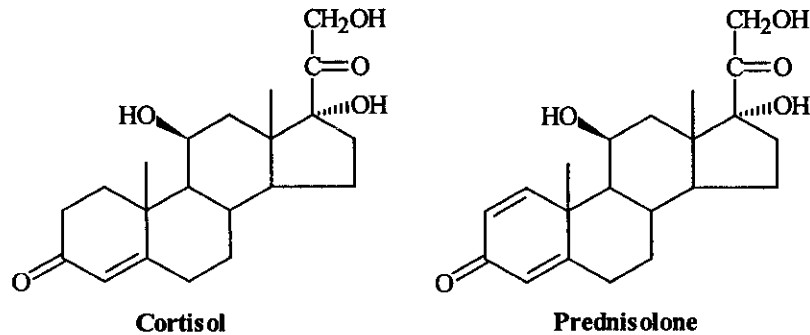
- การเพิ่มหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ ทำให้เกิดความเกะกะมากขึ้น อาจได้สารต้านฤทธิ์ (antagonist) เกิดขึ้น เช่น สารที่ต้านฤทธิ์ของสารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ นอกจากนี้การมีหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ยังทำให้ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ได้ยากขึ้น ทำให้ระยะเวลาออกฤทธิ์นานขึ้น
- การเปลี่ยนตำแหน่งหมู่ฟังก์ชัน ตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชันอาจจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ได้ เช่น กรด hydroxybenzoic ซึ่งมี 3 ไอโซเมอร์ ชนิดออร์โทจะเกิดสารเชิงซ้อนกับไอออนของโลหะได้ดีกว่าไอโซเมอร์อื่น เนื่องจากเกิดพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลได้



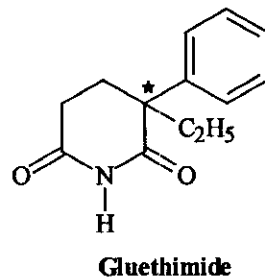
2.2.2.4 การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางสเตอริโอเคมีในโมเลกุล

การเปลี่ยนแปลงมีผลต่อการกระจายยา การออกฤทธิ์ และการเปลี่ยนสภาพยา ดังนี้

- นำพันธะคู่เข้าไปในโมเลกุล สเตอริโอเคมีของโมเลกุลจะเปลี่ยนแปลง ความยืดหยุ่นของโซ่คาร์บอนจะลดลง คุณสมบัติในการรวมตัวของ *E* และ *Z* ไอโซเมอร์จะต่างกัน เช่น พันธะคู่ Δ^1 - ของ prednisolone ทำให้มีฤทธิ์แก้รูมาติซึม (antirheumatic activity) มากกว่าสารต้นแบบ cortisol ถึง 30 เท่า

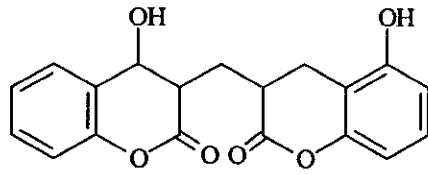


- ทำให้มีไครัลเซนเตอร์ (chiral center) เช่น การออกฤทธิ์ของ propoxyphene และ methyl dopa (หัวข้อ 2.1.3) และ gluethimide ซึ่งมีต่อการเปลี่ยนสภาพคือ (+)-ไอโซเมอร์เกิดปฏิกิริยา hydroxylation ที่วงอะโรมาติก และ (-)- ไอโซเมอร์ที่หมู่เอทิล

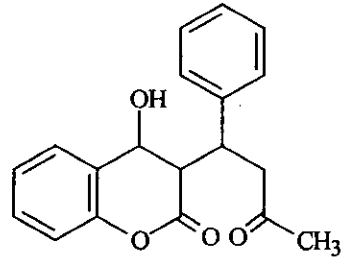


2.2.2.5 การเปลี่ยนแปลงที่ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับวงแหวน อาจจะทำไดดังนี้

- การเปิดหรือปิดวงแหวน อาจจะมีผลต่อลักษณะโมเลกุล โดยอาจจะทำให้ได้โครงสร้างที่คงรูปตายตัว หรือโครงสร้างที่ดัดแปลงได้เปลี่ยนแปลงไปตามสภาพแวดล้อม เช่น การเปิดวงที่ทำให้การออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นที่พบในสารกันเลือดแข็งตัว dicoumarol และ warfarin

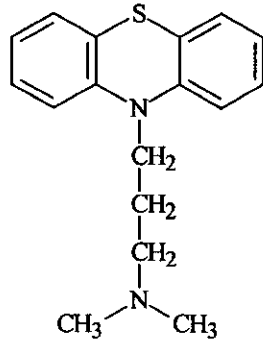


Dicoumarol

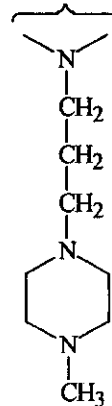


Warfarin

ตัวอย่างของการปิดวง ได้แก่ การเปลี่ยนหมู่ CH_3 ที่ N ของ chlorpromazine ให้เป็นวงปิดในรูปของวง piperazine ใน prochlorperazine ทำให้การแก้คลื่นเหียนอาเจียรเพิ่ม (antiemetic effect) ขณะเดียวกันฤทธิ์ต่อระบบประสาทก็ลดลงด้วย

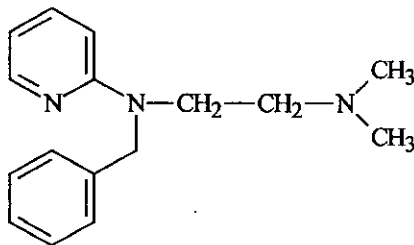


Chlorpromazine

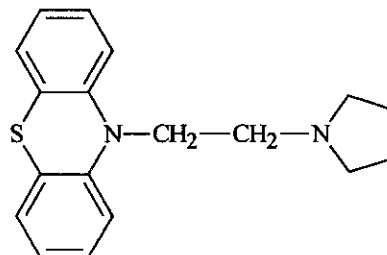


Prochlorperazine

- การเปลี่ยนลักษณะวงแหวน อาจจะได้โดยการเปลี่ยนชนิดของวงระหว่างวงอะลิไซคลิก-อะโรมาติก-เฮเทอโรไซคลิก หรืออาจจะใช้วงแหวนแบบเดิมแต่อาศัยเพิ่ม-ลดจำนวนคาร์บอนซึ่งแทนที่อยู่ข้างวง ได้แก่ ที่พบในยากลุ่มแอนติฮิสตามีน (antihistamine, H1-antagonist) ที่เป็นอนุพันธ์ของ ethylenediamine ซึ่งให้สารที่มีความแรงในการออกฤทธิ์แตกต่างกันไป เช่น tripelenamine และ parathiazine



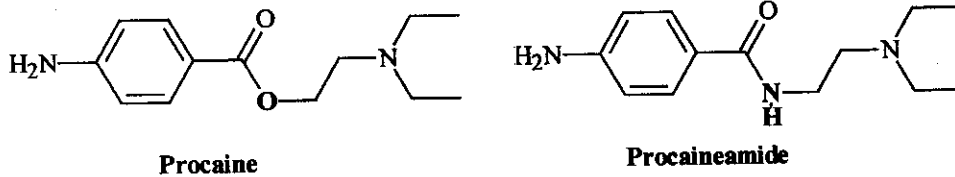
Tripelenamine



Parathiazine

2.2.2.6 การแทนที่ด้วยอะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่เป็นไอโซสเตียร์ (Isostere)

วิธีนี้มักใช้ในการออกแบบโมเลกุลยาที่เป็นเมแทบอลิต์ ยาที่เปลี่ยนกระบวนการเมแทบอลิซึม รวมทั้งยาอื่นๆ โดยใช้อะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่คล้ายกัน เช่น เปลี่ยนจาก procaine ให้เป็น procaineamide



2.2.3 โดยการออกแบบโมเลกุลยาอย่างมีหลักการ (Rational Drug Design)

ยากว่าร้อยละ 75 จะได้จากการสังเคราะห์ ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลหลายประการในการออกแบบสูตรโครงสร้าง เพื่อให้ยาามีผลการออกฤทธิ์ตามที่ต้องการ และใช้ความรู้ทางเคมีในแง่ต่างๆสังเคราะห์สารดังกล่าวขึ้นมา ดังนั้นการทำเช่นนี้ได้อย่างน้อยที่สุดต้องอาศัยความเข้าใจพื้นฐานในทางพยาธิสภาพของโรค ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับระบบชีวเคมีในร่างกาย ลักษณะ กระบวนการและปฏิกิริยาเชิงชีวภาพต่างๆ และที่สำคัญต้องมีความรู้ทางเคมีที่จะนำไปสู่การสังเคราะห์สารนั้นๆ

