คุณสมบัติทางเคมีกายภาพและการออกฤทธิ์ของยา

Physicochemical Properties and Drug Actions

ทวีศักดิ์ ธรรมราช

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1.เข้าใจและอธิบายถึงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาได้

2. สามารถจำแนกหมู่ฟังก์ชันที่เป็น กรด เบส หรือ กลาง จากโครงสร้างของยา

3.สามารถเปรียบเทียบความแรงของกรดและเบสโดยใช้ค่าความแรงของกรดสัมพัทธ์(pK_a) และคำนวนร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนของยา

4. สามารถทำนายการละลายน้ำของยา โดยใช้วิธีempirical approach และanalytical/quantitative approach

5. สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างค่าการละลายน้ำ และค่าสัมประสิทธิ์ของการละลายไขมัน (logP) ต่อการดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มชีวภาพในร่างกาย

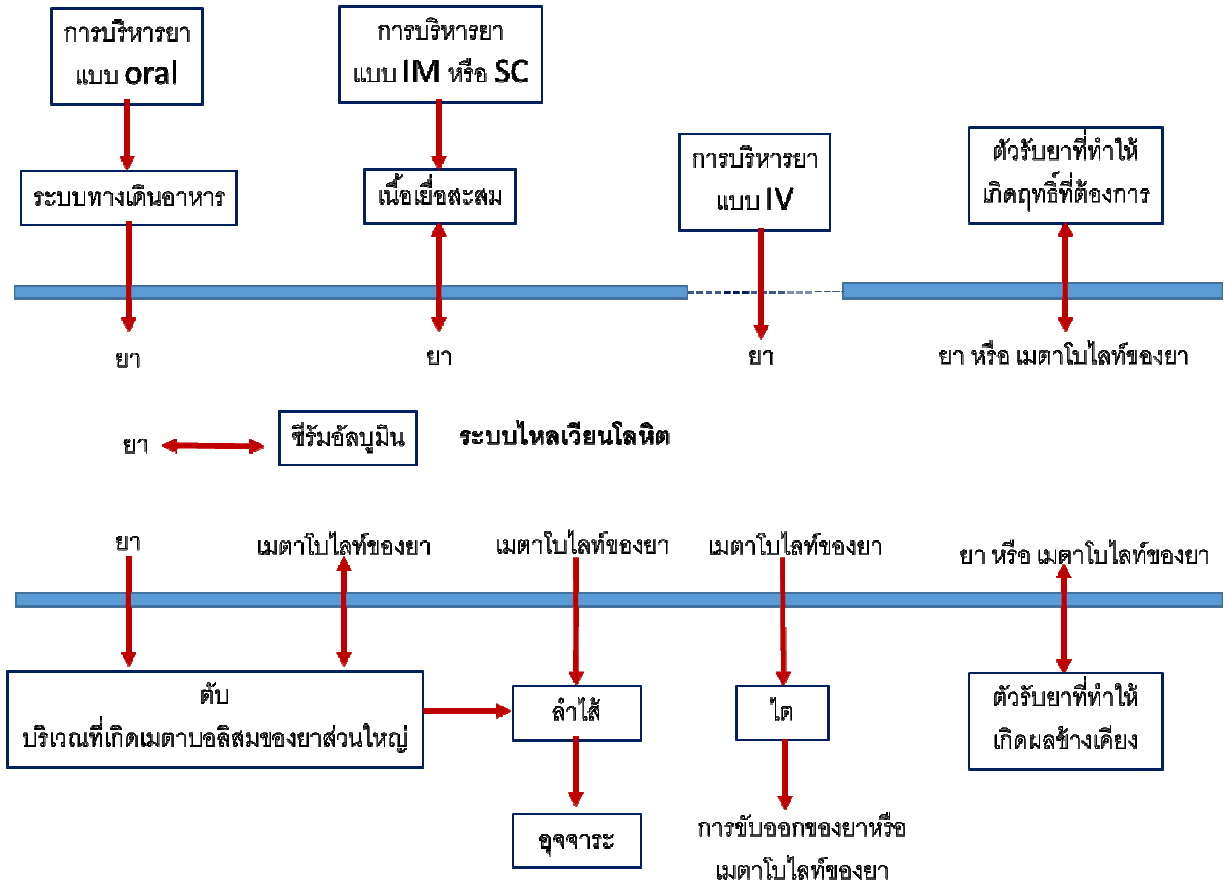
6. เข้าใจนิยามและสามารถจำแนกชนิดของสเตอริโอเคมี รวมถึงอธิบายความสำคัญของสเตอริโอเคมีต่อการออกฤทธิ์ของยา

7. เข้าใจหลักการของการเกิดคอนฟอร์เมชันนอลไอโซเมอร์ที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

1. บทนำ[1,2]

ในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยายาต้องมีการเคลื่อนที่จากบริเวณที่มีการให้ยาเข้าสู่ร่างกายและเกิดอันตรกิริยากับเป้าหมายทางชีวภาพ (biologic target) โดยทั่วไปได้แก่ ตัวรับยา เอนไซม์ กรดนิวคลีอิก และชีวโมเลกุลต่างๆเป็นต้น ในกรณีที่ให้ยาเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ(IV) ยาจะเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดโดยตรง ยาส่วนใหญ่ให้โดยการรับประทานหรือวิธีอื่นๆ เช่น ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) หรือ ยาฉีดใต้ผิวหนัง (SC) เมื่อยาเข้าสู่ระบบร่างกายจะต้องผ่านกระบวนการเพื่อเปลี่ยนยาให้อยู่ในรูปสารละลาย (dissolution) ก่อนที่ยาถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด (absorption)จากนั้นโมเลกุลยาจะเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ต่างๆ รวมถึงการกระจายตัวและสะสมตามเนื่อเยื่อต่างๆ (distribution) ยาบางส่วนจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการเมตาบอลิสม (metabolism) และถูกขับออกจากร่างกาย (excretion) ซึ่งเรียกกระบวนการทั้งหมดนี้ว่าเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)ยาที่ไปถึงยังบริเวณเป้าหมายในการออกฤทธิ์ (target site) เช่น ตัวรับยา (receptor) ยาจะเกิดอันตรกิริยากับตัวรับยาได้เป็นโมเลกุลเชิงซ้อนของยากับตัวรับยา(drug-receptor complex)และส่งผลให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (pharmacological response)กระบวนการที่เกิดขึ้นนี้เรียกว่าเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)ในกรณีที่ยาเกิดอันตรกิริยากับตัวรับที่ไม่ใช่เป้าหมายในการออกฤทธิ์จะมีผลทำให้เกิดผลข้างเคียง (side effect) หรือความเป็นพิษ (toxicity) ดูรูปที่ 1

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ(physicochemical properties) มีผลอย่างมากต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยา รวมทั้งระยะของยาก่อนเข้าสู่ร่างกาย (pharmaceutical phase) หรือการเตรียมยาในรูปแบบต่างๆคุณสมบัติทางเคมีกายภาพดังกล่าวนี้ได้แก่ คุณสมบัติกรดเบส การละลายน้ำ ค่าสัมประสิทธิ์ในการละลายไขมันต่อการละลายน้ำ(logP)รูปแบบผลึกสเตอริโอเคมี (stereochemistry)และความสามารถในการเกิดอันตรกิริยากับระบบทางชีวภาพเช่น การเข้าจับกับบริเวณเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ (enzyme active site) หรือบริเวณผิวของตัวรับ(receptor) ที่เป็นเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของยา คุณสมบัติทางเคมีกายภาพเป็นคุณสมบัติที่ขึ้นอยู่กับหมู่ฟังก์ชันที่พบในโครงสร้างเคมีของยา การเข้าใจถึงคุณสมบัติและลักษณะของหมู่ฟังก์ชันดังกล่าว ทำให้สามารถให้เข้าใจและอธิบายถึงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาได้



รูปที่ 1 แผนผังแสดงการเกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเมื่อให้เข้าสู่ร่างกาย[1]

2. **คุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา** (Physicochemical properties involved in drug action)[1-8]

เป็นคุณสมบัติที่ขึ้นกับโครงสร้างเคมีและหมู่ฟังก์ชันที่พบในโครงสร้างของยา คุณสมบัติทางเคมีกายภาพจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาในขั้นตอนต่างๆ ได้แก่ เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ การทำให้อยู่ในรูปแบบยาเตรียมต่างๆ รวมถึงวิธีในการบริหารยา กระบวนการการละลายของยาก่อนถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย และ ความไม่เข้ากันของยา เป็นต้น คุณสมบัติทางเคมีและภายภาพที่มักนำมาใช้ประเมินการออกฤทธิ์ของยา ได้แก่ คุณสมบัติกรดเบส ค่าการละลายน้ำและไขมัน และสเตอริโอเคมี เป็นต้น ซึ่งจะได้กล่าวในละลายละเอียดต่อไปนี้

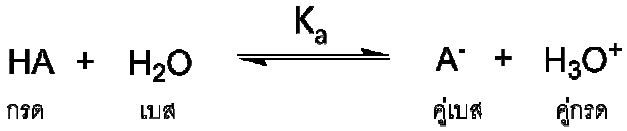
2.1 **คุณสมบัติกรดเบส** (Acid-Base properties)[1-6]

ยาส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนหรือเบสอ่อน เมื่อเข้าสู่ร่างกายมนุษย์มีซึ่งมีน้ำเป็นองค์ประกอบประมาณ 70 – 75% ของร่ายกาย ซึ่งน้ำทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายหลักในร่างกายมนุษย์ โมเลกุลของยาจะอยู่ในลักษณะที่เป็นสารละลายเจือ

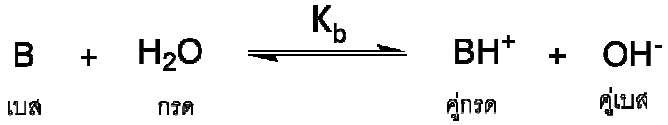
จางในร่างกายทฤษฎีกรดเบสของบรอนสเตด-ลาวรี(Brönsted-Lowry)สามารถนำมาใช้การอธิบายและทำนายพฤติกรรมของกรดและเบสของยาได้ดี คุณสมบัติกรดเบสมีผลโดยตรงต่อการดูดซึม (absorption) การขับออกจากร่างกาย (excretion) และความเข้ากันของยา(compatibility) กับยาอื่นในสารละลาย

ตามทฤษฎีของ Brönsted-Lowry กรดคือสารที่แตกตัวให้โปรตอน ส่วนเบสคือสารที่สามารถรับโปรตอนได้ เมื่อกรดแตกตัวให้โปรตอนกับเบสจะกลายเป็นคู่เบส (conjugate base) ส่วนเบสเมื่อรับโปรตอนจะเปลี่ยนเป็นคู่กรด (conjugate acid) ดูสมการ 1 และ 2

สมการ 1



สมการ 2



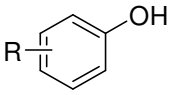
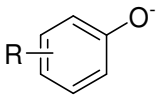
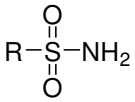
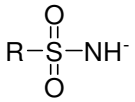
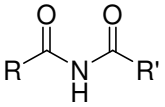
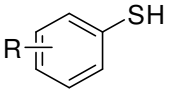
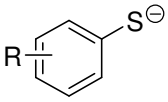
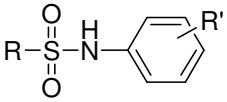
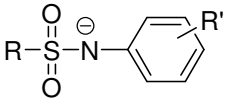
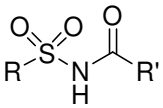
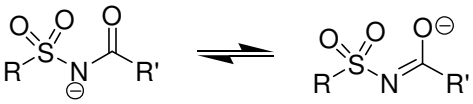
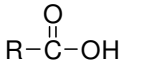
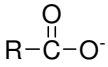
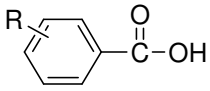
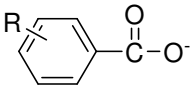
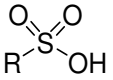
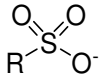
เมื่อหมู่ฟังก์ชันกรด (HA) ในโครงสร้างมักมีโปรตอน (H^+) เช่นหมู่คาร์บอกซิลิก (-COOH) ซึ่งสูญเสียโปรตอนให้กับเบสได้คู่อิเล็กตรอนที่เหลืออยู่จะกลายเป็นไอออนประจุลบ (anion, A^-) ซึ่งเรียกว่าคู่เบส(conjugate base) ตัวอย่างของหมู่ฟังก์ชันกรดและค่า pK_aแสดงในตารางที่ 1

ในกรณีหมู่ฟังก์ชันเบส(B) จะมีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยว (lone pair electron) ที่สามารถรับโปรตอนได้เกิดเป็นคู่กรด (conjugate acid, BH^+) ซึ่งเป็นรูปไอออนที่มีประจุเป็นบวก(cation) ยาที่เป็นมีคุณสมบัติเป็นเบสจะมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นเอมีนปฐมภูมิ (primary amine, RNH_2) เอมีนทุติยภูมิ(secondary amine, R_2NH) และเอมีนตติยภูมิ(tertiary amine, R_3N) หรืออิมีน(imine, -RC=N-) เช่น หมู่ฟังก์ชันguanidine และ amidine ในตารางที่ 2 แสดงหมู่ฟังก์ชันที่เป็นเบสและค่า pK_a

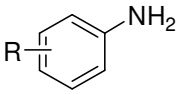
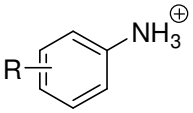
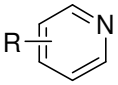
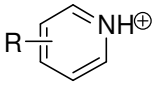
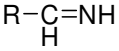
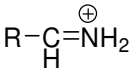
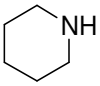
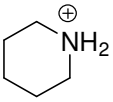
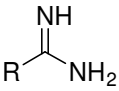
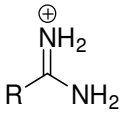
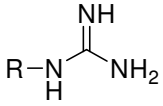
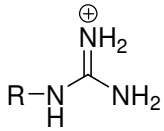
การที่โมเลกุลของยาอยู่ในรูปไอออนลบ(anion) หรือบวก (cation) ทำให้ยาสามารถเกิดอันตรกิริยากับน้ำด้วยพันธะระหว่างประจุบวกหรือลบของไอออนกับขั้วบวกหรือลบของโมเลกุลน้ำ(ion-dipole interaction) ทำให้เพิ่มความสามารถในการละลายน้ำของยา ดังนั้นการรู้จักว่าหมู่ฟังก์ชันใดเป็นกรดหรือด่างและค่าความแรงของกรดสัมพัทธ์(relative acid strengths หรือ pK_a) จะช่วยทำนายการละลายน้ำของยาได้ ซึ่งการละลายน้ำมีผลต่อการดูดซึม การกระจาย การขับออก และ ความไม่เข้ากันของยา

