

บทที่ 6
ยาต้านจุลชีพ
ANTIMICROBIAL AGENTS

จุดประสงค์ : เมื่อได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. บอกความหมายของสารเคมีบำบัดพร้อมกับยกตัวอย่างได้
2. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ จำแนกชนิดยาตามลักษณะการออกฤทธิ์ ตามโครงสร้างทางเคมี และยกตัวอย่างได้
3. อธิบายความสำคัญของลักษณะโครงสร้างทางเคมี ความสำคัญที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ และยกตัวอย่างได้
4. บอกสมบัติทางเคมีกายภาพ และสามารถเขียนสมการแสดงการเปลี่ยนแปลงของยาบางชนิดได้
5. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารสังเคราะห์ สารกึ่งสังเคราะห์ และสารที่ได้จากจุลชีพบางชนิดได้

CM 473

201

CM 473

201

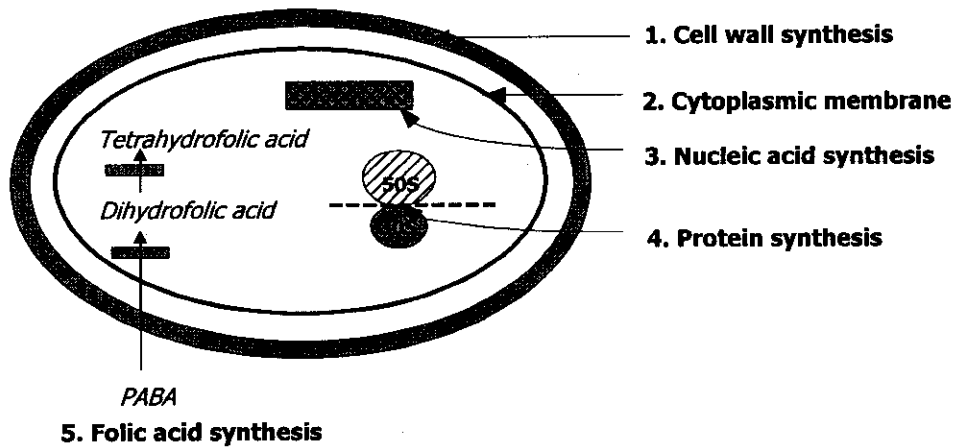
บทนำ

6.1 การทำงานของยาต้านจุลชีพ (Antimicrobial action).....	203
6.1.1 ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรีย.....	204
6.1.2 การเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มไซโทพลาซึม.....	207
6.1.3 กลไกที่มีผลต่อกรดนิวคลีอิก.....	207
6.1.4 การขัดขวางการสร้างโปรตีน.....	209
6.1.5 มีผลในขั้นตอนเมแทบอลิซึมอื่นๆ.....	210
6.2 β -Lactam Antibiotics และสารกึ่งสังเคราะห์.....	210
6.2.1 ลักษณะโครงสร้าง.....	211
6.2.2 กลไกการออกฤทธิ์.....	212
6.2.3 ยากลุ่มเพนิซิลลิน.....	213
6.2.4 ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน.....	217
6.2.5 การเตรียมสารกึ่งสังเคราะห์.....	219
6.3 Non-Lactam Antibiotics	226
6.3.1 Peptide antibiotics.....	226
6.3.2 Polyene antifungal antibiotics.....	228
6.3.3 Macrolide antibiotics	229
6.3.4 Aminoglycoside antibiotics.....	230
6.3.5 Tetracyclines.....	230
6.3.6 ยาชนิดอื่นๆ.....	233
6.4 Sulfonamides.....	237
6.4.1 การเรียกชื่อ.....	238
6.4.2 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์.....	238
6.4.3 ลักษณะการออกฤทธิ์และการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาซัลฟา.....	240
6.4.4 การสังเคราะห์ยาซัลฟาบางชนิด.....	241
6.4.5 สารที่คล้ายยาซัลฟา.....	243
6.5 สารระงับเชื้อ.....	245
6.5.1 ลักษณะการออกฤทธิ์.....	246
6.5.2 ประเภทของสารระงับเชื้อ.....	246
6.6 การดื้อยา.....	258
สรุป.....	259
แบบฝึกหัด	260

Chemotherapeutic agents หรือ สารเคมีบำบัด หมายถึงสารที่ถูกนำมาใช้กำจัดหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตที่ทำให้เกิดโรค เช่น จุลชีพ โปรโตซัว หนอนพยาธิ รวมทั้งโรคที่เกิดจากการเจริญเติบโตอย่างผิดปกติของเซลล์ เป็นสารที่อาจจะได้จากสิ่งมีชีวิตหรือมาจากการสังเคราะห์ หรือเป็นสารกึ่งสังเคราะห์ ซึ่งโดยหลักการแล้วสารเหล่านี้ไม่ควรมีผลต่อเซลล์หรือเนื้อเยื่อส่วนอื่นของร่างกายที่ปกติ ส่วนสารปฏิชีวนะ หรือ **antibiotics** เป็นสารเคมีที่จุลชีพสร้างขึ้น สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตหรือทำลายจุลชีพชนิดอื่นได้ ในปัจจุบันยาด้านจุลชีพส่วนใหญ่เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ซึ่งได้จากการตัดแปลงสูตรโครงสร้างของสารที่สกัดได้จากจุลชีพ ในบทนี้จะกล่าวถึงสารที่ได้จากธรรมชาติ สารกึ่งสังเคราะห์ และสารสังเคราะห์ที่มีผลต่อจุลชีพ

6.1 การทำงานของยาด้านจุลชีพ (Antimicrobial action)

ยาด้านจุลชีพ (antimicrobials) เป็นสารที่ได้จากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์ สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพหรือทำลายจุลชีพได้ ไม่เป็นพิษต่อความเข้มข้นหรือปริมาณที่ใช้ ถูกลำเลียงจากบริเวณให้ยาไปยังบริเวณติดเชื้อได้ดี มีความเฉพาะเจาะจงต่อจุลชีพเพราะลักษณะของเซลล์จุลชีพกับเซลล์ของร่างกายต่างกัน เมื่อจุลชีพเจริญเติบโตและแบ่งตัวต้องอาศัยการสังเคราะห์หรือนำเอาชีวโมเลกุลชนิดต่างๆเข้ามาในเซลล์ ยาด้านจุลชีพจะรบกวนกระบวนการเฉพาะต่างๆที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตและการเพิ่มจำนวน โดยทั่วไปจำแนกยาด้านจุลชีพออกได้ตามกลไกการออกฤทธิ์ เช่น ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียและรา ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเยื่อหุ้มไซโทพลาซึม มีผลต่อการสร้างกรดนิวคลีอิกและโปรตีน และมีผลต่อชั้นคอนเมแทบอลิซึมอื่นๆ ยาด้านจุลชีพอาจจะทำลายเซลล์จุลชีพ (bactericidal) หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ (bacteriostatic) เป็นต้น



รูปที่ 6.1 กระบวนการในเซลล์จุลชีพที่ยาต้านจุลชีพชนิดต่างๆสามารถรบกวนการเจริญเติบโตหรือการแบ่งเซลล์ได้

6.1.1 ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์แบคทีเรีย

ยาต้านจุลชีพหลายชนิดรบกวนขั้นตอนต่างๆของการสร้างผนังเซลล์ การขัดขวางการสร้าง หรือซ่อมผนังหุ้มเซลล์ทำให้จุลชีพถูกทำลาย แบ่งเป็น 3 ลักษณะ คือ

1. ขัดขวางการลำเลียงสาร precursor สำหรับการสร้างผนังเซลล์ผ่านเยื่อพลาสมา
2. ร่วมกับโมเลกุลที่เป็นตัวพา จะขัดขวางการนำตัวพากลับมาใช้ใหม่
3. ยับยั้งเอนไซม์ที่ช่วยปฏิกิริยาการสร้างผนังหุ้มเซลล์

การสร้างผนังเซลล์

เซลล์แบคทีเรียมีผนังหุ้มเซลล์ที่แข็งแรงหุ้มเยื่อพลาสมา หรือเยื่อไซโทพลาซึมอีกชั้นหนึ่งเพื่อช่วยรักษารูปร่างและป้องกันเซลล์ ผนังเซลล์ช่วยป้องกันแบคทีเรียจากการดูดซึมน้ำซึ่งทำให้เซลล์แตกได้ โครงสร้างของผนังหุ้มเซลล์ซับซ้อน ประกอบด้วยสายโพลิไกลูแซ็กคาไรด์ (oligosaccharide) เรียก เพปทิโดไกลแคน (peptidoglycan) ซึ่งถูกสร้างขึ้นในไซโทพลาซึม และถูกลำเลียงผ่านเยื่อพลาสมาออกมาเพื่อเชื่อมข้ามสายเป็นผนังแข็งแรงล้อมรอบเซลล์ โดยแตกต่างกันไปตามชนิดของแบคทีเรีย ซึ่งแบ่งได้จากการย้อมติดสีตามลักษณะของผนังเซลล์เป็น 2 ประเภท (*Gram stain*, โดย Hans Christian Gram) คือ *Gram-positive* ซึ่งมีโครงสร้างง่าย มีเพปทิโดไกลแคนมาก และ *Gram-negative* มีเพปทิโดไกลแคนน้อยกว่า โครงสร้างซับซ้อนมากกว่า เพราะมีเยื่อที่เป็น lipopolysaccharide หุ้มด้านนอกอีกชั้นหนึ่ง ดังนั้นเซลล์ประเภทนี้จึงทนต่อสารปฏิชีวนะได้ดีกว่าเซลล์ประเภทแรก

การสร้างผนังเซลล์ แบ่งเป็น 3 ชั้น ดังนี้

1. การสร้างสาร precursor หน่วยย่อยกรดอะมิโนที่ใช้ ได้แก่ *L*-alanine, *D*-alanine, *D*-glutamic acid, *L*-lysine, diaminopimelic acid และน้ำตาลอะมิโน 2 ชนิด คือ *N*-acetylmuramic acid (NAM) และ *N*-acetyl glucosamine (NAG)

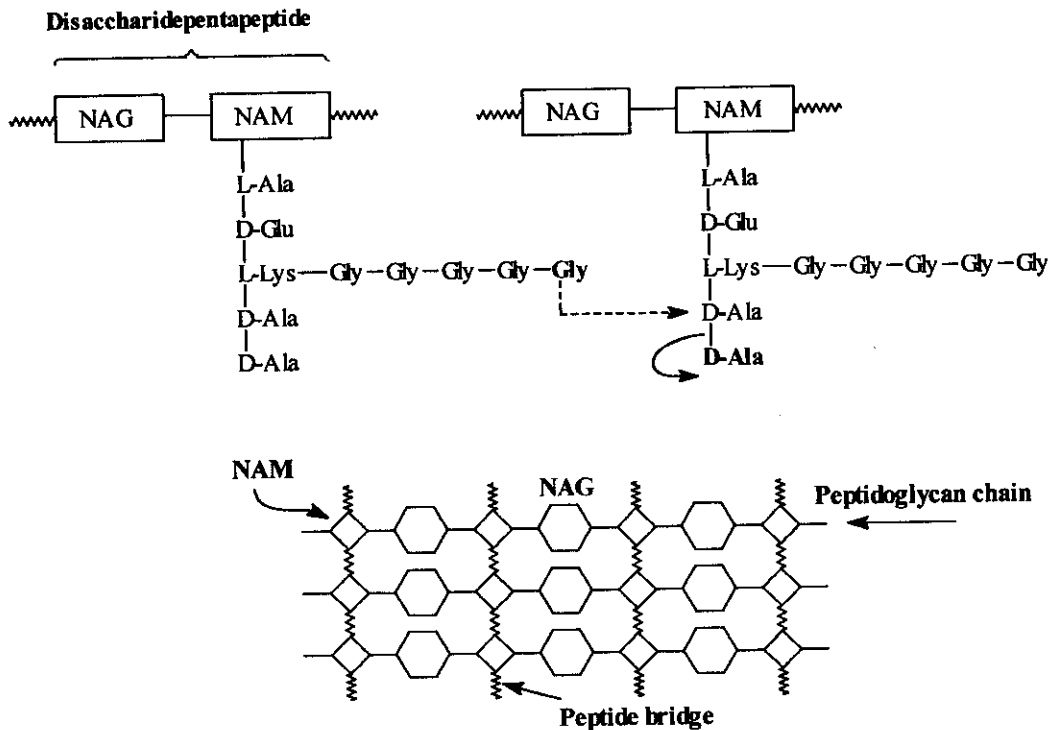
- กรดอะมิโน 3 ชนิดแรก เข้าทำปฏิกิริยาที่ละตัว ตัวแรกเข้าที่หมู่ $-COOH$ ของน้ำตาลอะมิโน NAM และต่อกันไปแล้วแต่ชนิดของแบคทีเรีย เช่น *L*-alanine, *D*-glutamic acid, *D*-lysine และกรดอะมิโน 2 ตัวท้ายเข้าไปด้วยกันในรูป *D*-alanyl-*D*-alanine ได้สายกรดอะมิโน 5 ตัว (pentapeptide)
- *D*-alanyl-*D*-alanine สังเคราะห์จาก *D*-alanine 2 โมเลกุล โดยมีเอนไซม์ *D*-alanyl-*D*-alanine synthetase เป็นตัวเร่ง *D*-alanine มาจาก *L*-alanine โดยเอนไซม์ alanine racemase เป็นตัวเร่ง (*Cycloserine* ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้ง 2 ชนิด ในขั้นนี้ได้ เนื่องจากโครงสร้างของ cycloserine คล้ายกับ alanine)
- จากนั้น NAG เข้าไปรวมกับ NAM ได้ disaccharidepentapeptide เป็นสาร precursor ขั้นนี้อาจจะมีเรสิดิวส์ที่ประกอบด้วยสาย glycine 5 โมเลกุล เชื่อมเข้ากับหมู่อะมิโนอิสระของ lysine ด้วยก็ได้
- สารที่เกิดขึ้นจะรวมกับตัวพา และถูกลำเลียงผ่านเยื่อหุ้มไซโทพลาซึมออกไปที่ผิวด้านนอก (ในขั้นนี้ bacitracin ซึ่งเป็นสารปฏิชีวนะชนิดเพปไทด์ จะรวมกับตัวพาได้ดี ทำให้การลำเลียงสาร precursor ถูกขัดขวางได้)

2. ปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชัน disaccharidepentapeptide เกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันที่ผิวด้านนอกเยื่อหุ้มไซโทพลาซึม ให้สายเพปทิโดไกลแคน มีเอนไซม์ transglycopeptidase เป็นตัวเร่ง ทำให้ส่วนของ NAM เชื่อมสลับกับ NAG ไปจนตลอดสาย

Vancomycin ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์โดยรวมตัวเกิดคอมเพล็กซ์ กับ alanine ตัวท้ายของสาร precursor ที่ผิวด้านนอกของเยื่อไซโทพลาซึม ขัดขวางการเพิ่มจำนวน precursor ให้กับสายเพปทิโดไกลแคนของผนังเซลล์ที่กำลังสร้าง

3. การเชื่อมข้ามสายเพปทิโดไกลแคน เอนไซม์ transpeptidase เร่งปฏิกิริยาเชื่อมข้ามสายเพปทิโดไกลแคน สายหนึ่งในนั้นต้องมีส่วนของ *D*-alanyl-*D*-alanine ตอนปลาย เชื่อว่าเอนไซม์เร่งปฏิกิริยาเชื่อมระหว่าง *D*-alanine ตัวรองสุดท้ายที่เพปทิโดไกลแคนสายหนึ่ง กับหมู่อะมิโนอิสระของกรดอะมิโนตัวที่ 3 (lysine) หรือในเรสิดิวส์ pentaglycine ตัวท้ายสุดของเพปทิโดไกลแคนอีกสายหนึ่ง ทำให้ *D*-alanine ตัวริมสุดของสายแรกหลุดออกไป ปฏิกิริยาเกิดขึ้นเช่นนี้จนได้โมเลกุลขนาดยักษ์ของผนังเซลล์

สารปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam ขัดขวางการเชื่อมข้ามสาย โดยยับยั้งการทำงานของ transpeptidase เอนไซม์นี้แตกต่างกันในแบคทีเรียชนิดแกรมบวก แกรมลบ และแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน ซึ่งแสดงความสามารถในการออกฤทธิ์ที่ต่างกัน บางแห่งของยากลุ่ม β -lactam ด้วย



รูปที่ 6.2 การเชื่อมข้ามสายจากหมู่อะมิโนที่ glycine ตัวปลาย ไปยัง *D*-alanine ในการสร้างผนังเซลล์ แบบจำลองผนังเซลล์ที่ได้

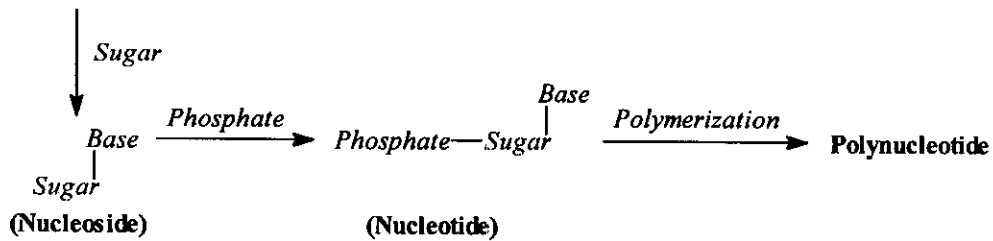
6.1.2 การเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มไซโทพลาซึม

สารกลุ่มนี้บางชนิด เช่น พอลิเพปไทด์, พอลิอินส์ และ สารลดแรงตึงผิว จะมีส่วนชอบน้ำและส่วนไม่ชอบน้ำ ซึ่งสามารถรวมกับเยื่อหุ้มไซโทพลาซึมที่มีลักษณะเดียวกัน ทำให้จุลชีพสูญเสียสารจำเป็นในการดำรงชีพ เช่น นิวคลีโอไทด์ กรดอะมิโน ฟอสเฟต น้ำตาลอิสระ รวมถึงการที่ไอออนบางชนิดที่ถูกขับออกไปกลับเข้ามา เซลล์จึงไม่สามารถดำรงชีวิตต่อไป สารบางชนิด เช่น chlorhexidine ขัดขวางการทำงานของ ATPase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการลำเลียงไอออนจึงมีผลต่อจุลชีพเช่นกันด้วย

6.1.3 กลไกที่มีผลต่อกรดนิวคลีอิก

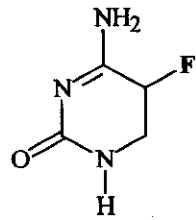
ยาต้านจุลชีพรบกวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกได้หลายระดับ การสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกมีขั้นตอนซับซ้อน และมีการทำงานที่มีแบบแผน เริ่มจากไนโตรเจนเบส นิวคลีโอไซด์ นิวคลีโอไทด์ และในที่สุดเป็นกรดนิวคลีอิก

Nitrogenous base (Purines, Pyrimidines)

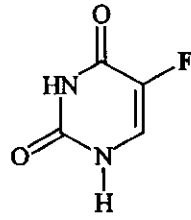


สารกลุ่มนี้ขัดขวางการทำงานของ DNA ในการเป็นแม่พิมพ์ต้นแบบ รบกวนขั้นตอนที่เกี่ยวข้องในการถอดแบบและลอกแบบในการสร้างกรดนิวคลีอิก หลายชนิดมีผลต่อเซลล์ที่แบ่งตัวรวดเร็วผิดปกติหรือเซลล์มะเร็ง ยากลุ่มนี้ ได้แก่

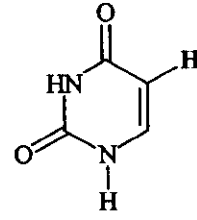
1. สารที่รบกวนการสร้างนิวคลีโอไทด์ สารพวกนี้มีโครงสร้างคล้ายไนโตรเจนเบสที่นำไปสร้างนิวคลีโอไซด์ หรือก๊ายนิวคลีโอไซด์ที่จะนำไปสร้างนิวคลีโอไทด์ มักยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่จำเป็นในการสร้างนิวคลีโอไซด์หรือนิวคลีโอไทด์ ได้แก่
 - **5-Fluorocytosine (5-FC)** เป็นยาด้านเชื้อรา เมื่ออยู่ในเซลล์จุลชีพจะเปลี่ยนให้ 5-fluorouracil (5-FU) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายไนโตรเจนเบสทั้งคู่ สารชนิดหลังนี้ยับยั้งเอนไซม์ที่เร่งการสร้างนิวคลีโอไทด์ ทำให้มีผลต่อการสังเคราะห์ DNA ของเชื้อรา



5-Fluorocytosine

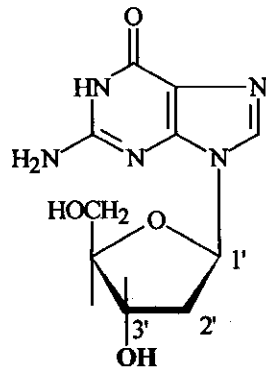


5-Fluorouracil

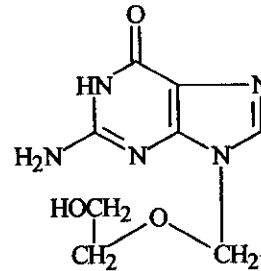


Uracil
(Nitrogenous base)

- **Acyclovir** เป็นสารที่คล้ายนิวคลีโอไซด์ ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerase โดยเข้าไปมีส่วนในการสร้างสาย DNA ของไวรัสเริ่ม ทำให้ปฏิกิริยาหยุดไป เนื่องจากไม่มีหมู่ -OH ที่ตำแหน่ง 3' ซึ่งจำเป็นในการทำให้โซ่ DNA ยาวขึ้น

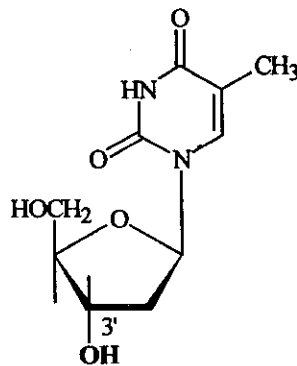


Deoxyguanosine (Nucleoside)

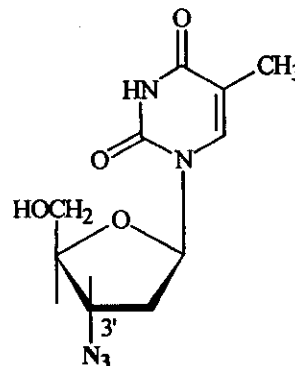


Acyclovir

- **Zidovudine (AZT; Azidothymidine)** ขัดขวางการสังเคราะห์ DNA ไวรัส ออกฤทธิ์ได้หลังจากที่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป triphosphate เช่นเดียวกับ acyclovir



Thymidine (Nucleoside)



AZT

2. สารที่มีผลกับสายกรดนิวคลีอิก ได้แก่

- สารที่ทำให้หน้าที่ในการเป็นแม่แบบของ DNA เสียไป พวกนี้เกิดคอมเพล็กซ์กับแบบพิมพ์ DNA โดยแทรกตัวเข้าไประหว่างคู่เบส และสร้างพันธะโคเวเลนต์ หรือแรงดึงดูดระหว่างประจุกับเบสในสาย DNA ชนิดเกลียวคู่ มีผลต่อการสร้าง DNA และ RNA เช่น adriamycin, actinomycin D และ acridine dyes ไม่มีสารใดในกลุ่มนี้ที่ใช้เป็นยาต้านจุลชีพ
- สารที่ทำลายไข DNA เช่น bleomycin ทำให้เกิดอนุมูลอิสระซึ่งจะทำลาย DNA ทำให้สาย DNA หักเป็นสายสั้นๆ
- สารที่ยับยั้งเอนไซม์สังเคราะห์กรดนิวคลีอิก เช่น rifampin ยับยั้ง RNA polymerase มีผลเฉพาะขั้นตอนที่เริ่มสร้างสาย RNA แต่ไม่มีผลถ้าขั้นตอนการเกิดพอลิเมอร์เริ่มไปแล้ว สำหรับ Nalidixic acid ยับยั้งเอนไซม์ DNA gyrase ทำให้การสังเคราะห์ DNA ถูกขัดขวาง