วิธีการนี้เป็นการนำความรู้ด้านต่างๆทางชีวภาพกับลักษณะเฉพาะทางเคมีกายภาพมาประยุกต์เข้าด้วยกัน ในการออกแบบโดยอาศัยวิทยาการทางคอมพิวเตอร์เป็นตัวช่วยนำข้อมูลทั้งหมดที่มีอยู่ เพื่อหาสูตรโครงสร้างใหม่ๆที่มีลักษณะและคุณสมบัติตามความต้องการ โดยไม่ต้องสุ่มสังเคราะห์สารเป็นจำนวนร้อยๆชนิด เพื่อนำมาคัดเลือก ซึ่งจะทำให้รวดเร็ว ประหยัดเวลาและค่าใช้จ่าย เพื่อให้ได้สารซึ่งจะมีผลทางเภสัชวิทยาที่ดี จากนั้นจึงเป็นการนำความรู้ความชำนาญทางอินทรีย์เคมีหาวิธีการสังเคราะห์สารนั้นๆ ขึ้นมา

2.3 คุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพของยาที่มีผลต่อการออกฤทธิ์

2.3.1 ความสามารถในการละลาย

การละลายเป็นคุณสมบัติที่สำคัญ เนื่องจากการเกิดปฏิกิริยาต่อกันกับชีวโมเลกุลจะต้องอยู่ในรูปของสารละลาย โครงสร้างของสิ่งมีชีวิตประกอบด้วยน้ำเป็นส่วนใหญ่ ปฏิกิริยาเชิงชีวเคมีจะขึ้นกับสารโมเลกุลเล็กๆ ที่ละลายอยู่ในชั้นเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม และชีวโมเลกุลขนาดใหญ่

ที่กระจายอยู่ในชั้นนี้ โครงสร้างที่ไม่ชอบน้ำเช่น เยื่อพลาสมาและเยื่อองค์ประกอบในเซลล์ จัดเป็นพหุลิพิด จะละลายโมเลกุลที่ไม่มีขั้วไม่ชอบน้ำได้ดี โมเลกุลทุกชนิดควรจะละลายใน ตัวกลางทั้ง 2 ส่วน ซึ่งอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในตัวกลางทั้งสองชนิดที่สมดุลจะเป็นค่าที่บอกความสามารถในการละลายของสารนั้นๆ

ตัวแปรต่างๆ เช่น การแตกตัว โครงสร้างโมเลกุล ลักษณะทางสเตอริโอเคมี และโครงสร้างทางอิเล็กทรอนิกส์ จะมีส่วนในการเกิดปฏิกิริยาต่อกันระหว่างตัวทำละลายและตัวละลาย ในการละลายน้ำ โมเลกุลของน้ำจะสร้างพันธะไฮโดรเจนกับไอออนหรือหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้ว เช่น OH, NH₂, SH และ C=O ส่วนการละลายของโมเลกุลที่ไม่มีขั้วในชั้นลิพิดก็จะต่างไป คืออาศัยแรงไฮโดรโฟบิก (hydrophobic interaction) ซึ่งจะเกิดขึ้นระหว่างส่วนที่ไม่มีขั้วด้วยตนเอง

2.3.2 สัมประสิทธิ์การกระจายยาในตัวทำละลายอินทรีย์และในน้ำ

Partition coefficient (P) หรือ สัมประสิทธิ์การกระจายยาในตัวทำละลายอินทรีย์และในน้ำ คือ ค่าคงที่ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในตัวทำละลายที่เป็นสารอินทรีย์และความเข้มข้นของยาในน้ำ ที่สมดุล

$$P = \frac{[\text{Drug}]_{\text{ชั้นลิพิด}}}{[\text{Drug}]_{\text{ชั้นน้ำ}}}$$

ในระบบสิ่งมีชีวิตการหาค่านี้ทำได้ยากจึงใช้ n-octanol แทนชั้นลิพิด และฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 เป็นชั้นแอควียส ได้ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายมาตรฐาน P ซึ่งเป็นค่าที่รวมคุณสมบัติของโมเลกุล เพราะบอกทั้งความเป็นขั้วจากหมู่ฟังก์ชันและความสามารถในการละลายในลิพิด ค่า P บอกความสามารถในการละลายในไขมัน ยาที่ละลายได้ดีในไขมันจะแพร่กระจายผ่านเยื่อเซลล์ไปยังส่วนต่างๆได้ดี โมเลกุลของยามีทั้งส่วนที่เป็นขั้ว เช่น หมู่ฟังก์ชันต่างๆ รวมทั้งพันธะไฮโดรเจน โมเลกุลอีกส่วนหนึ่งจะไม่มีขั้ว ซึ่งได้แก่ไฮโดรคาร์บอนทั้งชนิดอะลิฟาติก และอะโรมาติก

ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายมีส่วนในการเคลื่อนที่ของยา เนื่องจากยาจะกระจายตัวโดยอาศัยเลือดและเคลื่อนที่ผ่านเซลล์จำนวนมากมายังจุดต่างๆ ค่านี้จะบอกได้ว่ายาแต่ละชนิดจะไปได้ถึงเนื้อเยื่อชนิดใดบ้าง ยาที่ละลายน้ำได้สูงมากจะไม่สามารถผ่านตัวขวางกั้นที่เป็นลิพิด จึงไม่สามารถเข้าถึงอวัยวะที่มีลิพิดอยู่มากๆ เช่น สมอง และเนื้อเยื่อประสาทได้ อย่างไรก็ตามก็ยังสามารถผ่านสิ่งขวางกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood-brain barrier) ได้

โดยการแพร่จากเลือดเข้าไปยังชั้นเนื้อเยื่อของระบบประสาทส่วนกลาง คือ cerebrospinal fluid ในทางกลับกันสารที่ละลายในลิพิดได้สูง จะถูกกักเอาไว้ในเยื่อไขมัน และหลุดออกไปที่จุดออกฤทธิ์ช้า ดังนั้นค่าสัมประสิทธิ์การกระจายจึงเป็นค่าตัวแปรทางเคมีกายภาพที่มีผลต่อการเคลื่อนที่และการกระจายยา และมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

2.3.3 การแตกตัวของยา

การแตกตัวของยามีผลต่อการผ่านเยื่อพลาสมา การแตกตัวเป็นประจุทำให้การละลายน้ำเพิ่มขึ้นและการละลายไขมันลดลง โดยทั่วไปยาผ่านเยื่อเซลล์ในรูปแบบที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ ถ้าแตกตัว การผ่านเยื่อพลาสมาจะเกิดได้ยาก เนื่องจากเยื่อพลาสมาประกอบด้วยโมเลกุลขนาดใหญ่ มีประจุอยู่ที่ผิวเยื่อซึ่งจะดึงดูดหรือผลักไอออนของยา แม้จะมีรูหรือช่องให้ไอออนหรือโมเลกุลเล็กๆผ่านได้ก็ตาม แต่ถ้าไอออนถูกล้อมรอบด้วยโมเลกุลน้ำที่บริเวณใกล้ๆ ก็จะทำให้มีขนาดใหญ่มากขึ้น ไม่สามารถผ่านไปได้

2.4 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลทางเภสัชวิทยา

เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาเกิดจากปฏิกิริยาต่อกันระหว่างโมเลกุลยากับชีวโมเลกุลชนิดต่างๆ นอกเหนือไปจากค่าสัมประสิทธิ์การกระจาย ค่า pKa และคุณสมบัติทางกายภาพอื่นๆที่มีผลต่ออัตราในการกระจายตัวไปยังจุดออกฤทธิ์แล้ว ลักษณะทางสูตรโครงสร้างก็มีส่วนสำคัญต่อผลทางเภสัชวิทยาเช่นกัน ปัจจัยต่างๆทางลักษณะของสูตรโครงสร้างอาจแบ่งได้ดังนี้

2.4.1 ปัจจัยทางสเตอริโอเคมี

2.4.1.1 สเตอริโอไอโซเมอร์ (Stereoisomer)

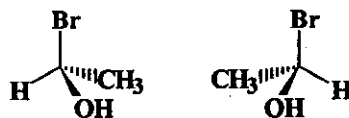
สเตอริโอไอโซเมอร์ เป็นไอโซเมอร์ที่มีการต่อเรียงของอะตอมแบบเดียวกัน แต่ต่างกันทิศทางของการจัดอะตอมในที่ว่าง 3 มิติ แบ่งเป็น อีแนนทิโอเมอร์ (enantiomer) และ ไดแอสเตอริโอเมอร์ (diastereomer)

2.4.1.2 สภาพไครัล (Chirality)

สภาพไครัลในโมเลกุลเกิดจากความแตกต่างของการจัดตัวของอะตอมในที่ว่าง 3 มิติ โดยมีลักษณะที่พบในโมเลกุล คือ ไครัลเซ็นเตอร์ (chiral center) แกนไครัล (chiral axis) ระนาบไครัล (chiral plane) และ สภาพไครัลแบบเกลียว (helix) ดังนี้