หมู่ฟังก์ชันที่ไม่สามารถรับหรือให้โปรตอนกับน้ำได้จะมีคุณสมบัติเป็นกลาง (neutral) ทางกรดเบสหรือว่าเป็นสารกลุ่มที่ไม่ใช่อิเล็กโทรไลต์(non-electrolyte) หรือสารที่ไม่เกิดการแตกตัวเป็นไอออนยกเว้นหมู่ฟังก์ชันแอมโมเนียมทุติยภูมิ (quaternary ammonium, R_4N^+)ที่เป็นกลางทางกรดเบสแต่โครงสร้างมีประจุบวกทำให้ไม่ได้เป็นกลางทางไฟฟ้าตัวอย่างหมู่ฟังก์ชันที่เป็นกลางทางกรดเบส แสดงในตารางที่ 3

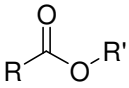
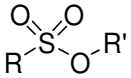
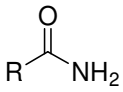
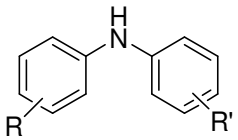
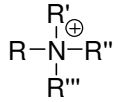
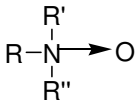
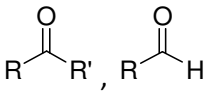
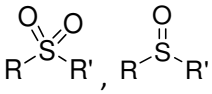
ตารางที่ 1 หมู่ฟังก์ชันกรดและค่า pKa[2,3]

หมู่ฟังกชันกรด (HA)		คู่เบส (A^-)	
ชื่อหมู่ฟังก์ชัน(pK_a)	โครงสร้าง	ชื่อหมู่ฟังก์ชัน	โครงสร้าง
Phenol (9-11)		Phenolate	
Sulfonamide (9-10)		Suofonamidate	
Imide (9-10)		Imidate	
Alkylthiol (10-11)		Thiolate	
Thiophenol (9-10)		Thiophenolate	
N-Arylsulfonamide (6-7)		*N*-Arylsulfonamidate	
Sulfonimide (5-6)		Sulfonimidate	
Alkylcarboxylic acid (5-6)		Alkylcarboxylate	
Arylcarboxylic acid (4-5)		Arylcarboxylate	
Sulfonic acid (0-1)			

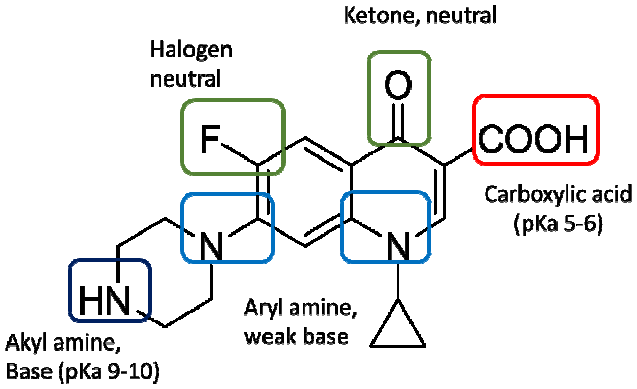
ตารางที่ 2 หมู่ฟังก์ชันเบสและค่า pK_a [2,3]

หมู่ฟังกชันเบส (B)		คู่กรด (BH^+)	
ชื่อหมู่ฟังก์ชัน	โครงสร้าง	ชื่อหมู่ฟังก์ชัน (pK_a)	โครงสร้าง
Arylamine		Arylammonium (pK_a 4.6)[6]	
Aromatic amine		Aromatic ammonium (pK_a 5-6)	
Imine		Iminium (pK_a 3-4)	
Alkylamines		Alkylammonium (2° amine, pK_a 10-11)	
		(1° amine, pK_a 9-10)	
Amindine		Amidinium (pK_a 10-11)	
Guanidine		Guanidinium (pK_a 12-13)	

ตารางที่ 3 หมู่ฟังก์ชันที่มีคุณสมบัติเป็นกลางในสภาวะของร่างกาย[2,3]

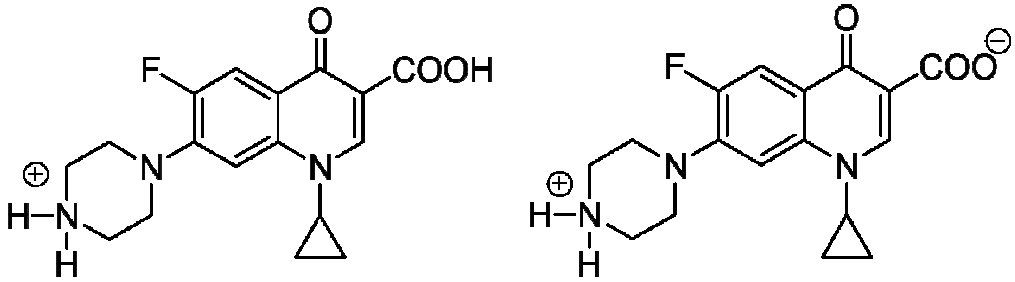
ชื่อหมู่ฟังก์ชัน	โครงสร้าง	ชื่อหมู่ฟังก์ชัน	โครงสร้าง
Alkyl alcohol		Ether	
Ester		Sulfonic acid ester	
Amide		Diarylamine	
Nitrile		Quaternary ammonium	
Amine oxide		Ketone and Aldehyde	
Thioether		Sulfoxide and Sulfone	

โมเลกุลบางชนิดมีหมู่ฟังก์ชันที่เป็นกรดและเบส จะสามารถแสดงได้ทั้งคุณสมบัติที่เป็นกรดคือให้โปรตอนและเบสคือรับโปรตอน ตัวอย่างเช่นยาซิโพรฟล็อกซาซิน(ciprofloxacin) ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน(fluoroquinolone)ที่ภายในโมเลกุลจะประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชันเบสได้แก่หมู่ฟังก์ชันอัลคิลเอมีนทุติยภูมิ(socondary alkylamine) และเอริลเอมีนตติยภูมิ(tertiary arylamine) จำนวน 2และหมู่ฟังก์ชันกรดได้แก่ หมู่ฟังก์ชันกรดคาร์บอกซิลิก(carboxylic acid)รูปที่ 2



รูปที่2 แสดงโครงสร้างทางเคมีและหมู่ฟังก์ชันกรดและเบสในโครงสร้างของยาซิโพรฟล็อกซาซิน(ciprofloxacin)[2]

โครงสร้างส่วนที่เป็นเอริลเอมีน 2 หมู่ จะมีคุณสมบัติเป็นเบสที่อ่อนมาก ดังนั้นจะไม่ส่งผลต่อคุณสมบัติกรดเบสของยาซิโพรฟล็อกซาซินภายใต้สภาวะของร่างกาย (พีเอช 7.4) โมเลกุลของยาจะสามารถให้โปรตอนโดยหมู่คาร์บอกซิลิกหรือรับโปรตอนโดยหมู่อัลคิลเอมีนทุติยภูมิหรือทั้งให้และรับโปรตอนได้ขึ้นอยู่กับสภาพพีเอชสภาวะแวดล้อมของร่างกายที่โมเลกุลยาอาศัยอยู่ โมเลกุลขนิดนี้มีคุณสมบัติทั้งกรดและเบส (amphotericproperty)ในรูปที่ 3 แสดงพฤติกรรมของโมเลกุลยาซิโพรฟล็อกซาซินในสิ่งแวดล้อมที่แตกต่างกัน ในกระเพาะอาหารมีพีเอชประมาณ 1.0 – 3.5 จะมีเพียงเฉพาะหมู่ฟังก์ชันเบสของอัลคิลเอมีนเท่านั้นที่เกิดการรับโปรตอนและกลายเป็นไอออนประจุบวก ส่วนที่ลำไส้มีพีเอชประมาณ 5.6 – 7 หมู่ฟังก์ชันเอมีนสามารรับโปรตอนและหมู่คาร์บอกซิลิกสามารถให้โปรตอนกับตัวกลางน้ำได้เป็นไอออนที่มีทั้งประจุบวกและลบ (zwitterion)



กระเพาะอาหาร (pH 1.0 – 3.5)　　ลำไส้ (pH 5.6-7)

รูปที่3 รูปแบบไอออนของยาciprofloxacin ที่พบในบริเวณแตกต่างกันในทางเดินอาหาร[2]

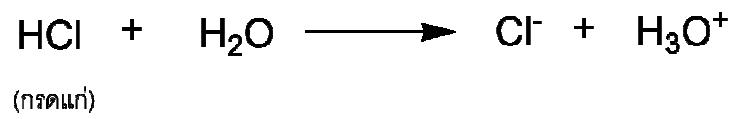
ในกรณีที่เข้าใจถึงความแรงของกรดสัมพัทธ์ (relative acid strength หรือ pK_a) ของหมู่ฟังก์ชันกรดและเบสในโครงสร้างจะสามารถทำนายการเกิดเป็นไอออนของโมเลกุลยาได้ หลักการของ pK_aนอกจากใช้อธิบายและเปรียบเทียบความแรงหมู่ฟังก์ชันกรดหรือเบสแล้ว ยังสามารถนำไปใช้ในการคำนวณร้อยละการเกิดเป็นไอออน(% ionization) หรือร้อยละที่ไม่เกิดเป็นไอออน(% unionization) ของโมเลกุลยาได้ในสภาวะพีเอชที่กำหนดได้

2.2 **ความแรงของกรดสัมพัทธ์** (Relative acid strength; pK_a)[1-6]

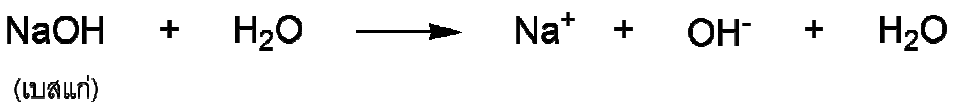
กรดและเบสสามารถถูกจำแนกได้ตามความแรงในการให้และรับโปรตอนกับตัวกลางน้ำ ได้เป็น กรดหรือเบสแก่ และกรดหรือเบสอ่อนกรดหรือเบสแก่คือสารที่ให้โปรตอนหรือรับโปรตอนในตัวทำละลายน้ำได้เป็นคู่เบสและคู่กรดได้อย่างสมบูรณ์ ตัวอย่างเช่น กรดไฮโดรคลอริก(HCl)เป็นกรดแก่และโซเดียมไฮดรอกไซด์(NaOH)เป็นเบสแก่ซึ่งสามารถแตกตัวในน้ำได้เป็น

ไอออนบวกและลบได้อย่างสมบูรณ์ (สมการ 3 และ 4)ส่วนกรดหรือเบสอ่อนที่มีความแรงปานกลางถึงอ่อน จะสามารถแตกตัวให้โปรตอนหรือรับโปรตอนได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้เกิดสภาวะสมดุลระหว่างรูปที่เป็นไอออน (ionized form) และรูปที่ไม่ใช่ไอออน (un-ionized form)(สมการ 1 และ 2)

สมการ 3



สมการ 4



เนื่องจากกรดแก่และเบสแก่แตกตัวในน้ำได้อย่างสมบูรณ์จะถือว่ากรดแก่และเบสแก่ทุกตัวมีความแรงเท่ากันในตัวทำละลายน้ำ แต่ในกรณีของกรดอ่อนและเบสอ่อนการแตกตัวให้หรือรับโปรตอนในน้ำเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์และมีสมดุลเคมีเกิดขึ้นดังสมการที่ 1 และ 2 การแตกตัวจะขึ้นกับค่าคงที่ในการแตกตัวของกรดอ่อน (dissociation constant หรือ K_a) หรือของเบสอ่อน (K_b) แสดงในสมการที่5 และ 6ในกรณีที่ค่า K_aและ K_bมีค่ามากกรดและเบสก็จะมีการแตกตัวได้มาก ในทางกลับกันถ้าค่า K_a และ K_bมีค่าน้อยกรดและเบสก็จะแตกตัวได้น้อย

สมการที่5(ดูสมการที่ 1 ประกอบ)

$$K_a = [H_3O^+][A^-]/[HA]$$

สมการที่6 (ดูสมการที่ 2 ประกอบ)

$$K_b = [BH^+][OH^-]/[B]$$

โดยปกติจะนิยมแสดงและเปรียบเทียบความแรงของกรดและเบสโดยใช้ค่า pK_aซึ่งคำนวนได้จากสมการที่7สำหรับสารที่เป็นกรด และสมการที่ 8 และ 9 สำหรับสารที่เป็นเบส โดยค่า pK_aจะเป็นค่าลบลอกการิทึมของค่า K_aซึ่งจะมีค่ากลับกันในกรณีที่ใช้อธิบายความแรงของกรด เช่น เมื่อกรดมีความแรงมากจะมีค่า K_aมาก หรือมีค่า pK_aน้อย ในทางกลับกันกรดที่มีความแรงน้อยจะมีค่า K_aน้อย หรือมีค่า pK_aมาก ส่วนกรณีของเบสจะอธิบายได้ต่างจากกรณีของกรดคือ เบสที่มีความแรงมากจะมีค่า K_bมาก จะมีค่า K_a น้อย หรือมีค่า pK_a มาก ส่วนเบสอ่อนจะมีค่า K_bน้อย จะมีค่า K_aมาก หรือมีค่า pK_aน้อย

สมการที่ 7

$$pK_a = -logK_a$$

สมการที่ 8

$$pK_b = -logK_b$$

สมการที่ 9(ค่า pK_w~ 14 หาได้จากค่าคงที่ในการแตกตัวของตัวทำละลายน้ำ K_w~10^{-14}ที่ 25 °C)

$$pK_a = pK_w - pK_b$$

2.3 การทำนายระดับการเกิดเป็นไอออนของโมเลกุล (Predicting the degree of ionization of a molecule)[1-3]

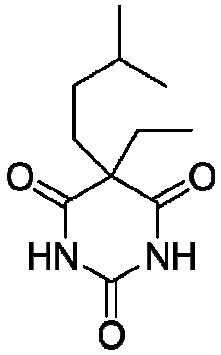
การทราบว่าหมู่ฟังก์ชันที่พบในโครงสร้างยาเป็นกรดหรือเบสจะสามารถนำมาใช้ในการทำนายรูปไอออนของยาในสภาวะพีเอชต่างๆได้ โดยสามารถคำนวณปริมาณของไอออนในรูปร้อยละการแตกตัวได้จากค่า pK_aของหมู่ฟังก์ชันกรดหรือเบสนั้นๆโดยใช้สมการของเฮนเดอร์ซัน-แฮสเซลบาลช(Henderson-Hasselbalch equation)(สมการที่ 5)

สมการที่ 5

$$pH = pK_a + \log\frac{[conj.\ base]}{[conj.\ acid]}$$

ตัวอย่างการคำนวนร้อยละการแตกตัวเป็นไอออน (%ionization) ของกรดและเบสใน pH ที่กำหนดให้