6.1.4 การขัดขวางการสร้างโปรตีน

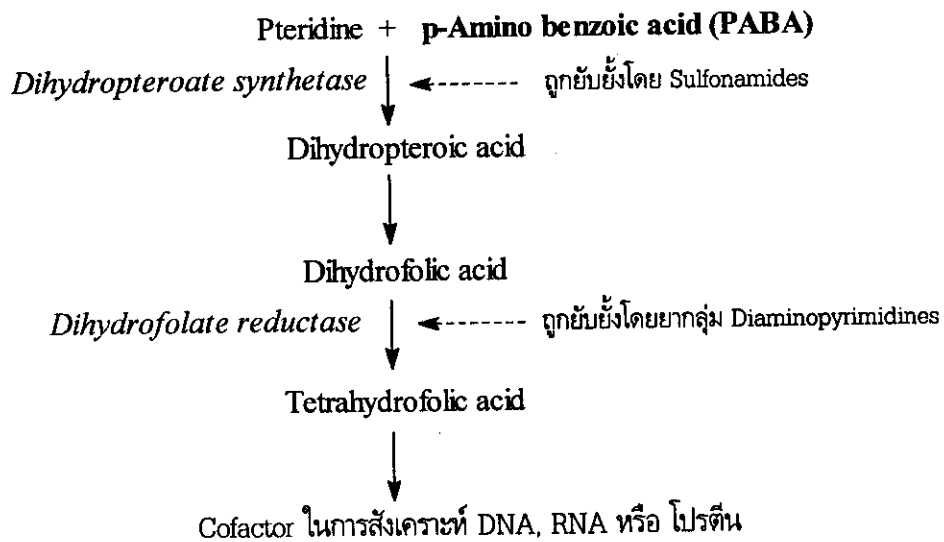
ในการสังเคราะห์โปรตีนนั้นพันธะอะไมด์ที่เกิดระหว่างหมู่ $-NH_2$ และ $-COOH$ ของกรดอะมิโนจะเป็นไปอย่างมีระเบียบ การสร้างโปรตีนอาศัยองค์ประกอบหลายชนิด ที่นอกเหนือจากกรดอะมิโน คือ t-RNA, m-RNA, DNA, ไรโบโซม และเอนไซม์เร่งปฏิกิริยา ขั้นตอนที่มีแบบแผนนี้เริ่มตั้งแต่การนำกรดอะมิโนมา การแปลรหัสพันธุกรรม การสร้างพันธะเพปไทด์ในโปรตีน และการหยุดสร้างโปรตีน

ยาด้านจุลชีพหลายชนิดขัดขวางการทำหน้าที่ของไรโบโซม ไรโบโซมแบคทีเรียประกอบด้วยหน่วยย่อย 50S และ 30S ยาที่เลือกยับยั้งที่หน่วยย่อย 50S ได้แก่ macrolide antibiotics, chloramphenicol และที่เลือกยับยั้งที่หน่วยย่อย 30S ได้แก่ tetracyclines, aminoglycosides

การขัดขวางขั้นตอนต่างๆข้างต้นทำให้โปรตีนที่จำเป็นต่อการดำรงชีพเกิดน้อยลงหรือไม่เกิดขึ้น การเจริญเติบโตของจุลชีพหยุดชะงัก และถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยกลไกด้านเชื้อโรคในร่างกาย ยาที่ออกฤทธิ์เช่นนี้ส่วนใหญ่เป็นยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ

6.1.5 มีผลในขั้นตอนเมแทบอลิซึมอื่น ๆ

กรดโฟลิก (folic acid) เป็นสารจำเป็นในการดำรงชีพของสิ่งมีชีวิต สารนี้มีส่วนในการสร้างไนโตรเจนเบสซึ่งจะถูกนำไปใช้สร้างกรดนิวคลีอิก เซลล์คนและสัตว์ไม่สามารถสร้างสารนี้ แต่จะได้รับจากอาหารที่เข้าไปในร่างกาย และสำหรับแบคทีเรียที่เรียกกรดโฟลิกไม่สามารถผ่านผนังเซลล์เข้าไปได้ จึงต้องสร้างขึ้นเองจาก *p*-aminobenzoic acid (PABA) ยาที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในขั้นตอนการสร้างกรดโฟลิก เช่น ยาซัลฟายากลุ่ม diaminopyrimines เช่น trimetoprim และ pyrimethamines จัดเป็นยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ



รูปที่ 6.3 การยับยั้งการสร้างกรดโฟลิกโดยยาากลุ่มซัลฟาและ diaminopyrimidines ในช่วงต่างๆ ที่ทำให้ tetrahydrofolic acid ลดลง

6.2 β -Lactam Antibiotics และสารกึ่งสังเคราะห์

ยาากลุ่มเพนิซิลลิน (penicillins) และเซฟาโลสปอริน (cephalosporins) เป็นสารสำคัญในกลุ่มบีตาแลกแทมที่ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย *Alexander Fleming* (ค.ศ.1929) นักวิทยาศาสตร์สาขาจุลชีววิทยาชาวสกอต ซึ่งมาทำงานที่มหาวิทยาลัยลอนดอน พบว่าสารจากเชื้อรา *Penicillium notatum* มีผลต่อจุลชีพที่ทำให้เกิดโรค (*Staphylococcus aureus*) ต่อจากนั้นงานด้านการสกัดแยกสาร ทำให้บริสุทธิ์ และทดสอบ

ในสัตว์ทดลอง ได้รับความสำเร็จในปี ค.ศ. 1940 โดย *Flemming, Howard Florey* และ *Ernst Boris Chain* (ทั้ง 3 ท่านได้รับรางวัลโนเบลร่วมกันในปี ค.ศ.1945)

ในการใช้กระบวนการหมัก *Penicillium notatum* และ *P. chrysogenum* โดยมีสาร precursor ต่างๆ เช่น phenylacetic acid หรือ phenoxycetic acid พบว่าได้สารผสมของสารประกอบที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กัน เป็นอนุพันธ์ acyl ของ 6-aminopenicillanic acid (6-APA) สารนี้ถูกสังเคราะห์ครั้งแรกจาก benzylpenicillin โดยการไฮโดรไลส์ด้วยเอนไซม์ และ 6-APA นี้เองที่ถูกนำมาใช้ในการเตรียมเพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ภายหลัง

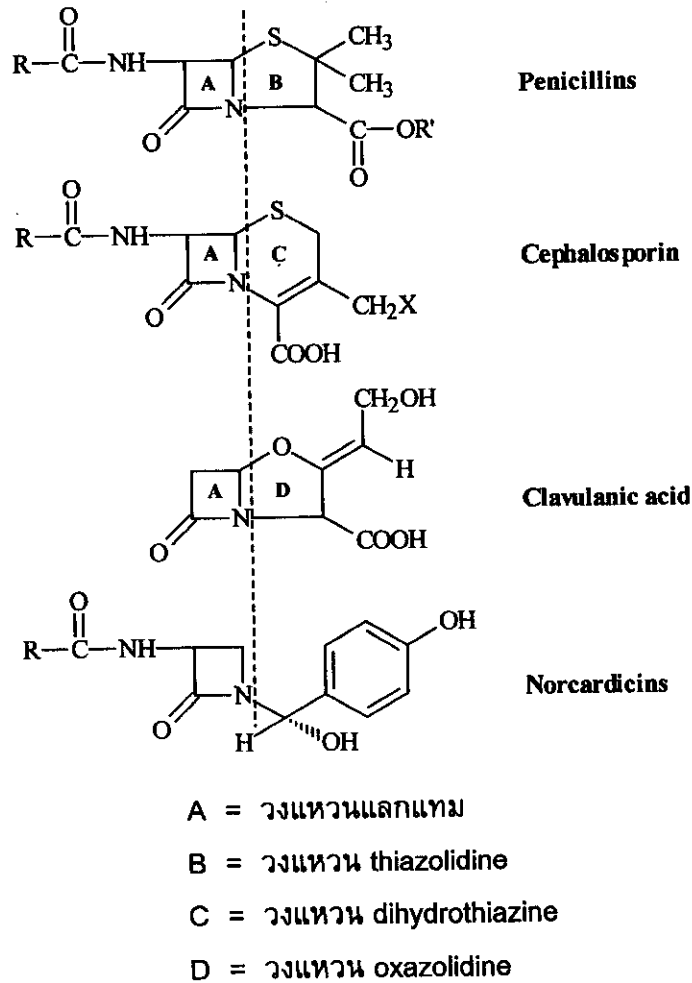
ในช่วงปี ค.ศ. 1948 พบว่าเชื้อรา *Cephalosporium filamentous* มีสารที่สามารถทำลายจุลชีพอื่นได้เช่นกัน คือ cephalosporin C ซึ่งแม้จะมีฤทธิ์อ่อนกว่า benzylpenicillin แต่สามารถทนต่อเอนไซม์ penicillinase ปลายช่วงทศวรรษ 1950 มีการสังเคราะห์ 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) ซึ่งต่อมาภายหลังได้อาศัยกระบวนการทางเคมีเปลี่ยนจาก cephalosporin C และถูกนำไปใช้เตรียมสารกึ่งสังเคราะห์เช่นกัน

6.2.1 ลักษณะโครงสร้าง

สารกลุ่มนี้มีลักษณะที่คล้ายกัน ดังนี้

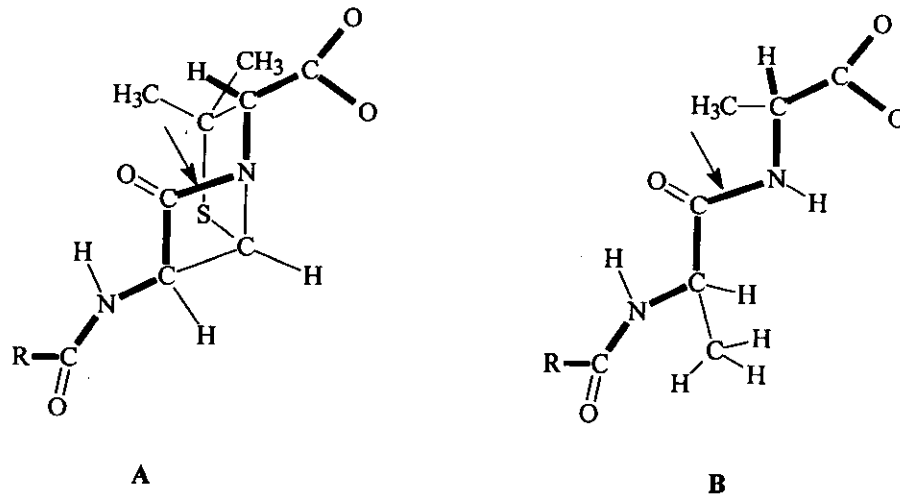
- มีวงแหวนแลกแทม (cyclic amide) ชนิด 4 อะตอม เชื่อมกับวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก เช่น thiazolidine, pyrroline หรือ oxazolidine และ dihydrothiazine โดยใช้ N และ C ร่วมกัน ยกเว้น norcardicins
- มีหมู่ -COOH ที่วงเฮเทอโรไซคลิกซึ่งติดกับ N ของวงแลกแทม
- บางชนิดมีหมู่ acylated amino (RCONH-) ที่คาร์บอนซึ่งอยู่ตรงข้าม N ของวงแลกแทม เช่น ยากลุ่มเพนิซิลลิน และ เซฟาโลสปอริน

สูตรโครงสร้างทั่วไปของยาในกลุ่มบีตาแลกแทม



6.2.2 กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะจุลชีพ มีผลกับการสร้างเพปติโดไกลแคนขณะที่เซลล์กำลังขยายตัว กลไกที่เกิดขึ้นคือช่วงการเชื่อมข้ามสายเพปติโดไกลแคนโดย transpeptidase ซึ่งให้ D-alanine หลุดออกมา เชื่อว่ายาในกลุ่มนี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้เนื่องจากโครงสร้างของยาคลายกับ D-alanyl-D-alanine ในส่วนของ pentapeptide ทำให้การเชื่อมข้ามสายไม่เกิด ผนังเซลล์จึงไม่แข็งแรงจนไม่สามารถป้องกันเยื่อหุ้มไซโทพลาซึม แรงดันออสโมติกภายในทำให้เซลล์แตกได้ แต่ไม่มีผลต่อเพปติโดไกลแคนที่สร้างเสร็จสมบูรณ์แล้วมากนัก

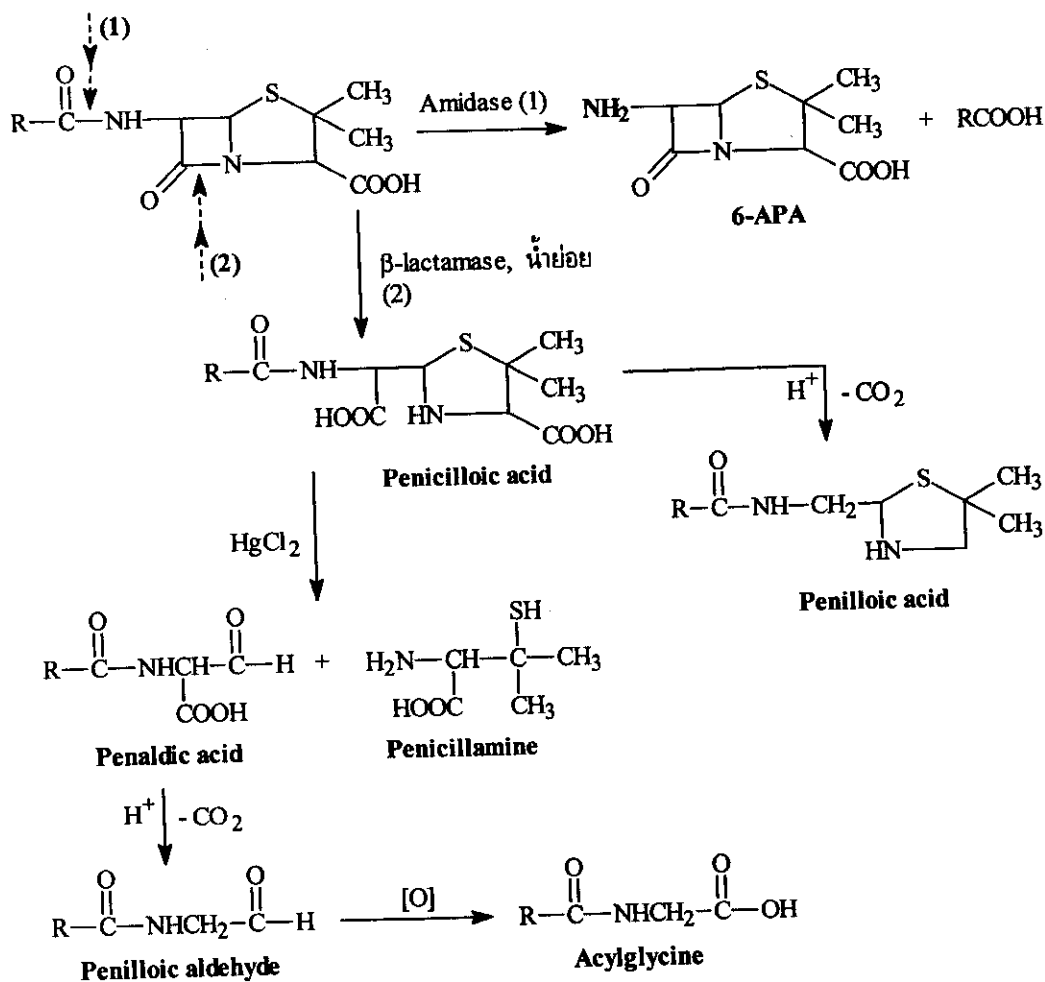


รูปที่ 6.4 เปรียบเทียบโครงสร้างของยากลุ่มบีตาแลกแทม (A) กับ *D*-alanyl-*D*-alanine (B) โดยดูจากพันธะเส้นหนัก จะเห็นพันธะที่จะแตกหัก (ลูกศร) ขณะที่ยาหรือ pentapeptide อยู่ที่บริเวณแรงของเอนไซม์

6.2.3 ยากลุ่มเพนิซิลลิน

เพนิซิลลินมีลักษณะเป็นผลึก สีขาวหรือเหลืองอ่อน ทุกตัวเป็นกรด ส่วนใหญ่มีค่า pKa 2.5 - 3.0 พวกที่มีหมู่ฟังก์ชัน เช่น -NH_2 จะอยู่ในรูป Zwitterion เช่น ampicillin ซึ่งมี pKa = 7.4 เพนิซิลลินส่วนใหญ่อยู่ในรูปเกลือโซเดียม โพแทสเซียม ซึ่งทำให้ละลายน้ำได้ ในขณะที่ยารูปกรดละลายได้น้อย

หมู่ R เป็นตัวกำหนดลักษณะการออกฤทธิ์เฉพาะของตัวยาแต่ละชนิด เกลือเพนิซิลลินจะคงสภาพอยู่ได้หลายเดือน แต่สลายตัวได้เร็วเมื่ออยู่ในรูปสารละลาย ให้ penicilloic acid และสารอื่น พันธะอะไมด์ในวงแหวนแลกแทมมีความเครียดเชิงมุม ดังนั้นเอนไซม์ β -lactamase กรดในกระเพาะอาหาร ต่างเจือจาง รวมทั้ง 1° และ 2° -อะมีน จะไฮโดรไลส์เพนิซิลลินที่วงแหวนแลกแทม ให้กรด penicilloic ซึ่งไม่มีฤทธิ์ต่อจุลชีพ แต่ทำให้เกิดอาการแพ้ได้ นอกจากเอนไซม์ กรด และเบสแล้ว เพนิซิลลินถูกเปลี่ยนสภาพได้เมื่อมีเกลือของโลหะหนัก เช่น HgCl_2 อยู่ด้วย



รูปที่ 6.5 แสดงปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน โดยกรด เบส เอนไซม์ และเกลือของโลหะหนัก สารที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพทุกตัว ไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน แบ่งได้ ดังนี้

1. เพนิซิลลินธรรมชาติ ได้แก่ penicillin F, G, K, X, V และ O หมู่ R ในสูตรโครงสร้างมักเป็นหมู่อัลคิล penicillin G เป็นสารที่ถูกสกัดได้ในปริมาณมาก มีผลการรักษาดี แต่ถูกทำลายด้วยกรด และเอนไซม์ β -lactamase ได้ง่าย

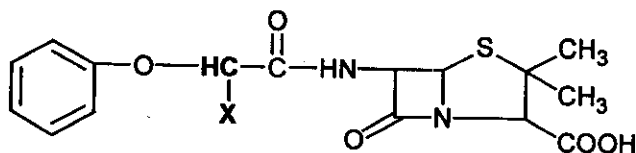
Penicillin G และเพนิซิลลินอื่นที่ไม่ทนกรด ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพในสารละลายที่ pH เป็นกรด ในสารละลายที่เป็นด่างเพนิซิลลินทุกชนิดก็ถูกทำลายได้ แบคทีเรียที่

คือต่อเพนิซิลลินจะมีเอนไซม์ที่ทำลายยา ประกอบด้วย penicillinase (หรือ β -lactamase) และ penicillin amidase (หรือ acylase) จึงมีการดัดแปลงสูตรโครงสร้างเพื่อให้ยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้น ทำให้ผลการออกฤทธิ์ต่อจุลินทรีย์ที่ดียาดีขึ้น ผลการออกฤทธิ์กว้างขวางยิ่งขึ้น สามารถทำลายเชื้อโรคได้หลายชนิด รวมทั้งเพื่อปรับปรุงกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ ให้ทนต่อการทำลายโดยกรดหรือเอนไซม์ที่เปลี่ยนสภาพยา และลดอาการข้างเคียง เป็นต้น

R	ชื่อสัญลักษณ์	ชื่ออนุพันธ์
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	F	2-pentenylpenicillin
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6-$	K	heptylpenicillin
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	G	benzylpenicillin
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2-$	V	phenoxymethylpenicillin
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2-$	O	allylthiomethylpenicillin

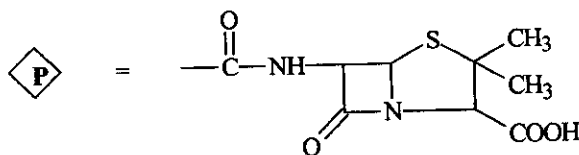
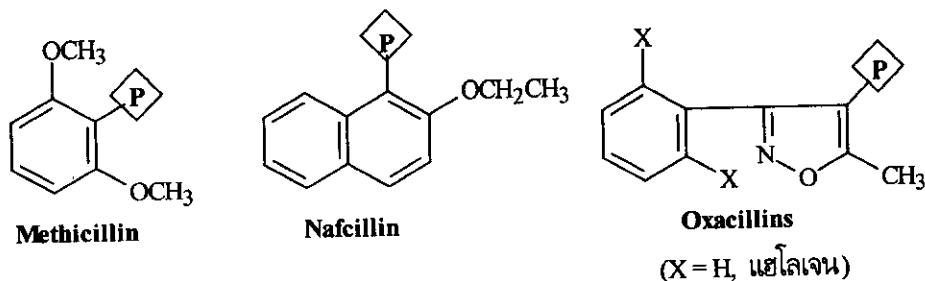
ตารางที่ 6.1 ลักษณะของหมู่ R ในเพนิซิลลินธรรมชาติบางชนิด

- เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ เตรียมจากปฏิกิริยา acylation ที่หมู่ $-\text{NH}_2$ ของ 6-APA สารนี้ได้จากการไฮโดรไลสเพนิซิลลินธรรมชาติ benzylpenicillin (penicillin G) หรือ phenoxymethylpenicillin (penicillin V) โดยเอนไซม์
- เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่ถูกเปลี่ยนสภาพโดยกรดได้ยาก ถ้าคาร์บอนตำแหน่งแอลฟาของหมู่ R มีเฮเทอโรอะตอม เช่น O, S, N และ Cl จะช่วยให้ทนต่อกรดมากขึ้น เช่น penicillin V และ penicillin O ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยกรดยากกว่า benzylpenicillin สารกึ่งสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัตินี้ มีโครงสร้างคล้าย penicillin V แต่หมู่แทนที่ เช่น $-\text{CH}_3$ และ $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟาจะทำลายผลของยาที่มีต่อแบคทีเรียชนิดแกรมลบ



Phenethicillin X = CH_3
 Propicillin X = CH_2CH_3
 Phenbenicillin X = C_6H_5

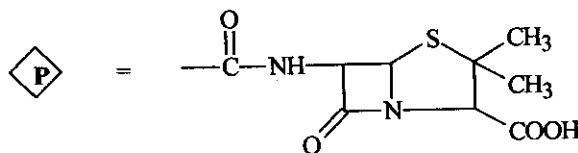
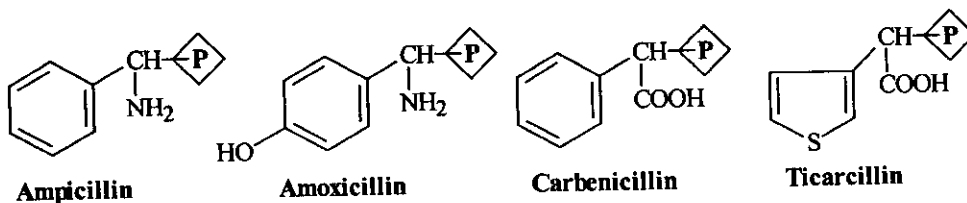
2. เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่ถูกเปลี่ยนสภาพโดย β -lactamase ได้ยาก สารที่มีความกะกะ รอบๆคาร์บอนตำแหน่งแอลฟาที่หมู่เอซิด โดยเฉพาะเมื่อ R เป็นวงแหวนอะโรเมติกที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งออร์โท เช่น



สำหรับ oxacillins ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ isoxazole มีฤทธิ์สูงกว่า methicillin ทนต่อเอนไซม์และกรด เมื่อเป็นยาจับประทานถูกดูดซึมได้ดี ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ มีดังนี้

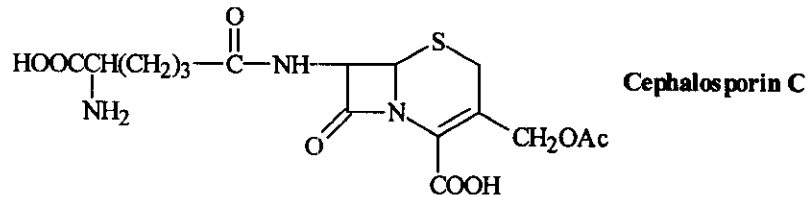
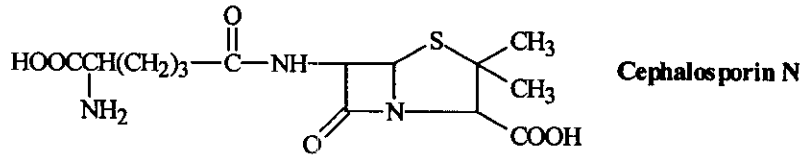
- ♦ ถ้า X เป็น Cl จะทำให้การดูดซึมเพิ่มขึ้นเมื่อเป็นยาจับประทาน
- ♦ ถ้า CH₃ ถูกแทนที่ด้วย H ความต้านทานต่อ β -lactamase จะลดลง
- ♦ ถ้า CH₃ ถูกแทนที่ด้วย CH₂CH₃ จะทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพลดลง

3. เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ที่ทำลายเชื้อโรคได้หลายชนิด (broad spectrum semisynthetic penicillins) ลักษณะสูตรโครงสร้างควรมีหมู่อะตอมชนิดมีขั้ว เช่น -NH₂, -OH, -COOH, -SO₃H, และ -NHSO₃H ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา เช่น