1) ไครัลเซ็นเตอร์

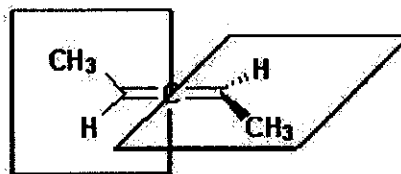
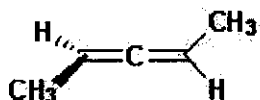
ไครัลเซ็นเตอร์ เป็นคาร์บอนที่มีอะตอมหรือหมู่อะตอมที่ไม่เหมือนกันมาเกาะ 4 หมู่



enantiomer

2) แกนไครัล

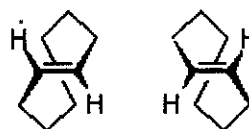
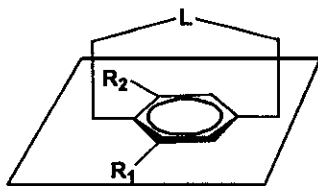
สารบางชนิดที่ไม่มีไครัลเซ็นเตอร์ แต่อาจเป็นโมเลกุลไครัลได้ถ้าโมเลกุลมีลักษณะที่เป็นระนาบซึ่งไม่ใช่ระนาบสมมาตร 2 อันที่ตั้งฉากกัน โดยระนาบทั้ง 2 ส่วนนี้ไม่สามารถหมุนด้านกันได้ โมเลกุลดังกล่าวนี้จะเป็นไครัลได้ เช่น สารประกอบ allenes ซึ่ง C อะตอมกลางมีไฮบริไดซ์แบบ sp ทำให้ C ที่ปลายทั้งสองด้านและอะตอมหรือหมู่อะตอมซึ่งแทนที่คาร์บอนนั้น อยู่ในระนาบที่ตั้งฉากซึ่งกันและกัน



enantiomer

3) ระนาบไครัล

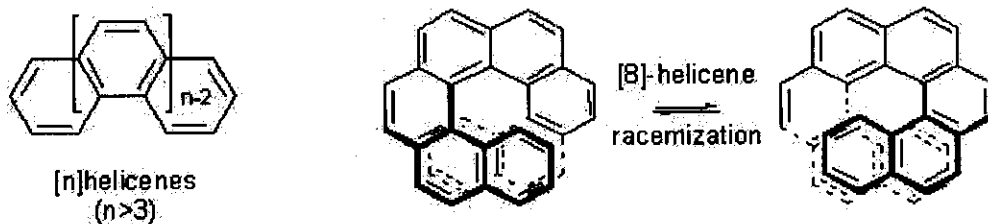
สภาพไครัลแบบระนาบ (planar chirality) เกิดจากวงแหวนหรือกลุ่มอะตอมที่อยู่ในระนาบเดียวกัน ต่อถึงกันผ่านส่วนเชื่อม (L) ทางด้านบนหรือด้านล่างของระนาบนี้



enantiomers
trans-cyclooctene

4) Helix หรือ สภาพไครัลแบบเกลียว (helical chirality)

สารประกอบจะอยู่ในรูปไอเมอร์แบบหมุนเวียนซ้าย หรือหมุนเวียนขวา พบในโครงสร้างของสารประเภท helicenes ซึ่งเป็น benzo-analogues ของ phenanthrene ที่มีจำนวนวงตั้งแต่ 4 วงขึ้นไป ความเกะกะของวงทำให้โมเลกุลไม่อยู่ในระนาบเดียวกัน แต่จะเป็นเกลียววน ดังนี้



2.4.1.3 อีแนนทิโอเมอร์

อีแนนทิโอเมอร์ หรือ ไอโซเมอร์เชิงแสง (optical isomer) เป็นสเตอริโอไอโซเมอร์ที่โมเลกุลเป็นไครัล ซึ่งเป็นคู่มอเลกุลที่ต่างก็เป็นภาพในกระจกเงาซึ่งกันและกัน และไม่สามารถซ้อนทับกันได้ จากการจัดอะตอมที่แท้จริงในที่ว่าง 3 มิติ (absolute configuration) จะเป็นอีแนนทิโอเมอร์แบบ S และ R และถ้าดูจากทิศทางการหมุนของระนาบแสงโพลาไรส์ (polarized light) จะเป็น (+) หรือ *d* (dextrorotatory) และ (-) หรือ *l* (levorotatory) คู่มอเลกุลไอโซเมอร์ไครัลที่ไม่เป็นภาพในกระจกเงาซึ่งกันและกัน เรียกสเตอริโอไอโซเมอร์คู่นั้นว่า ไดแอสเตอริโอไอโซเมอร์

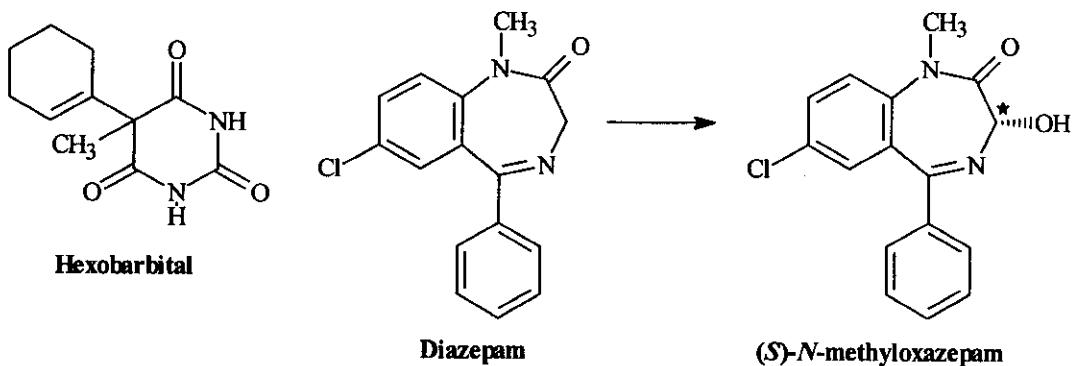
คุณสมบัติเชิงเคมีของอีแนนทิโอเมอร์จะเหมือนกันในสภาพแวดล้อมที่สมมาตร และต่างกันโดยสภาพแวดล้อมที่ไม่สมมาตร อีแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่ไม่มีสภาพไครัลในอัตราที่เท่ากัน และทำปฏิกิริยากับสารประกอบไครัลในอัตราที่แตกต่างกัน โมเลกุลทางชีวภาพก็อาจจะเป็นไครัลโมเลกุลได้ ดังนั้นจึงอาจเป็นเหตุผลที่แสดงว่าในไครัลโมเลกุลอาจมีอีแนนทิโอเมอร์แบบเดียวที่แสดงผลเชิงชีวภาพ ขณะที่อีกแบบหนึ่งไม่มีหรืออีแนนทิโอเมอร์แต่ละแบบแสดงผลทางชีวภาพต่างกันได้ โดยทั่วไปยาใช้ในรูปราซีเมต (racemates) หรือสารผสมของ 50:50 อีแนนทิโอเมอร์ แต่ก็มียาหลายชนิดที่ออกฤทธิ์ได้ดีที่เฉพาะอีแนนทิโอเมอร์แบบใดแบบหนึ่ง ความแตกต่างในทางสเตอริโอเคมีจะมีผลต่อการกระจายตัว การรวมตัวกับชีวโมเลกุล และการเปลี่ยนสภาพยาในร่างกายด้วย ดังเช่น

1) ผลที่มีต่อการกระจายยา

ในบางครั้งชีวโมเลกุลที่เยื่อพลาสมาอาจจะให้ไอโซเมอร์ชนิดหนึ่งผ่านเข้าไปมากกว่าอีกชนิดหนึ่ง เช่น การส่งสารบางชนิดผ่านเยื่อโดยมีเอนไซม์ permease เป็นตัวพา เอนไซม์ชนิดนี้จะช่วยพาเฉพาะ *l*-ไอโซเมอร์ ของกรดอะมิโน valine, leucine และ isoleucine ผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรีย E.Coli จะเห็นได้ว่าแม้การซึมผ่านเนื้อเยื่อในบางครั้งก็มีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมีเช่นกัน

2) ผลต่อการเปลี่ยนสภาพยา

ตัวอย่างเช่น ในหนูตัวผู้ *L*-ไอโซเมอร์ของ hexobarbital มีช่วงการออกฤทธิ์นานกว่า สลายตัวช้ากว่า และปริมาณในเลือดสูงกว่า *D*-ไอโซเมอร์ ซึ่งเป็นเพราะลักษณะทางสเตอริโอเคมีทำให้ *D*-ไอโซเมอร์ถูกเปลี่ยนสภาพเร็วกว่า อีกตัวอย่างหนึ่งคือ ปฏิกิริยา hydroxylation ใน diazepam ให้เมแทบอลิต์เฉพาะคอนฟิเจอร์เช่นแบบ *S*-

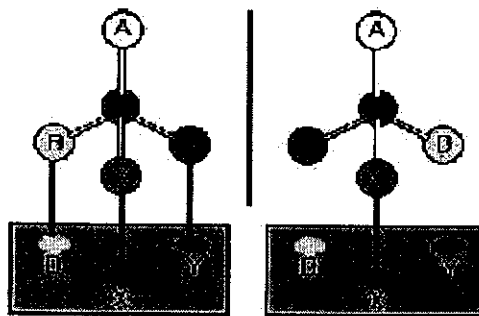


3) ผลต่อการรวมตัวกับตัวจับยา

ความแตกต่างในเรื่องผลทางชีวภาพระหว่าง สเตอริโอไอโซเมอร์แต่ละแบบจะเห็นได้จากการรวมตัวกับตัวจับยาดังนี้