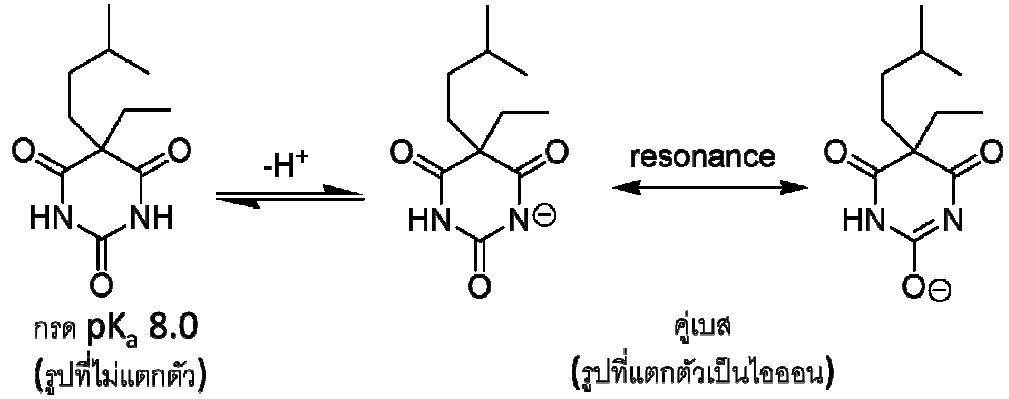
1. จงหาร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนของยาอะโมบาบิทาล(amobarbital)ที่พีเอช 7.4จากโครงสร้างเคมีและค่า pK_a ของยาที่กำหนดให้



Amobarbital (pK_a 8.0)

<u>วิธีการคำนวณ</u>

1.1 พิจารณาหมู่ฟังก์ชันของอะโมบาบิทาล จะพบว่ามีหมู่ฟังก์ชันอิไมด์(imide)ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นกรด (ดูตารางที่ 1) ซึ่งสามารถเขียนสมการการแตกตัวของกรดได้ดังนี้



1.2 จากสมการของ Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK_a + \log\frac{[A^-]}{[HA]}$$

จะได้ว่า $$\log\frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a = 7.4 - 8.0 = -0.6$$

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 10^{-0.6} = 0.251$$

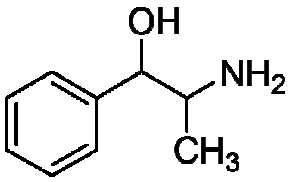
จากสมการในข้อ 1.1 จะเห็นได้ว่าคู่เบสจะเป็นรูปไอออนประจุลบที่ได้จากการแตกตัวของกรด ดังนั้น ร้อยละการเกิดเป็นไอออน (%ionization) จะมีค่าเท่ากับ

$$\%ionization = \frac{ionized\ form\ (A^-)}{ionized\ form\ (A^-) + unionized\ form(HA)}\ x\ 100(\%)$$

$$= \frac{0.251}{(0.251+1)}\ x\ 100 = 20.1\%$$

<u>ตอบ</u>ร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนของอะโมบาบิทาลเท่ากับ 20.1%ส่วนที่รูปที่ไม่เกิดเป็นไอออนเท่ากับ 79.9%

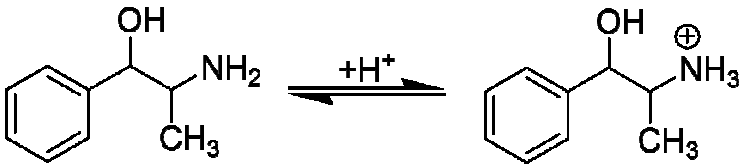
2. จงหาร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนของยาฟีนิลโพรพานอลามีน(phenylpropanolamine)ที่พีเอช 7.4



Phenylpropanolamine
pK_a 9.4

<u>วิธีการคำนวณ</u>

2.1 เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างยาฟีนิลโพรพานอลามีนมีคุณสมบัติเป็นเบส ดูตารางที่ 2 หมู่ฟังก์ชันแอลคิลเอมีนปฐมภูมิสามารถรับโปรตอนได้เป็นคู่กรด ซึ่งมีค่า pKaของรูปคู่กรดเท่ากับ 9.4 ซึ่งสามารถเขียนสมการปฏิกิริยาการรับโปรตอนจากน้ำได้ดังนี้



เบส
(รูปที่ไม่ใช่ไอออน)

คู่กรด pKa 9.4
(รูปไอออน)

2.2 คำนวณร้อยละการเกิดเป็นไอออนจากสมการ Henderson-Hasselbalch

$$pH = pK_a + \log\frac{[B]}{[BH^+]}$$

$$\log\frac{[B]}{[BH^+]} = pH - pK_a = 7.4 - 9.4 = -2$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = 10^{-2} = 0.01$$

ดังนั้นในรูปที่เป็นไอออนคือคู่กรด(BH^+) จะมีอยู่ในปริมาณเท่ากับ 1 : 0.01 หรือ 100 : 1

ร้อยละการแตกตัวเป็นไอออน$= \frac{100}{(100+1)} x100\,(\%) = 99.0\%$

*ตอบ*ร้อยละการแตกตัวของยาฟีนิลโพรพานอลามีนเท่ากับ 99.0%

จากวิธีการคำนวณร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนดังกล่าวนี้ สามารถนำมาใช้คำนวณหาร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนของกรดอ่อน (HA) และเบสอ่อน (B) ที่พีเอชต่างๆได้ ดังแสดงในตารางที่ 4 ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่าในกรณีของกรดเมื่อค่าพีเอชของสารละลายมีค่าเท่ากับ pK_aของกรด ในสารละลายดังกล่าวจะมีร้อยละการแตกตัวเป็นไอออน50% และในกรณีที่พีเอชของสารละลายที่สูงขึ้นมากกว่าค่า pK_aเท่ากับ 1 2 และ 3 หน่วย จะมีร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนเป็น90.9%99.0% และ 99.9% ตามลำดับ ในทางกลับกันอยู่ในสารละลายที่มีพีเอชต่ำกว่า pK_a เท่ากับ 1 2 และ 3หน่วย จะมีร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนเท่ากับ 9.1% 1.0% และ 0.1% ตามลำดับ ส่วนในกรณีของเบสสามารถอธิบายร้อยละการแตกตัวเป็นไอออนได้ในทางกลับกันกับสารที่เป็นกรด ดังแสดงในตารางที่ 4หลักการดังกล่าวนี้มีประโยชน์มากในการทำนายร้อยละไอออนของกรดและเบสในสารละลายที่พีเอชต่างๆ ซึ่งสามารถนำไปอธิบายถึง การละลาย การดูดซึม การเกิดความไม่เข้ากันของยาในรูปแบบยาเตรียม หรือในทางเดินอาหาร การจับกันของยากับโปรตีนในซีรัม การขับยาออกจากร่างกาย เป็นต้น

ตารางที่ 4 แสดงร้อยละของรูปที่แตกตัวเป็นไอออน (ionized form) และรูปที่ไม่ใช่ไอออน (un-ionized form) ของสารที่เป็นกรด (HA) และเบส (B) ที่ค่าพีเอชต่างๆ

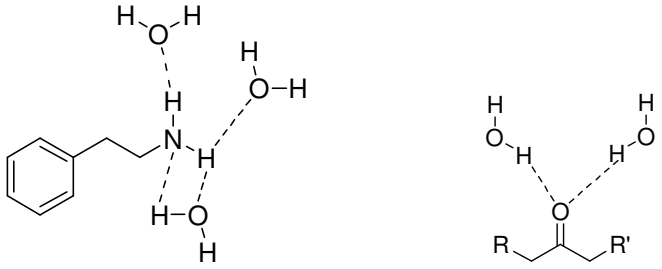
pH	Acid (HA)		Base(B)	
	% ionized form (A^-)	% un-ionized form (HA)	% ionized form (BH^+)	% un-ionized form (B)
pH > pKa =3	99.9%	0.1%	0.1%	99.9%
pH > pKa =2	99.0%	1.0%	1.0%	99.0%
pH > pKa =1	90.9%	9.1%	9.1%	90.9%
pH = pKa	50%	50%	50%	50%
pH < pKa =1	9.1%	90.9%	90.9%	9.1%
pH < pKa =2	1.0%	99.0%	99.0%	1.0%
pH < pKa =3	0.1%	99.9%	99.9%	0.1%

2.3 **การละลายน้ำของยา** (Water solubility of drugs)[1-3,6,7]

ค่าการละลายของยาในน้ำเป็นปัจจัยที่มีผลอย่างมากต่อวิธีการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย(routes of administration) การดูดซึม การกระจาย และการกำจัดยา หลักการสำคัญ 2 ชนิด ที่นำมาใช้ในการพิจารณาการละลายน้ำของยาได้แก่ ความสามารถในการเกิดพันธะไฮโดรเจนและความสามารถในการเกิดเป็นไอออนของหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลของยา

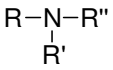
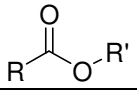
2.4.1 **ความสามารถในการเกิดพันธะไฮโดรเจน** (Hydrogen bond formation)[1-3,6]

หมู่ฟังก์ชันที่สามารถให้และรับโปรตอนในพันธะไฮโดรเจน (H-bond donor and acceptor) จะส่งผลต่อการละลายน้ำของยาโดยรวมและเพิ่มคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilicity) ของโมเลกุล ในทางกลับกันหมู่ฟังก์ชันที่ไม่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้จะไม่สามารถเพิ่มคุณสมบัติในการชอบน้ำของโมเลกุลได้ พันธะไฮโดรเจนจัดเป็นการเกิดอันตรกิริยาแบบระหว่างขั้ว (dipole-dipoleinteraction)สภาพขั้วที่เกิดขึ้นถาวรในโมเลกุลเป็นผลมาจากการใช้คู่อิเล็กตรอนร่วมกันระหว่างสองอะตอมในพันธะโควาเลนต์ ซึ่งอะตอมทั้งสองมีค่าอิเล็กโทรเนกาทิวิที(electronegativity, EN) ที่แตกต่างกัน ทำให้เกิดสภาพกึ่งประจุบวกและลบตรงปลายทั้งสองข้างของพันธะเดี่ยว โดยอะตอมที่มีสภาพขั้วกึ่งประจุลบจะเป็นอะตอมที่มีค่า EN สูงกว่า ส่วนอีกอะตอมที่มีค่า EN ต่ำกว่าจะมีสภาพเป็นขั้วบวก ขั้วบวกและลบของแต่ละด้านก็จะเกิดการดึงดูดทางไฟฟ้ากับขั้วที่มีสภาพประจุตรงกันข้ามกันของโมเลกุลอื่น ซึ่งในกรณีที่ปลายขั้วบวกเป็นอะตอมของไฮโดรเจน(Hatom)จะเรียกว่าเป็น พันธะไฮโดรเจน (H-bond) ซึ่งพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นจะต้องมีหมู่ฟังก์ชันมีขั้วอย่างน้อย 1 หมู่ที่มีอะตอมของไฮโดรเจนอยู่เป็นองค์ประกอบ โดย อะตอมของไฮโดรเจนจะเกิดพันธะโควาเลนต์กับอะตอมที่มีค่า EN สูง เช่น O, N, S และ Se โดยส่วนใหญ่มักพบว่าอะตอมของออกซิเจน(O)และไนโตรเจน(N) จะเป็นอะตอมสำคัญที่ทำให้เกิดสภาพขั้ว ซึ่งในการพิจารณาหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนได้จะเป็นหมู่ฟังก์ชันที่มีอะตอมของไฮโดรเจน (H)ต่อกับอะตอมของออกซิเจน (O)เช่นหมู่ไฮดรอกซิล(-OH)หรือต่อกับอะตอมของไนโตรเจน (N)เช่นหมู่เอมีน (-NH_2หรือ -NHR)และหมู่เอไมด์(-C=O-NH-)ถึงแม้ว่าพลังงานพันธะของพันธะไฮโดรเจนจะมีค่าน้อย อยู่ในช่วง1 – 10 kcal/mol/bond แต่การเกิดพันธะไฮโดรเจนได้หลายๆพันธะจะส่งผลต่อสภาพการละลายน้ำโดยรวมของโมเลกุล พันธะชนิดนี้มีความสำคัญต่อการเกิดอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลยากับเป้าหมายชีวภาพของยา เช่น ตัวรับยา เอนไซม์ ดีเอ็นเอ เป็นต้นในรูปที่4แสดงรูปแบบการเกิดพันธะไฮโดรเจนแบบต่างๆสำหรับกฎทั่วไป การที่โมเลกุลยาเกิดพันธะไฮโดรเจนกับน้ำได้เพิ่มขึ้นจะทำให้ค่าการละลายน้ำของยาเพิ่มขึ้น ตารางที่5แสดงชนิดของหมู่ฟังก์ชันที่เกิดพันธะไฮโดรเจนและจำนวนพันธะไฮโดรเจนที่สามารถเกิดได้

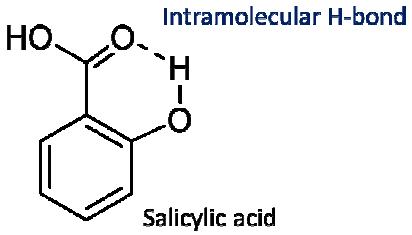


รูปที่ 4 ตัวอย่างของการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างน้ำกับหมู่ฟังก์ชันต่างๆ[2,3]

ตารางที่ 5หมู่ฟังก์ชันและความสามารถในการเกิดพันธะไฮโดรเจน[2,3]

หมู่ฟังก์ชัน	จำนวนไฮโดรเจนที่สามารถเกิดได้
R−OH	3
	2
$R-NH_2$	3
	2
	1
	3

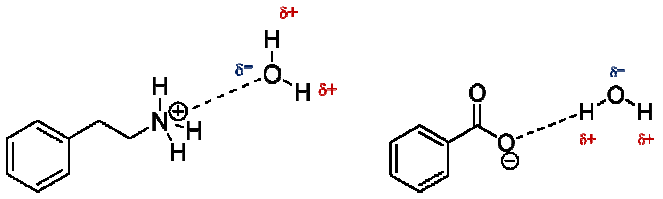
ในกรณีที่พันธะไฮโดรเจนเกิดขึ้นภายในโมเลกุลเอง(intramolecular H-bond) ดูตัวอย่างรูปที่ 5แสดงการเกิดพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลของกรดซาลิไซลิก (salicylic acid)พันธะชนิดนี้มีผลทำให้ค่าการละลายน้ำลดลงแทนหรือเพิ่มการละลายในไขมัน เนื่องจากหมู่ฟังก์ชันเกิดพันธะไฮโดรเจนกับน้ำได้ลดลง



รูปที่ 5การเกิดพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุล (intramolecular H-bond) ของกรดซาลิไซลิก (salicylic acid)[2,3]

2.4.2 **ความสามารถในการเกิดเป็นไอออนของหมู่ฟังก์ชันในโมเลกุลของยา** (Ionization of functional group)[1-3,6]