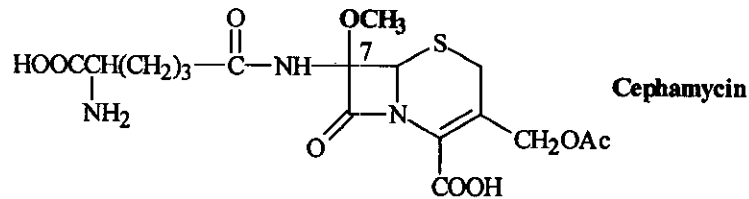


6.2.4 ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน

เซฟาโลสปอริน มาจากกลุ่มสารปฏิชีวนะที่ได้จากราฟวก *Cephalosporia* พบสาร 3 ชนิด คือ cephalosporin P1 มีโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์คล้ายกรด fusidic (หัวข้อ 6.3.6) มีฤทธิ์ต้านจุลชีพเล็กน้อย ชนิดที่ 2 คือ cephalosporin N มีสูตรโครงสร้างคล้ายเพนิซิลลิน ต่อมารู้จักกันในชื่อ penicillin N ด้วย และสารสุดท้ายคือ cephalosporin C มีฤทธิ์ต้านจุลชีพน้อยกว่าสารที่ 2 แต่ถูกทำลายโดย β -lactamase ได้ยากกว่า

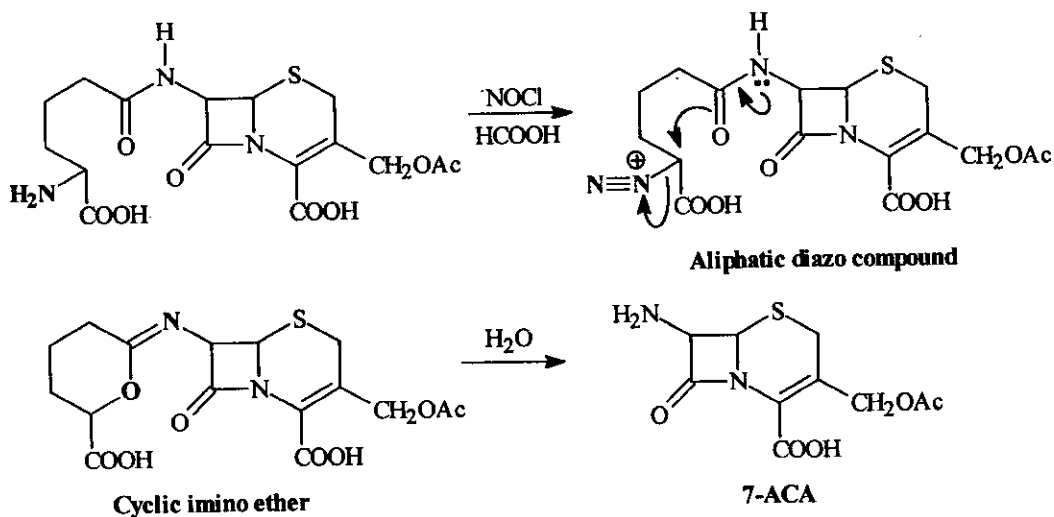


เซฟามัยซิน (cephamycin) สกัดได้จากราฟวก *Streptomyces* ลักษณะโครงสร้าง เช่นเดียวกับเซฟาโลสปอริน แต่มีหมู่ $-OCH_3$ ที่ตำแหน่ง 7 ในวงบีตาแลกแทมด้วย โดยทั่วไปเมื่อกล่าวถึงยากลุ่มเซฟาโลสปอรินจึงหมายความรวมถึงโครงสร้างแบบเซฟามัยซินด้วย



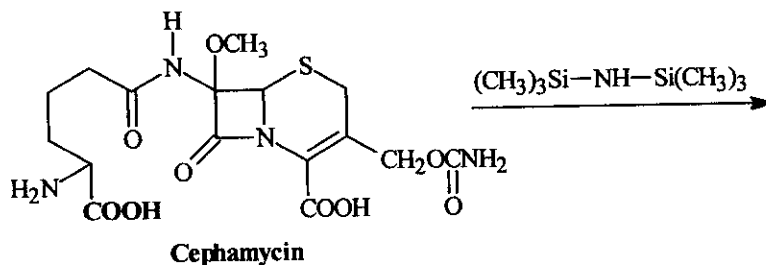
เซฟาโลสปอรินทนต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพโดยกรด และเอนไซม์ penicillinase ดีกว่าเพนิซิลลิน แต่เนื่องจากไม่มีเอนไซม์ที่เหมาะสมในการไฮโดรไลส์หมู่อะไมด์ที่โซ่ข้างแบบเดียวกับ penicillin amidase สารกึ่งสังเคราะห์ของเซฟาโลสปอรินจึงได้จากการเปลี่ยน cephalosporin C และ cephamycin C โดยวิธีทางเคมีให้ 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) และ 7-aminocephamycinic acid (7-ACA เช่นกัน) ซึ่งทำได้ดังนี้

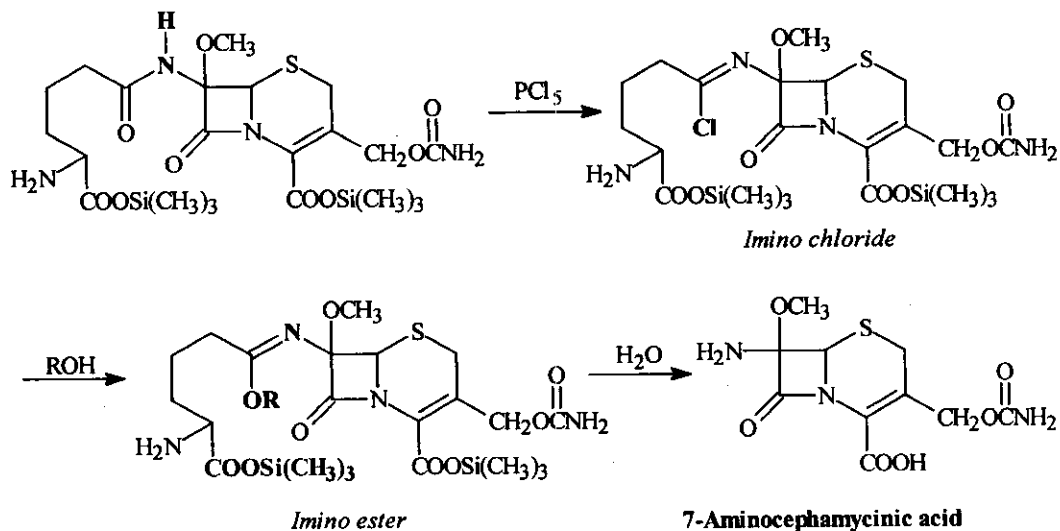
- 1) เริ่มจากปฏิกิริยา diazotization ด้วย NOCl ที่หมู่อะมิโนที่โซ่ข้าง ให้สารประกอบ diazo เมื่อสลายให้ N₂ จะได้สาร cyclic imino ether ซึ่งถูกไฮโดรไลส์ได้ง่ายให้หมู่ -NH₂ ที่ตำแหน่ง 7 ปฏิกิริยานี้มีการดฟอร์มิคเป็นตัวทำลายซึ่งช่วยจับ NOCl ที่มากเกินไป ป้องกันการเกิดปฏิกิริยา diazotization กับหมู่อะมิโนที่เกิดใหม่ด้วย



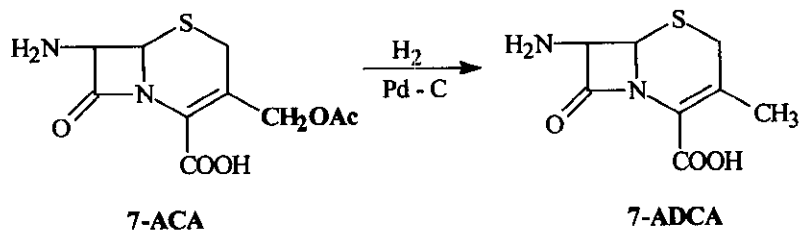
- 2) วิธีนี้ให้ผลดีกว่าวิธีแรก เริ่มจากใช้สาร เช่น hexamethyldisilazane เพื่อป้องกันหมู่คาร์บอกซิล โดยเปลี่ยนเป็น trimethylsilyl ester จากนั้นเปลี่ยนหมู่อะไมด์ที่ side chain ให้เป็น imino chloride ด้วย PCl₅

เมื่อให้ทำปฏิกิริยาต่อกับ 1°-แอลกอฮอล์ จะได้ imino ester ซึ่งถูกไฮโดรไลส์ได้ง่าย ขณะเดียวกันหมู่คาร์บอกซิลที่ได้รับการป้องกันในตอนแรกก็ถูกไฮโดรไลส์ไปกลับเป็น -COOH ตามเดิม โดยที่วงแหวนบีตาแลกแทมไม่ถูกไฮโดรไลส์ไปด้วย วิธีนี้ใช้ในการเตรียม 6-APA จาก benzylpenicillin ได้เช่นกัน





นอกจาก 7-ACA ทั้ง 2 ชนิดแล้ว เซฟาโลสปอรินกึ่งสังเคราะห์ยังเตรียมได้จาก 7-amino-3-desacetylcephalosporanic acid (7-ADCA) ด้วย สารนี้ได้จาก 7-ACA หรือสารอนุพันธ์ดังนี้

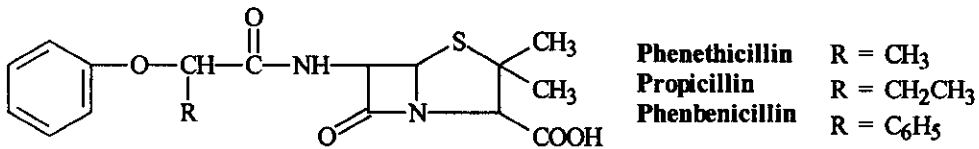
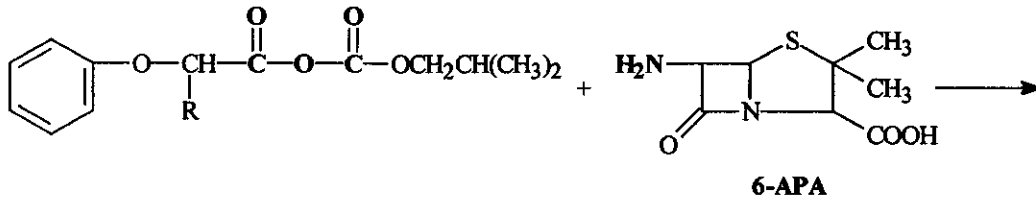
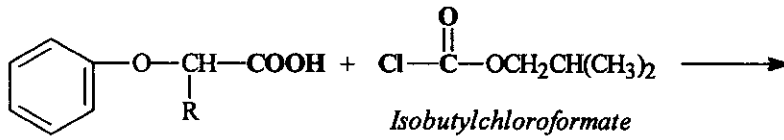


6.2.5 การเตรียมสารกึ่งสังเคราะห์

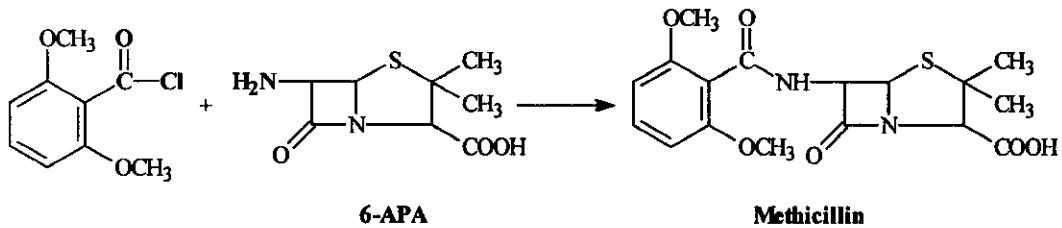
เพนิซิลลินและเซฟาโลสปอรินกึ่งสังเคราะห์เกิดจากปฏิกิริยา acylation ที่หมู่อะมิโนของ 6-APA, 7-ACA และ 7-ADCA กับอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก เช่น acid chloride, acid azides, acid anhydride รวมทั้ง mixed anhydride บางกรณีจะมีการป้องกันหมู่คาร์บอกซิลในสารตั้งต้นทั้ง 3 ชนิดด้วยการเปลี่ยนเป็น trimethylsilyl ester ก่อนทำปฏิกิริยา acylation และในที่สุดจะได้สารกึ่งสังเคราะห์ที่มีหมู่ R แบบต่างๆในโครงสร้าง

- การเตรียม phenethicillin, propicillin และ phenbenicillin

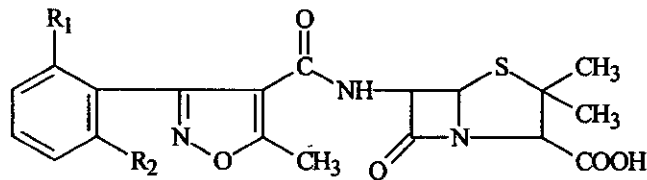
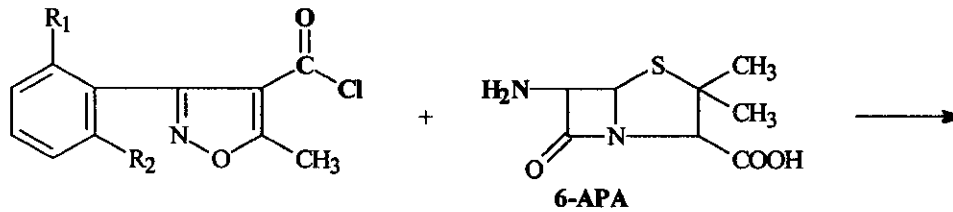
ใช้ isobutyl chloroformate เปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิลให้เป็น mixed anhydride ก่อนนำไปทำปฏิกิริยากับ 6-APA



• การเตรียม methicillin (ทนต่อ penicillinase)



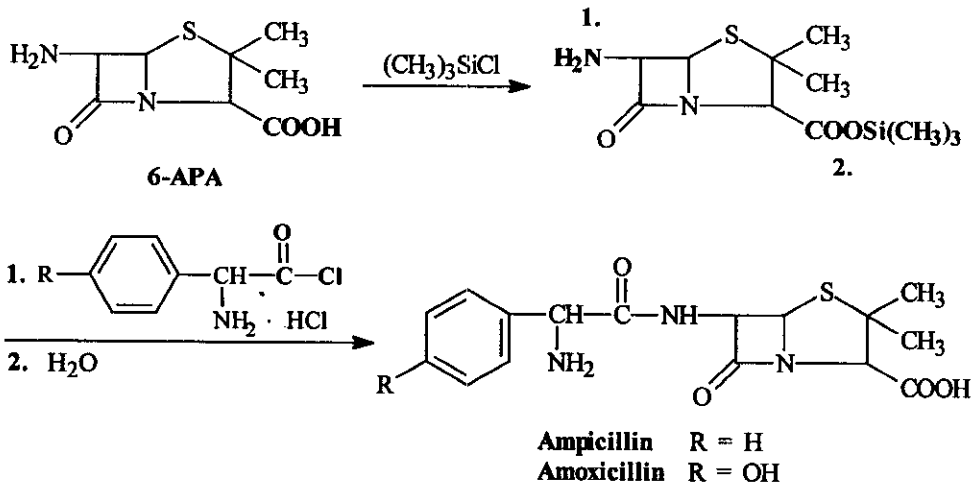
• การเตรียม oxacillins (ทนต่อ penicillinase)



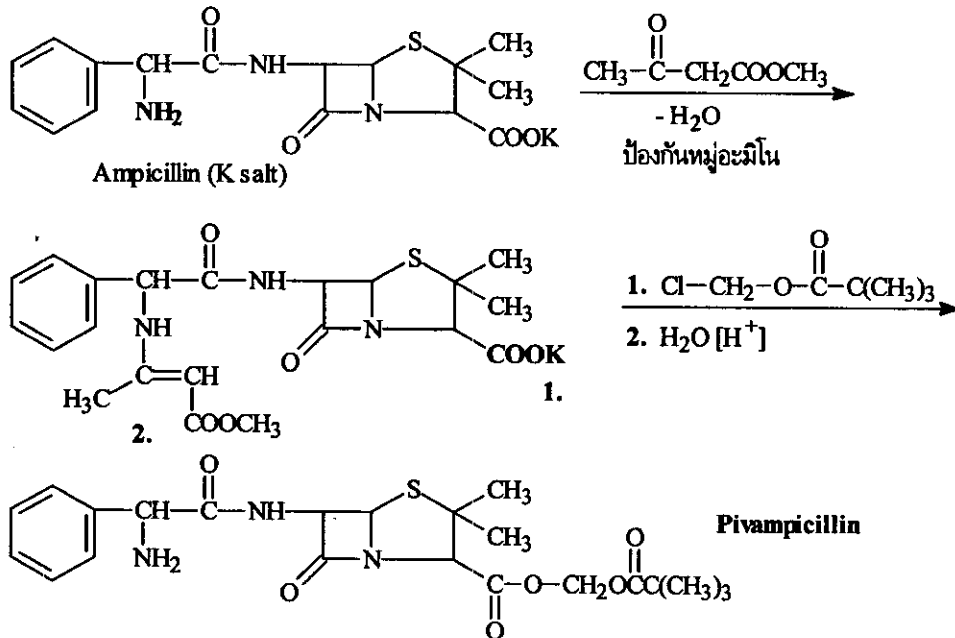
Oxacillin	R ₁ = H ; R ₂ = H
Cloxacillin	R ₁ = Cl ; R ₂ = H
Dicloxacillin	R ₁ = Cl ; R ₂ = Cl
Flucloxacillin	R ₁ = Cl ; R ₂ = F

• การเตรียม ampicillin และ amoxicillin (broad-spectrum penicillins)

Ampicillin เตรียม จาก 6-APA ได้โดยป้องกันหมู่คาร์บอกซิล ก่อนทำปฏิกิริยา acylation กับ phenylglycine chloride hydrochloride สำหรับ amoxicillin ใช้ไฮดรอกซีเฟนิลแทนหมู่ฟีนิลใน phenylglycine

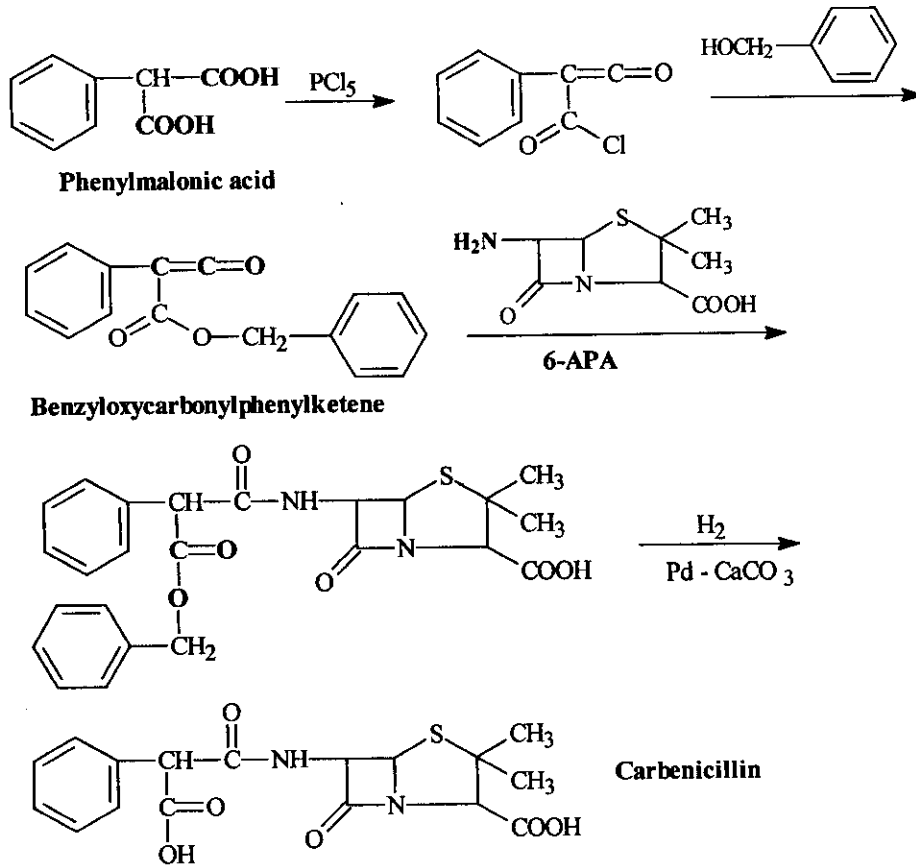


การดูดซึมเพนิซิลลินเพิ่มขึ้นได้ด้วยการเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิลตำแหน่ง 2 เป็นเอสเทอร์ ซึ่งถูกไฮโดรไลส์กลับเป็นโครงสร้างเพนิซิลลินเดิม เช่น pivampicillin (prodrug ของ ampicillin) ซึ่งเตรียมได้จากเกลือของ ampicillin โดยผ่านการป้องกันหมู่อะมิโนที่โซ่ข้าง ด้วย methylacetoacetate ก่อนนำไปเตรียมเป็นเอสเทอร์



- การเตรียม carbenicillin และ ticarcillin (broad-spectrum penicillins)

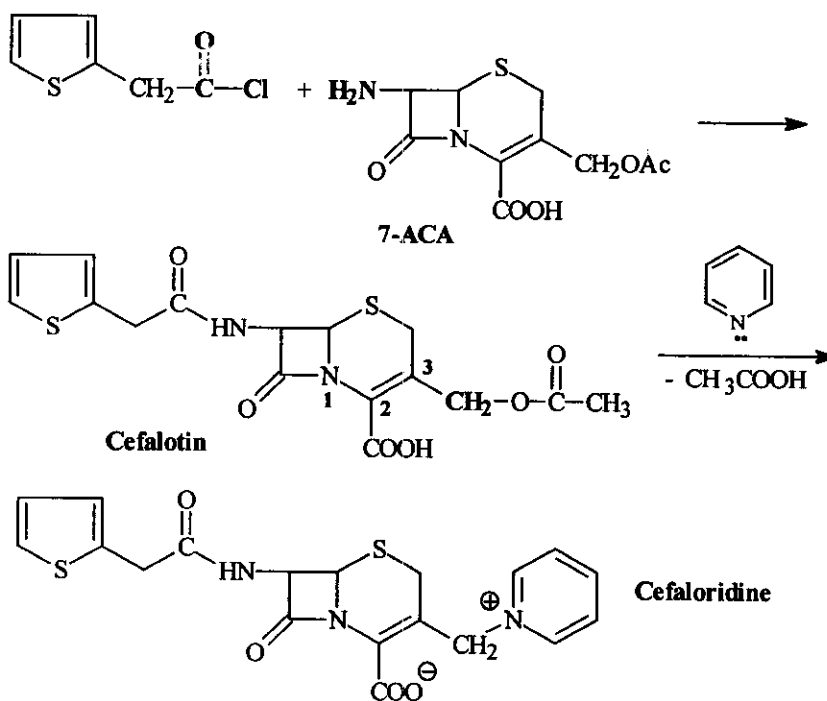
Carbenicillin อาจเตรียมจาก benzyl ester ของ phenylmalonyl chloride หรือสารจำพวก ketene ที่เตรียมจาก phenylmalonic acid สำหรับการเตรียม ticarcillin จะใช้ไอโซสเตรียร์ 3-thienyl residue แทนหมู่ฟีนิลใน phenylmalonic acid จากนั้นทำปฏิกิริยากับ 6-APA และตามด้วย catalytic hydrogenation ดังนี้



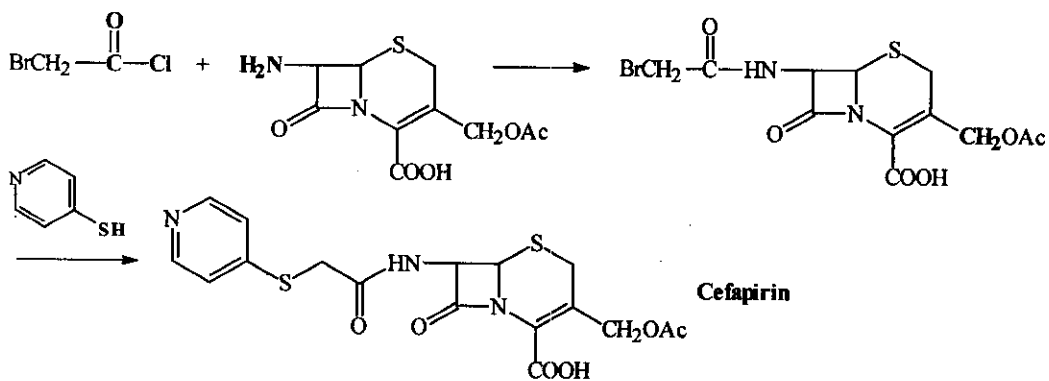
- การเตรียมเซฟาโลสปอรินกึ่งสังเคราะห์จาก 7-Aminocephalosporanic acid

cefalotin, cefapirin, cefaloridine ซึ่งมีคุณสมบัติคล้าย cephalosporin C เตรียมได้จากปฏิกิริยา acylation ระหว่าง 7-ACA กับ acid chloride สำหรับหมู่ acetoxyl ที่ตำแหน่ง 3 อาจถูกแทนด้วยนิวคลีโอไฟล์อื่นได้ เช่นใน cefaloridine และ cefamandole