(ก) ออปติคัลไอโซเมอร์ หรือ อีแนนทิโอเมอร์

โมเลกุลที่มีสภาพไครัลจะเกิดอีแนนทิโอเมอร์ที่เป็นภาพในกระจกเงาซึ่งกันและกัน และไม่สามารถซ้อนทับกันได้ ซึ่งอาจจะให้ผลทางชีวภาพต่างกัน เช่น การจับกับตัวจับยาหรือโมเลกุลเป้าหมายอย่างเฉพาะเจาะจง (รูปที่ 2.1) การรวมตัวของอีแนนทิโอเมอร์แบบหนึ่งใช้หมู่แทนที่ 3 หมู่ ขณะที่อีกชนิดหนึ่งน้อยกว่า

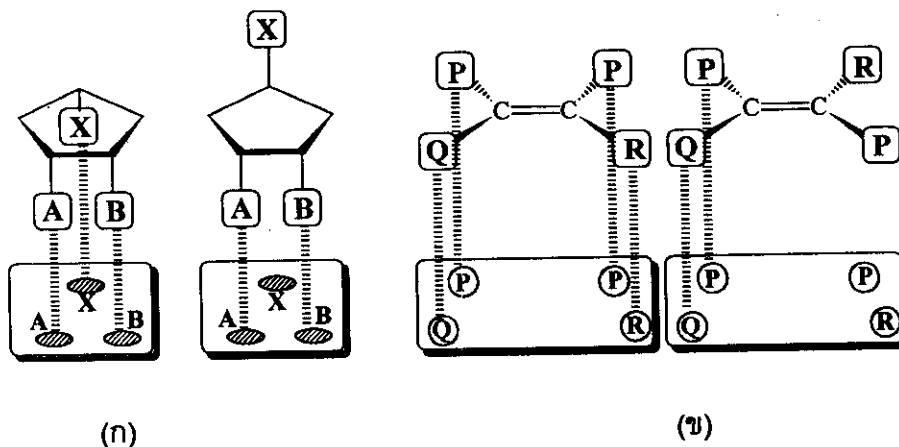


รูปที่ 2.1 การรวมตัวของอีแนนทิโอเมอร์จากโมเลกุลที่มีไครัลเซ็นเตอร์

(ข) ไอโซเมอร์เชิงเรขาคณิต (Geometrical isomers)

ไอโซเมอร์ชนิดนี้เกิดจากการหมุนรอบพันธะถูกจำกัด เกิดในกรณีที่มีพันธะคู่ หรือ โครงสร้างที่เป็นวง ไอโซเมอร์แบบนี้ไม่เป็นภาพสะท้อนซึ่งกันและกัน จะมีคุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพต่างกันเนื่องจากหมู่ฟังก์ชันห่างจากกันในระยะที่ไม่เท่ากัน โดยที่มีพันธะคู่หรือวงแหวนเป็นสิ่งที่กำหนด

จากรูปที่ 2.2 (ก) ไอโซเมอร์ที่มีหมู่ A, B และ X อยู่ด้านเดียวกันของวงแหวนจะรวมตัวได้ดีกว่าอีกไอโซเมอร์หนึ่ง ในกรณีของรูป (ข) ไอโซเมอร์ที่มีหมู่ P อยู่ด้านเดียวกันก็จะรวมตัวได้ดีกว่าเช่นกัน



รูปที่ 2.2 ปฏิกริยาต่อกันในการรวมตัวระหว่างยาที่เป็นไอโซเมอร์เชิงเรขาคณิตกับตัวจับยา

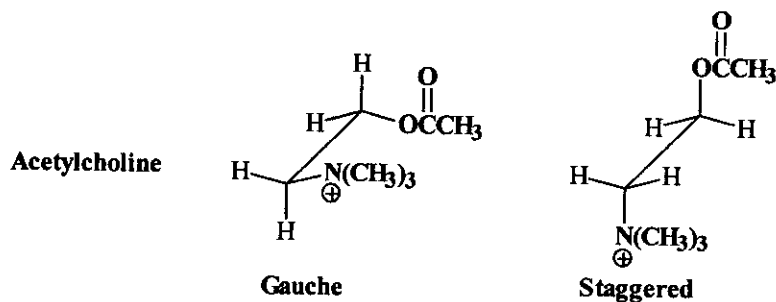
(ค) ไอโซเมอร์ทางคอนฟอร์เมชัน หรือ คอนฟอร์เมอร์

(Conformational isomer หรือ conformer)

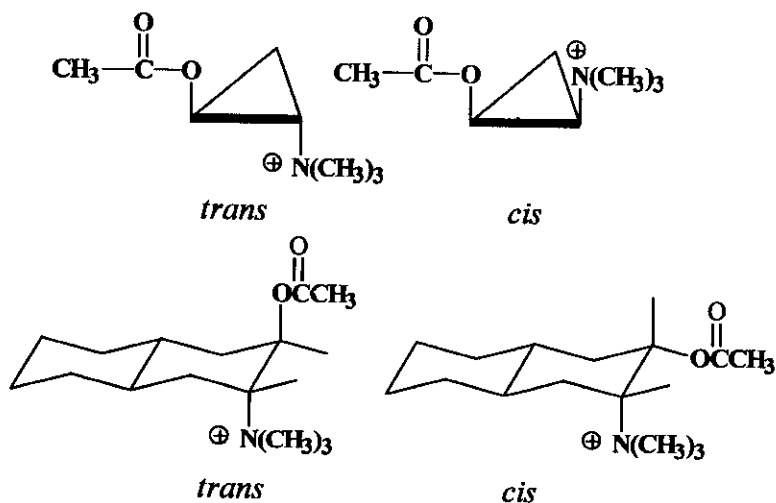
คอนฟอร์เมอร์ เกิดจากการหมุนรอบพันธะเดี่ยว ทำให้เกิดความแตกต่างในการจัดตัวใน 3 มิติของอะตอมหรือหมู่อะตอม คอนฟอร์เมอร์ที่เสถียรที่สุดจะอยู่ในลักษณะซ้อนเหลื่อมแบบ staggered ซึ่งหมู่อะตอมขนาดใหญ่จะอยู่ตรงข้ามกันทำให้มีพลังงานต่ำสุด รองมาคือซ้อนเหลื่อมแบบ gauche ส่วนซ้อนทับ (eclipsed) จะมีเสถียรภาพต่ำสุด

ตัวอย่าง เช่น อีเทน ($\text{CH}_3\text{-CH}_3$) จากสมบัติทางกายภาพบางอย่างแสดงว่าการหมุนรอบพันธะ C-C ไม่เป็นอิสระ พลังงานศักย์ของอีเทนมีค่าต่ำเมื่ออยู่ในคอนฟอร์เมอร์แบบซ้อนเหลื่อม และสูงสุดเมื่ออยู่ในรูปซ้อนทับ เมื่อแทนที่ H ด้วยหมู่อะตอมอื่น

ปัจจัยที่มีผลต่อเสถียรภาพของคอนฟอร์เมอร์ เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ แรงระหว่างไดโพล และพันธะไฮโดรเจนจะมากขึ้น เช่น การแทนด้วยหมู่แทนที่ 2 ชนิด ที่ได้เป็น acetylcholine



อะซีทิลโคลีน (Acetylcholine) เป็นสารส่งกระแสประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงกับตัวรับยา 2 ชนิด คือ ตัวรับยาที่ให้ผลคล้าย muscarine⁶ และที่ให้ผลคล้ายนิโคติน⁷ จากการศึกษาโดยใช้สารที่มีหมู่ฟังก์ชันและโครงสร้างคล้ายอะซีทิลโคลีน แต่เป็นโครงสร้างที่คงรูป ทำให้ทราบว่าคอนฟอร์เมอร์ มีบทบาทสำคัญ กล่าวคือ อะซีทิลโคลีนจะรวมตัวกับยาชนิดแรกโดยใช้คอนฟอร์เมอร์ แบบทรานส์ (staggered) และรวมกับตัวรับยาชนิดหลังโดยใช้แบบซิส (gauche)

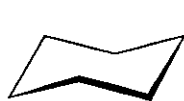


รูปที่ 2.3 สารที่คล้าย acetylcholine ในคอนฟอร์เมอร์ซึ่งถูกบังคับให้คงรูป

⁶ Muscarinic receptor อยู่ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ ต่อมมีท่อ ฯลฯ

⁷ Nicotinic receptor ที่บริเวณปมประสาทในระบบประสาทอัตโนมัติ

สำหรับโครงสร้างที่เป็นวงนั้น ถ้าเป็นวง 3 อะตอม อะตอมทั้งสามจะอยู่ในระนาบเดียวกัน ตั้งแต่ 4 อะตอมขึ้นไปจะบิดไปจากระนาบเดิม เช่น cyclohexane จะมีคอนฟอร์เมอร์หลายแบบ แบบเก้าอี้จะเสถียรที่สุด เนื่องจากจะทำให้หมู่แทนที่ทั้งหมดบนคาร์บอนที่ติดกันอยู่ในรูป staggered



รูปเก้าอี้



รูปเรือ



รูปเรือบิด

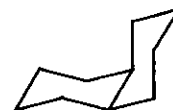
สารประกอบที่มีโครงสร้างเป็นวงบางชนิด เช่น decalin, norbornane และ steroids จะอยู่ในคอนฟอร์เมอร์ที่คงรูป หรือกึ่งคงรูปเพราะการบิดกลับของวงแหวนเกิดได้ยาก ในโครงสร้างแบบนี้หมู่แทนที่ในตำแหน่ง equatorial และ axial จะถูกบังคับให้อยู่กับที่จึงมีไอโซเมอร์ชนิด cis- และ trans- เกิดขึ้นโดยไม่ต้องมีพันธะคู่อยู่ด้วย



