วารสาร โทสโกษัชนพนธ์
ปีที่ 1 ฉบับเดือนธันวาคม 2547 (หน้า 113-122)
บทความเพื่อวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)

การค้นพบยาจากการสลายตัวของสาร
(Drug Discovery from Compound Decomposition)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0412-01
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 ธันวาคม พ.ศ. 2547
วันที่หมดอายุ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงแนวทางการค้นพบยาจากการสลายตัวของสารประกอบบางชนิด
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสภาวะการเก็บรักษาและปัจจัยต่าง ๆ ที่มีอิทธิพลต่อความคงตัวหรือการสลายตัวของยาและสารประกอบ
3. เพื่อให้ผู้อ่านได้เล็งเห็นถึงความสำคัญของการสลายตัวของยาหรือสารประกอบบางชนิดที่อาจก่อให้เกิดสารพิษที่เป็นอันตรายต่อชีวิต หรือทำให้ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเกิดความผิดพลาดได้

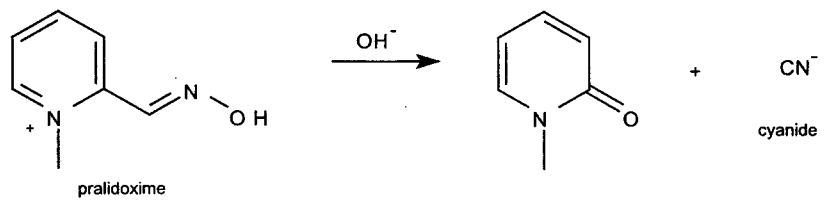
บทคัดย่อ

ยาและสารประกอบหลายชนิดจะสลายตัวได้ในระหว่างการเก็บรักษา ซึ่งสภาวะการเก็บรักษาที่ไม่เหมาะสม เช่น ความร้อน ความชื้น แสง ความเป็นกรด-ด่าง ออกซิเจน เอ็นไซม์ และจุลินทรีย์ จะเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของยาและสารประกอบ นอกจากนี้ในขบวนการค้นพบยาในระหว่างขั้นตอนการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ และปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารในสภาวะต่างๆ ล้วนส่งผลให้เกิดการสลายตัวของสารประกอบทั้งสิ้น การสลายตัวของยาหรือสารประกอบอาจทำให้เกิดสารพิษที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต หรืออาจเพียงแค่ทำให้คุณสมบัติทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเท่านั้น อย่างไรก็ตามขบวนการสลายตัวของสารประกอบก็อาจมีประโยชน์ในเชิงการค้นพบยาใหม่ เพราะผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นจากขบวนการสลายตัวอาจเป็นสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ในปัจจุบันได้มีบริษัทยาหลายแห่งที่ริเริ่มจัดทำฐานข้อมูลหรือเว็บไซต์ที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวของยาและสารประกอบชนิดต่างๆ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์สำหรับการทำวิจัยหรือการค้นพบยาใหม่ต่อไปในอนาคต ในที่นี้จะขอกล่าวถึงตัวอย่างขบวนการสลายตัวของยาและสารประกอบที่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีพิษและผลิตภัณฑ์ที่มีศักยภาพเป็นยาใหม่ รวมทั้งปัจจัยต่างๆ ที่ส่งผลต่อการสลายตัวของยาและสารประกอบ

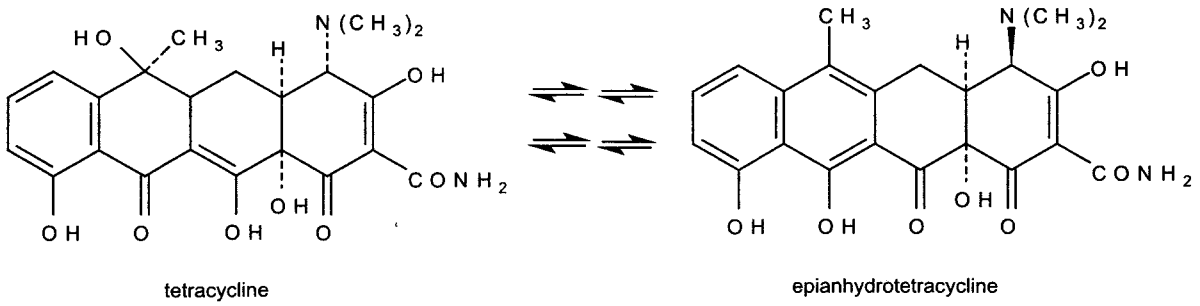
คำสำคัญ
การสลายตัว การค้นพบยา ยา สารประกอบ decomposition drug discovery drug compound