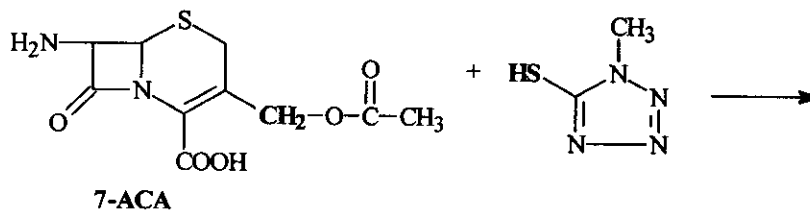
Cefalotin και Cefaloridine

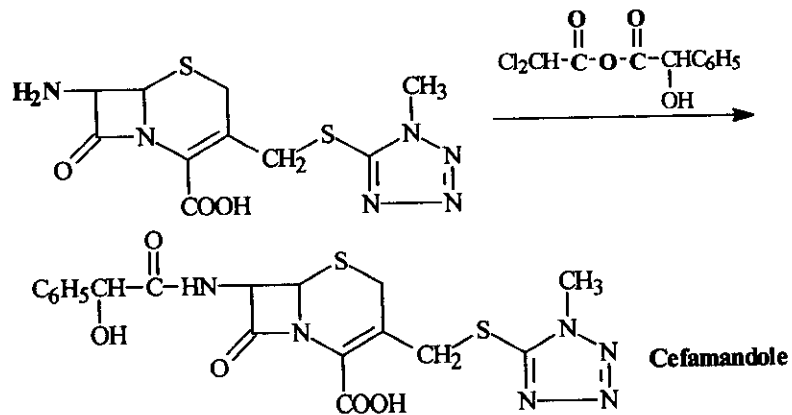


Cefapirin



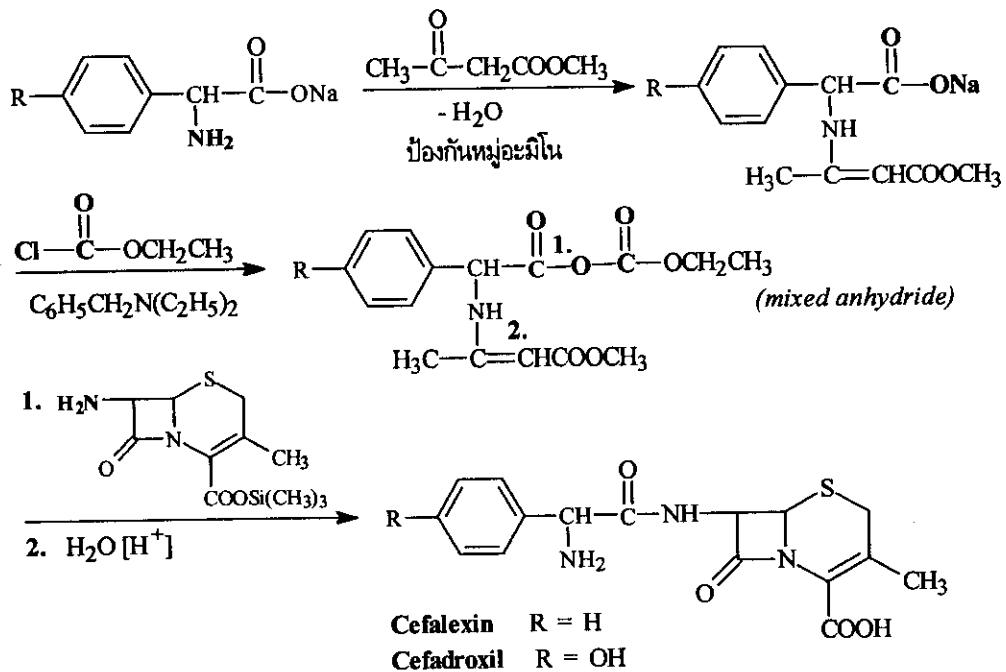
Cefamandole





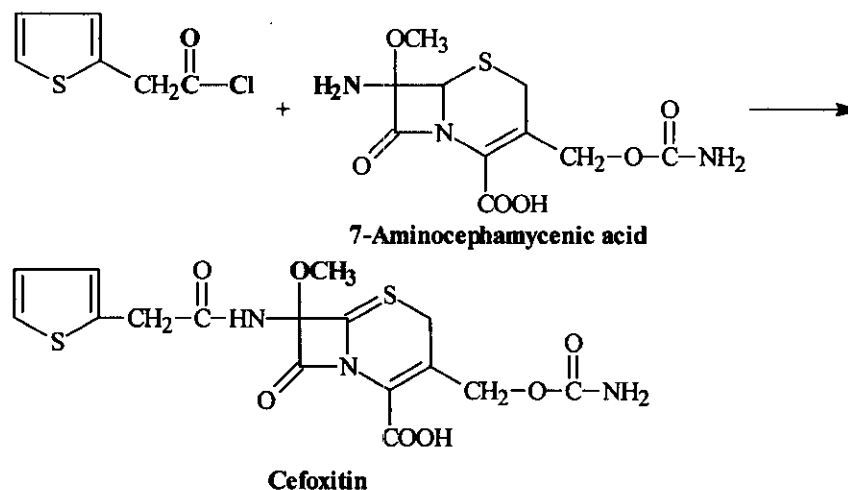
● เซฟาโลสปอรินกึ่งสังเคราะห์จาก 7-aminodesacetylcephalosporanic acid

cefalexin และ cefadroxil มีหมู่ R เหมือน ampicillin และ amoxicillin ผลผลิตที่ได้จะเพิ่มขึ้นถ้าป้องกันหมู่คาร์บอกซิลใน 7-ADCA ก่อนทำปฏิกิริยา acylation

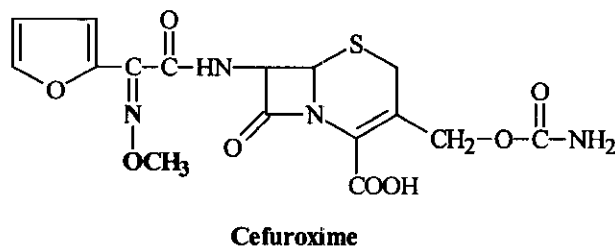


การทดลองหายาที่ไม่ถูกทำลายโดย β -lactamase ในกลุ่มเซฟาโลสปอริน ประสบความสำเร็จมากกว่าเพนิซิลลิน ลักษณะทางโครงสร้างที่ทำให้ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ ได้แก่

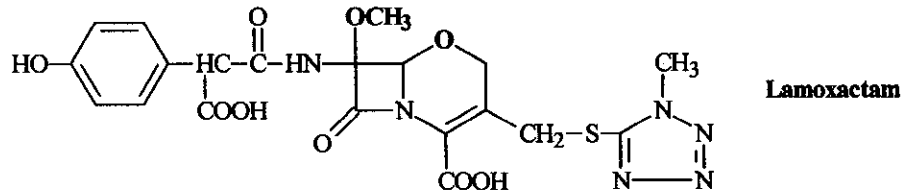
1. หมู่ $-OCH_3$ ที่ตำแหน่ง 7 ทำให้ไม่ถูกไฮโดรไลสโดย β -lactamase แต่หมู่อะตอมชนิดนี้ทำให้การตอบสนองต่อแบคทีเรียลดลง เช่น cephamycin C และ cefoxitin สารชนิดหลังเป็นยาถึงสังเคราะห์ที่เริ่มจาก 7-aminocephamycenic acid (7-ACA)



2. หมู่ *methoxime* ($=N-OCH_3$) ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา จะไวต่อจุลชีพซึ่งสร้างเอนไซม์ที่ทำลายเซฟาโลสปอรินส่วนใหญ่ได้ ทำให้ทำลายจุลชีพได้กว้างขวางขึ้น สามารถทำลายแบคทีเรียชนิดแกรมลบ และทนต่อ β -lactamase ได้ดี เช่น cefuroxime



3. การแทนที่ *S* ในวงแหวนเฮเทอโรไซคลิกด้วย *O* เป็นลักษณะโครงสร้างที่ทำให้สารเป็นตัวยับยั้ง β -lactamase เช่น clavulanic acid (หัวข้อ 6.2.1) ซึ่งเป็นสารปฏิชีวนะที่สกัดได้จาก *Streptomyces clavuligerus* ยับยั้ง β -lactamase อย่างถาวร แต่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพอ่อน จึงนำมาใช้ร่วมกับยาในกลุ่มเพนิซิลลินเพื่อให้ทำลายเชื้อโรคได้หลายชนิด ที่เป็นสารถึงสังเคราะห์อาจมีลักษณะข้างต้นมากกว่า 1 แห่ง เช่น lamoxactam



6.3 Non-Lactam Antibiotics

Non-lactam antibiotics เป็นสารปฏิชีวนะที่ไม่มีวงแหวนบีตาแลกแทม ซึ่งมีหลายประเภท แบ่งตามลักษณะโครงสร้างได้ ดังนี้

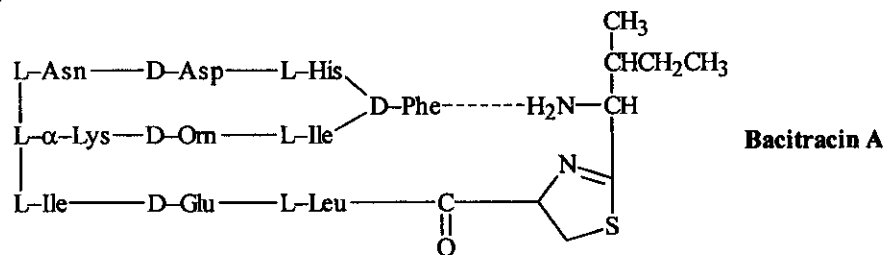
6.3.1 Peptide antibiotics

ยากลุ่มนี้แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ *homeomeric peptides* ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนเพียงอย่างเดียว และ *heteromeric peptide* ซึ่งจะมีกรดอะมิโนอยู่ร่วมกับสารอื่น เช่น ลิพิด กรดอะมิโนในยา กลุ่มนี้มีหลายชนิดที่เป็นกรดอะมิโนที่ไม่พบในสารธรรมชาติอื่นๆ จุลชีพจะสร้างสารที่สูตรโครงสร้างคล้ายกันออกมามากกว่าเป็นสารหนึ่งสารใดโดยเฉพาะ

- **Homeomeric peptides**

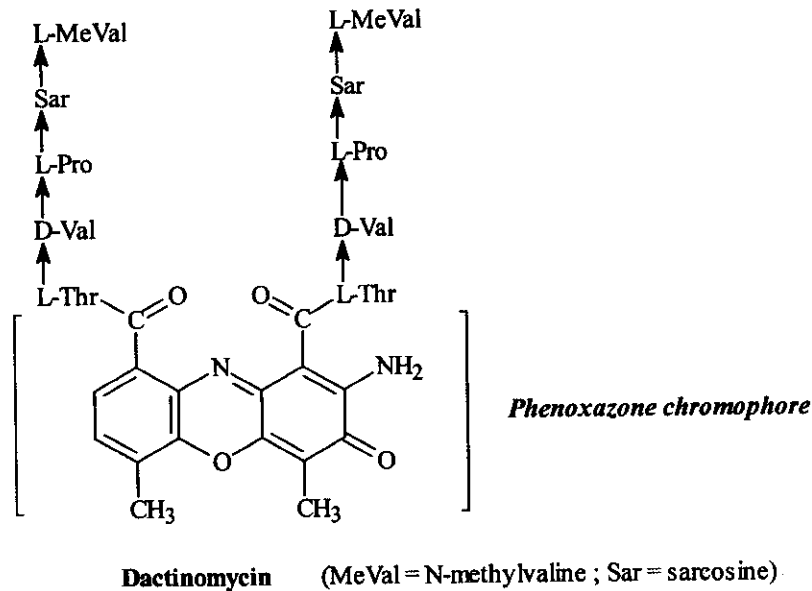
1. Bacitracins

เป็นสารผสมของพอลิเพปไทด์อย่างน้อย 9 ชนิด สกัดได้จาก *Bacillus subtilis* และ *B. licheniformis* โดยมี bacitracin A เป็นส่วนใหญ่ สารกลุ่มนี้ร่วมกับตัวพาในการสร้างสายเพปทิโดไกลแคน และยับยั้งเอนไซม์ peptidoglycan synthetase จึงจัดเป็นยาทำลายจุลชีพ bacitracin A เป็นผงมีสีขาวหรือเหลือง ไม่มีกลิ่น หรือมีกลิ่นเล็กน้อย ต้องเก็บในที่เย็น เสถียรภาพในสารละลายขึ้นกับ pH และอุณหภูมิ ถ้าเป็นกรดหรือด่างเล็กน้อย สารละลายอาจจะเสถียรและเก็บได้นาน ถ้า pH สูงกว่า 9 ยาจะหมดฤทธิ์อย่างรวดเร็ว เกลือของโลหะหนักและ EDTA ทำให้หมดฤทธิ์เช่นกัน แต่ไอออนชนิดไดวาเลนต์ เช่น Zn^{2+} ช่วยให้ออกฤทธิ์ดีขึ้น



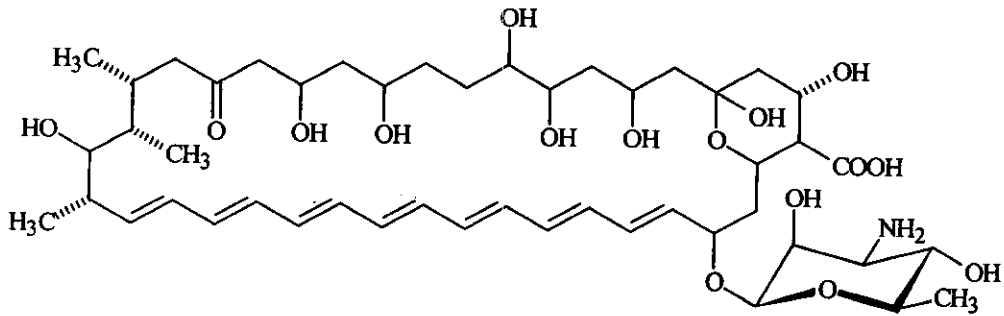
2. Actinomycin

จัดอยู่ในกลุ่ม heteromeric peptide เป็น chromopeptide โมเลกุลมีส่วนที่เป็นโครโมฟอร์ (chromophore) หมู่คาร์บอกซิลของโครโมฟอร์เชื่อมกับ pentapeptide ที่คล้ายกัน 2 สาย actinomycin ส่วนใหญ่แทรกจับกับคู่เบสใน DNA ยาที่รู้จักคือ Dactinomycin เป็นสารปฏิชีวนะ ไม่ใช้รักษาโรคมะเร็ง แต่เป็นยาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพ จะรวมเข้ากับ DNA โดยใช้วง phenoxazine เข้าไปแทรกจับคู่เบส G-C ใน DNA และเลือกยับยั้งการสร้าง RNA โดยเฉพาะ ribosomal RNA



6.3.2 Polyene antifungal antibiotics

ได้จากรากกลุ่ม streptomyces เป็นเอสเทอร์ที่มีโครงสร้างเป็นวง มีหมู่ -OH หลายหมู่ และมีส่วนที่ขบไขมันซึ่งเป็นพันธะคู่ที่อยู่ในระบบคอนจูเกต 4-7 พันธะ ส่วนใหญ่มี 7 พันธะ ซึ่งมีความแรงในการออกฤทธิ์สูงกว่าพวก 5 หรือ 4 พันธะ ทำให้โครงสร้างส่วนนี้อยู่ในระนาบเดียวกัน พันธะคู่ในระบบคอนจูเกตทำให้สารไวต่อปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศเมื่อมีแสงเป็นตัวเร่ง สารกลุ่มนี้ทำให้ความสามารถในการผ่านเยื่อของไอออนในจุลชีพเปลี่ยนไป จะรวมกับ sterol ที่ผนังเซลล์เชื้อรา จึงมีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ไม่ค่อยมีผลกับแบคทีเรียเพราะไม่มี sterol เป็นองค์ประกอบในผนังเซลล์ สารกลุ่มนี้ทุกชนิดละลายน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไปได้น้อย แต่ละลายได้ดีใน DMSO และ DMF เช่น amphotericin B และ nystatin

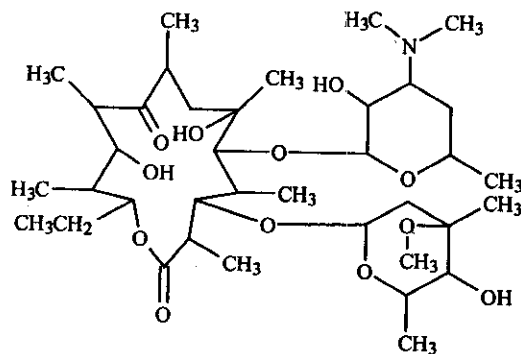


Amphotericin B

6.3.3 Macrolide antibiotics

สารกลุ่มนี้เป็นเอสเทอร์ที่มีโครงสร้างเป็นวง มีหมู่คาร์บอนิล หมู่ -OH และส่วนที่เป็นน้ำตาลคือออกซิมะ macrolide สารที่บริสุทธิ์เป็นผลึกไม่มีสี ค่อนข้างเสถียรในสารละลายที่ใกล้เป็นกลาง ในกรดและด่างมักจะไม่เสถียร ในกรดจะถูกไฮโดรไลส์ตรงพันธะที่เชื่อมกับส่วนที่เป็นน้ำตาล (glycosidic bond) ในสารละลายที่เป็นด่างเกิดการไฮโดรไลส์ที่หมู่เอสเทอร์ ซึ่งถ้าทำให้สารละลายเป็นกลางดั้งเดิมปฏิกิริยาจะไม่นย้อนกลับ สารกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้างโปรตีนโดยรวมกับไรโบโซมชนิด 50S ของจุลชีพ เช่น erythromycin, oleandomycin และ oligomycin

Erythromycin เป็นสารผสมของแบบ A ประมาณ 90% และ B ประมาณ 10% เป็นผลึกสีขาวหรือเหลืองอ่อน มีรสขม ละลายน้ำได้น้อย ละลายได้ในแอลกอฮอล์หรือตัวทำละลายอินทรีย์ทั่วไป ในสารละลายเอเคเวียส้อมตัวมีฤทธิ์เป็นด่าง (pH 8.0-10.5) การเปลี่ยนแปลงทางเคมีใดๆจะได้สารที่มีผลการออกฤทธิ์ลดลงหรือไม่มีฤทธิ์

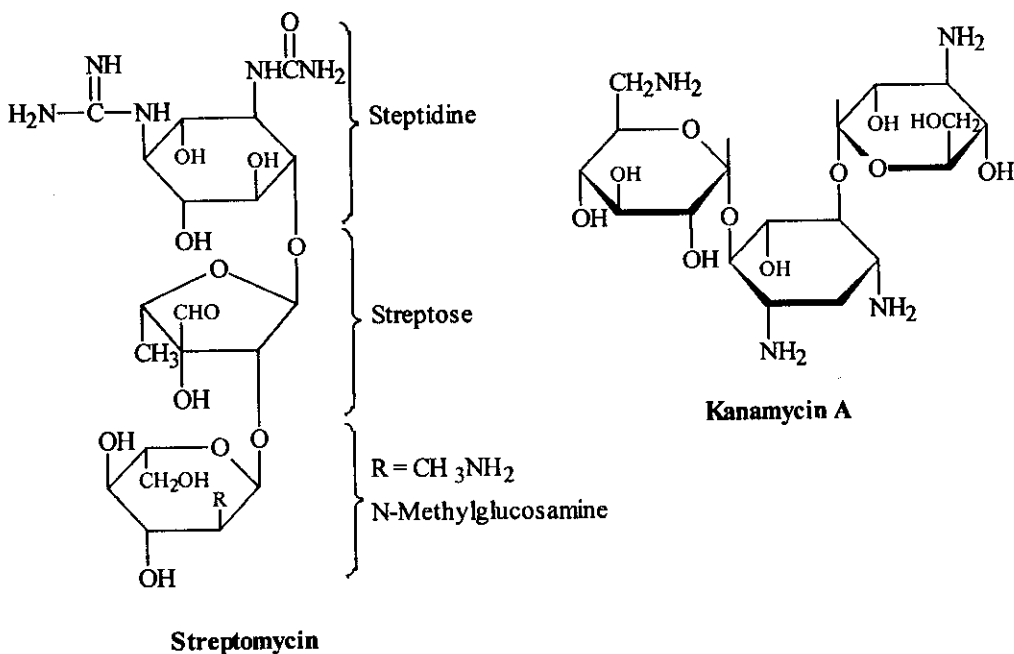


Erythromycin

6.3.4 Aminoglycoside antibiotics

โครงสร้างของสารกลุ่มนี้มีส่วนของน้ำตาลต่อกัน ส่วนใหญ่เกิดผลึกเกลือไฮโดรคลอไรด์และซัลเฟตได้ จึงไม่ถูกดูดซึมที่ทางเดินอาหาร มีเสถียรภาพสูง ทนต่อความร้อน กรด และด่างได้ดี แต่ถูกเอนไซม์เปลี่ยนแปลงได้ เช่น streptomycin, neomycin, paromomycin, gentamycin และ ganamycin รวมทั้งสารอนุพันธ์ ส่วนของสูตรโครงสร้างที่จำเป็นในการออกฤทธิ์คือหมู่ $-NH_2$ อิสระและหมู่ $-OH$ ซึ่งใช้ในการรวมตัวกับไรโบโซม เชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่มนี้มีเอนไซม์ที่ทำให้ยาหมดฤทธิ์โดยปฏิกิริยา phosphorylation, adenylation หรือ acetylation ที่หมู่ $-OH$ หรือ $-NH_2$ ตรงตำแหน่งที่สำคัญกับการออกฤทธิ์ ยกเว้น gentamycin เนื่องจากไม่มีหมู่อะตอมดังกล่าวที่บริเวณเดียวกัน

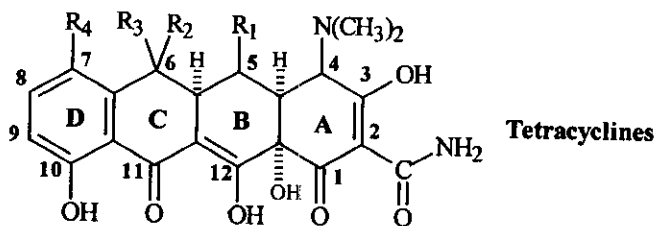
สารกลุ่มนี้มีผลกับแบคทีเรียทั้งชนิดแกรมบวก และแกรมลบ รวมทั้ง mycobacteria เช่น เชื้อวัณโรค ออกฤทธิ์โดยขัดขวางการสร้างโปรตีนในลักษณะที่คล้ายกัน คือรวมตัวกับไรโบโซมชนิด 30S ซึ่งต่างจาก erythromycin และคลอแรมเฟนิคอล



6.3.5 Tetracyclines

เตตราไซคลิน (tetracyclines) เป็นกลุ่มยาที่สกัดได้จากราพวก streptomyces สามารถออกฤทธิ์ทำลายเชื้อโรคได้หลายชนิด โดยทั่วไปมีสูตรโครงสร้างเป็น octahydro-

naphthalene ซึ่งเป็นไฮโดรคาร์บอนที่ประกอบด้วยวงแหวน 4 วง เชื่อมกัน ถ้ารวมสารกึ่งสังเคราะห์จะมีด้วยกันหลายชนิด ดังตัวอย่างในตารางที่ 6.1

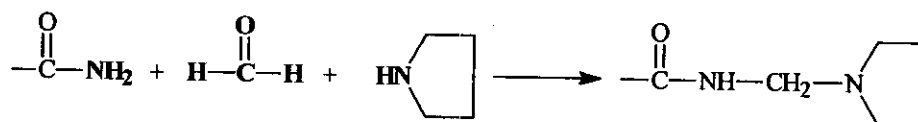


ยา	แหล่งที่มา	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
7-Chlortetracycline	จากจุลชีพ	H	OH	CH ₃	Cl
5-Oxytetracycline	จากจุลชีพ	OH	OH	CH ₃	H
6-Methyl-7-chlorotetracycline	จากจุลชีพ	H	OH	H	Cl
Tetracycline	กึ่งสังเคราะห์	H	OH	CH ₃	H
Methacycline	กึ่งสังเคราะห์	OH	-	=CH ₂	H
Doxycycline	กึ่งสังเคราะห์	OH	H	CH ₃	H
Minocycline	กึ่งสังเคราะห์	H	H	H	N(CH ₃) ₂
Rolitetracycline	กึ่งสังเคราะห์	H	OH	CH ₃	H