Norbornane

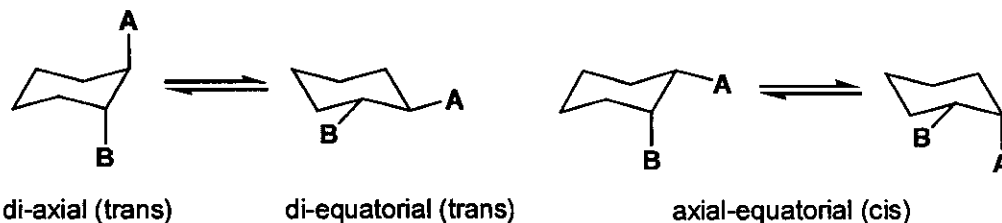


trans-Decalin



cis-Decalin

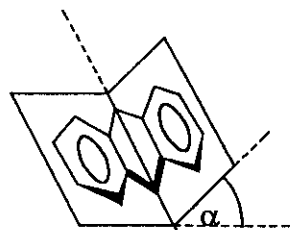
นอกจากนี้อาจเกิดไดแอสเตอริโอเมอร์ในโมเลกุลเหล่านี้ได้ เช่น ไซโคลเฮกเซน ที่มีหมู่แทนที่ 2 แห่ง ถ้าเป็นการแทนที่แบบ di-axial หรือ di-equatorial จะเป็นแบบ trans ในขณะที่การแทนที่แบบ axial-equatorial จะเป็นแบบ cis



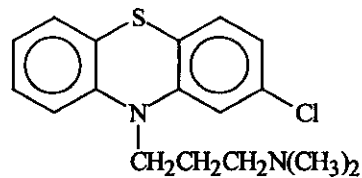
(ง) แหวนวงแหวนในโครงสร้าง

ในโครงสร้างบางชนิด เช่น ยาซึ่งออกฤทธิ์ต่อระบบจิตประสาทที่เป็นวงแหวน 3 วง เชื่อมกันในแนวตรง (tricyclic compounds) ระนาบของวงอะโรเมติก 2 วงที่อยู่ด้านริมจะทำมุมกัน 3 แบบ คือ

- มุม α เป็นมุมระหว่างระนาบของวงแหวนอะโรมาติกที่อยู่ริมทั้ง 2 ด้าน โดยอาศัยแนวของอะตอมที่อยู่ในวงกลาง



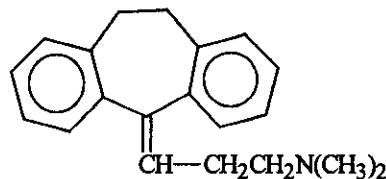
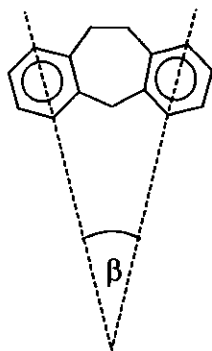
เช่น



$$\begin{aligned}\alpha &= 55^\circ \\ \beta &= 0^\circ \\ \gamma &= 0^\circ\end{aligned}$$

Chlorpromazine (tranquilizer)

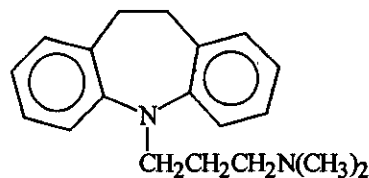
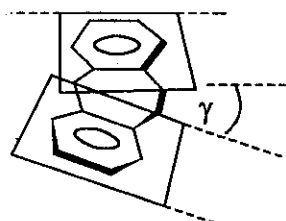
- มุม β เป็นมุมระหว่างแนวแกนที่ผ่านคาร์บอนตำแหน่ง 1 และ 4 ของวงแหวนอะโรมาติกทั้ง 2 วง



$$\begin{aligned}\alpha &= 50^\circ \\ \beta &= 30^\circ \\ \gamma &= 0^\circ\end{aligned}$$

**Amitriptyline
(tranquilizer-antidepressant)**

- มุม γ เป็นมุมระหว่างระนาบของวงอะโรมาติกทั้งสองวงที่เบี่ยงไป โดยมองจากด้านข้างของโมเลกุล



$$\begin{aligned}\alpha &= 50^\circ \\ \beta &= 30^\circ \\ \gamma &= 20^\circ\end{aligned}$$

Imipramine (antidepressant)

2.4.2 Isosterism

ไอโซสเตียร์ (Isostere) เป็นอะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่มีลักษณะทางเคมีหรือกายภาพคล้ายกัน ซึ่งสามารถทำให้เกิดผลเชิงชีวภาพที่คล้ายกันด้วย แบ่งเป็น ไอโซสเตียร์แบบเดิม (classical bioisostere) และไอโซสเตียร์แบบใหม่ (non-classical bioisostere)

ไอโซสเตอริ์แบบเติม เป็นอะตอมหรือหมู่อะตอมที่มีการจัดตัวของอิเล็กตรอนรอบนอกสุดเหมือนกัน เมื่อเข้าไปแทนจะได้สารที่คุณสมบัติทางกายภาพที่ใกล้เคียงกันด้วย เช่น N₂O และ CO₂ ดังตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 ค่าคงที่ทางกายภาพ ของคู่สารที่ประกอบด้วยอะตอมที่เป็นไอโซสเตอริ์ซึ่งกันและกัน



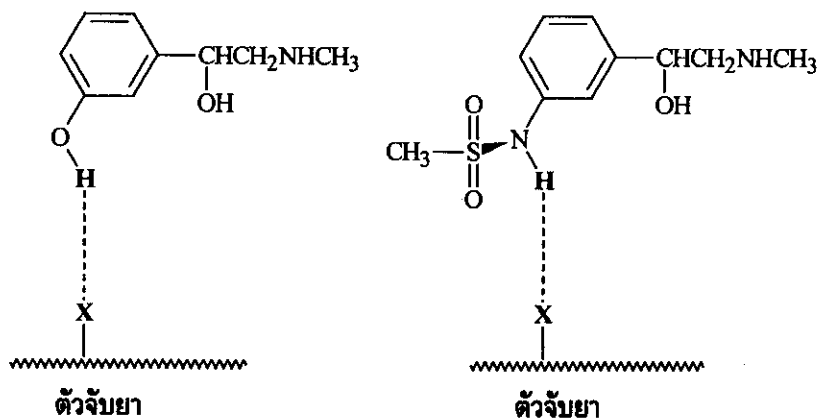
คุณสมบัติทางกายภาพ	N ₂ O	CO ₂
ความหนืด (20°C)	148 x 10 ⁻⁶	148 x 10 ⁻⁶
ความหนาแน่นของของเหลว (10°C)	0.856	0.858
ดัชนีหักเห	1.193	1.190
การละลายในแอลกอฮอล์ (15°C)	3.250	3.130

ไอโซสเตอริ์แบบเติม แบ่งออกได้ตามค่าเวเลนซ์ หรือจำนวนอิเล็กตรอนวงนอกสุด ดังนี้

- *monovalent atom และ monovalent group* ได้แก่ แฮโลเจน และหมู่ XHn เมื่อ X คือ C, N, O และ S เช่น -OH ; -SH ; -NH₂ และ -CH₃
- *divalent atom และ divalent group* ได้แก่ -O- ; -S- ; -Se- ; -NH- และ -CH₂-
- *trivalent atom และ trivalent group* ได้แก่ -N= ; -P= ; -As= และ -CH=
- *tetravalent atom และ tetravalent group* ได้แก่ =C= ; =Si= ; =N⁺= ; =P⁺=
- *ring equivalent* ได้แก่ อะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่เปลี่ยนลักษณะโครงสร้างทางเคมีในวงแหวน เช่น -CH=CH- ; -S- ; -NH- ; -CH₂-