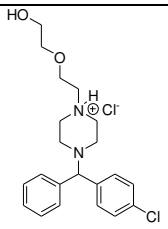
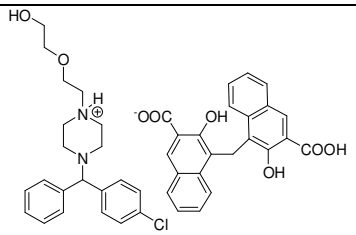
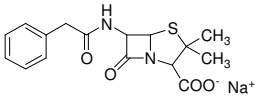
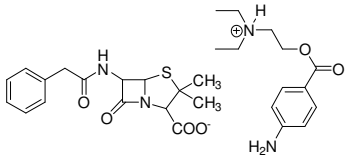
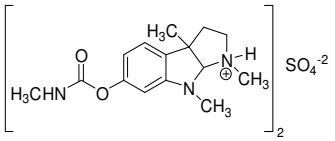
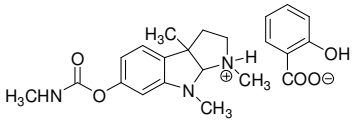
นอกเหนือจากการเกิดพันธะไฮโดรเจน การเกิดอันตรกิริยาระหว่างไอออนและโมเลกุลมีขั้ว(ion-dipole interaction) ยังมีผลกำหนดค่าการละลายน้ำ ซึ่งมักพบในสารประเภทเกลืออินทรีย์ต่างๆ พันธะดังกล่าวนี้สามารถเกิดได้ระหว่างอะตอมของไอออนที่มีประจุบวกและอะตอมที่มีขั้วลบ เช่น อะตอมของออกซิเจน (O) ในโมเลกุลน้ำ หรือเกิดระหว่างไอออนประจุลบกับอะตอมมีขั้วบวกเช่น อะตอมของไฮโดรเจน(H)ในโมเลกุลของน้ำ ดูรูปที่ 6



รูปที่6ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างไอออนและโมเลกุลมีขั้ว (ion-dipole interaction)[2,3]

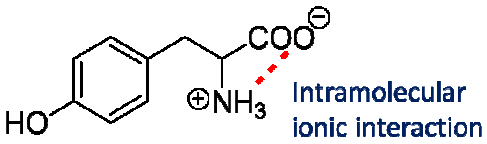
โมเลกุลยาในรูปเกลืออินทรีย์จะอยู่ในรูปไอออนของยาร่วมกับไอออนที่มีประจุตรงข้าม ตัวอย่างสารประกอบเกลือของคาร์บอกซิลิกประกอบด้วยไอออนประจุลบของคาร์บอกซิเลต(carboxylate, $R\text{-}COO^-$)อยู่ร่วมกับไอออนประจุบวก (cation)เช่น เกลือโซเดียม(Na^+)และสารประกอบเกลือของแอมโมเนียมทุติยภูมิจะประกอบด้วยไอออนประจุบวกแอมโมเนียม (ammonium cation, $R_2NH_2^+$)อยู่ร่วมกับไอออนประจุลบของเกลือคลอไรด์(Cl^-) เป็นต้นเกลือที่ถูกโมเลกุลของน้ำเข้ามาเกิดอันตรกิริยาล้อมรอบได้เพียงพอจะทำโมเลกุลดังกล่าวละลายน้ำได้ดี ดังนั้นเกลือที่ละลายน้ำได้ดีจะต้องแตกตัวได้สูงมากไอออนประจุบวกและลบจะต้องแยกจากกันได้ดีและเกิดอันตรกิริยากับน้ำได้เป็นอิสระจากกัน

พวกเกลือที่แตกตัวได้ดีได้มาจากการทำปฏิกิริยาระหว่างกรดแก่กับเบสแก่ เช่น เกลือโซเดียมคลอไรด์(NaCl)หรือระหว่างกรดอ่อนกับเบสแก่ เช่นโซเดียมฟีโนบาบิทาล(sodium phenobarbital)หรือระหว่างกรดแก่กับเบสอ่อน เช่น อะโทรพีนซัลเฟต(atropine sulfate)ตัวอย่างของกรดแก่ที่แตกตัวในน้ำได้ 100% ($pK_a < 1$) ได้แก่ HCl HBr HF H_2SO_4 HNO_3 $HClO_4$ส่วนพวกกรดที่มีความแรงปานกลางถึงอ่อน pK_a 1-14 ได้แก่ H_3PO_4tartaric acid acetic acid organic acidและ phenol พวกเบสแก่ได้แก่ NaOH KOH $Ca(OH)_2$เนื่องจากแตกตัวได้ 100% ส่วนพวกเบสชนิดอื่นเช่นสารประกอบเอมีน(amine)เป็นเบสที่มีความแรงปานกลางถึงอ่อน พวกเกลือที่ได้จากปฏิกิริยาของคาร์บอกซิลิกกับแอลคิลเอมีน(alkylamine)จะได้เกลือของกรดอ่อนและเบสอ่อนซึ่งมีการแตกตัวไม่ดีทำให้ไม่เพิ่มค่าการละลายในน้ำ โดยทั่วพวกเกลือที่มีมวลโมเลกุลต่ำจะละลายน้ำได้ดีส่วนพวกที่มีมวลโมเลกุลสูงจะไม่ค่อยละลายน้ำ ตัวอย่างของยาในรูปเกลือที่มีการใช้ในตำรับยาแสดงในรูปที่7

ยา	ค่าการละลายน้ำ	ยา	ค่าการละลายน้ำ
 Hydroxyzine hydrochloride	1g/mL	 Hydroxyzine pamoate	1g/1000mL
 Penicillin G sodium	1g/40mL	 Penicillin G procaine	1g/250mL
 Physostigmine sulfate	1g/4mL	 Physostigmine salicylate	1g/75mL

รูปที่7 ค่าการละลายน้ำของตัวอย่างยาในรูปแบบเกลือที่แตกต่างกัน[2]

ในกรณีของโมเลกุลที่สามารถเกิดพันธะไอออนิกภายในโมเลกุลเอง(intramolecular ionic interaction) จะทำให้ค่าการละลายน้ำของสารลดลง โดยพบในโมเลกุลที่มีทั้งประจุบวกและลบที่มีระยะใกล้กันมากพอจนเกิดพันธะไอออนิกกันเองมากกว่าที่จะเกิดอันตรกิริยากับน้ำจึงทำให้โมเลกุลละลายน้ำลดลงหรือไม่ละลายในน้ำ ตัวอย่างเช่นกรดอะมิโนไทโรซีน (tyrosine)รูปที่8ถ้าพิจารณจากหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วแล้วไทโรซีนเป็นสารที่น่าจะละลายน้ำได้ดี แต่กลับมีค่าการละลายเพียงแค่ 0.45 g/L



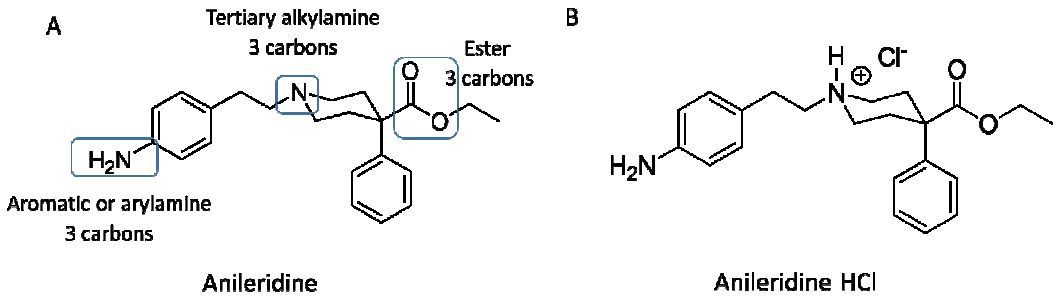
รูปที่ 8 แสดงการเกิดพันธะไอออนิกที่เกิดขึ้นภายในโมเลกุล (intramolecular ionic interaction) ของกรดอะมิโนไทโรซีน[2,3]

2.4 การทำนายความสามารถการละลายในน้ำ (Predicting Water Solubility)[1-3,7]

2.5.1 การทำนายการละลายน้ำโดยใช้วิธี Empirical Approach[2,3]

Lemke พัฒนา empiric approach[1,2] เพื่อที่จะทำนายการละลายน้ำของโมเลกุล โดยพิจารณาจากศักยภาพในการละลายน้ำของหมู่ฟังก์ชันเหนือกว่าคาร์บอน (carbon solubilizing potential)ของแต่ละหมู่ฟังก์ชัน ถ้าศักยภาพในการละลายน้ำของหมู่ฟังก์ชันทั้งหมดมีค่ามากกว่าจำนวนคาร์บอนทั้งหมดในโมเลกุลจะพิจารณาว่าสารดังกล่าวสามารถละลายในน้ำได้ ในทางกลับกันถ้าศักยภาพในการละลายน้ำของหมู่ฟังก์ชันทั้งหมดมีค่าน้อยกว่าจำนวนคาร์บอนทั้งหมดในโมเลกุลจะพิจารณาว่าโมเลกุลดังกล่าวไม่ละลายน้ำ การเกิดพันธะไฮโดรเจนหรือพันธะไอออนิกภายในโมเลกุล(intramolecular H-bond หรือ intramolecular ionic interaction) จะมีผลทำให้ลดศักยภาพในการละลายน้ำของหมู่ฟังก์ชันดังกล่าว ตารางที่6 แสดงศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอนของหมู่ฟังก์ชันต่างๆ

ตัวอย่างการทำนายด้วยวิธีดังกล่าวนี้ เช่น การพิจารณาจากโครงสร้างของยาอะนิเลอริดีน(Anileridine)ซึ่งเป็นยาแก้ปวดในกลุ่มโอปิออยด์(opioidanalgesic)รูปที่ 9Aที่ประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชันสามหมู่ที่มีศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอน ได้แก่ อะโรมาติกเอมีน (aromatic amine หรือ arylamine)(ศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอนจำนวน3 คาร์บอน)แอลคิลเอมีนตติยภูมิ (tertiary alkylamine) (ศักยภาพในการละลายในน้ำเหนือกว่าคาร์บอนจำนวน3 คาร์บอน)และหมู่เอสเทอร์(ester)(ศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอนจำนวน3 คาร์บอน)(ตารางที่ 6) ส่วนจำนวนคาร์บอนในโมเลกุลมีทั้งหมดจำนวน22 อะตอม ดังนั้นค่าศักยภาพในการละลายในน้ำเหนือกว่าคาร์บอนของหมู่ฟังก์ชันทั้งสามเท่ากับจำนวน9 คาร์บอน มีค่าน้อยกว่าจำนวนคาร์บอนทั้งหมดในโมเลกุลจึงสามารถพิจารณาได้ว่ายาanileridine มีค่าการละลายน้ำน้อยกว่า 1% (ใน USP ระบุค่าการละลายน้ำของ anileridine เท่ากับ 1g/10000mL หรือ 0.01%)



รูปที่ 9 แสดงโครงสร้างของยาอะนิเลอริดีน (A) และอะนิเลอริดีนไฮโดรคลอไรด์ (B)[2]

ในกรณีที่สองพิจารณาโครงสร้างยาอะนิเลอริดีนในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ (Anileridine HCl) ดูรูปที่ 9B นอกจากหมู่ฟังก์ชันทั้งสามหมู่ที่มีศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอนแล้วยังมีประจุบวกของหมู่แอลคิลแอมโมเนียม (R_3NH^+) มีผลทำให้เพิ่มการละลายน้ำ โดย Lemke ได้ประมาณว่าหมู่ไอออนประจุบวกหรือลบที่พบในโมเลกุลของยาแต่ละหมู่จะมีศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอนจำนวน 20-30 อะตอมคาร์บอน (ตารางที่ 6) ซึ่งมีผลทำให้ศักยภาพในการละลายของคาร์บอนของยาอะนิเลอริดีนไฮโดรคลอไรด์ทั้งหมดเป็น 29 ถึง 39 อะตอมคาร์บอนซึ่งมีค่ามากกว่าจำนวนของคาร์บอนทั้งหมด (22 อะตอม)ดังนั้นพิจารณาได้ว่ายาอะนิเลอริดีนในรูปเกลือไฮโดรคลอไรด์ละลายน้ำได้ดี (ค่าการละลาย 0.2g/mL หรือ 20%)

ตารางที่ 6 แสดงศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอนของหมู่ฟังก์ชัน[2,3]

หมู่ฟังก์ชัน	ศักยภาพในการละลายน้ำเหนือกว่าคาร์บอน	
	โมเลกุลที่มี 1 หมู่ฟังก์ชัน	โมเลกุลที่มีมากกว่า 1 หมู่ฟังก์ชัน
Alcohol (ROH)	5-6 คาร์บอน	3-4 คาร์บอน
Phenol (PhOH)	6-7 คาร์บอน	3-4 คาร์บอน
Ether (R-O-R')	4-5 คาร์บอน	2คาร์บอน
Aldehyde (RC=OH)	4-5 คาร์บอน	2คาร์บอน
Ketone (RC=OR')	5-6 คาร์บอน	2คาร์บอน
Amine (RNH_2, R_2NH, R_3N)	6-7 คาร์บอน	3คาร์บอน

Carboxylic (RCOOH)	5-6 คาร์บอน	3คาร์บอน
Ester (RC=OOR')	6 คาร์บอน	3คาร์บอน
Amide (RC=ONHR')	6 คาร์บอน	2-3 คาร์บอน
Urea (RNHC=O-NHR')		2คาร์บอน
Carbonate (ROC=OOR')		
Carbamate (ROC=ONHR')		
Cation or Anion		20-30 คาร์บอน

หมายเหตุ การละลายน้ำกำหนดให้มีค่ามากกว่า 1 %

2.5.2การทำนายการละลายน้ำโดยใช้แนวทางเชิงวิเคราะห์หรือเชิงวัดปริมาณ (Analytical/Quantitative Approach)[1-3,7]

ในการทำนายค่าการละลายน้ำอีกวิธีหนึ่ง ทำได้จากการคำนวณค่าลอกสัมประสิทธิ์การละลายในไขมันต่อการละลายในน้ำหรือค่าlog P(P คือค่าสัมประสิทธิ์ในการละลายในไขมันต่อการละลายในน้ำpartition coefficient)ในแนวคิดนี้ผลรวมของคุณสมบัติความไม่ชอบน้ำ(hydrophobic)และความชอบน้ำ(hydrophilic) ของแต่ละหมู่ฟังก์ชันที่พบในโมเลกุลโดยค่าP หรือจะเป็นค่าที่บอกถึงอัตราส่วนของความเข้มข้นของยาในชั้นตัวทำละลายออกทานอล(octanol, C_{oct}) ต่อความเข้มข้นของยาในชั้นน้ำ (C_{water})ดูสมการที่ 6ออกทานอลเป็นตัวทำละลายที่เลียนแบบลักษณะธรรมชาติของไขมันที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำในโมเลกุลโดยมีหมู่ฟังก์ชันของแอลกอฮอล์ (-OH) จะคล้ายกับส่วนหัวที่มีขั้ว(polar head group)และมีไฮโดรคาร์บอนสายยาวที่คล้ายกับส่วนหางของไขมันส่วนประกอบเยื่อหุ้มเซลล์