ตารางที่ 6.1 แสดงสูตรโครงสร้างของเตตระไซคลินชนิดต่างๆ

● ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

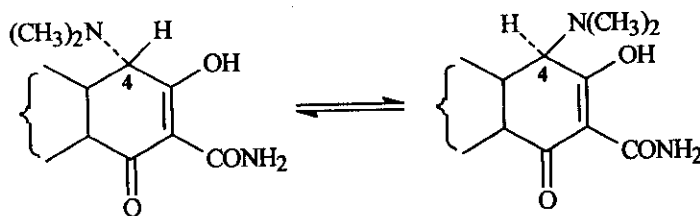
1. หมู่อะตอมที่ตำแหน่ง 5, 6 และ 7 ไม่สำคัญ อาจนำออกไปหรือเปลี่ยนได้
2. ถ้าเปลี่ยนหมู่อะตอมที่ตำแหน่ง 2 โดยปฏิกิริยา Mannich ดังต่อไปนี้จะได้อนุพันธ์ที่ละลายน้ำ เช่น Rolitetracycline



เตตระไซคลินเป็นผลึกสีเหลือง มีรสขมเล็กน้อย ละลายน้ำได้น้อย เป็นสารประกอบแอมโฟเทอริก ทำปฏิกิริยาให้เกลือได้ทั้งกับกรดและเบส สารเหล่านี้อยู่ในรูป Zwitterion เมื่ออยู่ในรูปสารละลาย เตตระไซคลินไม่ค่อยเสถียร ต้องไม่โดนแสง น้ำ หรือความร้อน ถ้า

เตรียมในรูปสารละลายต้องรีบใช้ทันที ถ้าเก็บไว้นานจะเปลี่ยนเป็นสารมีพิษซึ่งนอกจากจะไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพแล้วยังเป็นอันตรายต่อไต ทำให้คลื่นไส้อาเจียน มีโปรตีนออกมามากกับปัสสาวะ น้ำตาลและกรดอะมิโนในปัสสาวะสูงกว่าปกติ อาการจะเกิดติดต่อกันและค่อยๆ หายไปเมื่อหยุดใช้ doxycycline และ minocycline มีเสถียรภาพดีที่สุดในกลุ่ม tetracycline, oxytetracycline มีเสถียรภาพพอควร ส่วน chlortetracycline น้อยที่สุด

ในสารละลายที่ pH ต่างๆระหว่าง 4-8 จะเกิด epimerization ที่ตำแหน่ง 4 ไฮโดรเจนเมอริที่ได้เรียก epitetracyclines โครงสร้างแบบ epi มีฤทธิ์ต้านจุลชีพต่ำ จะอยู่ในสมดุลกับแบบธรรมชาติแต่สามารถแยกจากกันได้ ในสภาวะที่เป็นกรดจะมีอยู่น้อย แต่ถ้าเป็นกลางอาจจะมีถึง 90% ได้

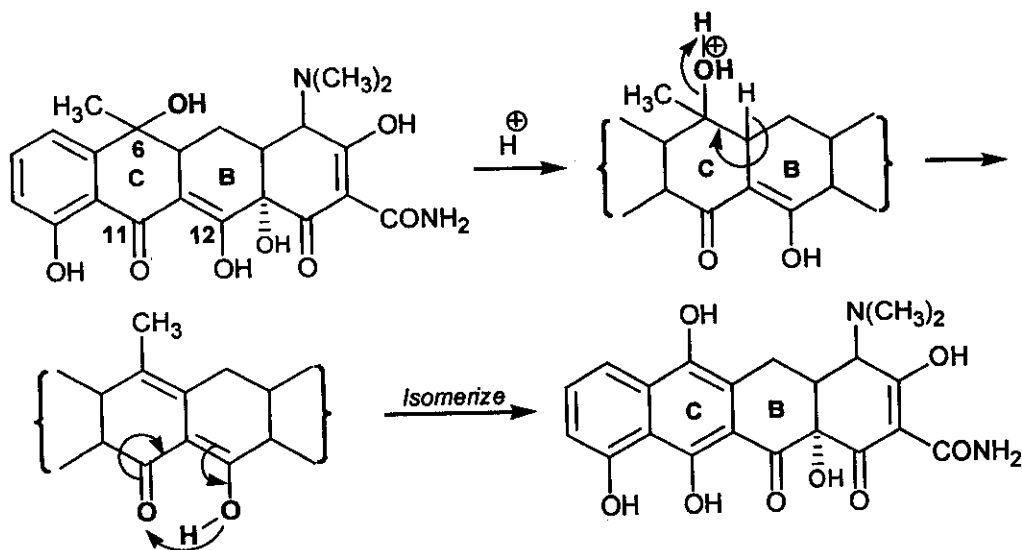


Natural form

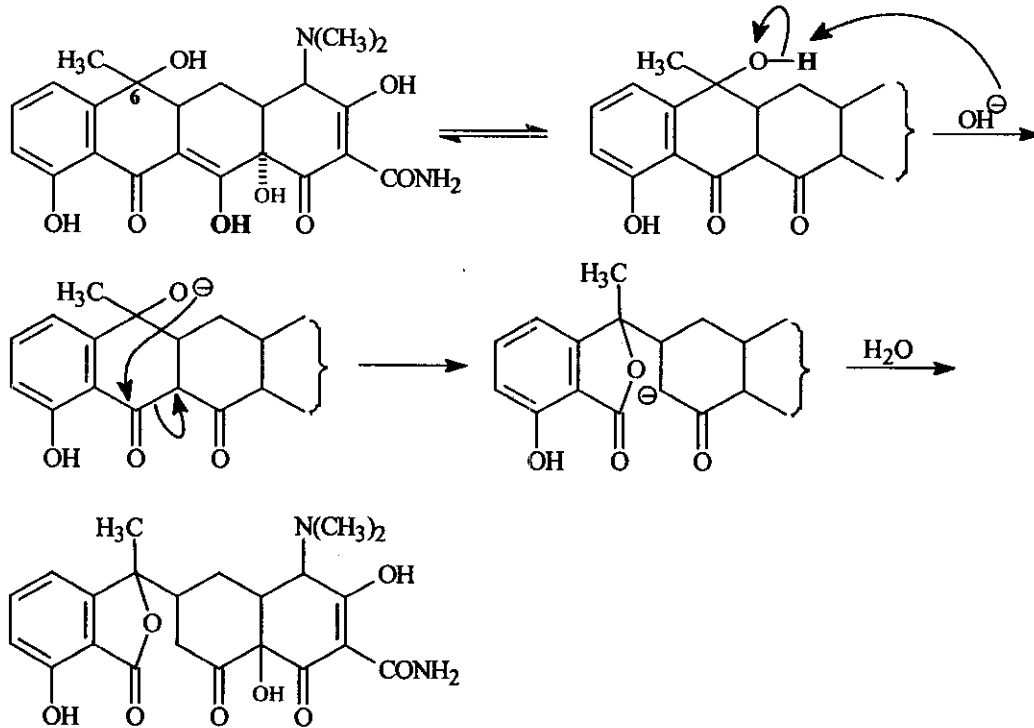
Epi form

กรดแก่และด่างแก่เปลี่ยนสภาพของเตตระไซคลินได้ และทำให้ความสามารถที่มีต่อจุลชีพเสียไป โดยเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงที่หมู่ -OH ของวง C ดังนี้

⇒ การเปลี่ยนแปลงเตตระไซคลินโดยกรดแก่



⇒ การเปลี่ยนแปลงเตตระไซคลินโดยต่างแก



ยาในกลุ่มนี้ใช้ได้กับแบคทีเรียชนิดแกรมบวกแกรมลบ, spirochete, mycoplasma, และไวรัสขนาดใหญ่บางชนิด เตตระไซคลินทำปฏิกิริยากับไอออนของโลหะ เช่น Ca, Mg และ Fe ให้สารเชิงซ้อนที่ไม่ละลายน้ำ ดังนั้นถ้ารับประทานร่วมกับนมหรือยาลดกรดซึ่งมี Ca^{2+} หรือ Mg^{2+} อยู่ด้วย ทำให้การดูดซึมของเตตระไซคลินลดลง เคยมีผู้เสนอว่าผลที่มีต่อจุลชีพเกิดจากการรวมตัวกับไอออนที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของจุลชีพ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยานี้ไม่มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ของยา ยาในกลุ่มนี้รวมกับไรโบโซมชนิด 30S กลไกสำคัญคือขัดขวางการสร้างโปรตีนของจุลชีพโดยยับยั้งการรวมตัวระหว่าง aminoacyl-tRNA กับ mRNA-ribosome complex

6.3.6 ยาชนิดอื่น ๆ

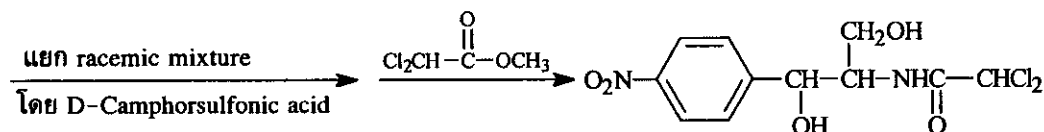
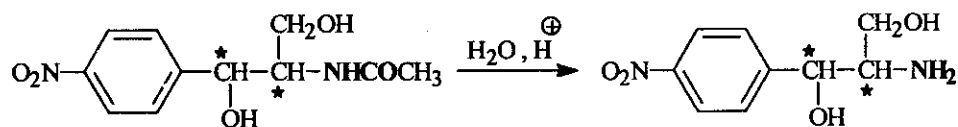
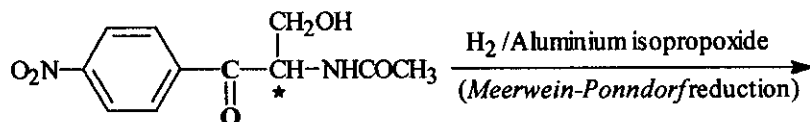
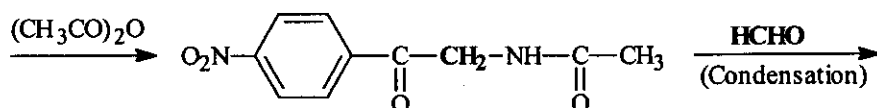
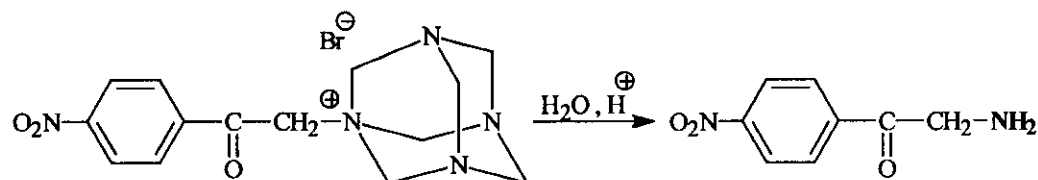
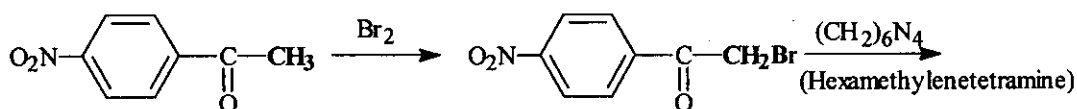
1) Chloramphenicol และ thiamphenicol

สารกลุ่มนี้ยับยั้งการสร้างโปรตีนในจุลชีพโดยจับกับหน่วยย่อย 50S ในไรโบโซมชนิด 70S ของแบคทีเรีย (ไม่มีผลกับไรโบโซมชนิด 80S ในเซลล์สัตว์และพืช ยกเว้นไรโบ

โซมโนไมโตคอนเดรีย) และขัดขวางการเคลื่อนย้ายไรโบโซมไปตาม mRNA คลอแรมเฟนิคอลเป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้กว้างขวาง เดิมสกัดได้จากจุลชีพ ต่อมาเตรียมจากการสังเคราะห์โดยตรงได้หลายวิธี เนื่องจากคลอแรมเฟนิคอลเป็นสารที่มีไครัลเซนเตอร์ 2 แห่ง และอยู่ติดกัน พบว่าไอโซเมอร์ชนิด D-threo ให้ผลดีที่สุดในการต้านจุลชีพ ดังนั้นการสังเคราะห์สารนี้จึงต้องให้ได้ไอโซเมอร์ที่ต้องการด้วย

◆ วิธีของ Parke-Davis

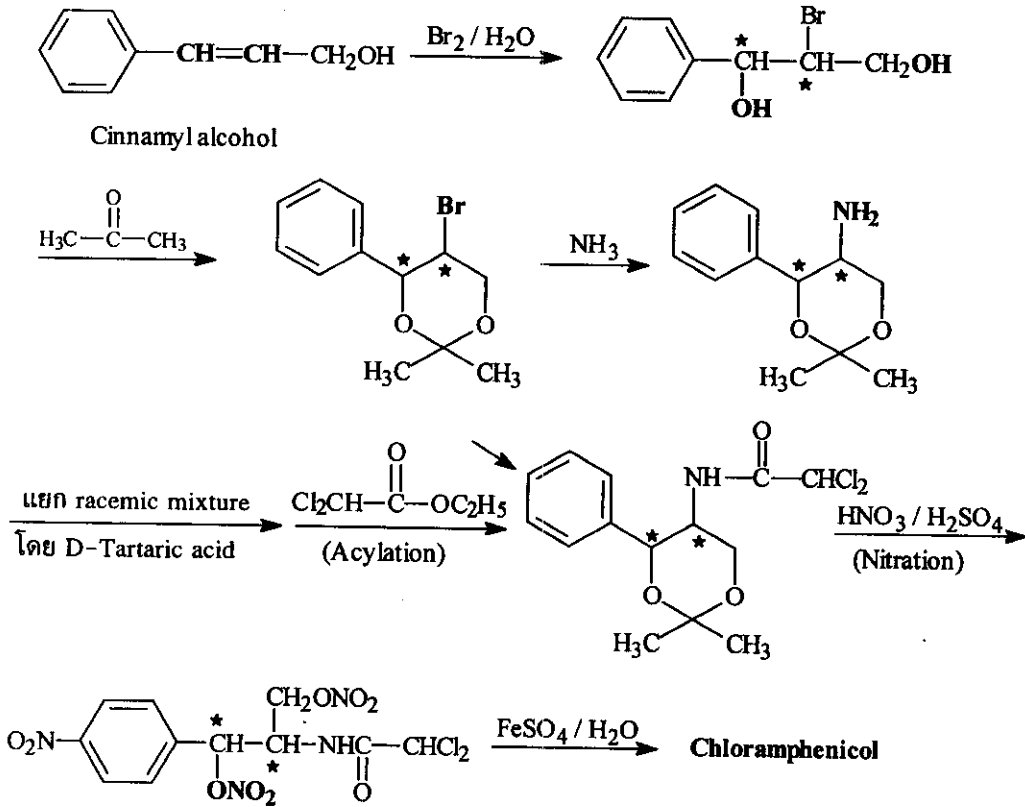
เริ่มจาก 4-nitroacetophenone ด้วยปฏิกิริยา bromination ดังนี้



Chloramphenicol

◆ วิธีของ *Boeringer-Mannheim*

เริ่มจาก cinnamyl alcohol ด้วยปฏิกิริยาเพิ่มเข้าที่พันธะคู่ให้ halohydrin ดังนี้



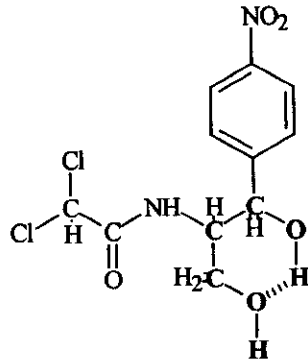
● ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์

คลอแรมเฟนิคอลเป็นสารที่มีพิษต่อไขกระดูกซึ่งคาดว่าเนื่องมาจากหมู่ไนโตรในสูตรโครงสร้าง จึงทำให้มีการเปลี่ยนเป็นหมู่อะตอมอื่นเพื่อให้ได้สารที่มีพิษต่อไขกระดูกลดลง เช่น thiamphenicol

1. การเปลี่ยนแปลงที่หมู่ไนโตร

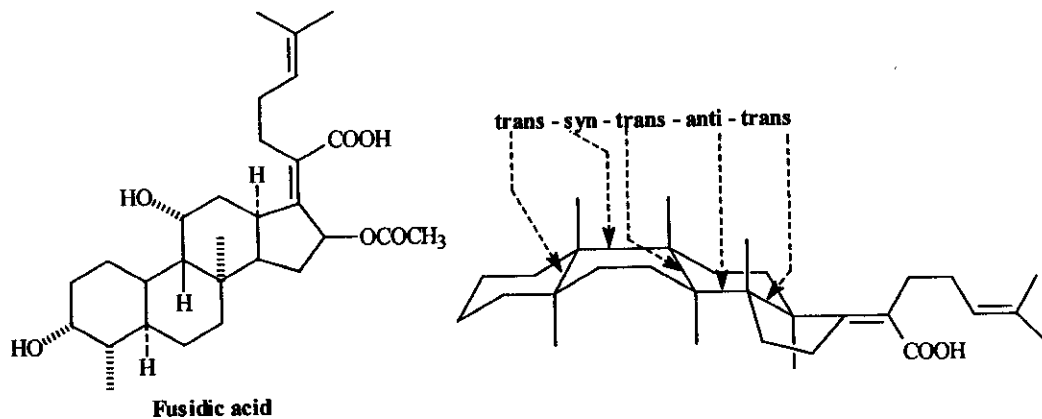
- ◆ การเปลี่ยนตำแหน่งหมู่ไนโตรทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพลดลง
- ◆ การแทนที่ด้วยหมู่อะตอมชนิดอิเล็กตรอนทำให้สารที่ได้ยังคงมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ เช่น thiamphenicol ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) และ cetophenicol ($-\text{CN}$) ถ้าเป็นหมู่อื่น เช่น $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, แอลกอฮอล์ และวงเฮเทอโรไซคลิก การต้านจุลชีพจะหายไป

2. การเปลี่ยนหมู่เฟนิลในสูตรโครงสร้างให้เป็นวงอะโรเมติกอื่น หรืออะลิไซคลิก พบว่าเฉพาะ nitrothienyl มีผลในการต้านจุลชีพ แต่ด้อยกว่าคลอแรมเฟนิคอล
3. การเปลี่ยนแปลงที่ไซไฮโดรคาร์บอน
 - ◆ เปลี่ยน Cl เป็น F ทำให้ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น
 - ◆ เปลี่ยนหมู่ -CH₂OH เป็น -CHO ผลการออกฤทธิ์จะหายไป
 - ◆ ส่วนที่เป็น propanediol ซึ่งมีโครงรูปเป็น D(-)threo เป็นส่วนที่จำเป็นในโมเลกุล หมู่ -OH ทั้งสองต้องอยู่ในลักษณะเกิดพันธะไฮโดรเจนดังรูปได้



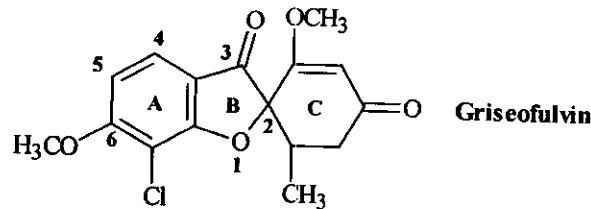
2) Fusidic acid

สารนี้สกัดได้จาก *Fusidium coccineum* มีโครงสร้างเป็นพวกสเตียรอยด์ แต่การจัดวางแหวนอยู่ในรูป trans-syn-trans-anti-trans ขณะที่สเตียรอยด์ส่วนใหญ่เป็น trans-anti-trans-anti-trans ดังนั้นวง B จึงอยู่ในรูปเรือ



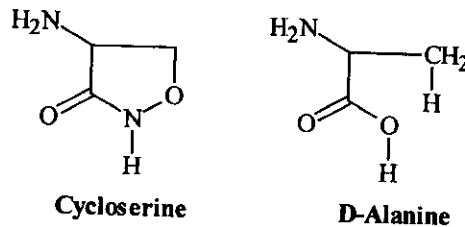
4) Griseofulvin

เป็นสารต้านเชื้อรา สกัดได้จาก *penicillium griseofulvan* ไม่มีผลต่อแบคทีเรีย จะยับยั้งการสร้าง chitin (*N*-acetylglucosamine) จึงไม่มีผลต่อยีสต์ เนื่องจากผนังเซลล์เป็นคาร์โบไฮเดรต-โปรตีน สารนี้เสถียร ให้ทางปากได้ แต่ออกฤทธิ์ช้า นอกจากนี้มีฤทธิ์ต้านอักเสบด้วย เนื่องจากอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงให้อนุพันธ์ของกรดซาลิไซลิก (3-chloro-4,6-dimethoxysalicylic acid) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านอักเสบ สารนี้สะสมได้ที่ผิวหนัง ผม และเล็บ เป็นต้น



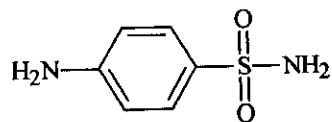
5) Cycloserine

สารนี้สกัดได้จากราพวก *Streptomyces* หรือสังเคราะห์ได้โดยตรง สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของไมโคแบคทีเรีย เช่น เชื้อวัณโรคได้ มีสูตรโครงสร้างคล้าย *D*-alanine จึงยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *alanyl racemase* และ *D*-*alanyl-D*-alanine synthetase ในการสร้างไดเพปไทด์ *D*-*alanyl-D*-alanine ซึ่งมีส่วนในการสร้างผนังเซลล์ได้

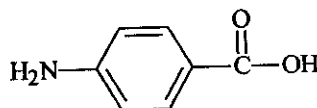


6.4 Sulfonamides

Sulfanilamides หรือ ซัลโฟนาไมด์ หรือ ยาซัลฟา เป็นอะไมด์ของ 4-aminobenzene-sulfonic acid หรือ sulfanilic acid เป็นชื่อสามัญของยาในกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ จัดเป็นแอนติเมแทบอลิต์ หรือสารที่มีโครงสร้างคล้ายกับเมแทบอลิต์ที่จำเป็นในการดำรงชีพของสิ่งมีชีวิต โดยมีสูตรโครงสร้างคล้าย *p*-aminobenzoic acid (PABA) ซึ่งเป็นสารที่จำเป็นในการสร้างกรดโฟลิก



Sulfanilamide

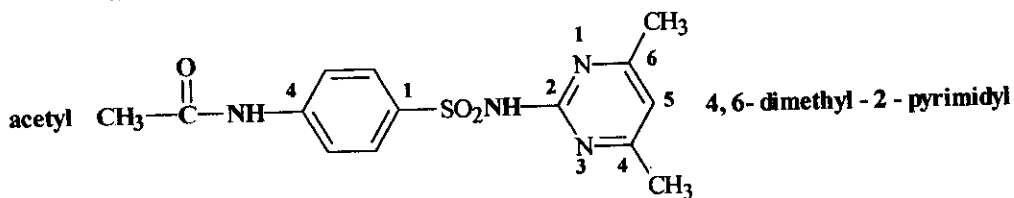


PABA

ยาซัลฟาทุกชนิดเป็นผง มีสีขาว ละลายน้ำได้ไม่ดีนัก มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน ความเป็นกรดเกิดจากหมู่ดิงอิเล็กตรอน (-SO₂-) ซึ่งทำให้โปรตอนที่ไนโตรเจนซึ่งอยู่ติดกันแตกตัวง่าย ปริมาณการแตกตัวจะขึ้นกับ pH ของตัวทำละลายขณะนั้น

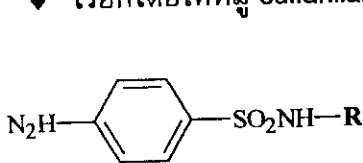
6.4.1 การเรียกชื่อ

- ♦ เรียกเป็นอนุพันธ์ของ sulfanilamide โดยไนโตรเจนที่หมู่ sulfamyl (-SO₂NH₂) เป็น N¹ และที่หมู่อะมิโนเป็น N⁴ การเรียกชื่อจึงเรียกตามหมู่แทนที่ทั้งสองแห่ง และลงท้ายด้วย sulfanilamide