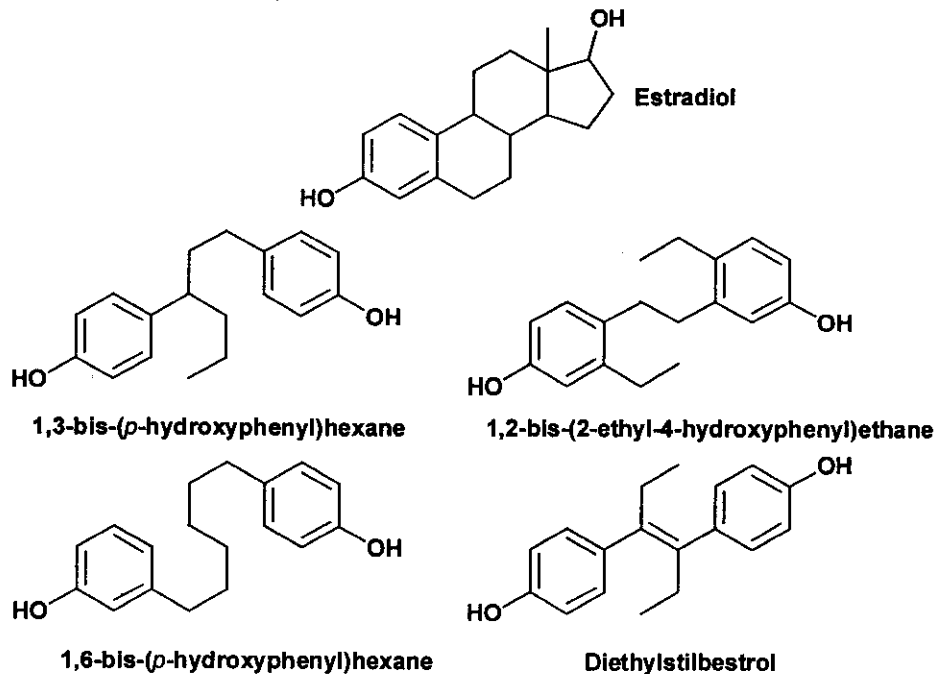
Non-classical Bioisostere ไอโซสเตอริ์ในกรณีนี้อาจมีขนาดของกลุ่มอะตอม และสภาพขั้วมีความแตกต่างกัน ไม่จำเป็นต้องมีจำนวนของอะตอม ขนาด หรือจำนวนอิเล็กตรอนวงนอกเหมือนกัน แต่ควรให้ผลเชิงชีวภาพคล้ายกัน เช่น ไอโซสเตอริ์ของหมู่ OH ใน phenylephrine และไอโซสเตอริ์ของ estradiol

การแทนหมู่ OH ใน phenylephrine ด้วยไอโซสเตอริ์ alkylsulfonamide ได้สารที่มี pKa ใกล้เคียงกัน (9.1 และ 9.6 ตามลำดับ) หมู่อะตอมทั้งสองชนิดจึงน่าจะมีการจัดตัวของอะตอมที่จุดออกฤทธิ์คล้ายกัน (รูปที่ 2.4) พบว่าสารทั้งคู่ออกฤทธิ์ที่ตัวจับยาที่ adrenergic receptor เช่นเดียวกัน



รูปที่ 2.4 ปฏิกริยาที่ตัวจับยาของ phenylephrine (ซ้าย) และอนุพันธ์ alkylsulfonamide

Estradiol (ฮอร์โมนธรรมชาติ) และ diethylstilbestrol (สารสังเคราะห์) จากการเปรียบเทียบพบว่า diethylstilbestrol (DES) เป็นสารเดียวที่มีความแรงในการออกฤทธิ์พอกๆ กับ estradiol ที่เป็นเช่นนั้นเพราะ DES มีพันธะคู่ที่อยู่ตอนกลาง ซึ่งบังคับให้โครงสร้างของโมเลกุลคงอยู่ในรูปไอโซเมอร์แบบทรานส์ เมื่อรวมตัวที่บริเวณออกฤทธิ์ หมู่ phenolic OH ทั้งสอง และหมู่เอทิล จึงถูกบังคับให้อยู่ในตำแหน่งที่เป็นคล้ายกับ estradiol ส่วนสารอื่นนั้น พันธะที่เชื่อมวงอะโรเมติกทั้งสองเป็นพันธะเดี่ยว หมู่ฟังก์ชันของสารเหล่านี้มีการเปลี่ยนตำแหน่งไปเนื่องจากการหมุนรอบพันธะที่เกิดขึ้น ผลการออกฤทธิ์จึงน้อยกว่า



2.5 ความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

(Structure Activity Relationship, SAR)

การหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ของสารประกอบช่วยให้เข้าใจความสามารถในการออกฤทธิ์ของสารประกอบ และสามารถประเมินความสามารถในการออกฤทธิ์ของสารใหม่โดยอาศัยเฉพาะความรู้จากลักษณะของสูตรโครงสร้าง การประเมินนี้สามารถทำได้โดยการหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ในเชิงปริมาณ (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR)

จุดมุ่งหมายของวิธีการทาง QSAR คือ หาความสัมพันธ์เชิงคณิตศาสตร์ระหว่างคุณสมบัติทางกายภาพ รูปทรง หรือคุณสมบัติของโมเลกุลที่สามารถวัดได้หรือคำนวณได้ กับผลเชิงชีวภาพ ซึ่งแสดงในรูปสมการได้ โดยเชื่อว่าผลเชิงชีวภาพเป็นฟังก์ชันของผลทางเคมีกายภาพ

$$\text{ผลเชิงชีวภาพ} = f(\text{ผลทางเคมีกายภาพ})$$

การหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์เชิงปริมาณ หรือ QSAR อาศัยการสร้างแบบจำลองเชิงคณิตศาสตร์ และใช้วิธีการทางสถิติต่างๆ เช่น การวิเคราะห์เชิงเส้น กลุ่มและปัจจัย เพื่ออธิบายและทำนายความสามารถทางชีวภาพ คุณสมบัติเชิงชีวภาพขึ้นกับคุณสมบัติทางกายภาพต่างๆของสารประกอบ โดยคิดรวมผลทั้งหมดที่เนื่องมาจากการแทนที่ในโมเลกุล ซึ่งทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันกับชีวโมเลกุลในร่างกายที่เป็นผลมาจากความเกะกะ (MR, Molecular Refractivity) ผลที่เกิดจากอิเล็กทรอนิกส์ (σ, Electronic sigma constant) และความชอบไขมันของสาร (π, Lipophilic) คุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพเหล่านี้จะเป็นสิ่งกำหนดผลเชิงชีวภาพ ดังนั้น

$$\text{ผลเชิงชีวภาพ} = \Sigma(\text{Steric interaction}) + \Sigma(\text{Electronic interaction}) + \Sigma(\text{Lipophilic interaction})$$

2.5.1 ค่าคงที่ของการละลายในไขมัน (Lipophilicity constant, π)

ความชอบไขมัน (Lipophilicity) หรือ**ความไม่ชอบน้ำ** (Hydrophobicity) เป็นปัจจัยสำคัญในการผ่านเยื่อ ซึ่งมีค่าสัมประสิทธิ์การกระจายยา (P) เป็นตัวกำหนด ค่านี้ขึ้นกับอุณหภูมิและความเข้มข้นเริ่มต้น มักจะใช้ในรูป $\log P$ (เช่น ยาที่ออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลาง ค่า $\log P \sim 2$) ถ้า P มีค่าน้อยกว่า 1 (ละลายในชั้นน้ำดีกว่าชั้นไขมัน) ค่า $\log P$ จะเป็น - (ลบ) ในทางกลับกันถ้า P มีค่ามากกว่า 1 (ละลายในชั้นน้ำน้อยกว่าชั้นไขมัน) ค่า $\log P$ จะเป็น + (บวก)

Corwin Hansch และผู้ร่วมงาน ได้กำหนดค่าคงที่สำหรับตัวแปรที่เป็นหมู่แทนที่ซึ่งมีต่อสัมประสิทธิ์การกระจาย เรียกว่า ค่าคงที่ของการละลายในไขมัน (lipophilicity constant, π) ซึ่งได้จากความแตกต่างระหว่าง $\log P$ ของสารที่มีการแทนด้วยหมู่แทนที่ต่างๆ ($\log P_X$) กับสารต้นแบบที่ไม่มีการแทนที่ ($\log P_H$)

$$\pi = \log P_X - \log P_H = \frac{\log P_X}{\log P_H}$$

เมื่อ P_X เป็นค่าสัมประสิทธิ์การกระจายของสารประกอบที่มี X เป็นหมู่แทนที่ และ P_H เป็นของสารต้นแบบ

เช่น

$$\pi_{CH_2} = \log P_{\text{nitromethane}} - \log P_{\text{nitroethane}}^8$$

2.5.2 ผลที่เกิดจากอิเล็คตรอน (Electronic sigma constant, σ)

σ หรือ Hammett electronic sigma constant เป็นค่าคงที่ที่แสดงถึงผลของหมู่แทนที่ X ที่มีต่อผลทางอิเล็คตรอนในโครงสร้าง เมื่อเทียบกับ H (ไม่มีการแทนที่) ได้จากการศึกษาผลของหมู่แทนที่ที่มีต่อการแตกตัวของกรดเบนโซอิก โดย Louis Hammett ซึ่งหาความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติทางอิเล็คตรอนของกรดและเบสอินทรีย์ โดยอาศัยสมมติฐานของค่าแตกตัวของอนุพันธ์กรดเบนโซอิกที่มีหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ ในตำแหน่งต่างๆ ในน้ำที่ 25 °C

$$\sigma = \log Ka - \log Ka_0 = \frac{\log ka}{\log ka_0}$$

เมื่อ Ka เป็นค่าแตกตัวของ *m*- หรือ *p*-substituted benzoic acid
 Ka_0 เป็นค่าแตกตัวของกรดเบนโซอิก

ค่า σ ที่เป็นบวก และมีค่ามาก แสดงถึงความสามารถในการดึงอิเล็คตรอนของหมู่แทนที่โดยผลของ inductive หรือเรโซแนนซ์ เมื่อเปรียบเทียบกับ H ทำให้โมเลกุลอยู่ในรูปแตกตัว และค่าแตกตัวของที่เพิ่มขึ้น ในทางกลับกัน σ ที่เป็นลบ และมีค่ามาก แสดงถึงความสามารถในการให้อิเล็คตรอนของหมู่แทนที่ ทำให้โมเลกุลอยู่ในรูปเป็นกลาง ไม่มีประจุ และ