สมการที่ 6

$$P = \frac{C_{oct}}{C_{water}}$$

โดยทั่วไปค่า P จะแสดงในรูป log P เป็นค่าที่บ่งบอกถึงผลรวมของลักษณะที่ชอบและไม่ชอบน้ำของหมู่ฟังก์ชันต่างๆที่ประกอบกันเป็นโครงสร้างโมเลกุล โดยเป็นค่าที่ใช้บอกลักษณะการละลายของไขมันต่อค่าการละลายในน้ำ(lipid/water solubility characteristics)ของทั้งโมเลกุล เนื่องจากแต่ละหมู่ฟังก์ชันที่พบในโครงสร้างจะส่งผลต่อลักษณะที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำของโมเลกุล ค่าคงที่ของหมู่แทนที่ที่ชอบไขมัน (hydrophobic substituent constant, π) สามารถนำมาใช้คำนวณค่า

log P ได้ ตามสมการที่ 7เมื่อคำนวณค่า logP จากค่า πผลรวมที่ได้จะเท่ากับ $logP_{calc}$หรือClogP ส่วนค่า logP ที่ได้จากการทดลองคือ$logP_{meas}$หรือ MlogP ในตารางที่7 เป็นค่า πของหมู่ฟังก์ชันต่างๆซึ่งใช้ในการคำนวณค่า log P

สมการที่ 7

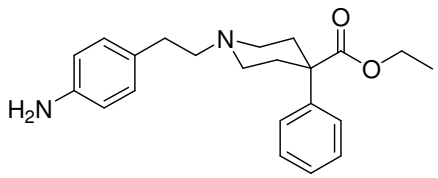
$$LogP = \Sigma\pi\,(Fragments)$$

ตารางที่ 7ค่าคงที่ความชอบน้ำและความชอบไขมัน (π) สำหรับหมู่แทนที่ชนิดต่างๆ[2,3]

หมู่ฟังก์ชัน	ค่า π สำหรับ aliphatic	ค่า π สำหรับ aromatic
H		0.00
Alkane	0.50	0.56 (CH_3); 1.02 (CH_2CH_3)
Alkene		0.82
C_6H_5(phenyl)	2.15	1.96
Br, Cl, F, I	0.60; 0.39; -0.17; 1.00	0.86; 0.71; 0.14; 1.12
NO_2	-0.85	-0.28
NH_2	-1.19	-1.23
NHR	-0.67	0.47
NR_2	-0.30	0.18
-NHC=OR	-0.97	
SC_6H_5	2.32	
OH	-1.12	-0.67
OCH_3		-0.02
-OC=OR (ester)	-0.27	-0.64
CHO (aldehyde)		-0.65

$C{=}OCH_3$ (ketone)	-0.55
COOH	-0.32
SO_2NH_2 (Sulfonamide)	-1.82

จากตัวอย่างของยาอะนิเลอริดีน สามารถคำนวณค่า log P ได้ดังแสดงในรูปที่ 10สารประกอบนี้มี 22 คาร์บอนอะตอม จากโครงสร้างจำเป็นต้องแยกแยะระหว่างคาร์บอนอะตอมที่มาจากส่วนโครงสร้างอะลิฟาติก(aliphatic)หรืออะโรมาติก(aromatic)เนื่องจากโครงสร้างของวงแหวนอะโรมาติกมีการเคลื่อนที่ของπ-electron ของพันธะคู่ภายในวงแหวน (electron delocalization)ทำให้อะโรมาติกมีลักษณะที่มีขั้วมากกว่าอะลิฟาติกคาร์บอน สารประกอบนี้มี เอริลเอมีนปฐมภูมิ (primary arylamine)1 หมู่ อัลคิลเอมีนตติยภูมิ(tertiary alkylamine)1 หมู่ วงแหวนอะโรมาติก 2หมู่และเอสเทอร์ 1หมู่ส่วนอะลิฟาติกคาร์บอน(aliphatic carbon)ที่เหลืออีก 9 คาร์บอน ให้นำมารวมกันในการคำนวณ ค่า logP ของอะนิเลอริดีนที่คำนวณได้เท่ากับ +7.0



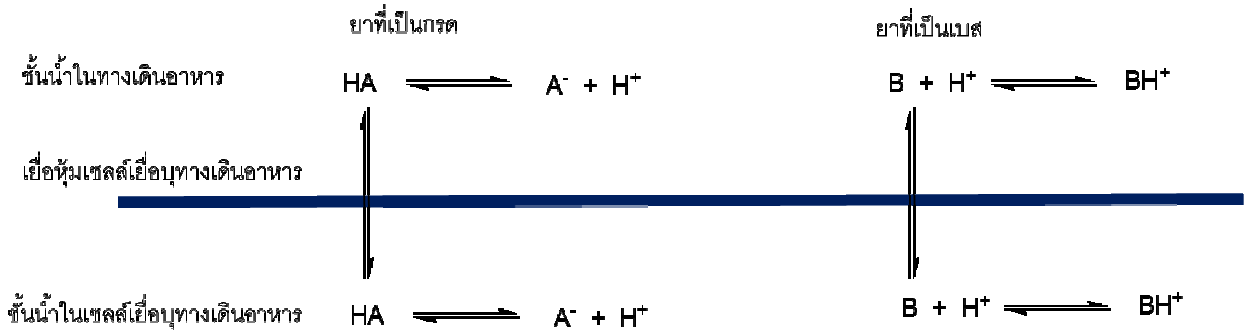
หมู่แทนที่	π
1 primary arylamine	-1.23
1 tertiary alkylamine	-0.30
9 aliphatic carbons	+4.5
2 phenyl rings	+4.30
1 ester	-0.27
logP	+7.0

รูปที่10 การคำนวณค่า logP สำหรับยาอะนิเลอริดีน[2]

ค่าการละลายน้ำที่กำหนดโดย USP ระบุว่า ค่าการละลายน้ำมากกว่า 3.3% เทียบเท่ากับ logP +0.5 ซึ่งพิจารณาว่าละลายน้ำได้ ส่วนค่า logP ที่มากกว่า +0.5 จะพิจารณาว่าไม่ละลายน้ำ จากผลค่าการคำนวณ anileridine สามารถคาดเดาได้ว่าไม่ละลายน้ำ การคำนวนแบบนี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับ empirical approach

2.6คุณสมบัติการละลายน้ำและไขมันที่มีผลต่อการดูดซึมของยา[1-5,7]

ยาส่วนใหญ่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเดินอาหารโดยกระบวนการแพร่ผ่านแบบ passive diffusionจากบริเวณที่มีความเข้มข้นของยามากไปน้อย โดยโมเลกุลของยาที่เป็นกรดหรือเบสในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน (unionized form, HA หรือ B) จะแพร่ผ่านเยื่อหุ้มไขมันได้ดี ในรูปที่ 11 แสดงการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร (mucosal cell membrane) ซึ่งยาจะอยู่ในรูปสมดุลเคมีระหว่างรูปที่แตกตัวเป็นไอออน (A^-หรือ BH^+) และรูปที่ไม่ใช่ไอออน (HA หรือ B) โดยรูปที่เป็นไอออนจะละลายในตัวทำละลายน้ำในทางเดินอาหาร ส่วนรูปที่ไม่ใช่ไอออนจะสามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปยังภายในเซลล์เยื่อบุได้ จากนั้นยาที่อยู่ในเซลล์เยื่อบุก็จะเกิดการแตกตัวเป็นไอออนอีกครั้งและเกิดสมดุลเคมี เพื่อที่ยาจะสามารถละลายในชั้นน้ำภายในเซลล์ จากนั้นยาในรูปสารละลายก็จะแพร่ไปยังอีกด้านหนึ่งของเยื่อหุ้มเซลล์ที่ติดกับผนังหลอดเลือดดำและถูกแพร่ผ่านไปยังกระแสเลือดโดยใช้หลักการที่อธิบายข้างต้นนี้ เพราะฉะนั้นยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีจะต้องมีการละลายในไขมันได้สูงเพื่อแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์และส่วนหนึ่งต้องสามารถละลายในน้ำได้เพื่อทำให้เกิดการแพร่ผ่านตัวกลางสารละลายไปยังส่วนต่างๆของร่างกายและบริเวณเป้าหมายในการออกฤทธิ์



รูปที่ 11แสดงการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารของยาที่เป็นกรด (HA) และเบส (B)[1]

ค่า logP ที่มากขึ้นจะมีผลทำให้ยาละลายในไขมันได้ดีขึ้น จะทำให้ยาถูกดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามยาในรูปไม่แตกตัวจำเป็นต้องละลายน้ำด้วยบางส่วนเนื่องจากโมเลกุลของยาในรูปสารละลายจะถูกพาไปยังบริเวณที่มีการดูดซึม ถ้ายาละลายในไขมันได้ดีแต่ไม่สามารถละลายน้ำได้เลยก็ไม่สามารถถูกพาไปยังบริเวณที่มีการดูดซึมได้ทำให้ไม่มีการดูดซึมเกิดขึ้น

ปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมจะถูกกำหนดโดยตัวแปรต่างๆ เช่น ค่าคงที่ในการแตกตัว (K_aหรือ pK_a) ค่าการละลายในไขมัน (logP) และค่าพีเอชของสารละลายบริเวณที่มีการดูดซึม ความสัมพันธ์ของตัวแปรเหล่านี้เรียกว่าทฤษฎีแบ่งแยกการละลายโดยค่าพีเอชpH-partition theory โดยมีหลักการดังต่อไปนี้

1. ทางเดินอาหารและเยื่อหุ้มชีวภาพต่างๆจะประพฤติตัวเหมือนเยื่อกั้นไขมัน
2. ยาที่เป็นกรดหรือเบสจะถูกดูดซึมได้ดีในรูปที่ไม่ใช่ไอออน (un-ionized form)
3. ยาส่วนใหญ่ถูกดูดซึมโดยกระบวนการแพร่แบบ passive diffusion
4. อัตราการดูดซึมยาและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจะสัมพันธ์กับค่าสัมประสิทธิ์การละลายในชั้นไขมันต่อชั้นน้ำ (P หรือ logP) ของยา ซึ่งยาที่ละลายในไขมันได้ดีกว่า (มีค่า logP มากกว่า) จะถูกดูดซึมได้ดีกว่า
5. ยาที่เป็นกรดอ่อนหรือเป็นกลางจะถูกดูดซึมได้ที่กระเพาะอาหาร (pH~1-3) เนื่องจากยาอยู่ในรูปที่ไม่ใช่ไอออน ส่วนยาที่เป็นเบสจะไม่ถูกดูดซึมที่กระเพาะอาหารเนื่องจากอยู่ในรูปไอออนประจุบวก

รูปแบบการบริหารยาส่วนใหญ่ที่ไม่ใช่การให้ยาทางหลอดเลือดดำ (IV) เช่น ยารับประทาน ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยาอมใต้ลิ้น ยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ยาเหน็บ และยาหยอดจมูก เป็นต้น จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาเนื่องจากยาจะต้องผ่านขั้นตอนของการละลาย (dissolution) ก่อนการดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย โดยส่วนใหญ่แล้วการละลายจะเป็นขั้นตอนควบคุม (rate limiting step) ของการดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มในร่างกาย ดังนั้นปัจจัยที่มีผลกระทบต่ออัตราการละลายของยาจะมีผลกระทบต่ออัตราการดูดซึม ทำให้ส่งผลต่อปริมาณของยาที่ถูกดูดซึมและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา

นอกจากนี้การทำนายการดูดซึมยาในทางเดินอาหารสามารถใช้กฎเลขห้า (Rule of Five)โดยระบุว่ายาที่มี 2 ข้อจากคุณสมบัติต่อไปนี้จะมีการดูดซึมในทางเดินอาหารได้ไม่ดี ซึ่งได้แก่

- มีมวลโมเลกุลมากกว่า 500
- มีจำนวนหมู่ฟังก์ชันที่เป็น H-bond donor มากกว่า 5 หมู่
- มีจำนวนหมู่ฟังก์ชันที่เป็น H-bond acceptor มากกว่า 10 หมู่
- มีค่า ClogP มากกว่า 5(ยาไม่ละลายในน้ำเลยหรือละลายได้น้อยมาก)

ตัวอย่างของการนำคุณสมบัติทางเคมีกายภาพไปใช้อธิบายการออกฤทธิ์ของยาเช่น

การนำไปใช้ในการอธิบายการดูดซึมของยา ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดที่มีค่า pK_a อยู่ในช่วง 3 – 7เช่น แอสไพริน (aspirin) วาร์ฟาริน (warfarin) ทอลบูทาไมด์ (tolbutamide) การดูดซึมจะขึ้นกับพีเอชของทางเดินอาหาร ในช่วงกระเพาะอาหารที่มีพีเอช 1.0 – 3.5 ยาจะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวจะทำให้ยาถูกดูดซึมได้ดีที่บริเวณกระเพาะอาหาร ส่วนที่บริเวณลำไสเล็กพีเอช 6.5 - 7.0 ยาจะอยู่ในรูปที่เป็นประจุลบและถูกดูดซึมได้ไม่ดีแต่อย่างไรก็ตามที่เยื่อบุผิวบริเวณลำไส้เล็กมีลักษณะเป็นไมโครวิลไล (microvilli) มีพื้นที่ผิวที่การดูดซึมในปริมาณมาก ทำให้ยาที่เป็นกรดบางตัวถูกดูดซึมได้บ้าง ยาที่เป็นกรดอ่อนมากๆ มีค่า pK_a มากกว่า 8 เช่น ฟีไนโทอิน (phenytoin) จะทำให้ยาอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวทั้งที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กทำให้ยาถูกดูดซึมได้ดีทั้งกระเพาะอาหารและลำไส้ ส่วนยาที่เป็นกรดที่มีค่า pK_a น้อยกว่า 2.0 จะเป็นกรดแก่ทำให้แตกตัวเป็นไอออนประจุลบได้ดีทั้งที่กระเพาะและลำไส้ทำให้ยาไม่ถูกดูดซึมหรือถูกดูดซึมได้น้อยมากที่กระเพาะและลำไส้ส่วนยาที่มีคุณสมบัติเป็นเบส

อ่อนส่วนใหญ่ดูดซึมได้ไม่ดีเกือบทั้งหมดที่กระเพาะอาหารเนื่องจากยาอยู่ในรูปไอออนประจุบวก แต่จะถูกดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็ก เช่นโคเดอีน (Codeine, $pK_a \sim 8.0$) ยาที่เป็นเบสและมีค่า pK_aประมาณ 5-11 จะมีการดูดซึมที่ขึ้นกับพีเอชของทางเดินอาหาร ยาที่เป็นเบสอ่อนมากๆ pK_aน้อยกว่า 4 เช่น แดปโซน(Dapsone) ไดอะซีแพม (Diazepam) และ คลอไดอะซีแพม (Chlordiazepam)จะถูกดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็กและบางส่วนที่กระเพาะอาหาร ส่วนยาที่เป็นเบสแก่ที่มีค่า pK_aมากกว่า 11 เช่น กวาเนธิดีน (Guanethidine) จะอยู่ในรูปไอออนตลอดทางเดินอาหารทำให้ถูกดูดซึมได้ไม่ดี[2]

การนำคุณสมบัติทางเคมีกายภาพไปใช้ในการอธิบายผลข้างเคียงในการออกฤทธิ์ของยาเช่น ยาต้านฮีสตามีนรุ่นหนึ่ง เช่น ไฮดรอกซีซีน(hydroxyzine)ที่ทำให้ง่วงเนื่องจากโครงสร้างที่มีขั้วน้อยทำให้ดูดซึมผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้ดี จึงมีผลข้างเคียงทำให้ง่วงมาก ส่วนยาต้านฮิสตามินรุ่นสองเช่น เซติริซีน(cetirizine)จะมีการดัดแปลงโครงสร้างจากไฮดรอกซีซีนโดยการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันจาก –OH เป็น –COOH ให้มียาขั้วเพิ่มขึ้นทำให้ยาเซติริซีนดูดซึมเข้าสู่สมองได้ลดลงและทำให้ง่วงได้น้อยกว่า[1,2]