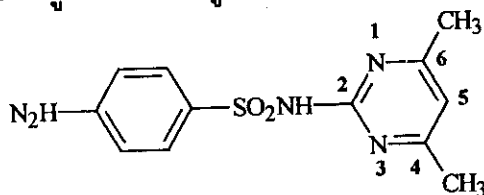


N¹ - (4,6-Dimethyl-2- pyrimidyl) - N⁴ -acetylsulfanilamide

- ♦ เรียกโดยให้หมู่ sulfanilamido เป็นหมู่แทนที่ของหมู่ R

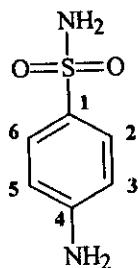


Sulfanilamido

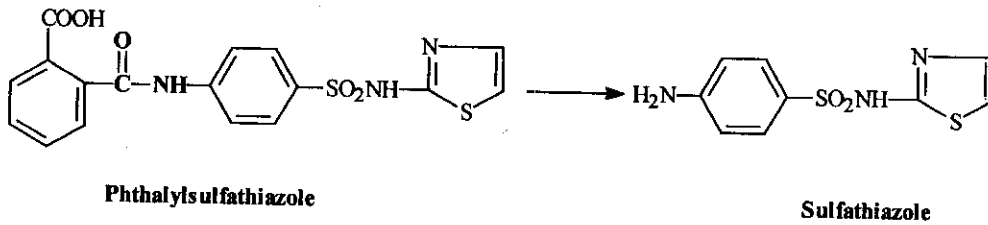
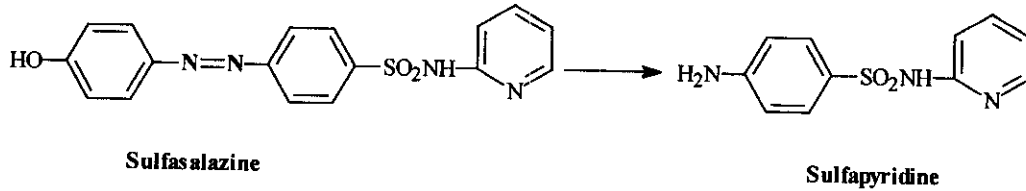


2 - Sulfanilamido -4,6 - dimethylpyrimidine

6.4.2 ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์



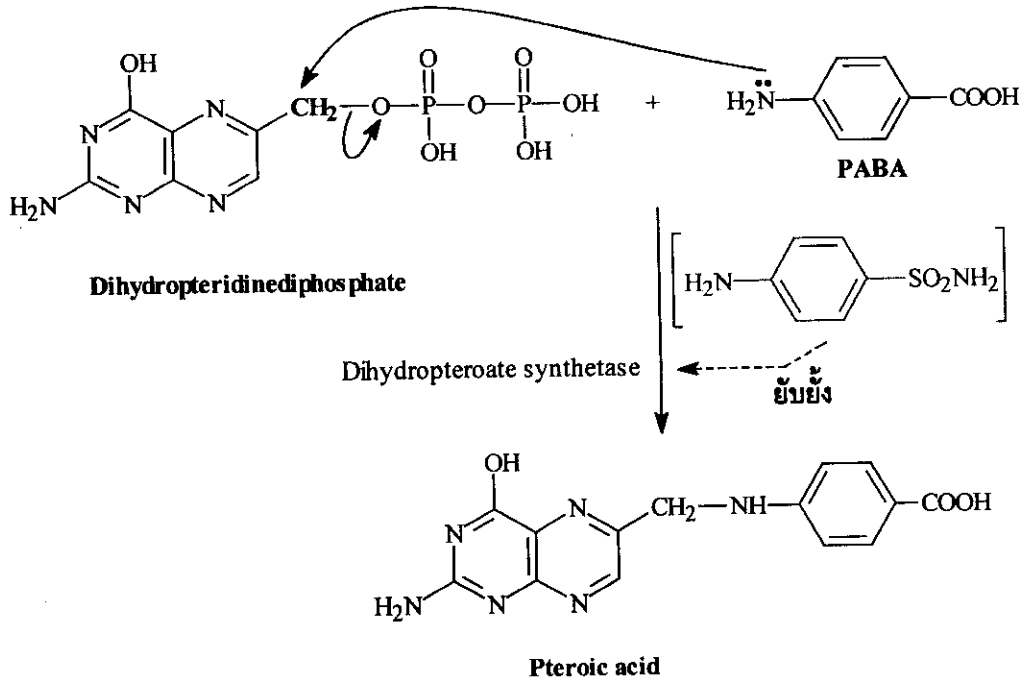
1. โครงสร้างพื้นฐานจะมี S และ N อยู่ที่วงอะโรเมติกในตำแหน่งพาราซึ่งกันและกัน ตำแหน่งอื่นๆฤทธิ์ต้านจุลชีพจะเสียไป
2. หมู่ $-NH_2$ ที่ C4 ต้องมีไว้ แต่อาจถูกแทนที่ด้วยหมู่อะตอมอื่นๆ ($-N=N-$, $-NO_2$, $-NHOH$, $-NHCOR$) ซึ่งเมื่อเข้าไปในร่างกายจะเปลี่ยนให้หมู่อะมิโนอิสระได้ การเปลี่ยนแปลงนอกเหนือจากนี้ เช่น เปลี่ยนเป็น NR_2 , H, OR หรือ R จะไม่มีผลการออกฤทธิ์ เช่น sulfasalazine, succinylsulfathiazole และ phthalylsulfathiazole



3. หมู่แทนที่อื่นที่ตำแหน่งอื่น ที่วงแหวนอะโรเมติกทำให้ผลการออกฤทธิ์หายไป
4. หมู่ $-SO_2NH_2$ ไม่จำเป็นในการต้านจุลชีพ แต่ควรมี S อยู่ติดวงเบนซีนโดยตรง การเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งนี้ เป็นจุดสำคัญของการดัดแปลงสูตรโครงสร้าง
5. การแทนที่ที่ไนโตรเจน
 - ไฮโดรเจนที่ N^1 มักถูกแทนที่เพียง 1 อะตอม ไฮโดรเจนตำแหน่งนี้มีฤทธิ์เป็นกรด จะทำปฏิกิริยาให้เกลือได้รวดเร็ว การออกฤทธิ์จะดีถ้าค่า pKa ประมาณ 6.7 ถ้ามีความเป็นกรดมากกว่าหรือน้อยกว่านี้ผลการออกฤทธิ์จะลดลง
 - โดยทั่วไปถ้าเป็นวงเฮเทอโรไซคลิก การออกฤทธิ์จะดีขึ้นและพินน้อยกว่ายาที่มีวงเบนซีนอย่างเดียว และถ้าแทนด้วยหมู่เอซิล ($-COR$) การออกฤทธิ์จะต่ำกว่าหมู่เอริล (Ar)
6. การแทนหมู่ $-SO_2NH_2$ ด้วย $-SO_3H$ จะทำลายผลการออกฤทธิ์ แต่ถ้าเป็นหมู่ $-SO_2H$ จะยังคงมีฤทธิ์อยู่

6.4.3 ลักษณะการออกฤทธิ์และการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาซัลฟา

ยาซัลฟาจะแข่งขันกับ PABA ในปฏิกิริยาคอนเดนเซชันกับ dihydropteridinediphosphate ซึ่งมีเอนไซม์ dihydropteroate synthetase เป็นตัวเร่ง โดยเข้าไปแทน PABA ทำให้การสร้างกรดโฟลิกลดลง ซึ่งจะรบกวนปฏิกิริยาอื่นของกรดโฟลิกที่ตามมาภายหลัง อย่างไรก็ตามปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาชนิดทวนกลับ ดังนั้นฤทธิ์ของยาซัลฟาจะลดลงถ้า PABA มีปริมาณสูงขึ้น



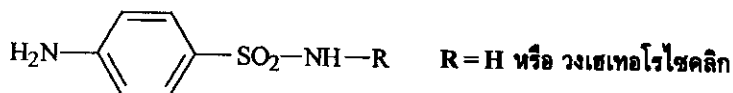
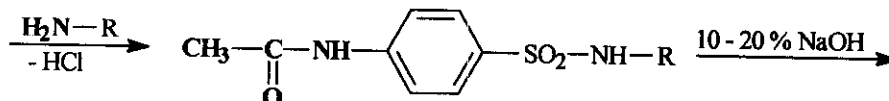
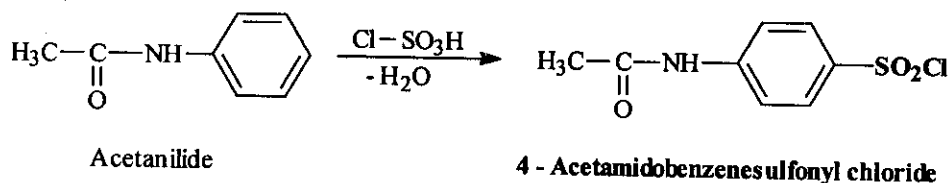
รูปที่ 6.4 แสดงความคล้ายกันของยาซัลฟากับ PABA ในปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น

ยาที่เป็นกรดอย่างยาซัลฟาจะรวมตัวกับโปรตีนโดยเฉพาะแอลบูมินหลังจากถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต 10%-80% หรือมากกว่านั้น สำหรับยาออกฤทธิ์นาน เช่น sulfadimethoxine นั้น จะรวมตัวได้ถึง 95% จึงมียาในรูปอิสระเพียง 5% ที่ไปยังบริเวณออกฤทธิ์เท่านั้น

การเปลี่ยนแปลงสภาพส่วนใหญ่เกิดที่ตับ ปฏิกิริยาสำคัญคือ acetylation ที่หมู่อะมิโน N⁴ ยาแต่ละชนิดจะเกิดปฏิกิริยานี้ในปริมาณต่างๆกัน ข้อเสียคือสารที่ได้มีพิษสูงกว่าเดิม บางตัวการละลายน้ำลดลง ทำให้ตกผลึกในปัสสาวะได้ สำหรับปฏิกิริยาอื่น ได้แก่ การคอนจูเกตกับกรดกลูคูโรนิกและซัลเฟต ที่หมู่อะมิโน N⁴ และปฏิกิริยา hydroxylation ที่วงเฮเทอโรไซคลิกตามด้วยการคอนจูเกตตรงหมู่ -OH ที่ได้

6.4.4 การสังเคราะห์ยาซัลฟาบางชนิด

สารกลุ่มนี้เตรียมง่ายทั้งในห้องปฏิบัติการและทางอุตสาหกรรม เตรียมได้หลายวิธี วิธีที่สำคัญวิธีหนึ่งคือ ปฏิกิริยาระหว่างแอมโมเนียกับ benzenesulfonyl chlorides ที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่ง 4 ซึ่งสามารถเปลี่ยนเป็นหมู่อะมิโนได้ เช่น หมู่ acetamido, carbethoxy-amino และ nitro สารสำคัญที่ใช้ ได้แก่ 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride เตรียมได้โดยให้ chlorosulfonic acid ทำปฏิกิริยากับ acetanilide เมื่อทำปฏิกิริยาต่อกับอะมีน และตามด้วยการไฮโดรไลส์จะได้สารตามต้องการ ดังนี้

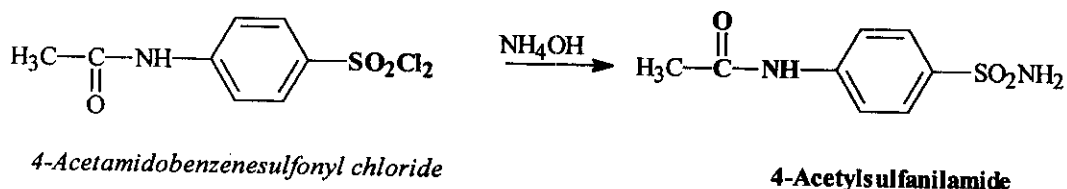


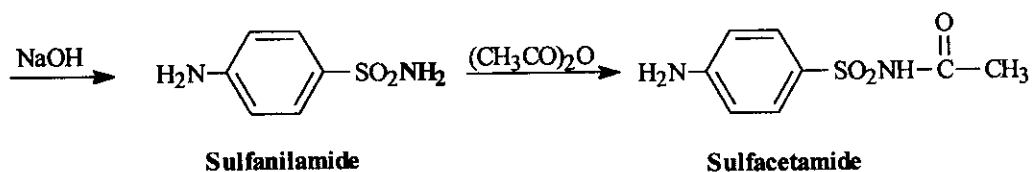
ยาซัลฟาต่อไปนี้เตรียมจากปฏิกิริยาของ 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride กับสารที่เหมาะสมดังปฏิกิริยาข้างต้น เช่น sulfapyridine, sulfadiazine, sulfamethoxydiazine, sulfadi-methoxine, sulfaguanidine, sulfamerazine และ sulfamethoxazole

ตัวอย่าง

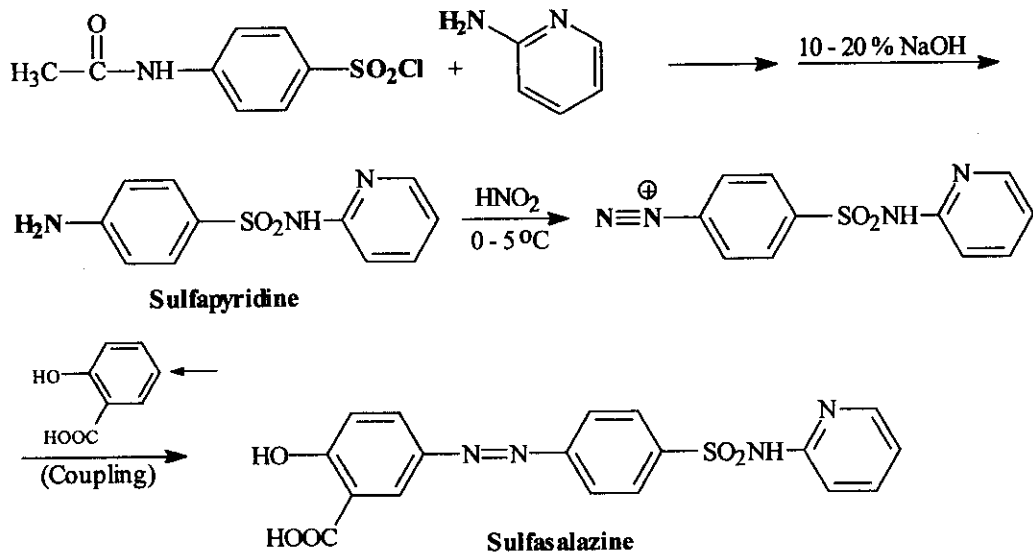
ยาที่เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่าง 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride กับสารที่เหมาะสมบางชนิดที่มีหมู่อะมิโน

1. Sulfanilamide และ sulfacetamide

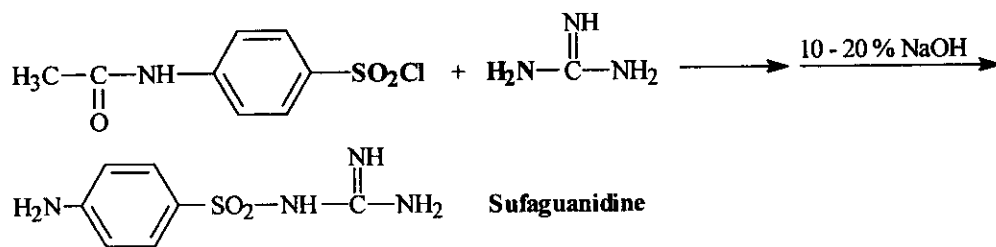




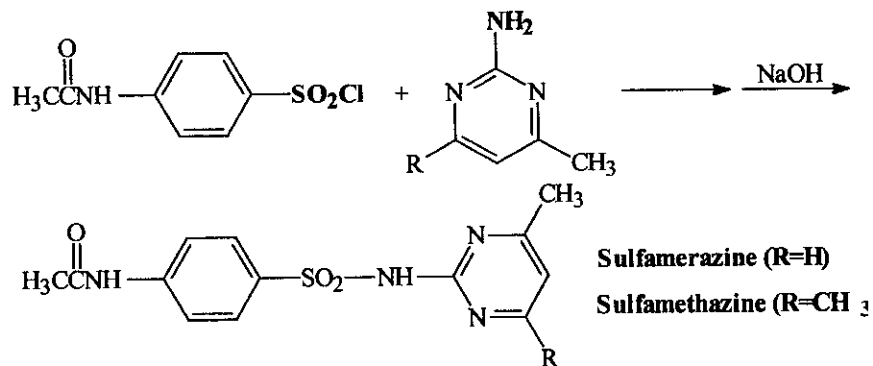
2. Sulfapyridine and sulfasalazine

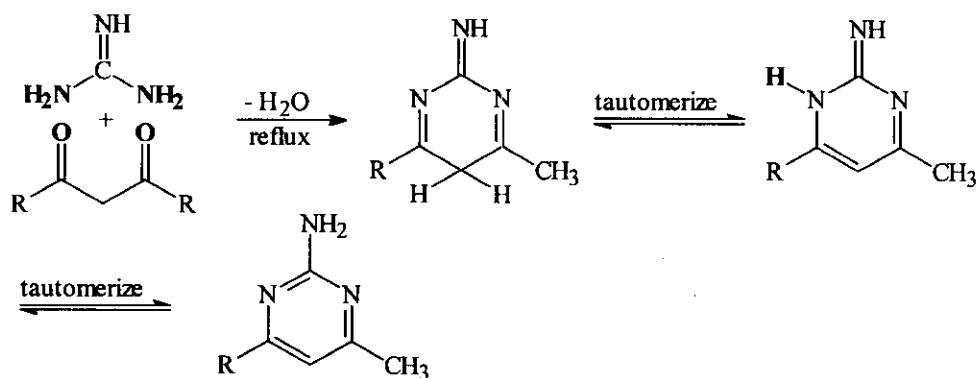


3. Sulfaguanidine

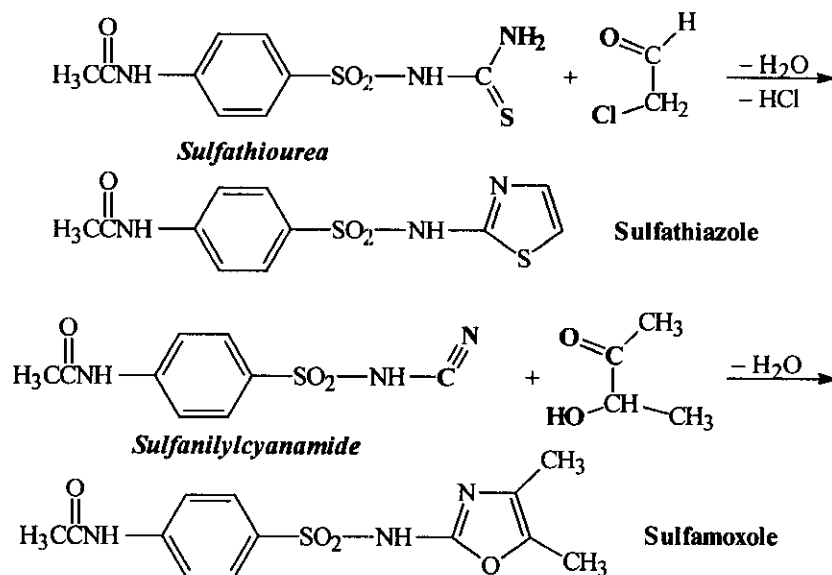


4. Sulfamerazine and sulfamethazine



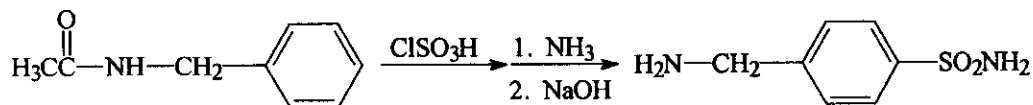


วงเฮเทอโรไซคลิกที่มีหมู่อะมิโนในยาซัลฟาอาจเตรียมได้ในช่วงท้าย เช่น ปฏิกริยาระหว่าง sulfathiourea, sulfanilylcyanamide และ sulfaguanidine กับสารที่เหมาะสม เช่น การเตรียม sulfathiazole และ sulfamoxole



6.4.5 สารที่คล้ายยาซัลฟา

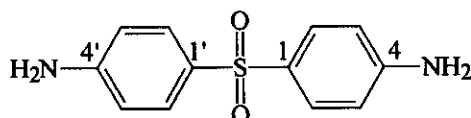
1. **Mafenide** เป็น homologue ของ sulfanilamide เป็นยาต้านแบคทีเรียที่ใช้ภายนอก มีฤทธิ์อ่อนกว่ายาซัลฟา สังเคราะห์ขึ้นเพื่อจะดูว่าหมู่ $p\text{-NH}_2$ ต้องอยู่ติดกับวงอะโรเมติกหรือไม่ หมู่อะมิโนของสารนี้มีความเป็นเบสมากกว่าในยาซัลฟา เตรียมได้จาก N-benzylacetamide ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้



Mafenide

2. **Sulfones** สารกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ dapsone หรือ 4,4-diaminodiphenylsulfone (DDS) ซึ่งเป็น phenyl analogue ของ sulfanilamide ใช้รักษาโรคเรื้อน หยุดการเจริญเติบโตของจุลชีพได้ แต่ไม่ทำลายจุลชีพ dapsone เป็นผงสีขาว ไม่มีกลิ่น ละลายน้ำเล็กน้อย ได้มีการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างเพื่อให้ได้สารที่ละลายน้ำดีขึ้น เช่น sulfoxone และ glucosulfone ซึ่งได้จากปฏิกิริยาระหว่าง dapsone กับ sodium bisulfite adduct ของฟอร์มัลดีไฮด์ และของกลูโคสตามลำดับ

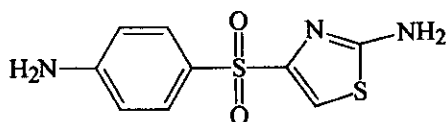
◆ **ลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์**



Dapsone หรือ 4,4'-Diaminodiphenylsulfone

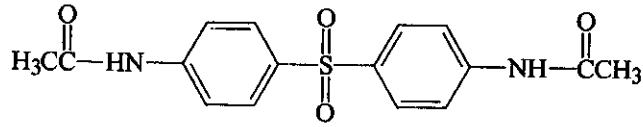
จากสูตรโครงสร้างของ dapsone การเปลี่ยนแปลงที่มีผลกับการออกฤทธิ์ มีดังนี้

1. การแทนที่ที่วงอะโรเมติกใน dapsone ด้วยหมู่ -OH, -NH₂, -Cl, -OCH₃ และ -CH₃ มักได้สารที่ไม่มีฤทธิ์
2. การแทนที่วงเบนซีนด้วยไอโซสเตียร์ที่เป็นวงอะโรเมติกอื่น ไม่ทำให้ผลการออกฤทธิ์เสีย เช่น

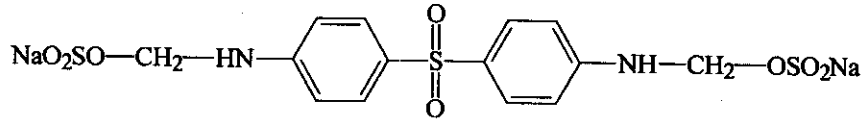


Thiasulfone

3. การแทนที่หมู่อะมิโนด้วยหมู่อื่น เช่น ไนโตร, -OH หรือ -NHOH ทำให้การออกฤทธิ์ลดลง และถ้าหมู่อะมิโนทั้ง 2 แห่งถูกแทนด้วยหมู่ -OH จะได้สารที่ไม่มีผลการออกฤทธิ์
4. การแทนที่ไฮโดรเจนที่หมู่อะมิโนตำแหน่ง 4 และ 4' หรือทั้งสองแห่งด้วยหมู่อะตอมบางชนิดที่ทำให้สารที่ได้เป็น prodrug เมื่อเข้าไปในร่างกายจะเปลี่ยนให้ dapsone ได้ เช่น



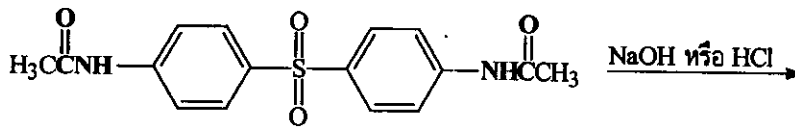
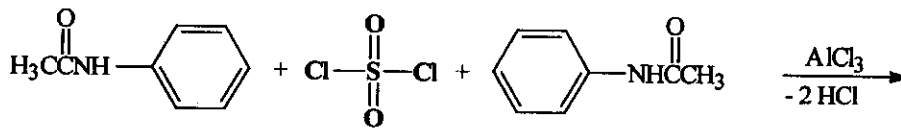
Acetdapsone



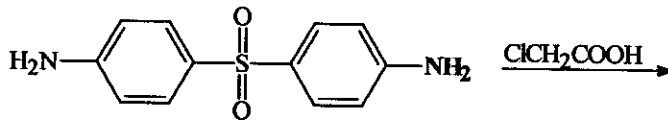
Sulfoxone

5. การรีดิวซ์หมู่ $-SO_2-$ ให้เป็นหมู่ $-SO-$ ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง เมื่อถ้าถูกรีดิวซ์ต่อให้ thioether จะเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์