⁸ Nitroethane และ nitromethane มีสูตรโมเลกุลต่างกัน = CH₂

ค่าแตกตัวคงที่ลดลง ตำแหน่งของหมู่แทนที่มีผลต่อค่า σ การแทนที่ในตำแหน่งพาราและเมตา ให้ค่าที่มีความสัมพันธ์ดี ในขณะที่ตำแหน่งออร์โธ ให้ค่าที่ไม่ดีนัก

2.5.3 ผลของความเกะกะ (MR, Molecular Refractivity)

Molecular Refractivity เป็นปริมาตรโมเลกุลที่ปรับให้ถูกต้องโดยค่าดัชนีหักเห เป็นค่าที่แสดงขนาดของโมเลกุล และความสามารถในการเป็นขั้วของโมเลกุล หรือส่วนของโมเลกุล ได้จากดัชนีหักเห (n) น้ำหนักโมเลกุล (MW) และความหนาแน่นของผลึก (d)

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 1)} \cdot \frac{MW}{d}$$

เนื่องจากค่าดัชนีหักเหของโมเลกุลสารอินทรีย์ไม่เปลี่ยนแปลงมาก ดังนั้นค่า MR จึงถูกกำหนดโดย MW และ d ถ้าน้ำหนักโมเลกุลมากขึ้น ความเกะกะจะเพิ่มขึ้น และในส่วนของความหนาแน่นถ้าสูงขึ้น ความเกะกะจะลดลง ในน้ำหนักโมเลกุลที่เท่ากัน ถ้า MR มีค่าน้อย แสดงถึงปฏิกิริยาต่อกันที่แข็งแรงในรูปผลึก (ค่าความหนาแน่นมาก แสดงว่าโมเลกุลจัดตัวอัดแน่นได้ดี เนื่องจากเกิดแรงระหว่างกันได้ดี)

2.5.4 QSAR กับการออกแบบยา (QSAR and Drug Design)

กระบวนการพัฒนาเพื่อให้ได้ตัวยานิตใหม่ ๆ มีหลายขั้นตอน ความรู้ความเข้าใจ ลักษณะและกลไกของโรค ชีวโมเลกุลที่มีส่วนเกี่ยวข้อง และปฏิกิริยาต่อกันทางเคมีแบบต่าง ๆ อาจทำให้เกิดแนวคิดจนได้โครงสร้างของสารต้นแบบ ลักษณะที่เหมาะสมที่สุดของโครงสร้างอาจได้มาจากวิธีการต่างๆ ดังนี้

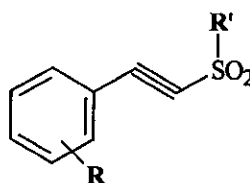
1. การออกแบบโดยตรง (Direct ligand design) ถ้าทราบโครงสร้างของเอนไซม์หรือตัวจับยาที่เป็นเป้าหมาย ก็มีความเป็นไปได้ที่จะออกแบบโมเลกุลของยาโดยตรง เบื้องต้นต้องทราบบริเวณรวมตัว ลักษณะการรวมตัวและแรงที่เกี่ยวข้อง จากนั้นจึงเลือกหมู่อะตอมที่สามารถเกิดปฏิกิริยาต่อกันได้ดีกับบริเวณนั้นๆ เช่น
 - บริเวณที่ไม่ชอบน้ำในชีวโมเลกุลจะเหมาะกับส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอน เช่น วงเบนซีนในสารต้นแบบ
 - พันธะไฮโดรเจน เกิดได้ดีกับหมู่อะตอม เช่น NH_2 และ OH

โดยอาจใส่หมู่อัลคิลขนาดโซ่ที่เหมาะสมในหมู่อะตอมเหล่านี้ เพื่อให้ได้โครงสร้างและรูปร่างที่ถูกต้อง

2. หารูปทรง 3 มิติ ที่มีระดับพลังงานต่ำสุดของโครงสร้างเหล่านี้
3. ในกรณีที่ยังไม่ได้โครงสร้างต้นแบบ QSAR เป็นวิธีที่มีหลักการที่จะนำมากำหนดเพื่อให้ได้ลักษณะที่เหมาะสม โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างผลเชิงชีวภาพ ผลทางเภสัชวิทยา กับลักษณะของสูตรโครงสร้าง คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของสาร ข้อดีของ QSAR คือ สามารถจำลองสถานการณ์ในร่างกายโดยอาศัยข้อมูลที่ได้ ทำให้ได้ส่วนโครงสร้างที่สำคัญในการแสดงผล และแนวทางการหาโมเลกุลที่สมบูรณ์แบบแคบเข้ามา เนื่องจาก QSAR เป็นข้อมูลในเชิงปริมาณที่บอกให้ทราบว่าลักษณะแบบไหนมีผลเช่นใด เมื่อได้สมการ QSAR ทำให้สามารถประเมินความสามารถของสารใหม่ โดยใช้ข้อมูลด้านโครงสร้าง ซึ่งทำให้ประหยัดเวลาได้มาก

ในการหาสมการ QSAR ควรมีสิ่งต่อไปนี้

- ชุดสารประกอบที่มีโครงสร้างพื้นฐานคล้ายกัน แต่หมู่แทนที่ต่างกัน สารเหล่านี้ควรรักษาออกฤทธิ์ที่เป้าหมายบริเวณเดียวกัน ในลักษณะเดียวกัน เช่น โครงสร้างต้นแบบของยาด้านเชื้อราที่ใช้ในการศึกษา QSAR โดยการเปลี่ยนแปลงหมู่ R และ R'



- ข้อมูลที่เป็นผลการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ โดยถือว่าสารทุกตัวออกฤทธิ์แบบเดียวกัน
- ข้อมูลของตัวแปรเสริมที่เป็นข้อมูลทางเคมีกายภาพที่ต้องทราบเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่ไปในลักษณะต่างๆ เช่น ค่า MR, σ , π และประจุบนอะตอมบางชนิด
- คอมพิวเตอร์สมรรถนะสูงที่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลเชิงสถิติที่ซับซ้อน และหาความสัมพันธ์ระหว่างหมู่แทนที่เหล่านี้ได้
- ซอฟต์แวร์สำหรับ QSAR และ 3D-QSAR ได้แก่ Tripos (CoMFA, VolSur), MSI (Catalyst, Serious) และ Docking software ได้แก่ DOCK (Kuntz) และ LigandFit (MSI Catalyst)

ตารางที่ 2.5 แสดงคุณสมบัติค่า Lipophilicity constant (π), Electronic sigma constant (σ) และ Molecular Refractivity (MR) โดยเรียงตามขนาดหมู่แทนที่

หมู่แทนที่	π	σ_{para}	MR
-F	0.14	0.06	0.92
-H	0.00	0.00	0.03
-OH	-0.67	-0.37	2.85
-CF ₃	0.88	0.54	5.02
-NH ₂	-1.23	-0.66	5.42
-CH ₃	0.56	-0.17	5.65
-Cl	0.71	0.23	6.03
-CN	-0.57	0.66	6.33
-NO ₂	-0.80	0.78	7.36
-OCH ₃	-0.02	-0.27	7.87
-Br	0.86	0.23	8.88
-CH ₂ CH ₃	1.02	-0.15	10.30
-COCH ₃	-0.55	0.50	11.18
-I	1.12	0.18	13.94
-NHCOCH ₃	-0.97	0.00	14.93
-C(CH ₃) ₂	1.53	-0.15	14.96

บทบาทของคอมพิวเตอร์ในการออกแบบยา

ในปัจจุบันคอมพิวเตอร์เป็นส่วนสำคัญที่จำเป็นในขั้นตอนการออกแบบยา โดยอาจมีบทบาทต่างๆ ได้แก่

- 1) เก็บข้อมูลและให้ข้อมูลความรู้ เช่น
 - โครงสร้างของชีวโมเลกุลที่เป็นเป้าหมาย (เช่น ตัวรับยา เอนไซม์) โมเลกุลยา ซึ่งได้มาโดยวิธีทาง X-Ray crystallography
 - ลักษณะโครงสร้างของยา และผลที่ได้จากการทดลอง และผลกระทบของการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างเพียงเล็กน้อยที่มีต่อผลเชิงชีวภาพ
 - ข้อมูลความเป็นพิษของสาร และความสัมพันธ์กับโครงสร้าง

- 2) การสร้างภาพโมเลกุล 3 มิติ เช่น
 - โครงสร้างของชีวโมเลกุลที่เป็นเป้าหมาย และโมเลกุลยา
 - ความคล้ายคลึงและความแตกต่างของตัวยาที่ออกฤทธิ์ในลักษณะเดียวกัน
 - ปฏิกริยาต่อกันระหว่างโมเลกุลของยากับชีวโมเลกุลเป้าหมาย
- 3) การคำนวณ เช่น ความแรงของปฏิกริยาต่อกัน และการคำนวณทางพลศาสตร์

สรุป

แหล่งกำเนิดของยามาจากสารที่มีในธรรมชาติ และเกิดจากการสังเคราะห์ขึ้นมา การดัดแปลงสูตรโครงสร้างของสารธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์ทำได้หลายวิธี เช่น