การเกิดอันตรกิริยาของยา(drug interaction)เช่นยาในกลุ่มลดไขมันกลุ่มที่จับกับกรดน้ำดี(bile acid seqestering agent) เช่น โคเลสไทรามีน (cholestyramine)จะมีโครงสร้างที่เป็นพอลิเมอร์ของเบสที่มีประจุบวกในการดักจับกรดน้ำดี (bile acid)ที่มีประจุลบในลำไส้ทำให้ลดการดูดซึมไขมันในบริเวณลำไส้ การให้ยาชนิดนี้พร้อมกับยาที่มีประจุลบตัวอื่น เช่น อะโทรวาสตาติน(atrovastatin)จะทำให้เกิดการจับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนและทำให้ลดการดูดซึมของยาอะโทรวาสตาตินได้[1,2]

2.7 **สเตอริโอเคมีและการออกฤทธิ์ของยา** (Stereochemistry and drug action)[1-3,6,8]

สเตอริโอไอโซเมอร์ (Stereoisomer)คือโครงสร้างเคมีที่ประกอบด้วยอะตอมชนิดเดียวกันและจำนวนเท่ากัน ที่มีการจัดเรียงพันธะเหมือนกัน แต่มีการจัดเรียงอะตอมในโครงสร้างสามมิติที่ต่างกัน สเตอริโอไอโซเมอร์แบ่งเป็น2 ชนิด คือ อิแนนซิโอเมอร์ (enantiomer)และไดแอสเตอริโอเมอร์(diastereomer)

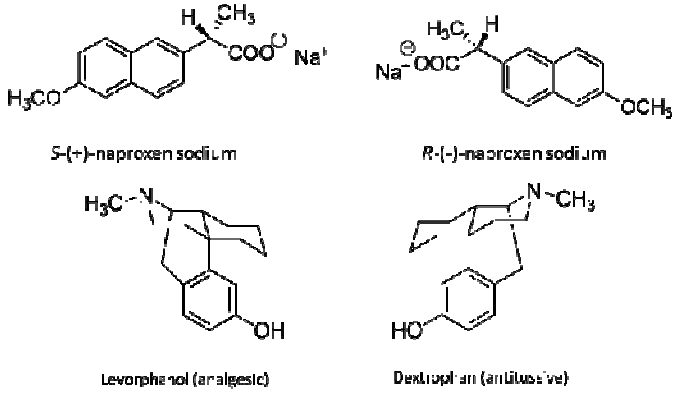
อิแนนซิโอเมอร์ (enantiomer)คือคู่ของสเตอริโอไอโซเมอร์ที่มีการจัดเรียงอะตอมสามมิติที่แตกต่างกัน ไม่ซ้อนทับกันและเป็นรูปในกระจกเงาซึ่งกันและกัน ดูรูปที่ 12โดยทั่วไปสารที่เป็นคู่อิแนนซิโอเมอร์กันจะมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพเหมือนกันในสภาวะแวดล้อมทั่วไป แต่ในสภาวะแวดล้อมที่ไม่สมมาตรหรือไครัล (asymmetric or chiral environment)เช่นในร่างกายของสิ่งมีชีวิต สารที่เป็นคู่อิแนนทิโอเมอร์จะแสดงคุณสมบัติได้แตกต่างกัน

ไดแอสเตอริโอเมอร์ (diastereomer)คือสเตอริโอไอโซเมอร์ที่มีการจัดเรียงอะตอมในสามมิติที่แตกต่างกัน ไม่ซ้อนทับกัน และไม่ได้เป็นรูปในกระจกเงาซึ่งกันและกัน นอกจากนี้ยังรวมไปถึงไอโซเมอร์เรขาคณิต(geometrical isomerหรือ *cis-/trans*-isomer หรือ *Z-/E*-isomer) ดูรูปที่ 12ซึ่งโดยทั่วไปสารที่เป็นไดแอสเตอริโอเมอร์กันจะแสดงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างกัน เช่น จุดหลอมเหลว (melting point) จุดเดือด(boiling point) ค่าการละลาย (solubility)และ คุณสมบัติในการถูกแยกโดยโครมาโทกราฟี (chromatographic behavior)

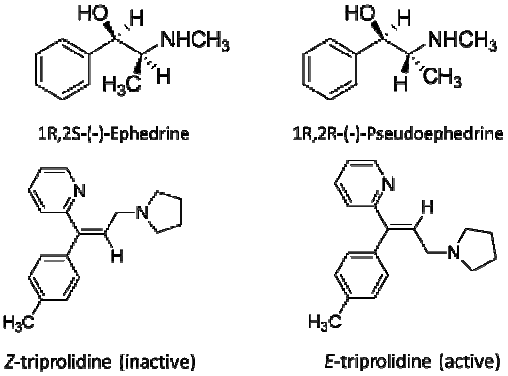
ความแตกต่างทางคุณสมบัติทางเคมีกายภาพทำให้สามารถแยกไดแอสเตอริโอเมอร์จากสารผสมได้โดยวิธีคอลัมน์โครมาโตกราฟี(column chromatography)หรือการตกผลึก(crystallization) ส่วนสารที่เป็นคู่อิแนนชิโอเมอร์ (enantiomer)ไม่สามารถแยกจากกันได้โดยใช้เทคนิคเหล่านี้ถ้าไม่ใช้สภาวะที่เป็นไครัล(chiral environment)หรือเปลี่ยนโครงสร้างอิแนนชิโอเมอร์ให้เป็นไดแอสเตอริโอเมอร์ก่อน ตัวอย่างเช่น การทำให้อยู่ในรูปแบบเกลือกับอิแนนชิโอเมอร์ตัวอื่น

ตัวอย่างของยาที่เป็นอิแนนชิโอเมอร์ (enantiomer)และไดแอสเตอริโอเมอร์(diastereoisomer)แสดงในรูปที่12

อีแนนชิโอเมอร์ (enantiomer)



ไดแอสเตอริโอเมอร์ (diastereomer)



รูปที่12 แสดงตัวอย่างโครงสร้างของยาของอิแนนชิโอเมอร์และไดแอสเตอริโอเมอร์[2]

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยานอกจากจะขึ้นกับหมู่ฟังก์ชันที่พบในโครงสร้างแล้ว ยังขึ้นกับการจัดเรียงอะตอมหรือหมู่ฟังก์ชันในโครงสร้างสามมิติของยาซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญเมื่อยาอาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่ไม่สมมาตรหรือไครัลเช่น ร่างกายมนุษย์ชีวโมเลกุลที่เป็นเป้าหมายของยา เช่น โปรตีน ดีเอ็นเอ โพลีแซคคาไรด์ เป็นต้นการเกิดอันตรกิริยาหรือจับกับตัวรับเป้าหมายของยาจะถูกกำหนดโดยการจัดเรียงของอะตอมและหมู่ฟังก์ชันในโครงสร้างสามมิติถ้าหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญในการเกิดอันตรกิริยามีการวางตำแหน่งในโครงสร้างสามมิติที่ไม่เหมาะสม จะไม่ทำให้เกิดอันตรกิริยากับโมเลกุลเป้าหมายมีผลทำให้ไม่เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต้องการ แต่ในทางกลับกันถ้าหมู่ฟังก์ชันดังกล่าวมีการจัดเรียงตำแหน่งในโครงสร้างสามมิติที่เหมาะสม จะทำให้ยาสามารถเกิดอันตรกิริยากับโมเลกุลเป้าหมายและเกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ต้องการได้ความเข้าใจถึงหมู่ฟังก์ชันที่ทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจึงมีความสำคัญต่อการทำนายความแรงของยา (drug potency) และผลข้างเคียงของยา (side effect) ที่เป็นไปได้

ยาที่มีจำหน่ายอยู่ปัจจุบัน1 ใน 2 เป็นไครัลโมเลกุลและ1 ใน 4 เป็นสารผสมไอโซเมอร์(isomeric mixture)สำหรับยาหลายๆตัวจะมีเพียง 1 ไอโซเมอร์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหรือมีฤทธิ์ที่มากกว่าไอโซเมอร์อีกตัวหนึ่ง สารผสมของคู่อิแนนซิโอเมอร์ในอัตรส่วนเท่ากัน(1:1)เรียกว่าสารผสมราซีมิค(racemic mixtureหรือ racemate)เมื่อยาที่เป็นคู่อีแนนซิโอเมอร์(enantiomer)ถูกนำเข้าสู่ระบบที่ไม่สมมาตร (asymmetricหรือ chiral environment)เช่น ร่างกายมนุษย์ยาเหล่านี้จะมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่ต่างกัน ซึ่งมีผลทำให้มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลนศาสตร์(pharmacokinetic and pharmacodynamic behavioer)ที่ต่างกันทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษ(adverse side effect หรือ toxicity)ได้ต่างกันตัวอย่างเช่นถูกดูดซึม(absorption) ได้ต่างกันโดยเฉพาะการดูดซึมผ่านกระบวนการ active transport;การเข้าจับกับโปรตีนในซีรัมต่างกัน; และการเกิดเมตาบอลิสมที่ต่างกัน เช่นมีไอโซเมอร์เดียวที่ถูกเปลี่ยนเป็นเมตาโบไลท์ที่มีพิษหรือการเกิดเมตาบอลิสมของยามีผลต่อเมตาบอลิสมของยาตัวอื่น

เนื่องจากสเตอริโอเคมีมีผลอย่างมากต่อการออกฤทธิ์ของยาทั้งเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ จึงจำเป็นต้องเข้าใจหลักการพื้นฐานของสเตอริโอเคมี

2.7.1 **คำจำกัดความที่ใช้ในสเตอริโอเคมี** (Stereochemical definitions)[2,3,6]

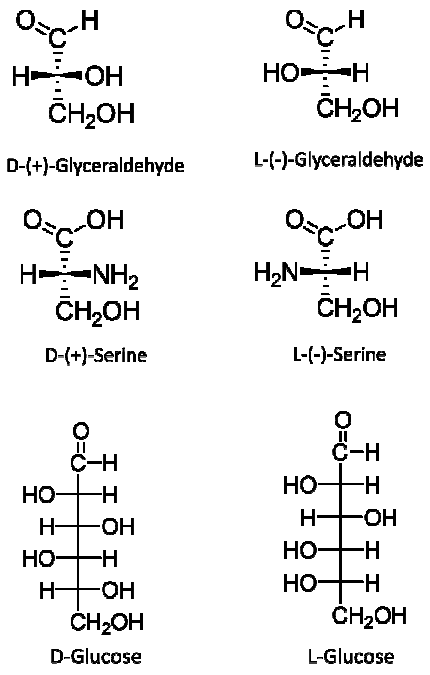
2.7.1.1 **การตั้งชื่อ** *dextro*- **หรือ** *d*- ***หรือ*** **(+)-และ***levo*-**หรือ** *l*- ***หรือ*****(-)-**

อีแนนซิโอเมอร์(enantiomers)และไดแอสเตอริโอเมอร์(diastereomer) จัดเป็นออพติคัลไอโซเมอร์ (optical isomer) ที่สามารถบิดระนาบแสงโพลาไรซ์ (polarized light) ได้ไอโซเมอร์ที่บิดระนาบแสงไปทางด้านขวาหรือทิศตามเข็มนาฬิกาจะกำหนดเป็น dextrorotatory ระบุเป็นเครื่องหมาย (+)-หรือ *d*-นำหน้าชื่อทางเคมี เช่น (+)-amphetamine หรือ*d*-amphetamine หรือdextroamphetamineในทางตรงกันข้าม levorotatory หรือ (-)- หรือ *l*-ใช้กับโมเลกุลที่หมุดระนาบแสงไปทางด้านซ้ายหรือทวนเข็มนาฬิกา สารผสมราซีมิค (racemic mixture)คือ สารผสมของคู่อิแนนซิโอเมอร์ในอัตราส่วน 1:1จะไม่

เกิดการบิดระนาบแสง การตั้งชื่อระบุด้วยเครื่องหมาย (±)- นำหน้าชื่อของสาร การตั้งชื่อแบบนี้อาศัยคุณสมบัติทางกายภาพของโมเลกุลเท่านั้นโดยไม่อธิบายถึงการจัดเรียงโครงสร้างโมเลกุลที่แน่นอน(absolute configuration)หรือ การจัดเรียงอะตอมรอบจุดศูนย์กลางไครัล(chiral center)ในโครงสร้างสามมิติ

2.7.1.2 **การตั้งชื่อ** D- and L-

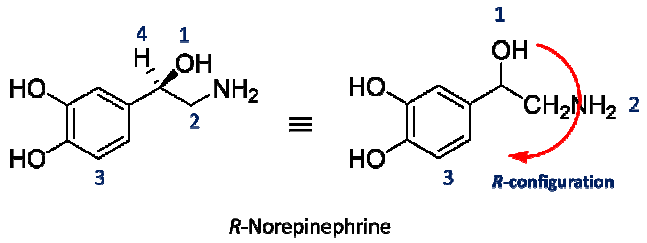
เป็นการกำหนดชื่อครั้งแรกเพื่อดูการจัดเรียงอะตอมโครงสร้างที่แน่นอน (absolute configuration) โดยใช้ตั้งชื่อกลีเซอรัลดีไฮด์ (glyceraldehyde) แต่ในปัจจุบันนิยมใช้ในการตั้งชื่อน้ำตาลและกรดอะมิโน โดยนิยมเขียนสูตรโครงสร้างเป็นแบบก้างปลา (fischer) หรือแบบลิ่ม (wedge) โดยในกรณีของน้ำตาลจะต้องเป็นโครงสร้างแบบเปิดวงแหวนแล้วให้หมู่อัลดีไฮด์(aldehyde, -C=OH) อยู่ในตำแหน่งบนสุด จากนั้นตั้งชื่อโดยดูจากหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group, -OH) บนตำแหน่งคาร์บอนที่เป็นจุดศูนย์กลางสเตอริโอเคมีที่อยู่ห่างจากหมู่อัลดีไฮด์มากที่สุด โดยถ้าหมู่ไฮดรอกซิลของน้ำตาลอยู่ด้านขวาจะกำหนดให้เป็น D- ส่วนด้านซ้ายกำหนดให้เป็น L- ส่วนการเรียกชื่อกรดอะมิโนจะให้หมู่คาร์บอกซิลิก(carboxylic, COOH) อยู่ในตำแหน่งบนสุด จากนั้นตั้งชื่อโดยดูจากการวางตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันอะมิโน (-NH_2) บนอัลฟาคาร์บอน(α-carbon)ถ้าหมู่อะมิโนอยู่ด้านขวาจะกำหนดให้เป็น D-ส่วนด้านซ้ายจะกำหนดให้เป็น L-