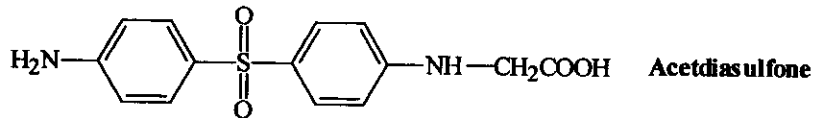
↳ การสังเคราะห์



Acetdapsone



Dapsone



6.5 สารระงับเชื้อ

การยับยั้งการเจริญเติบโตหรือการกำจัดเชื้อโรคสามารถใช้วิธีทางกายภาพ หรือวิธีทางเคมี สารที่มีค่าดัชนีการรักษาดำจะไม่ใช้ในร่างกาย สารที่ใช้เป็นยาระงับเชื้ออาจจะใช้ในรูปแบบสารเดี่ยว หรือเป็นส่วนผสมในสุขภัณฑ์ประจำบ้าน ลักษณะของสารระงับเชื้อที่ดี มีดังนี้

- ทำลายจุลชีพได้หลายชนิดรวมทั้งสปอร์ของจุลชีพได้ที่อุณหภูมิห้อง
- ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยปัจจัยแวดล้อมต่างๆ เช่น อุณหภูมิ ความชื้น pH และสารอินทรีย์ต่างๆ
- ไม่เป็นพิษต่อคนและสัตว์
- ไม่กัดกร่อน
- มีเสถียรภาพและเป็นเนื้อเดียวกันทั้งในรูปแบบเข้มข้นและเจือจาง
- ไม่มีกลิ่น สี หรือไม่ทำให้เกิดสี
- ใช้ง่าย ราคาถูก
- ระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน

สารระงับเชื้อแบ่งได้เป็น

- **Antiseptic** หมายถึงสารที่ใช้กำจัดหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพ มักใช้กับผิวหนังหรือเยื่อบุร่างกาย โดยไม่ควรทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อบริเวณนั้น เช่น น้ำยาบ้วนปาก
- **Disinfectant** หมายถึงสารที่ใช้ฆ่าเชื้อในสิ่งของหรือสถานที่ เช่น ยาฆ่าเชื้อสำหรับเครื่องมือแพทย์ สารที่ใช้อบห้องเพื่อฆ่าเชื้อ และสารที่ใช้ทำลายเชื้อในส้วม

6.5.1 ลักษณะการออกฤทธิ์

- ทำให้โปรตีนตกตะกอน ได้แก่ กรด แอลกอฮอล์ สารประเภทฟีนอล เกลือของโลหะหนัก และแฮโลเจน
- ทำให้เอนไซม์ไม่ทำงาน เช่น แฮโลเจน และสารออกซิไดส์
- เปลี่ยนแปลงความสามารถในการผ่านเยื่อเซลล์ ได้แก่ สารประเภทฟีนอล
- แทรกจับระหว่างคู่เบสของกรดนิวคลีอิก เช่น สีย้อม acridine
- Chelation สารประเภทฟีนอลบางชนิด เช่น oxine และสารที่โครงสร้างคล้ายกัน ทำปฏิกิริยากับไอออนบางชนิดในเซลล์จุลชีพ ให้สารเชิงซ้อนทำให้หยุดการเจริญเติบโต

6.5.2 ประเภทของสารระงับเชื้อ

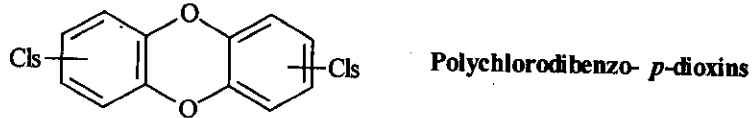
ได้มีการจำแนกตามชนิดของสาร ดังนี้

1. สารประเภทฟีนอล

สารฟีนอลเองเคยถูกใช้เป็นมาตรฐานวัดความสามารถในการทำลายจุลชีพ โดยเทียบเป็นค่า P.C. (Phenol Coefficient) ซึ่งเป็นอัตราส่วนระหว่างความเจือจางของสารที่ทดสอบต่อความเจือจางของฟีนอล ในการทำลายจุลชีพเฉพาะอย่าง ภายใต้สภาวะเดียวกัน ค่า P.C. ขึ้นกับผนังเซลล์ อุณหภูมิ และ pH ขณะทดลอง ปัจจุบันนิยมใช้สารสังเคราะห์ประเภท chlorinated phenol เพราะราคาถูก เสถียร ทำลายจุลชีพได้ดี อย่างไรก็ตามสารประเภทนี้มีพิษมากกว่า เช่น hexachlorophene

สารประเภทฟีนอลมีกลิ่นเฉพาะตัวที่คล้ายกัน มักใช้ในรูปแบบสารละลายเข้มข้น 500-1,000 ppm มักผสมกับแอลกอฮอล์ในการฆ่าเชื้อ มีผลกับผิวพื้นพลาสติกและวัสดุอื่นๆ เป็นสารที่เสถียร ใช้ร่วมกับสารประเภทแอลดีไฮด์เพื่อทำลายสปอร์จุลชีพได้ดี

สารประเภทฟีนอลที่ทำลายจุลชีพได้หลายชนิดมักจะมีพิษ มีผลกับสารอินทรีย์หลายชนิดตามแหล่งน้ำทิ้ง ในบางประเทศจึงจำกัดการใช้ การสังเคราะห์สารประเภท chlorophenols ชนิดต่างๆ เช่น hexachlorophene อาจจะมี polychlorodibenzo-*p*-dioxins (dioxins) เจือปนด้วย ซึ่งขึ้นกับชนิดและความบริสุทธิ์ของสารเริ่มต้น และสภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้

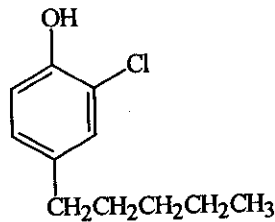


พิษของ dioxins ขึ้นกับตำแหน่งและจำนวนคลอรีนที่วงอะโรเมติก โดยทั่วไปพิษเพิ่มขึ้นเมื่อการแทนที่ด้วยคลอรีนเพิ่ม โดยเฉพาะอนุพันธ์ที่มีการแทนที่ด้วย Cl ที่ตำแหน่ง 2, 3, 7 และ 8 จะมีพิษมาก

สารที่มีพิษน้อยมักมีผลต่อจุลชีพน้อยกว่าด้วย แต่นิยมใช้มากกว่า เช่น triclosan ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ประเภท chlorinated phenol คาดว่าเป็นสารระงับเชื้อที่ได้รับค่านิยมและมีมูลค่าการขายสูงสุดขณะนี้ ใช้ในเครื่องสำอาง ผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ อุตสาหกรรมสิ่งทอ โรงพยาบาล และอื่นๆ เป็นต้น

ลักษณะโครงสร้างและผลทั่วไปที่มีต่อจุลชีพ ขึ้นกับหมู่แทนที่ในวงอะโรเมติก โดยทั่วไปเป็นดังนี้

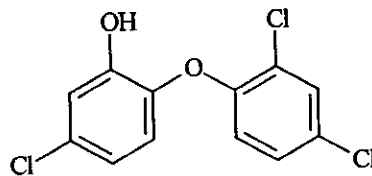
- Cl หรือ Br ในวงอะโรเมติกทำให้ผลการออกฤทธิ์ดีขึ้น โดยเฉพาะถ้าอยู่ในตำแหน่งพาราเมื่อเทียบกับหมู่ -OH และถ้าอะตอมของแฮโลเจนเพิ่มขึ้น ผลการออกฤทธิ์จะเพิ่มด้วย แต่การละลายน้ำจะลดลงและพิษสูงขึ้น
- หมู่อัลคิลในวงอะโรเมติกทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพสูงขึ้น ขนาดและลักษณะของหมู่อัลคิลจะมีผลด้วย ดังนี้ $n\text{-alkyl} > \text{iso-alkyl} > 2^\circ\text{-alkyl} > 3^\circ\text{-alkyl}$
- หมู่ -OR ที่วงแหวนอะโรเมติกจะเพิ่มฤทธิ์ต้านจุลชีพ อย่างไรก็ตามฤทธิ์ต้านจุลชีพไม่ได้เพิ่มตามพิษเสมอไป เช่น *n*-pentylphenol พิษน้อยกว่าฟีนอล 10 เท่า และ *o*-chlorophenol มากกว่า *p*-(*n*-pentyl)-*o*-chlorophenol 30 เท่า



p-(*n*-pentyl)- *o*-chloropheno

ตัวอย่างสารประเภทฟีนอลอื่น ๆ

➤ *Triclosan*



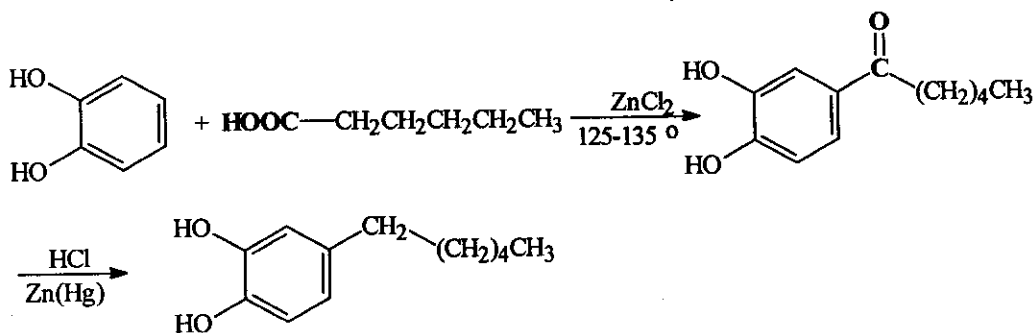
Triclosan

เป็นสารประเภท diphenyl ether มีเสถียรภาพสูง ไม่สลายตัวง่ายเมื่อถูกแสงหรือความร้อน ละลายน้ำได้น้อย ละลายได้ดีในไขมันและผ่านเยื่อเซลล์ได้ง่าย เมื่อเข้าไปในเซลล์จะยับยั้งการทำงานของ enoylacyl carrierprotein reductase ที่เร่งการสร้างกรดไขมันที่จุลชีพจำเป็นต้องใช้ในการสร้างผนังเซลล์ และอื่นๆ

➤ *bis-Phenyl chlorophenol compound*

ความแรงการออกฤทธิ์สูงกว่าพวกที่มีวงฟีนอลวงเดียว เช่น hexachlorophene เป็นสารที่ใช้เป็นทั้ง disinfectant และ antiseptic เป็นส่วนผสมในสบู่ ยาสีฟัน detergent cream และน้ำมัน ประมาณ 2-5% เพื่อระงับเชื้อ เตรียมได้ดังนี้

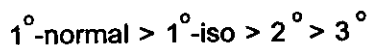
ปากขอ สารประเภทฟีนอล และ resorcinol ที่มีหมู่แทนที่มักมีคุณสมบัติลดแรงดึงผิวได้ เชื่อว่าการระงับเชื้ออาจเนื่องมาจากสาเหตุนี้ด้วย



2. อะลิเฟติกแอลกอฮอล์

ใช้เป็นสารระงับเชื้อด้านการแพทย์ และผลิตภัณฑ์ที่ใช้กับร่างกาย แอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลาย ทำงานโดยละลายสารเคลือบผิวด้านนอกเยื่อเซลล์จุลชีพ ออกฤทธิ์เร็ว ใช้ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณฉีดยา เจาะเลือด หรือผ่าตัด เช่น เอทิลแอลกอฮอล์ และ isopropyl alcohol

ลักษณะทางสูตรโครงสร้าง โดยทั่วไปถ้าน้ำหนักโมเลกุลและความยาวโซ่เพิ่มขึ้น การออกฤทธิ์จะดีขึ้น ถ้าจำนวนคาร์บอนเท่ากัน เป็นดังนี้

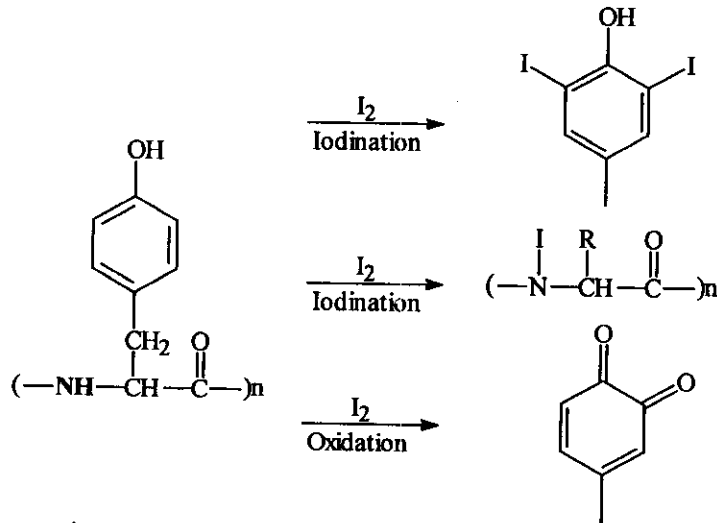


ลักษณะการออกฤทธิ์ แอลกอฮอล์ทำให้โปรตีนของจุลชีพเปลี่ยนแปลงสภาพ ซึ่งต้องใช้น้ำด้วย absolute $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ จึงมีฤทธิ์น้อยกว่า เอทิลแอลกอฮอล์ออกฤทธิ์ได้ดีที่ความเข้มข้น 70% โดยน้ำหนัก (78% โดยปริมาตร) สำหรับ isopropyl alcohol จะระเหยยากกว่า ใช้ที่ความเข้มข้น 30-90% ที่ความเข้มข้นต่ำระงับเชื้อดีกว่าเอทิลแอลกอฮอล์ ที่ความเข้มข้นสูงจะพอกพูนกัน แอลกอฮอล์อื่นๆ มักใช้ในรูปแบบสารกันบูด เช่น benzyl alcohol, phenethyl alcohol และ chlorobutanol

3. แฮโลเจน และ Halogenophores ที่ใช้ได้แก่ I_2 , Cl_2 และสารอนุพันธ์

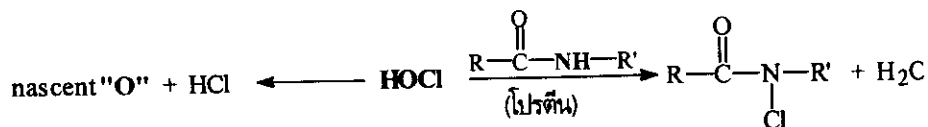
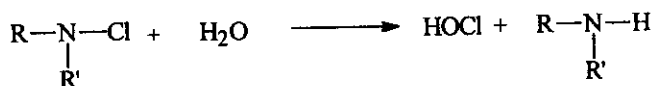
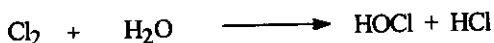
➤ **ไอโอดีน** ทำลายแบคทีเรียและเชื้อราได้ดี มักใช้ในรูปแบบเจอรีใส่แผล คาดว่าออกฤทธิ์โดยการทำปฏิกิริยาโดยตรงกับโปรตีนโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันหรือปฏิกิริยาแทนที่

- **Iodophores** เป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ของสารลดแรงตึงผิวและไอโอดีนที่สร้างพันธะไม่แข็งแรงระหว่างกัน ไม่ทำให้ผิวหนังระคายเคือง เช่น PVP-Iodine หรือ betadine® ซึ่งได้จากปฏิกิริยาระหว่างไอโอดีนกับ polyvinyl pyrrolidone เมื่ออยู่ในรูปสารละลายไอโอดีนจะค่อยๆสลายตัวออกมา การระงับเชื้อขึ้นกับไอโอดีนอิสระที่เกิดขึ้น

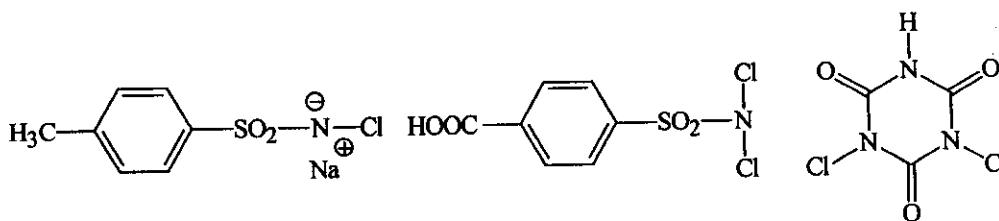


ตัวอย่างอื่นได้แก่ undecoylium chloride-iodine มีฤทธิ์เป็นสารลดแรงตึงผิวชนิดประจุบวกและฤทธิ์ระงับเชื้อ ใช้ระงับเชื้อทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด ทำน้ำประปา ใช้กับสระว่ายน้ำ และทำความสะอาดเครื่องสุขภัณฑ์

- **คลอรีน และ สารที่เกี่ยวข้อง** คลอรีนที่อยู่ในรูปของ sodium hypochlorite มีราคาถูก และให้ผลดีมาก ทำลายจุลชีพได้อย่างกว้างขวาง ลักษณะที่ดีของคลอรีนและสารที่ให้คลอรีน คือ ยากที่แบคทีเรียจะติดกับคลอรีน (ในขณะที่ติดกับไอโอดีนได้มากกว่า) แต่ข้อเสียคือทำให้ผิวหนังและตาระคายเคือง ทำลายสิ่งมีชีวิตอื่นๆ กัดกร่อนผิวพื้นโลหะ และฟอกจางสี มักใช้เป็น disinfectants ทำลายแบคทีเรียได้ด้วยความเข้มข้นต่ำ เมื่อคลอรีนและสารประเภทไฮโปคลอไรต์ละลายน้ำ จะให้กรดไฮโปคลอรัส (HOCl) ซึ่งทำงานในช่วง pH ค่อนข้างแคบ และความสามารถลดลงเมื่อได้รับแสง UV ปฏิกิริยาของ HOCl อาจเกิดกับโปรตีน หรือสลายให้ "nascent O" ซึ่งจะไปออกซิไดส์สารประกอบในเซลล์ หรืออาจเกิดจากคลอรีนออกซิไดส์หมู่ -SH ในแอนไซม์บางชนิด



- *Chloramine* (NH_2Cl) เป็นสารที่มีฤทธิ์คล้ายกรด HOCl อนุพันธ์ของสารนี้เตรียมจาก HOCl กับแอมโมเนีย, อะมีน, อะไมด์, imine หรือ imide ตัวอย่างเช่น chloramine T, halazone และกรด dichloroisocyanuric



Chloramine T

Halazone

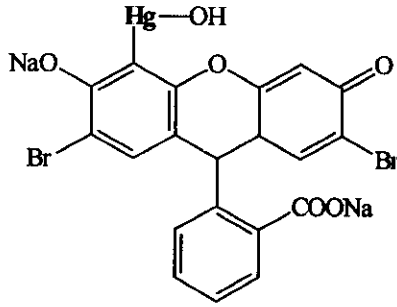
Dichloroisocyanuric acid

Chloramine T เป็นอนุพันธ์ของ chloramine ที่ค่อนข้างเสถียร เคยใช้ทำความสะอาดแผลเนื่องจากระคายเคืองน้อยกว่า HOCl สำหรับ dichloroisocyanuric acid เสถียรกว่าและให้คลอรีนดีกว่าอนุพันธ์ chloramine ชนิดอื่น มักใช้เป็นสารฟอกขาว ผงขัด ฆ่าเชื้อในน้ำดื่ม สระว่ายน้ำ เป็นต้น

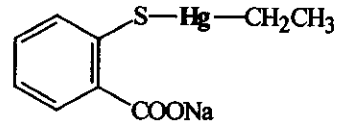
4. สารประกอบของโลหะหนัก

ไอออนของโลหะหนัก เช่น Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} เคยใช้เป็นสารทำลายจุลชีพ มีพิษกับสิ่งมีชีวิตรวมทั้งจุลชีพ

- *Mercurial* HgCl , HgCl_2 และ mercury oxycyanide เคยใช้เป็น antiseptic แต่สารเหล่านี้มีพิษสูง และระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อ แต่ถ้ามีหมู่อัลคิล หรือเอริลสร้างพันธะกับ Hg โดยตรง พิษจะลดลงและระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อน้อยกว่าพวกสารอินทรีย์ เช่น merbromin (mercurochrome) และ merthiolate (thimerosal)

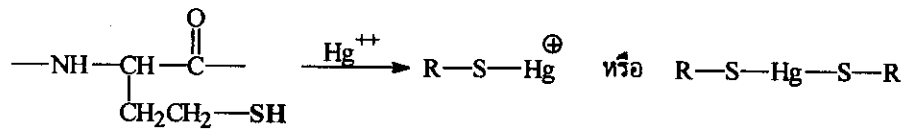


Merbromin



Merthiolate

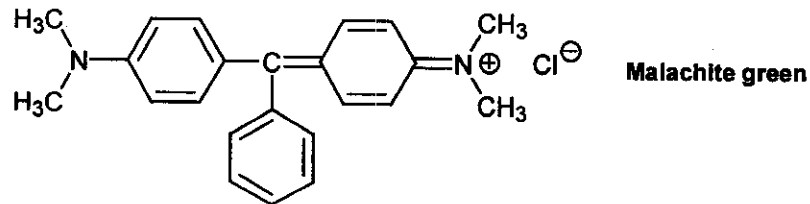
ลักษณะการออกฤทธิ์ สารเหล่านี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มีหมู่ -SH นอกจากนี้ Hg^{2+} ยังรวมตัวกับหมู่อะมิโน และหมู่อะตอมอื่นที่สำคัญในเซลล์ โดยจะค่อยๆสลายตัวให้ Hg^{2+} จึงมีผลข้างเคียงน้อยกว่าสารปรอทอินทรีย์



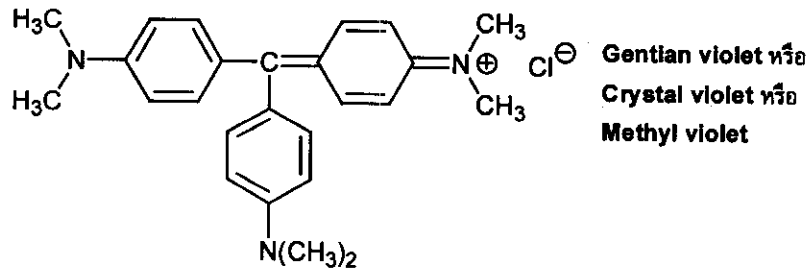
- **silver nitrate** Ag^+ รวมตัวได้ดีกับหมู่ -SH, -COOH, -NH₂ และหมู่อะตอมที่สำคัญอื่น ทำให้โปรตีนตกตะกอน นอกจากนี้ทำปฏิกิริยากับ DNA และ RNA ซึ่งอาจเป็นอีกสาเหตุที่ทำให้มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ

5. สีย้อม

- **Triphenylmethane dyes** เช่น malachite green และ gentian violet เข้าใจว่า triphenylmethane dyes ออกฤทธิ์โดยรวมกับองค์ประกอบภายในเซลล์ให้คอมเพล็กซ์ที่ไม่แตกตัวทำให้ขัดขวางกระบวนการที่สำคัญ



Malachite green

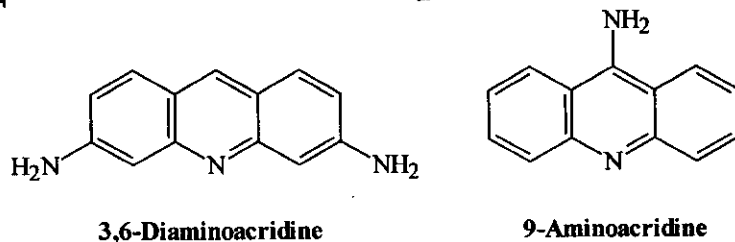


Gentian violet หรือ
Crystal violet หรือ
Methyl violet

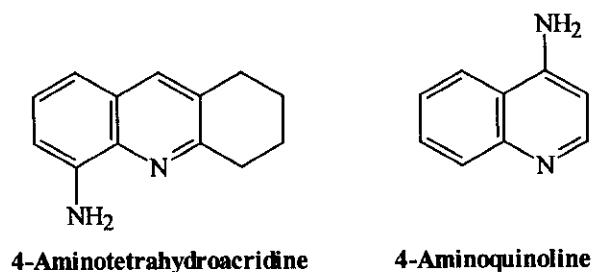
ลักษณะการทางสูตรโครงสร้าง

- ◆ ถ้าหมู่ฟีนิลหมู่ใดหมู่หนึ่งหายไป ผลการออกฤทธิ์ลดลง
- ◆ การออกฤทธิ์จะดีถ้ามีหมู่ $-N(CH_3)_2$ หรือ $-N(CH_2CH_3)_2$ อยู่ด้วย ถ้าเป็นหมู่ quaternary ammonium การออกฤทธิ์จะลดลง

➤ **Acridine dyes** เช่น 3,6-diaminoacridine และ 9-aminoacridine สารกลุ่มนี้เรืองแสง เกิดปฏิกิริยาที่ไวต่อแสงได้ คาดว่าการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับสารที่สารแตกตัวเกิดประจุบวกได้ โมเลกุลที่ไม่มีประจุ หรือมีประจุลบจะไม่มีผลประจุบวกที่ได้จะแข่งขันกับ H^+ เพื่อทำปฏิกิริยากับส่วนที่เป็นลบภายในเซลล์