บทนำ

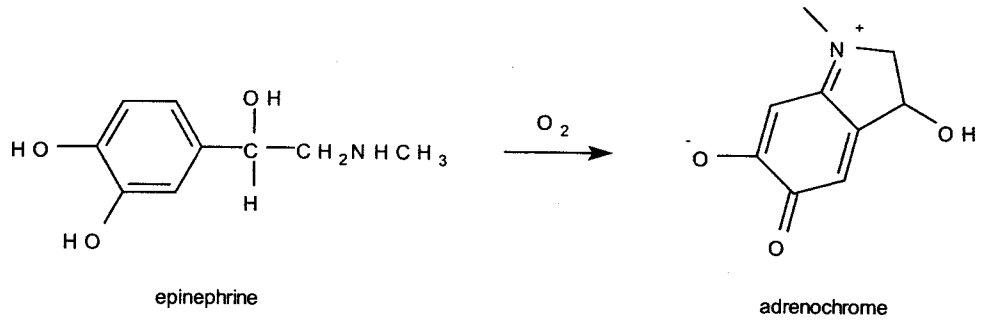
สารอินทรีย์ทั่วไปจะสูญเสียฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเมื่อเก็บไว้เป็นระยะเวลานาน ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ของสารที่สลายตัวจะเกิดเป็นสารพิษ[1] ตัวอย่างเช่น pralidoxime จะสลายตัวในสภาวะด่างกลายเป็น cyanide ที่มีพิษ[2] (ดังรูปที่ 1) ยาปฏิชีวนะ tetracycline ที่สลายตัวกลายเป็น epianhydrotetracycline จะก่อให้เกิดอันตรายจาก Fanconi syndrome[3,4] (ดังรูปที่ 2) นอกจากนี้การสลายตัวของยา (drug) หรือสารประกอบ (compound) ยังอาจทำให้ลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไปด้วย เช่น epinephrine ที่สลายตัวจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) จะกลายเป็น adrenochrome ที่มีสีแดงและไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (ดังรูปที่ 3) ขบวนการที่ทำให้เกิดการสลายตัวของยาหรือสารประกอบได้แก่ ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ออกซิเดชัน และราซีไมเซชัน (racemization) การสลายตัวทางเคมีที่เกิดจากแสง (photochemical degradation) การสลายตัวจากความร้อน (thermal decomposition) การเกิดปฏิกิริยาเคมีระหว่างกัน (chemical interaction) และการสลายตัวจากเชื้อจุลินทรีย์ (microbial degradation) เป็นต้น สามารถป้องกันการสลายตัวอันเนื่องจากขบวนการดังกล่าวข้างต้นได้ เช่น ป้องกันปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสด้วยการละลายสารประกอบในตัวทำละลายที่ปราศจากน้ำหรือความชื้น (anhydrous solvent) ป้องกันปฏิกิริยาออกซิเดชันด้วยการแทนที่ออกซิเจนในภาชนะที่บรรจุสารประกอบด้วยก๊าซเฉื่อย (inert gas) หรือการเติมสารต้านการเกิดออกซิเดชัน (antioxidant) ลงไป เป็นต้น อย่างไรก็ตามในบางกรณีจำเป็นต้องเตรียมสารประกอบให้อยู่ในรูปของอนุพันธ์เพื่อให้มีความคงตัวทางเคมีและกายภาพดีขึ้น การเก็บรักษาสารในสภาวะที่แตกต่างกันจะมีผลต่อความคงตัว เช่น prostaglandin E_2 (dinoprostone) และ prostaglandins ชนิดอื่น จะมีความคงตัวต่ำเมื่อเก็บรักษาอยู่ในรูปของเหลว แต่จะมีความคงตัวดีขึ้นถ้าเก็บรักษาในรูปผลึก[5] โดยทั่วไปมักเตรียมยาที่ละลายน้ำยากจากยาที่อยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous) เพราะสารในรูปอสัณฐานจะละลายได้ดีกว่าสารในรูปผลึก (crystal) แต่ถ้าเก็บสารในรูปอสัณฐานไว้เป็นเวลานานอาจเกิดการตกผลึก (crystallization) ได้ ซึ่งผลึกที่เกิดขึ้นนี้จะแสดงฤทธิ์ทางคลินิก ความสามารถในการละลาย และความเป็นพิษที่เปลี่ยนแปลงไปจากสารเดิม