- การตัดโมเลกุลบางส่วนออกไปให้มีโครงสร้างง่ายขึ้น
- การทำให้มีโครงสร้างซับซ้อนมากกว่าเดิม
- การเปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่ ได้แก่ การเพิ่ม-ลดจำนวนคาร์บอน การเพิ่มหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ และการเปลี่ยนตำแหน่งหมู่ฟังก์ชัน
- การเปลี่ยนลักษณะทางสเตอริโอเคมีในโมเลกุล เช่น การทำให้โมเลกุลมีพันธะคู่ และมีไครัลเซนเตอร์
- การแทนที่ด้วยอะตอมหรือกลุ่มอะตอมที่เป็นไอโซสแตอีย์

การออกฤทธิ์ของยามีองค์ประกอบที่สำคัญคือ คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ ซึ่งได้แก่ ความสามารถในการละลาย ค่าสัมประสิทธิ์การกระจายของยาในตัวทำละลาย อินทรีย์และในน้ำ การแตกตัวของยา และลักษณะทางสูตรโครงสร้าง

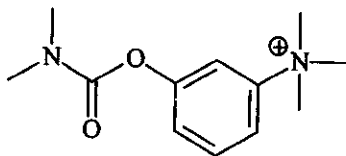
องค์ประกอบทางลักษณะทางสูตรโครงสร้างที่มีส่วนในการออกฤทธิ์ ได้แก่ บั๊จยทางสเตอริโอเคมีซึ่งจะมีผลทั้งการกระจายยา การเปลี่ยนสภาพยา และการรวมตัวกับบริเวณออกฤทธิ์ โดยที่ผลเหล่านี้จะเนื่องมาจาก ออปติคัลไอโซเมอร์ ไอโซเมอร์เชิงเรขาคณิต คอนฟอร์เมอร์ และมุมตามแนวระนาบในวงแหวนของสารกลุ่ม tricyclic

เมื่อโมเลกุลยารวมตัวที่จุดออกฤทธิ์ จะต้องอาศัยคุณสมบัติเชิงเคมีกายภาพ เช่น มุมระหว่างพันธะ อิเล็กโตรเนกาติวิตี ความสามารถในการเป็นขั้ว รัศมีแวนเดอร์วาลส์ และหมู่อะตอมต่างๆ ในโมเลกุล รวมทั้งความเป็นกรด เป็นด่างของยา ดังนั้น ถ้ามีการเปลี่ยนอะตอมหรือหมู่แทนที่ก็อาจทำให้การตอบสนองของตัวจับยาต่อโมเลกุลใหม่เปลี่ยนแปลงได้

แบบฝึกหัด

1. จงเลือกคำตอบที่ถูกต้องที่สุด

1.1. สารประกอบต่อไปนี้ได้จากการตัดแปลงสูตรโครงสร้างจากสารธรรมชาติโดยวิธีใด

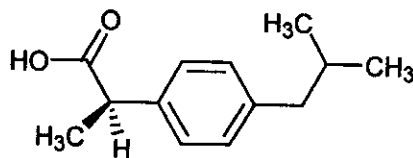
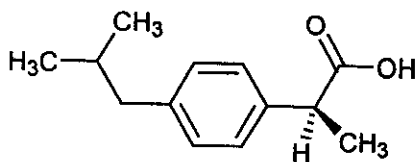


- 1) การแทนที่อะตอมหรือหมู่อะตอมที่เป็นไอโซสแตียร์ซึ่งกันและกัน
- 2) การเปลี่ยนแปลงลักษณะทางสเตอริโอเคมี
- 3) การทำให้โมเลกุลมีโครงสร้างง่ายขึ้น
- 4) การเพิ่มจำนวนและชนิดของหมู่ฟังก์ชัน

1.2. ไอโซเมอร์ที่เกิดจากการหมุนรอบพันธะเดี่ยวได้แก่คำตอบในข้อใด

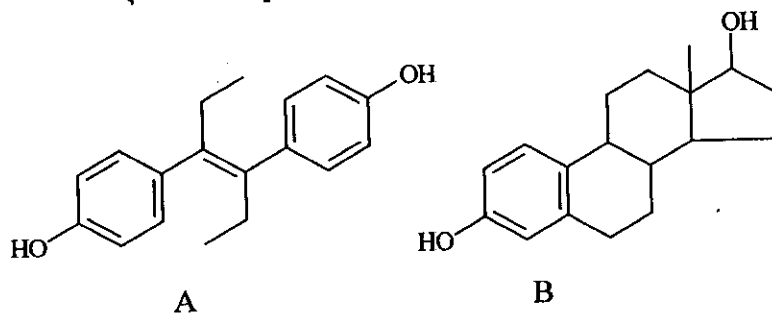
- 1) Conformational isomer
- 2) Enantiomer
- 3) Geometrical isomer
- 4) Optical isomer

1.3. สารประกอบต่อไปนี้เป็นไอโซเมอร์ชนิดใด



- 1) Conformational isomer
- 2) Geometric isomer
- 3) Configurational isomer
- 4) Optical isomer
- 5) เป็นสารตัวเดียวกัน

1.4. การที่สาร A มีความแรงในการออกฤทธิ์ได้ดีพอๆกับสาร B เป็นเพราะส่วนใดที่ บังคับให้โมเลกุลของ A อยู่ในลักษณะที่คล้ายกับ B



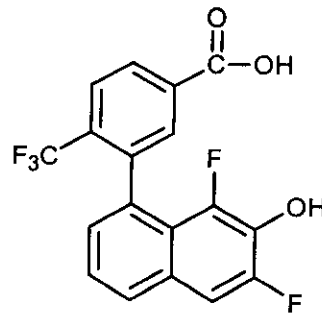
- 1) วงอะโรเมติกทั้งสองวง
 - 2) หมู่ phenolic OH
 - 3) พันธะคู่กลางโมเลกุล
 - 4) หมู่เอทิลทั้งสองหมู่
- 1.5. log P ของ fluorobenzene มีค่า 0.13 และของ *N,N*-dimethylaniline มีค่า -0.18 สารตัวใดชอบไขมันมากกว่ากัน
- 1) fluorobenzene
 - 2) *N,N*-dimethylaniline
 - 3) ชอบน้ำเท่ากันทั้งคู่
 - 4) ชอบไขมันพอกันทั้งสองชนิด
- 1.6. คุณสมบัติเชิงชีวภาพ
- 1) ไม่เกี่ยวข้องกับสูตรโครงสร้าง
 - 2) ไม่สามารถคำนวณค่าได้
 - 3) อาจจะจำลองแบบโดยอาศัยวิธีการทางคณิตศาสตร์ได้
 - 4) ไม่ขึ้นกับคุณสมบัติทางกายภาพ
- 1.7. QSAR เป็น
- 1) วิธีการสังเคราะห์สาร
 - 2) วิธีการทดลอง
 - 3) วิธีการจำลองแบบ
 - 4) ขึ้นกับการศึกษารูปผลึก

1.8. หมู่อะตอมที่เป็นไอโซสแตียร์ของ $-SO_2OH$ คือหมู่อะตอมในข้อใดและเป็นชนิดใด

- 1) $-CH_2CH_3$ monovalent
- 2) $-C=S$ trivalent
- 3) $-COOH$ monovalent
- 4) $-CH_2OH$ divalent

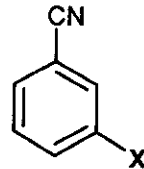
1.9. สารต้นแบบซึ่งเป็นกรดอ่อนต่อไปนี้ ยึดแน่นอยู่กับโปรตีนตัวพาในพลาสมา ไม่ผ่านเข้าไปยังบริเวณตัวจับสารที่เยื่อเซลล์ จากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพในตารางที่ 2.5 หมู่แทนที่ชนิดใดจะเข้ามาแทน $-CF_3$ ที่ตำแหน่งพาราของหมู่คาร์บอกซิล โดยทำให้ความชอบไขมันลดลง และหมู่ phenolic OH มีค่า pKa เพิ่มขึ้น

- 1) $-CH_2CH_3$
- 2) $-CN$
- 3) $-OCH_3$
- 4) $-I$
- 5) $-NO_2$



1.10. จากค่า π ของหมู่แทนที่ X ชนิดต่างๆ ในวงอะโรเมติก หมู่แทนที่ชนิดใดที่ทำให้ยาต่อไปนี้จะละลายน้ำดีที่สุด

- 1) $-CF_3$ (1.07)
- 2) $-Br$ (0.94)
- 3) $-OCH_3$ (-0.02)
- 4) $-CH_2OH$ (-1.03)



2. ความสำคัญของลักษณะทางสเตอริโอเคมีมีผลต่อการออกฤทธิ์อย่างไรบ้างจงอธิบาย
3. การดัดแปลงสูตรโครงสร้างของยาทำได้อย่างไรบ้าง อธิบาย พร้อมยกตัวอย่างประกอบ
4. สารประกอบต่อไปนี้มีไครัลเซนเตอร์หรือไม่ ถ้ามีให้เขียนเครื่องหมายบอกตำแหน่งที่เป็นไครัลเซนเตอร์ด้วย