ลักษณะการทางสูตรโครงสร้าง ขนาด รูปร่าง และลักษณะของโมเลกุลสำคัญกับการออกฤทธิ์ โมเลกุลต้องแบนราบ มีพื้นที่อย่างน้อย 38 ตาราง Å ถ้าน้อยกว่านี้ เช่น 4-aminoquinoline และ 4-aminotetrahydroacridine (28 ตาราง Å) ไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ



6. สารลดแรงตึงผิว

เป็นกลุ่มของสารเคมีหลายประเภทที่มีคุณสมบัติเช่นเดียวกับสบู่ หรือผงซักฟอก สารพวกนี้เมื่อผลต่อเยื่อเซลล์จุลชีพ ทำให้การซึมผ่านของเยื่อเซลล์เปลี่ยนไป สารที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของจุลชีพจะออกมาจากเซลล์ ทำให้เซลล์ตายได้

ลักษณะโครงสร้างทั่วไป

- ◆ โครงสร้างจะประกอบด้วยหมู่ะตอมที่ชอบน้ำ (hydrophilic group) ได้แก่หมู่ะตอมที่แตกตัวได้ มีขั้ว และหมู่ะตอมที่ชอบไขมันหรือไม่ชอบน้ำ (lipophilic หรือ hydrophobic group) เช่น ไฮโดรคาร์บอน

ตัวอย่าง

CH_3COONa	sodium acetate
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COONa}$	sodium laurate
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COONa}$	sodium stearate
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COONa}$	sodium oleate

ตารางที่ 6.2 หมู่ะตอมที่ชอบน้ำและชอบไขมัน ในสารลดแรงตึงผิว

	หมู่ะตอมชอบน้ำ	หมู่ะตอมชอบไขมัน
แรง	$-\text{OSO}_3\text{Na}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$, $-\text{COONa}$	ไฮโดรคาร์บอนอิ่มตัว, หมู่ะโรเมติก, อะลิไซคลิก
ปานกลาง-อ่อน	$-\text{OH}$, $-\text{O}-$ $-\text{CO}-$, $-\text{CHO}$ $-\text{NO}_2$ $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$ $-\text{CN}$, $-\text{CNS}$ $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$ $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ $-\text{OS}_2\text{O}_2\text{H}$ แฮไลเจน	พันธะคู่, พันธะสาม

- ◆ Sodium acetate ละลายน้ำได้ดี ไม่มีคุณสมบัติลดความตึงผิว เนื่องจากมีส่วนชอบน้ำมากกว่าส่วนชอบไขมัน
- ◆ Sodium laurate มีส่วนของไฮโดรคาร์บอนเพิ่มขึ้น ทำให้โมเลกุลมีส่วนที่ชอบไขมันมากขึ้น มีคุณสมบัติลดความตึงผิวได้ดี
- ◆ Sodium stearate มีส่วนที่เป็นไฮโดรคาร์บอนมากไป ความสามารถลดความตึงผิวลดลง

- ◆ Sodium oleate จำนวน C ในสายโซ่เท่า sodium stearate แต่มีพันธะคู่อยู่ด้วย โมเลกุลจะมีส่วนมีขั้วมากขึ้น มีคุณสมบัติลดความตึงผิวได้ดี

สารลดแรงตึงผิวแบ่งตามลักษณะการเป็นประจุได้ ดังนี้

1. สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ (anionic surfactant)
2. สารลดแรงตึงผิวที่มีประจุบวก (cationic surfactant)
3. สารลดแรงตึงผิวที่ไม่มีประจุ (nonionic surfactant)
4. สารลดแรงตึงผิวที่มีทั้งประจุบวกและลบ (amphoteric surfactant)

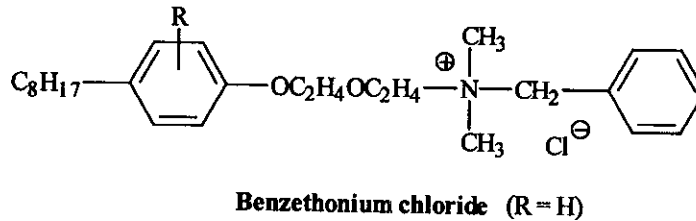
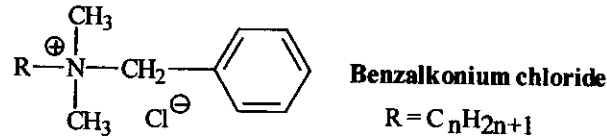
ในที่นี้จะกล่าวเฉพาะ 2 ประเภทแรกเท่านั้น

➤ **สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุลบ** สารกลุ่มนี้จะมีหมู่ $-\text{COO}^-$, $-\text{SO}_3^-$ และ $-\text{OSO}_3^-$ เช่น สบู่ เป็นเกลือโซเดียม หรือโพแทสเซียมของกรดไขมันที่มีคาร์บอน 14, 16 และ 18 อะตอม เนื่องจากเป็นเกลือระหว่างกรดอ่อนและเบสแก่ สารละลายสบู่จึงมี pH ประมาณ 10 ถ้าแทนด้วยเบสอ่อน เช่น triethanolamine จะให้สบู่ที่มี pH เกือบเป็นกลาง สบู่ที่มีแคทไอออนเช่นนี้จะละลายน้ำได้ ถ้าแคทไอออนเปลี่ยนเป็น Ca^{2+} หรือ Mg^{2+} การละลายน้ำและคุณสมบัติลดแรงตึงผิวน้อยลง สำหรับส่วนที่เป็นกรดไขมันถ้ามีพันธะไม่อิ่มตัวมากเนื้อสบู่จะนิ่ม อย่างไรก็ตามการออกฤทธิ์ระงับเชื้อของสบู่มาจากสารระงับเชื้ออื่นๆที่อยู่ในสบู่ เช่น hexachlorophene ด้วย

➤ **สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุบวก** สารกลุ่มนี้เป็นสารประเภทเกลือแอมโมเนียมจุดตกภูมิ ทำลายแบคทีเรียได้หลายชนิด ทำลายเชื้อราบางชนิดได้ดี การทำงานลดลงเมื่อใช้ร่วมกับสารลดแรงตึงผิวชนิดประจุลบหรือสารอื่นๆ อุณหภูมิและ pH ก็มีผลด้วย ถ้า pH เป็นด่างจะออกฤทธิ์ดีกว่าเป็นกลาง หรือเป็นกรด และเมื่ออุณหภูมิสูงขึ้นการออกฤทธิ์จะดีขึ้นด้วย

ความสามารถในการออกฤทธิ์ขึ้นกับส่วนที่เป็นประจุบวก และไฮโดรคาร์บอน คาดว่าทำให้เยื่อเซลล์เปลี่ยนแปลง เปลี่ยนสภาพโปรตีน และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ สารกลุ่มนี้จะเป็น bacteriostatic หรือ bactericidal ขึ้นกับความเข้มข้นที่ใช้ ได้แก่ benzalkonium chloride และ benzethonium chloride

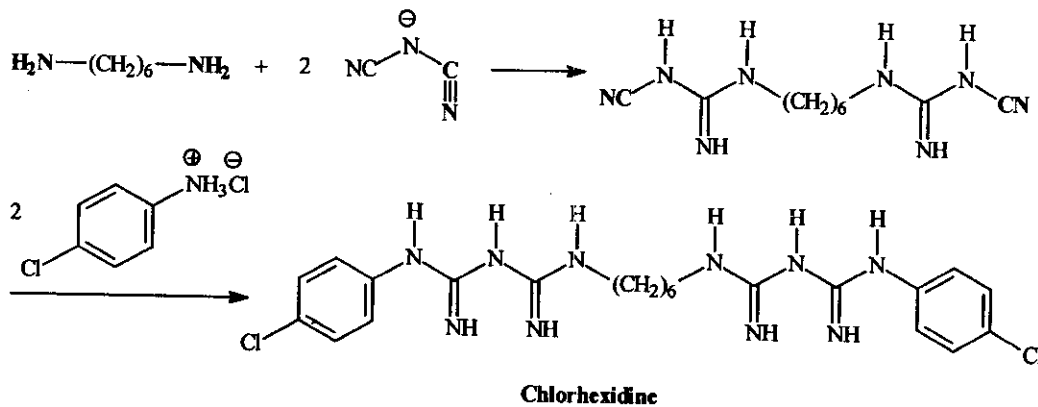
Benzalkonium chloride และ benzethonium chloride เป็นอนุพันธ์ของ dimethylbenzylammonium chloride ชนิดแรกเป็นสารผสมโดยที่หมู่ R มีหลายชนิด เริ่มจาก C₈H₁₇ จนถึง C₁₈ หรือ C₁₉



7. สารอื่นๆ

- **Chlorhexidine (CHX)** เป็นสารประเภท bisbiguanides มีผลต่อแบคทีเรียชนิดแกรมบวกและแกรมลบ โดยทำลายเยื่อเซลล์ ใช้ในรูปเกลือ acetate, gluconate และ hydrochloride สารละลายเข้มข้น 0.5-1% ในแอลกอฮอล์ หรือ 0.05% ในน้ำ ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ น้ำยาบ้วนปาก CHX เกาะติดผิวหนังทั้งความสามารถในการทำลายจุลชีพไว้หลังจากใช้ จุลชีพคือต่อ CHX ได้เร็ว ใช้ร่วมกับสารลดแรงผิวชนิดประจุบวกได้

เตรียมได้จาก hexane-1,6-diamine และ sodium dicyanamide ดังนี้



- สารออกซิไดส์ สารประเภทนี้ใช้เป็น antiseptic ทำความสะอาดแผล ยาระงับเชื้อหลายชนิดทำลายจุลชีพได้เพราะเป็นสารออกซิไดส์ เช่น H_2O_2 , $KMnO_4$ และ $NaBO_3 \cdot 4H_2O$

สารละลายเจือจาง 3% ของ H_2O_2 (30,000 ppm) อายุการใช้งานสั้น ไม่เสถียร สลายตัวให้ H_2O และ "O" สารละลายเข้มข้น (35%) จะระเหยได้เร็ว กัดกร่อน และเป็นอันตราย

6.6 การดื้อยา

จุลชีพเกิดการเปลี่ยนแปลงจนทำให้ดื้อต่อยาต้านจุลชีพได้ กลไกเบื้องต้นในการดื้อยาอาจเกิดจาก

- 1) เปลี่ยนแปลงส่วนของชีวโมเลกุลบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์ เช่น การดื้อต่อกุ่มยาซัลฟา เกิดจากการกลายพันธ์ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ dihydropteroate synthetase ขึ้นมาใหม่ที่มีความสามารถในการรวมกับยาซัลฟาน้อยลง แต่รวมตัวกับ PABA ได้ดีกว่า
- 2) ทำให้ปริมาณยาที่จะไปยังจุดออกฤทธิ์ลดลง เช่น การดื้อต่อยากลุ่ม tetracyclines ในจุลชีพบางชนิด
- 3) ทำลายยาหรือทำให้ยาออกฤทธิ์ไม่ได้ เช่น
 - การดื้อต่อ chloramphenicol แบคทีเรียชนิดแกรมบวกและแกรมลบดื้อต่อยาชนิดนี้ได้เพราะสร้างเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยา acetylation ที่หมู่ -OH ของยา ทำใหยารวมตัวกับไรโบโซมชนิด 50S น้อยลง
 - การดื้อต่อยากลุ่มบีตาแลกแทม ได้แก่การที่จุลชีพสร้างเอนไซม์ β -lactamase ซึ่งทำให้วงแหวนบีตาแลกแทมในยาเปิดออก
 - การดื้อต่อยากลุ่มบีตาแลกแทมในบางกรณี ทำให้จุลชีพบางชนิดขาดเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ซึ่งจำเป็นในการสร้างผนังเซลล์ใหม่ ยาจึงไม่สามารถออกฤทธิ์ได้

สรุป

สารปฏิชีวนะ หรือ antibiotics เป็นสารเคมีที่จุลชีพสร้างขึ้น สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตหรือทำลายจุลชีพชนิดอื่นได้ สำหรับ chemotherapeutic agents หรือ สารเคมีบำบัด หมายถึงสารที่ถูกนำมาใช้กำจัดหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตที่ทำให้เกิดโรค เช่น จุลชีพ โปรโตซัว รวมทั้งโรคที่เกิดจากการเจริญเติบโตอย่างผิดปกติของเซลล์ การทำงานของยาด้านจุลชีพชนิดต่างๆ มีผลต่อบริเวณต่างๆในเซลล์จุลชีพ ดังนี้

- ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ ซึ่งอาจจะขัดขวางการลำเลียงสารที่จำเป็นสำหรับการสร้างผนังเซลล์ผ่านเยื่อพลาสมา หรือร่วมกับโมเลกุลที่เป็นตัวพา บางชนิดยับยั้งเอนไซม์ที่ช่วยปฏิบัติการสร้างผนังหุ้มเซลล์
- ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อหุ้มไซโทพลาซึม จุลชีพจะสูญเสียสารจำเป็นในการดำรงชีพ
- รบกวนการสร้างกรดนิวคลีอิก รบกวนการสร้างนิวคลีโอไทด์ หรือมีผลกับสายกรดนิวคลีอิก
- รบกวนการสร้างโปรตีน ยาด้านจุลชีพหลายชนิดขัดขวางการทำหน้าที่ของไรโบโซม การขัดขวางขั้นตอนต่างๆทำให้โปรตีนที่จำเป็นต่อการดำรงชีพเกิดน้อยลงหรือไม่เกิดขึ้น การเจริญเติบโตของจุลชีพหยุดชะงัก
- มีผลต่อระบบเมแทบอลิซึมอื่นๆ สารกลุ่มนี้ขัดขวางการสร้างกรดโฟลิก ซึ่งจำเป็นในการดำรงชีพของสิ่งมีชีวิต เพราะมีส่วนในการสร้างไนโตรเจนเบสซึ่งจะถูกนำไปใช้สร้างกรดนิวคลีอิก

ยาด้านจุลชีพแบ่งได้เป็น β -Lactam antibiotics และสารกึ่งสังเคราะห์ เป็นสารซึ่งมีวงแหวนแลกแทม เช่น ยากลุ่มเพนิซิลินและเซฟาโลสปอริน, non-Lactam Antibiotics, sulfonamides และสารระงับเชื้อ

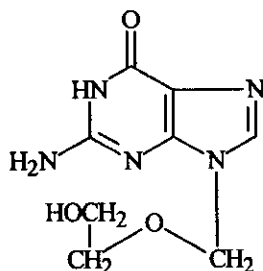
แบบฝึกหัด

(1) เลือกคำตอบที่ดีที่สุด

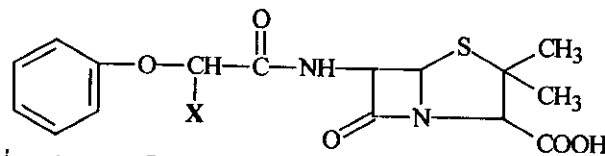
คำตอบสำหรับข้อ 1-3

- 1) Penicillin
- 2) Erythromycin
- 3) Tetracycline
- 4) Sulfaoxazole

1. Bacteriostatic drug ที่ยับยั้งการสังเคราะห์กรดโฟลิก
2. ยาที่ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ transpeptidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาเชื่อมข้ามสายในการสังเคราะห์เพปทิโดไกลแคน
3. Bacteriostatic drug ที่ขัดขวางการสังเคราะห์โปรตีนโดยการรวมกับไรโบโซมชนิด 30S
4. ข้อใดน่าจะเป็นลักษณะของการออกฤทธิ์ของ amphotericin B
 - 1) รวมกับ sterol ในเยื่อเซลล์ของเชื้อรา ทำให้ความสามารถของการผ่านเยื่อเปลี่ยนแปลง สารอาหารและสารที่จำเป็นรั่วออกจากเซลล์ ทำให้เซลล์ตายได้
 - 2) ถูกเปลี่ยนเป็นแอนติเมแทบอลิต์ที่ออกฤทธิ์ได้แรง ทำให้การสังเคราะห์ DNA เสียไป
 - 3) รบกวนการสังเคราะห์กรดโฟลิก โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase
 - 4) มีผลต่อการสร้าง DNA และ RNA โดยแทรกเข้าไประหว่างคู่เบสและสร้างพันธะโคเวเลนต์ หรือแรงดึงดูดระหว่างประจุกับเบสในสาย DNA ชนิดเกลียวคู่
5. สารต่อไปนี้



- 1) เป็น analogue ของ deoxyguanosine
 - 2) ออกฤทธิ์ได้หลังจากที่ถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป monophosphate
 - 3) มีโครงสร้างคล้ายไนโตรเจนเบสที่จะนำไปสร้างนิวคลีโอไซด์
 - 4) ทำให้เกิดอนุมูลอิสระซึ่งจะทำลาย DNA ทำให้สาย DNA หักเป็นสายสั้นๆ
6. โดยทั่วไปการดื้อต่อยา เพนิซิลลินและเซฟาโลสปอรินเกิดเนื่องจาก
- 1) เปลี่ยนแปลงส่วนของชีวโมเลกุลบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์
 - 2) ทำให้ปริมาณยาที่จะไปยังจุดออกฤทธิ์ลดลง
 - 3) Enzyme inactivation
 - 4) ถูกทุกข้อ
7. สารปฏิชีวนะข้อใดที่เป็น homeomeric peptide
- 1) Gramicidin
 - 2) Polymyxin
 - 3) D Actinomycin
 - 4) Amphotericin B
8. สารใดในข้อ 7 ที่ไวต่อปฏิกิริยากับออกซิเจนในอากาศเมื่อมีแสงเป็นตัวเร่ง
9. อันตรายของ chloramphenicol ที่กีดการทำงานของไขกระดูก เกิดจากการมีหมู่ฟังก์ชันใดในโครงสร้าง
- 1) NO₂
 - 2) OH
 - 3) Cl
 - 4) CONH
10. ส่วนสำคัญใดในสูตรโครงสร้างที่ทำให้เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ถูกเปลี่ยนสภาพโดยกรดและเอนไซม์ได้ยาก



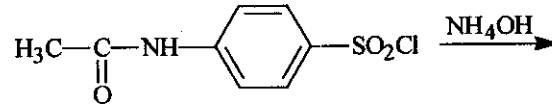
- 1) O ที่ติดกับวงอะโรเมติก
- 2) วงแหวนอะโรเมติก
- 3) หมู่ X
- 4) phenoxy group

11. สารในข้อใดต่อไปนี้ไม่ใช่ผลิตภัณฑ์ของโลหะหนัก
- 1) Zinc oxide
 - 2) Thiameazol
 - 3) Halazone
 - 4) Merthiolate
12. ยาฆ่าเชื้อกลุ่มใดต่อไปนี้ที่ออกฤทธิ์โดยการออกซิไดส์โปรตีน
- 1) Phenolics
 - 2) Halogens
 - 3) Alcohols
 - 4) ทุกกลุ่มที่กล่าวมา
13. ผลของยาด้านจุลชีพบางชนิดมีต่อการสร้างผนังเซลล์ ตัวเลือกต่อไปนี้ข้อใดไม่เข้ากัน
- 1) เพนิซิลลิน-ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์
 - 2) lysozyme-ย่อยผนังเซลล์
 - 3) แอลกอฮอล์-ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์
 - 4) Bacitracin-ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์
14. สิ่งต่อไปนี้ เป็นสารต้านจุลชีพเนื่องจากลด surface tension ของเยื่อเซลล์
- 1) Cephalosporin
 - 2) Surfactants
 - 3) Lysozyme
 - 4) Metallic ions
15. การเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างของยาซัลฟาแบบใดที่ทำให้ยาไม่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก
- 1) ปฏิกริยา acetylation ที่ N4
 - 2) ปฏิกริยา alkylation ที่ N1
 - 3) เปลี่ยนหมู่ $-NH_2$ ที่ N4 เป็น $-OR$
 - 4) เปลี่ยนหมู่ $-SO_2NH_2$ ที่ N4 เป็น $-SO_3H$
16. (คำตอบที่ถูกต้องมีมากกว่า 1 ข้อ) ยาด้านมาเลเรียที่เป็น dihydrofolate reductase inhibitor
- 1) Chloroquine
 - 2) Chloroguanide
 - 3) Pyrimethamine
 - 4) Trimethoprim

17. สารในข้อใดต่อไปนี้มีฤทธิ์คล้ายคลอรีน

- 1) Hexachlorophene
- 2) Halazone
- 3) 9-Aminoacridine
- 4) Benzalkonium chloride

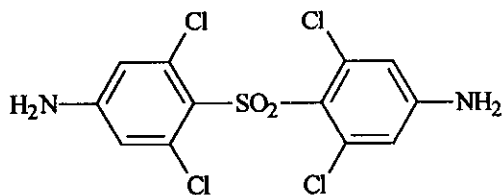
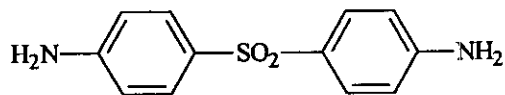
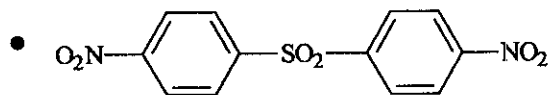
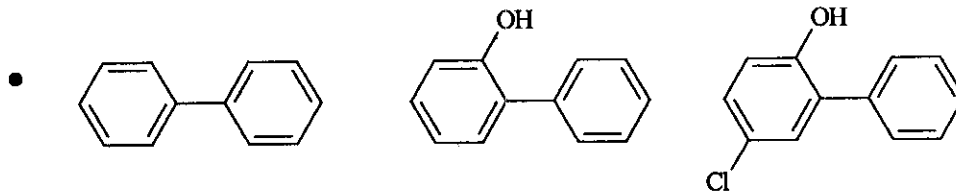
18. ปฏิกิริยาต่อไปนี้จะเกิดขึ้นอย่างไร



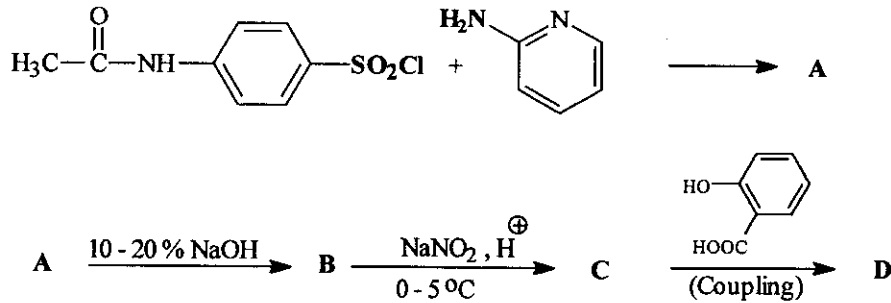
- 1) ไฮโดรไลซิสที่หมู่ $\text{CH}_3\text{CONH}-$
- 2) ไฮโดรไลซิสที่หมู่ $-\text{SO}_2\text{Cl}$
- 3) ให้ผลิตภัณฑ์เป็น sulfonamide
- 4) เกิดปฏิกิริยาแทนที่ที่วงเบนซีน

(2) เปรียบเทียบและอธิบายถึงความสามารถในการออกฤทธิ์ของสารที่กำหนดให้ ที่มีต่อจุลชีพ จากมากไปน้อย

- CH_3OH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ และ $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$
- Absolute $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, 60% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ และ 70% $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$



- (3) เริ่มจาก aniline จงเขียนสมการแสดงการเตรียม sulfacetamide และ dapson
 (4) จงเขียนสูตรโครงสร้างของสารที่ได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้



- (5) เปรียบเทียบสูตรโครงสร้างของเพนิซิลลินและเซฟาโลสปอรินกึ่งสังเคราะห์ที่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ β -lactamase ได้ยาก
 (6) เขียนกลไกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดกับ tetracyclines เมื่ออยู่ในกรดแก่ และเบสแก่
 (7) Chloramphenicol มีสูตรโครงสร้างเป็นอย่างไร อธิบายลักษณะทางสูตรโครงสร้างและผลการออกฤทธิ์ของยานชนิดนี้
 (8) นำอักษรจากคอลัมน์ทางด้านซ้ายมาใส่ที่ที่ว่างหน้าคอลัมน์ด้านขวา โดยให้มีความสัมพันธ์กัน

- | | |
|--------------------------|---|
| A. methicillin | -----Cationic detergent |
| B. isoniazid | -----Anionic detergent |
| C. polymyxin B | -----เพนิซิลลินกึ่งสังเคราะห์ |
| D. dapson | -----แอนติเมตาบอไลต์ที่โครงสร้างคล้าย nocotinamide |
| E. erythromycin | -----Macrolide antibiotic, ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน |
| F. betadine | -----Sulfone, ใช้รักษาโรคเรื้อน |
| G. benzalkonium chloride | -----ขัดขวางการสร้าง RNA โดยยับยั้ง RNA polymerase |
| H. rifampin | |
| I. soap | |