รูปที่ 1 การสลายตัวของ pralidoxime ในสภาวะด่าง ที่ทำให้เกิด cyanide ซึ่งมีพิษ



รูปที่ 2 การสลายตัวของ tetracycline ด้วยขบวนการ dehydration และ epimerization ทำให้กลายเป็น epianhydrotetracycline ที่มีพิษ



รูปที่ 3 การสลายตัวของ epinephrine ซึ่งทำให้เกิด adrenochrome ที่มีสีแดงเข้ม

วิธีการตรวจสอบว่าสารสลายตัวหรือไม่นอกเหนือจากการสังเกตคุณสมบัติทางกายภาพของสารที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยการใช้ differential scanning calorimetry และ X-ray diffraction analysis[6] แล้ว ยังสามารถตรวจสอบการสลายตัวทางเคมีของสารประกอบด้วยวิธีการง่าย ๆ ที่เรียกว่า รงคเลขผิวบาง (thin-layer chromatography) ซึ่งเป็นเทคนิคการแยกสารที่เป็นองค์ประกอบในสารผสมออกจากกันโดย spot สารผสมลงบนแผ่น silica TLC และใช้เฟสเคลื่อนที่ (mobile phase) ซึ่งประกอบด้วยตัวทำละลายร่วมที่เหมาะสมทำการแยกสารที่เป็นองค์ประกอบออกจากกัน จากนั้นตรวจสอบหาสารผสมซึ่งมี R_f value แตกต่างกันบนแผ่น TLC ด้วยอัลตร้าไวโอเลตสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ (ultraviolet spectrophotometer) การอังแผ่น TLC ของสารด้วยไอของไอโอดีน หรือการพ่นแผ่น TLC ของสารด้วย spraying reagent ชนิดต่าง ๆ เป็นต้น วิธีการแยกสารเช่นนี้จะทำได้อย่างรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย หากจะแยกสารผสมที่เกิดจากการสลายตัวด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี (chromatography) ชนิดอื่นที่ทันสมัยก็จะได้ความถูกต้องแม่นยำมากขึ้นแต่ก็จะมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นตามไปด้วย จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าขบวนการสลายตัวของสารประกอบ (compound decomposition) เป็นสิ่งที่ไม่เกิดประโยชน์และมักก่อให้เกิดปัญหาต่าง ๆ ตามมาในภายหลัง แต่อย่างไรก็ตามในบางครั้งขบวนการสลายตัวของสารประกอบก็อาจเป็นแนวทางใหม่อันหนึ่งที่ทำให้เกิดการค้นพบสารใหม่ (new compound) ซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจดังจะกล่าวต่อไป