รูปที่ 13แสดงการกำหนดชื่อD- กับ L-ของกลีเซอรัลดีไฮด์(glyceraldehyde) กรดอะมิโนเซอรีน (serine)และน้ำตาลกลูโคส (glucose)[2,6]

2.7.1.3 การตั้งชื่อโดยใช้ระบบคาฮ์นอินโกลด์พรีลอก(Cahn Ingold Prelog, CIP)[2,3,6]

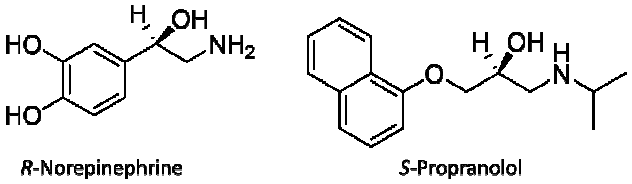
การตั้งชื่อโดยใช้ระบบ CIP สามารถทำโดยพิจารณาอะตอมที่ติดกับจุดศูนย์กลางไครัล(chiral center)หรือไครัลคาร์บอน (chiral carbon) ที่แขนพันธะของคาร์บอนทูกแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชันที่ไม่เหมือนกันเลยหมู่ฟังก์ชันจะถูกจัดลำดับความสำคัญ (priority) ตามลำดับเลขอะตอม(atomic number)จากมากไปหาน้อยตามลำดับ ในกรณีที่กำหนดลำดับความสำคัญไม่ได้โดยตรง เช่น สองอะตอมแรกที่ต่อกับจุดศูนย์กลางไครัลมีค่าเลขอะตอมเท่ากัน ให้พิจารณาอะตอมที่อยู่ถัดไปจากอะตอมแรกเพื่อกำหนดลำดับความสำคัญแทนจนกระทั่งสามารถกำหนดลำดับความสำคัญได้ เมื่อกำหนดลำดับความสำคัญของหมู่ฟังก์ชั้นทั้งหมดได้แล้ว จากนั้นให้ย้ายอะตอมหรือหมู่ฟังก์ชันที่มีลำดับความสำคัญต่ำสุดไปไว้ด้านหลังระนาบกระดาษ และพิจารณา 3 อะตอมที่เหลือจากทางด้านหน้าระนาบกระดาษและเรียงลำดับความสำคัญของอะตอมที่เหลือจากมากไปหาน้อยได้ ถ้าทิศทางกำหนดไปทางด้านขวาหรือตามเข็มนาฬิกา จะกำหนดชื่อเป็น *R*- (*rectus*ภาษาลาติน แปลว่า ขวา หรือ ตามเข็มนาฬิกา) ในกรณีที่ทิศทางไปด้านซ้ายหรือทวนเข็มนาฬิกาจะกำหนดเป็น *S*-(*sinister* แปลว่า ซ้าย หรือ ทวนเข็มนาฬิกา)ตัวอย่างในรูปที่ 14 เป็นการกำหนดชื่อของ *R*-นอร์อีพิเนพฟรีน (*R*-Norepinephrine)



R-Norepinephrine

รูปที่ 14 แสดงการกำหนดชื่อรูปแบบการจัดเรียงอะตอมโครงสร้างที่แน่นอน (absolute configuration) โดยใช้ระบบ CIP[2-3]

ระบบการอ่านชื่อแบบ CIP เป็นที่นิยมในการนำมาใช้ในการพิจารณาการจัดเรียงอะตอมในโครงสร้างที่แน่นอน (absolute configuration)มีหลายกรณีที่โมเลกุลของยามีจัดเรียงโครงสร้างอะตอมที่ต่างกัน แต่มีการจัดเรียงหมู่ฟังก์ชันต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่เหมือนกัน ตัวอย่างเช่นยา*S*-โพรพาโนลอล(*S*-propranololเป็นยาในกุล่ม β-adrenergic antagonist) เป็นรูปที่อิแนนทิโอเมอร์ที่ออกฤทธิ์มีการจัดเรียงโครงสร้างอะตอมที่ต่างจาก*R*-นอร์อีพิเนพฟรีน(*R*-norepinephrine)ซึ่งเป็นสารตัวกระตุ้นตัวรับที่พบในธรรมชาติ(natural ligand)แต่เมื่อพิจารณาถึงรายละเอียดโครงสร้างของยาทั้งสองโมเลกุล พบว่ามีการจัดวางตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันสำคัญ ได้แก่ หมู่ไฮดรอกซิล(hydroxyl group) หมู่เอมีน (amine) และ วงแหวนอะโรมาติก (aromatic rings)ในโครงสร้างสามมิติที่เหมือนกันดูรูปที่ 15



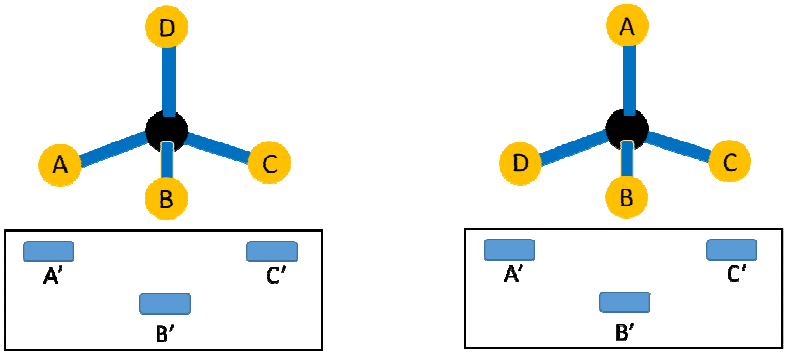
R-Norepinephrine *S*-Propranolol

รูปที่ 15แสดงโครงสร้างของ *R*-นอร์อีพิเนพฟรีน และS-โพรพาโนลอล ที่มีการตั้งชื่อตามระบบ CIP ต่างกัน แต่มีการวางตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญที่เหมือนกัน[2]

2.7.2 **สเตอริโอเคมีและการออกฤทธิ์ชีวภาพ** (Stereochemistry and Biologic Activity)[1,2,6]

2.7.2.1 **สมมติฐานของอีสซัน-สเตดแมน** (Easson-Stedman Hypothesis)[2]

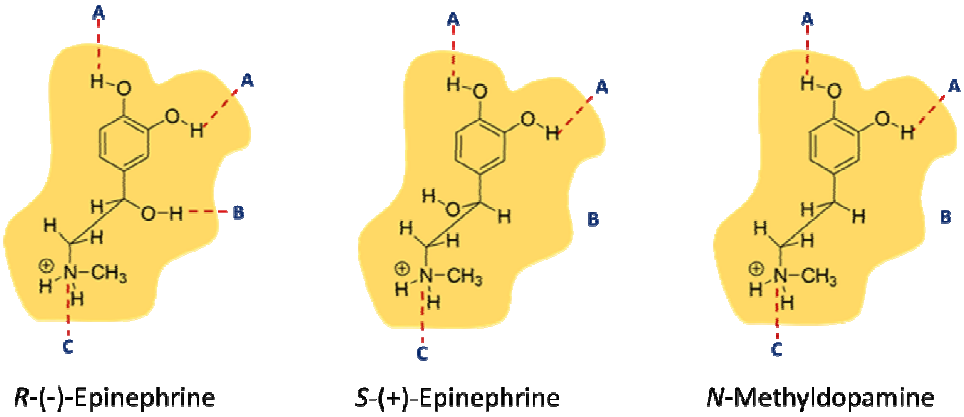
Easson and Stedman (1993) อธิบายการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่แตกต่างกันของคู่อิแนนซิโอเมอร์เป็นผลมาจากการเลือกจับกับตัวรับเป้าหมายของอิแนนซิโอเมอร์ตัวใดตัวหนึ่งเกิดขึ้นได้ดีกว่าอีกตัวหนึ่งซึ่งได้สมมติฐานว่าการเกิดอันตรกิริยาแบบนี้ต้องมีตำแหน่งจับกับตัวรับยาอย่างน้อย 3 จุด ดังแสดงในรูปที่16สารที่เป็นคู่อิแนนซิโอเมอร์เข้าจับกับตัวรับได้แตกต่างกัน ตัวอักษร A B C แสดงหมู่ฟังก์ชันที่เข้าจับกับตำแหน่งที่เข้าคู่กันบนผิวของตัวรับเป้าหมายซึ่งแสดงโดยอักษร A‘ B‘ C’ โดยอิแนนซิโอเมอร์ 1 สามารถวางตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันในลักษณะที่ถูกต้องในการเข้าจับกับตัวรับ ส่วนอิแนนซิโอเมอร์2 ไม่สามารถเข้าจับกับผิวของตัวรับตามทฤษฎีทำให้มีฤทธิ์ลดลง



อิแนนซิโอเมอร์ 1 อิแนนซิโอเมอร์ 2

รูปที่ 16แสดงการเข้าจับของคู่อิแนนซิโอเมอร์กับตัวรับชนิดเดียวกัน อิแนนซิโอเมอร์ 1 มีการวางหมู่ฟังกชัน A B C เข้าคู่กับตำแหน่งที่เข้าคู่กัน A‘ B‘ C’ บนผิวของตัวรับ ซึ่งออกฤทธิ์ได้ดีกว่าอิแนนซิโอเมอร์ 2ที่มีการวางหมู่ฟังก์ชันเฉพาะ B C เข้าคู่กับ B‘ C‘ [2,6]

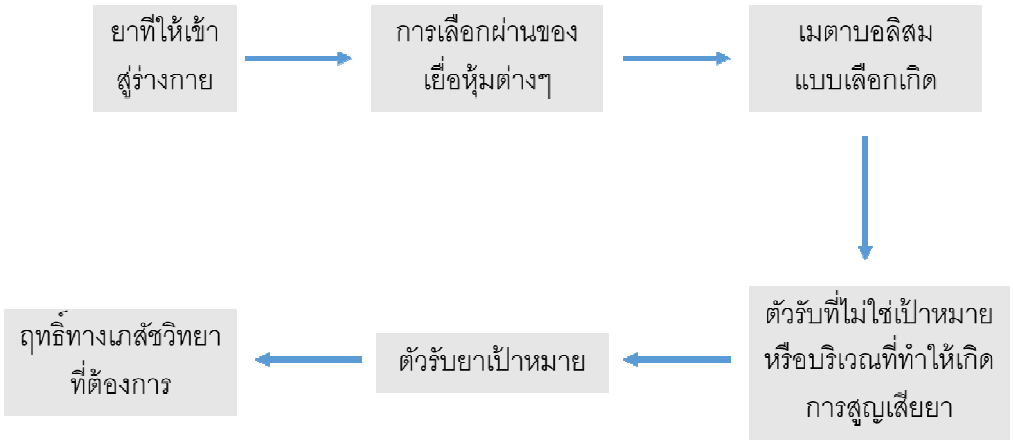
ตัวอย่างเช่น การออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว(vasopressor activity)ของสาร *R*-(-)-อีพิเนพฟรีน(*R*-(-)-epinephrine)และ *S*-(+)-อีพิเนพฟรีน(*S*-(+)-epinephrine)และสารประกอบที่ไม่ใช่ไครัล*N*-เมธิลโดพามีน (*N*-methyldopamine)ดังแสดงในรูปที่ 17



รูปที่ 17การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง *R*-(-)-อีพิเนพฟรีน*S*-(+)-อีพิเนพฟรีน และ *N*-เมธิลโดพา กับตัวรับยาชนิดเดียวกัน [1,2]

R-(-)-อีพิเนพฟรีนมีหมู่ฟังก์ชันที่เกิดอันตรกิริยากับตำแหน่งที่เข้าคู่กันบนผิวของตัวรับยาได้ 3 จุดได้แก่ หมู่ฟีนอล (phenol) จับกับตำแหน่ง A หมู่เบต้าไฮดรอกซิล (β-hydroxyl) จับกับตำแหน่ง Bและหมู่เอมีนทุติยภูมิ (secondary ammonium) จับกับตำแหน่ง C จึงทำให้เกิดการกระตุ้นตัวรับได้ดีที่สุด *S*-(+)-อีพิเนพฟรีนสามารถเกิดอันตรกิริยาได้เพียงแค่สองจุดคือบริเวณตำแหน่ง A และ Cส่วนหมู่เบต้าไฮดรอกซิลวางอยู่ในตำแหน่งไม่ถูกต้องทำให้ไม่จับกับตำแหน่ง Bดังนั้นจึงเกิดอันตรกิริยากับตัวรับได้ไม่ดีส่วน*N*-เมธิลโดพาสามารถเข้าจับกับตัวรับได้เหมือนกับ*S*-(+)-อีพิเนพฟรีนดังนั้นยาทั้งสองตัวนี้จึงออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้เหมือนกับและออกฤทธิ์ได้น้อยกว่า*R*-(-)-อีพิเนพฟรีน

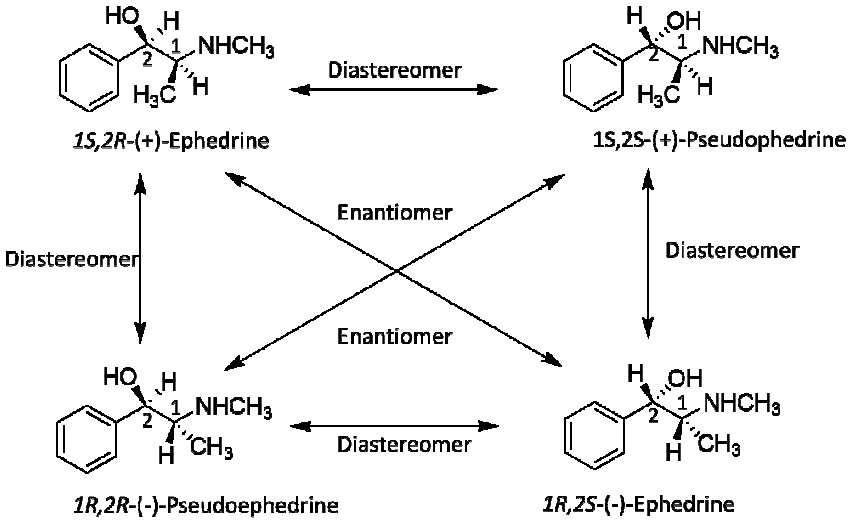
นอกจากความแตกต่างในการเกิดอันตรกิริยากับตัวรับยาแล้วคู่อิแนนชิโอเมอร์ยังเดินทางไปถึงตัวรับเป้าหมายได้แตกต่างกันจึงมีผลทำให้ฤทธิ์ทางชีวภาพต่างกันเนื่องจากร่างกายมนุษย์เป็นระบบที่ไม่สมมาตรโดยอิแนนชิโอเมอร์แต่ละตัวเลือกเกิดอันตรกิริยากับชีวโมเลกุลในร่างกายระหว่างเดินทางไปยังตัวรับเป้าหมายได้แตกต่างกัน เช่น การดูดซึมโดยอาศัยโปรตีนตัวพา การเกิดเมตาบอลิสมการจับกับตัวรับที่ไม่ใช่เป้าหมาย การสูญเสียยาในรูปอิสระระหว่างการเดินทางเช่น การสะสมบริเวณเนื่อเยื่อไขมันและ/หรือการขับออกจากร่างกายเป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 18ถึงแม้ว่าอิแนนชิโอเมอร์แต่ละตัวไม่สามารถผ่านกระบวนการดังกล่าวได้ทุกจุดแต่การเลือกจับของอิแนนชิโอเมอร์(enantioselectivity)ที่จุดใดๆก็ตามมีผลมากพอทำให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างจากอิแนนชิโอเมอร์ตัวอื่น ในทางกลับกับกระบวนการเหล่านี้สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการในแต่ละอิแนนชิโอเมอร์ได้ต่างกัน