การศึกษาความคงตัวของสารประกอบ

การค้นพบยา (drug discovery) จากการแยกสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติด้วยเทคนิคทางโครมาโตกราฟฟี และการสังเคราะห์สารประกอบจากสารต้นแบบหรือจากการทำ combinatorial synthesis เช่น การสังเคราะห์เปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนหลายชนิดที่อยู่ในลำดับต่าง ๆ กัน จะทำให้ได้สารประกอบหลายชนิดจากการแยกหรือการสังเคราะห์ครั้งหนึ่ง ๆ ซึ่งสารประกอบที่ได้มาหลายชนิดนี้จำเป็นต้องมีการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งในปัจจุบันนิยมใช้เทคนิค high-throughput screening (HTS) ในการทดสอบฤทธิ์ของสารประกอบที่มีจำนวนมากชนิด ซึ่งเทคนิค HTS นี้มีข้อดี คือ ใช้ปริมาณสารทดสอบน้อย ไม่ยุ่งยากซับซ้อน ประหยัดทั้งเวลาและค่าใช้จ่าย แต่อย่างไรก็ตามการเก็บรักษาสารประกอบในระหว่างขบวนการค้นพบยาใหม่ที่ประกอบด้วยการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยตัวทำละลายและความเป็นกรด-ด่างที่เหมาะสม การสังเคราะห์สารด้วยสภาวะต่าง ๆ และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ซึ่งเป็นขบวนการที่ซับซ้อนและใช้เวลาค่อนข้างนานนั้นก็เป็นสิ่งสำคัญมาก เพราะความคงตัวและความสามารถในการละลายที่จำกัดของสารประกอบจะเป็นปัจจัยหลักในการแยกสารให้บริสุทธิ์และการนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ การที่สารประกอบสลายตัวในระหว่างการทดสอบฤทธิ์จะทำให้ได้ผลการทดสอบเป็นบวกลวง (false positive) หรือลบลวง (false negative) ได้