รูปที่ 18 แสดงกระบวนต่างๆ ที่สเตอริโอไอโซเมอร์เลือกผ่านก่อนแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ[2]

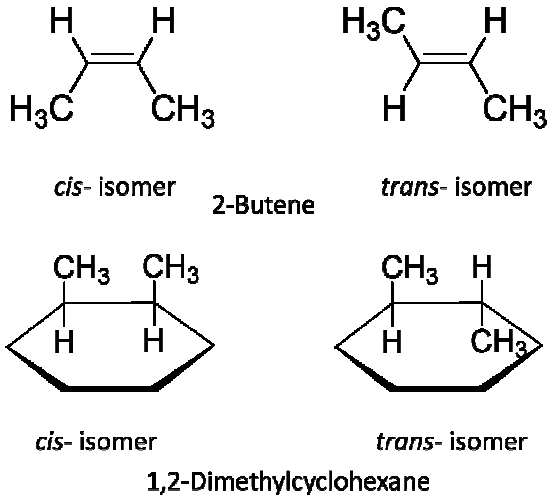
ไดแอสเตอริโอเมอร์ (Diastereomers)[1-3,6,8]

ไดแอสเตอริโอเมอร์คือโมเลกุลของไอโซเมอร์ที่ไม่สามารถซ้อนทับกันได้สนิท ไม่ได้เป็นกระจกเงาซึ่งกันและกัน ไอโซเมอร์ชนิดนี้เกิดจากการที่มีจุดศูนย์กลางไครัลมากกว่า 1 จุด หรือการมีพันธะคู่หรือมีโครงสร้างที่เป็นวงแหวนในโมเลกุลโมเลกุลของไอโซเมอร์ชนิดนี้จะมีคุณสมบัติทางเคมีกายภาพที่แตกต่างกัน เป็นผลทำให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่แตกต่างกันตัวอย่างเช่น เอฟีดรีน(ephedrine)และซูโดเอฟีดรีน(pseudoephedrine)(รูปที่19)ในโมเลกุลมีจุดศูนย์กลางไครัล 2 จุดตรงคาร์บอนตำแหน่ง 1 และ 2ทำให้มีสเตอริโอไอโซเมอร์ได้ถึง 4ตัว (มาจากสูตร 2^nโดยที่ n เท่ากับจำนวนจุดศูนย์กลางไครัล)มีคู่อิแนนชิโอเมอร์จำนวน2 คู่ โดยคู่อิแนนชิโอเมอร์จะมีการจัดเรียงโครงสร้างของตำแหน่งจุดศูนย์กลางไครัลทั้งสองตำแหน่งกลับกันระหว่าง *S*- และ *R*-ส่วนคู่ที่เป็นไดแอสเตอริโอเมอร์จะมีจุดศูนย์กลางไครัลกลับกันเพียงแค่ตำแหน่งเดียว



รูปที่19แสดงความสัมพันธ์ของโครงสร้างที่เป็นอิแนนชิโอเมอร์ (enantiomer) และไดแอสเตอริโอเมอร์ (diastereomer) ระหว่างเอฟีดรีน (ephedrine)และซูโดเอฟีดรีน(pseudoephedrine)[2]

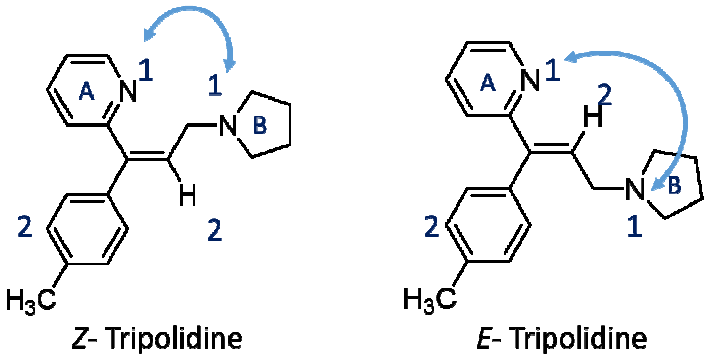
โครงสร้างที่มีพันธะคู่หรือวงแหวนไม่สามารถการบิดหมุนได้อิสระ การจัดเรียงหมู่ฟังก์ชันบนพันธะคู่หรือวงแหวนทำให้เกิดสเตอริโอไอโซเมอร์เรียกว่าไอโซเมอร์เรขาคณิต (geometrical isomer) ถ้าหมู่แทนที่เหมือนกันถูกจัดเรียงอยู่ด้านเดียวของพันธะคู่จะกำหนดให้เป็นไอโซเมอร์ชนิด*cis*-และด้านตรงข้ามกันกำหนดเป็นชนิด *trans*-ยกตัวอย่าง 2-บิวทีน (2-butene)และ 1,2-ไดเมธิลไซโคลเฮกเซนต(1,2-dimethylcyclohexane)(รูปที่20)หมู่ฟังก์ชันเมธิล (methyl group)ถูกจัดเรียงในด้านเดียวกันของพันธะคู่หรือวงแหวนกำหนดให้เป็น *cis*-แต่เมื่ออยู่ด้านตรงข้ามกันกำหนดให้เป็น *trans*-



รูปที่ 20 แสดงไอโซเมอร์เรขาคณิต (geometric isomer) ของ 2-บิวทีน(2-butene)และ 1,2-ไดเมธิลไซโคลเฮกเซน (1,2-dimethylcyclohexane)[2,6]

สำหรับโมเลกุลที่มีความซับซ้อนมากจะกำหนดการจัดเรียงโครงสร้างแบบ *cis*-และ *trans*-ได้ยากกว่า 2-บิวทีนการจัดเรียงอะตอมในโครงสร้างที่แน่นอน (absolute configuration)สำหรับโมเลกุลที่ซับซ้อนสามารถกำหนดได้โดยใช้กฎของCIP กับหมู่แทนที่ที่ติดพันธะคู่ โดยการกำหนดลำดับความสำคัญให้เป็น1 หรือ 2 โดยเรียงลำดับจากเลขอะตอมมากไปน้อย เมื่อหมู่แทนที่ลำดับที่1 อยู่ในด้านเดียวกันของพันธะคู่ ไอโซเมอร์จะถูกกำหนดให้เป็นไอโซเมอร์*Z*- (มาจากภาษาเยอรมัน zusammen หมายถึง together)แต่เมื่ออยู่ด้านตรงข้ามกันจะกำหนดให้เป็นไอโซเมอร์*E*-(มาจากภาษาเยอรมัน entgegen หมายถึง

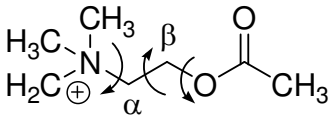
opposite)ยกตัวอย่างยาไตรโพลิดีน(tripolidine)(รูปที่ 21) เป็นยากลุ่ม Histamine H_1-receptor antagonistโดยไอโซเมอร์ *E*-ของไตรโพลิดีนจะออกฤทธิ์ได้มากกว่าทั้ง*in vitro*และ *in vivo*แสดงให้เห็นว่าระยะห่างระหว่างวงแหวนไพริดีน(pyridine, A) และไพร์โรลิดีน(pyrrolidine, B)มีความสำคัญสำหรับการจับกับตัวรับยา



รูปที่ 21การกำหนดชื่อการจัดเรียงอะตอมในโครงสร้างของไตรโพลิดีนแบบ *Z*- และ *E*-โดยระบบCIP[1]

2.8 การเกิดคอนฟอร์เมชันนอลไอโซเมอร์ (Conformational Isomerism)[1,2,6]

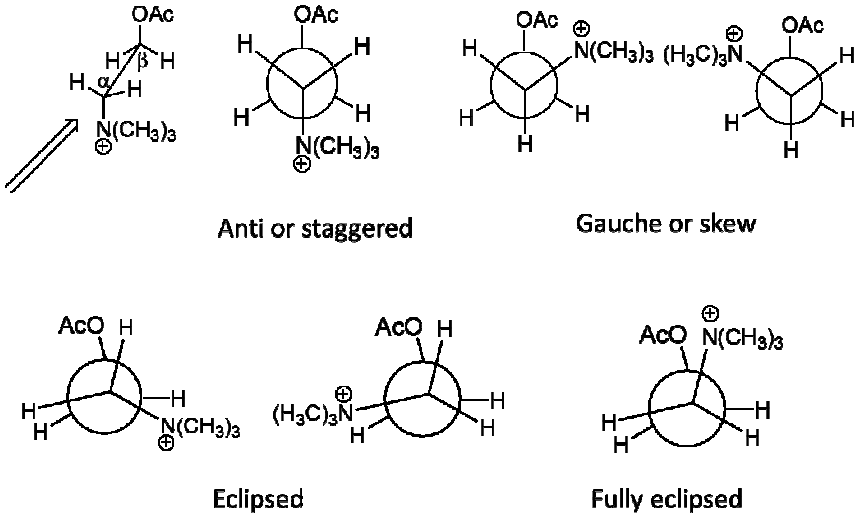
คอนฟอร์เมชันนอลไอโซเมอร์ (conformatinal siomer)เกิดขึ้นโดยผ่านการหมุนของพันธะเดี่ยวตั้งแต่ 1พันธะขึ้นไป การหมุนพันธะแบบนี้เป็นผลทำให้เกิดการจัดเรียงอะตอมในโครงสร้างสามมิติที่ไม่เท่ากันรูปที่22 แสดงการเกิดคอนฟอร์เมชันนอลไอโซเมอร์ของสารสื่อประสาทอะเซติลโคลีน (acetylcholine) โดยพันธะเดี่ยวภายในโมเลกุลของอะเซติลโคลีนสามารถเกิดการหมุนพันธะได้ที่อุณหภูมิห้องทำให้รูปร่างโมเลกุลของอะเซติลโคลีนเกิดการเปลี่ยนแปลงไปมาได้หลายรูปแบบโดยการหมุนรอบพันธะ C_α-C_βจะทำให้เกิดการจัดเรียงโครงสร้างสามมิติได้หลายรูปแบบมากที่สุด เมื่อเทียบกับการหมุนพันธะรอบพันธะอื่น



รูปที่ 22 การหมุนของพันธะเดี่ยวในโครงสร้างของอะแซติลโคลีน (acetylcholine)[2]

เมื่อมองดูตามแกนพันธะ C_α-C_βและอะเซติลโคลีนสามารถแสดงในรูปโครงสร้างแบบsawhorse หรือ Newman projections ดังแสดงในรูปที่ 23เมื่อหมู่ฟังก์ชันอะเซท็อกซิล(acetoxyl, $CH_3(C=O)O$- หรือ AcO-)และไตรเมธิลแอมโมเนียม (trimethylammonium, $(CH_3)_3N^+$-) แยกจากกัน 180°เรียกว่าคอนฟอร์เมชันแบบนี้ว่าanti หรือ staggered conformation โครงสร้างในรูปแบบนี้จะมีระยะห่างของหมู่ฟังก์ชันทั้งสองแยกจากกันมากที่สุดและมีพลังงานเสถียรหรือต่ำสุดการหมุนปลาย

ด้านหนึ่งของ C_α-C_β bond ไป 120 หรือ 240°เป็นผลทำให้ได้คอนฟอร์เมชันแบบ gauche หรือ skew conformations ซึ่งมีเสถียรน้อยกว่าหรือมีพลังงานมากกว่ารูปแบบanti- ส่วนการหมุนพันธะไป 60, 180, 300°จะทำให้เกิดคอนฟอร์เมชันที่เสถียรน้อยสุดหรือมีพลังงานมากสุด ซึ่งอะตอมหรือหมู่ฟังก์ชันตรงปลาย C_αและ C_βเกิดการซ้อนทับเรียกว่า eclipsed conformations



รูปที่ 23คอนฟอร์เมชันนอลไอโซเมอร์ (conformational isomers) ของอะเซติลโคลีน(acetylcholine)จากการหมุนพันธะ C_α-C_β[2]

การเกิดคอนฟอร์เมชันนอลไอโซเมอร์ทำให้ยามีการจัดเรียงโครงสร้างสามมิติได้หลายรูปแบบ แต่จะมีเพียงคอนฟอร์เมชันเดียวที่จับกับตัวรับเป้าหมายได้ดีที่สุด เรียกว่าคอนฟอร์เมชันที่ออกฤทธิ์(active conformation)ซึ่งไม่จำเป็นต้องเป็นคอนฟอร์เมชันที่มีพลังงานต่ำสุดแต่มักเป็นคอนฟอร์เมชันที่มีพลังงานต่ำและวางตำแหน่งหมู่ฟังก์ชันอยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสมบนผิวตัวรับทำให้จับกับตัวรับได้แน่น ส่วนคอนฟอร์เมชันที่มีพลังงานสูงมักจะไม่เสถียรทำให้คงรูปอยู่ได้ไม่นานจึงมีโอกาสที่เป็นคอนฟอร์เมชันที่ออกฤทธิ์ได้ยากกว่า

สรุปแนวคิดรวบยอด

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพเป็นคุณสมบัติที่ขึ้นกับโครงสร้างเคมีของยา ได้แก่ คุณสมบัติกรดเบส การแตกตัวเป็นไอออน การละลายน้ำและไขมัน สเตอริโอเคมี ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาในขั้นตอนต่างๆ ตั้งแต่รูปแบบของการบริหารยาเข้าสู่ร่างกาย เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลนศาสตร์ การเข้าใจหลักการพื้นฐานของคุณสมบัติทางเคมีทางกายภาพของยามีประโยชน์ในการนำมาใช้อธิบายปัจจัยต่างๆที่ส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Beale, J. M., Block, J., & Hill, R. (2010). *Organic medicinal and pharmaceutical chemistry*. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

2. Lemke, T. L., & Williams, D. A. (2013). *Foye's principles of medicinal chemistry*.7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

3. Lemke, T. L. (2003). *Review of organic functional groups: introduction to medicinal organic chemistry*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

4. Manallack, D. T., Prankerd, R. J., Yuriev, E., Oprea, T. I., & Chalmers, D. K. (2013). The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chemical Society Reviews*, *42*(2), 485-496.

5. Charifson, P. S., & Walters, W. P. (2014). Acidic and basic drugs in medicinal chemistry: a perspective. *Journal of medicinal chemistry*, *57*(23), 9701-9717.

6. Solomons, T. G., Fryhle, C. B., Snyder, S. A. (2014). Organic chemistry. 11th ed. New Jersey:John Wiley & Sons, Inc.

7. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced drug delivery reviews*, *64*, 4-17.

8. McConathy, J., & Owens, M. J. (2003). Stereochemistry in drug action. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 5(2), 70-73.