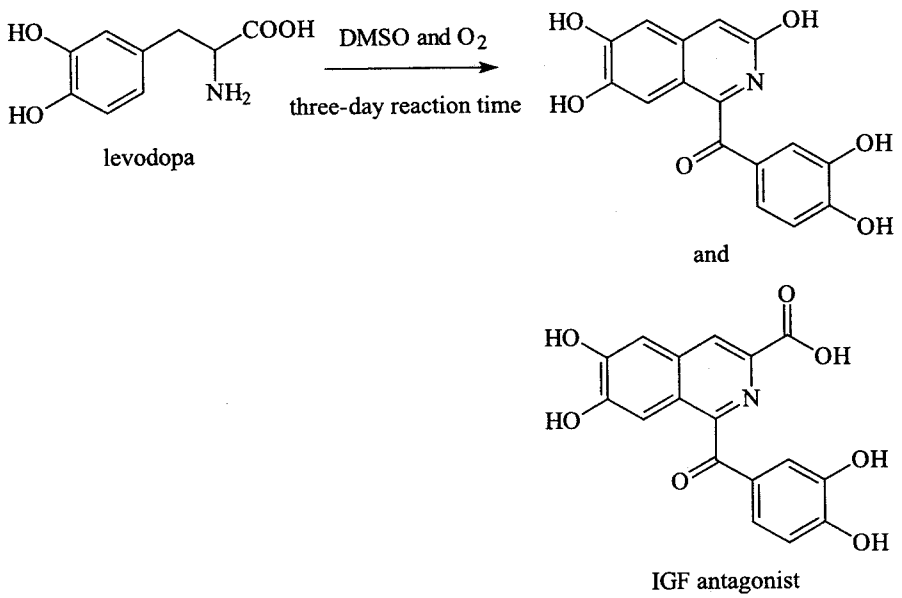
โดยทั่วไปนิยมละลายสารประกอบที่ต้องการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพใน dimethyl sulfoxide (DMSO) เนื่องจาก DMSO เป็นตัวทำละลายที่ใช้ละลายสารได้หลายชนิด ไม่ก่อให้เกิดพิษต่อเซลล์ที่ใช้ทดสอบในระดับความเข้มข้นไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์ สามารถเข้ากันกับน้ำที่ใช้เป็นตัวทำละลายร่วมได้ และไม่ระเหยง่ายจึงทำให้สารละลายมีความเข้มข้นคงที่ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเก็บรักษาสารประกอบที่จะทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในรูปของสารละลาย โดยเตรียมสารประกอบให้ละลายอยู่ใน DMSO แล้วนำไปแช่แข็ง ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ในบรรยากาศที่มีความชื้นต่ำ คุณสมบัติของสารประกอบใน DMSO จะขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลายของสารประกอบและความคงตัวทางเคมี (chemical stability) ในปัจจุบันมีหลายเทคนิคที่จะช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของสารประกอบ[7] แต่อย่างไรก็ตามความคงตัวทางเคมีก็ยังเป็นสิ่งที่ต้องศึกษาหาข้อมูลเพิ่มเติม ยกตัวอย่างเช่น บริษัท Procter & Gamble Pharmaceuticals (http://www.pgpharma.com/index.html) ได้ทดลองเกี่ยวกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ความชื้น อุณหภูมิ และการสัมผัสกับออกซิเจน ที่มีผลต่อความคงตัวของสารประกอบในระหว่างการเก็บเป็นระยะเวลานาน (long-term storage) โดยการทดสอบความคงตัวของสารประกอบประมาณ 7,200 ชนิด[8] ซึ่งเก็บไว้ที่ความเข้มข้น 20 มิลลิโมลาร์ (mM) ใน anhydrous DMSO ภายใต้สภาวะปกติ (ambient condition) เป็นเวลา 1 ปี จากนั้นนำสารประกอบที่เก็บไว้มาศึกษาความคงตัวด้วยเทคนิคทางแมสสเปกโตรเมตรี (electrospray ionization mass spectrometry) พบว่าหลังจากเก็บไว้ใน DMSO เป็นเวลา 3, 6 และ 12 เดือน สารประกอบเริ่มต้น (original compound) เหลืออยู่ 92, 83 และ 52 เปอร์เซ็นต์ตามลำดับ จากการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่าการเก็บสารประกอบในรูปของสารละลายใน DMSO ไว้ที่อุณหภูมิห้องจะมีผลทำให้ความคงตัวของสารประกอบลดลงตามระยะเวลาการเก็บที่นานขึ้น ซึ่งจะมีผลต่อความแรงในการออกฤทธิ์ของสารประกอบในรูปสารละลายของ DMSO ที่เก็บไว้นาน ต่อมาบริษัท Abbott (http://abbott.com/) ได้รายงานความคงตัวของสารประกอบ 644 ชนิด[9] ที่เก็บไว้ใน DMSO ที่ความเข้มข้น 10 มิลลิโมลาร์ และอยู่ในสภาวะเร่งให้เกิดการสลายตัวที่ 40 องศาเซลเซียส จากการศึกษาเชิงปริมาณวิเคราะห์ด้วยเทคนิคทางโครมาโตรกราฟฟี อัลตร้าไวโอเลตสเปกโตรสโกปีและแมสสเปกโตรเมตรี พบว่าสารประกอบที่เก็บไว้ใน 100% DMSO หรือใน DMSO ผสมกับน้ำด้วยอัตราส่วนต่างกันและสารประกอบที่เก็บไว้ในสภาวะที่มีหรือไม่มีออกซิเจน สามารถสรุปได้ว่าสารประกอบส่วนใหญ่ที่เก็บไว้ใน DMSO บริสุทธิ์ (ปราศจากน้ำ) จะมีความคงตัวเป็นระยะเวลา 15 สัปดาห์ ที่ 40 องศาเซลเซียส อัตราการสลายตัว (decomposition rate) ที่ 40 องศาเซลเซียส จะสูงประมาณ 2 เท่าของอัตราการสลายตัวที่อุณหภูมิห้อง น้ำเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สารประกอบหลายชนิดมีการสลายตัวเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญมากกว่าออกซิเจน และน้ำยังทำให้สารประกอบที่เก็บไว้ตกตะกอน (precipitation) ได้อีกด้วย และจากการศึกษาความคงตัวด้วยสภาวะเร่งโดยการเก็บสารประกอบที่อุณหภูมิต่ำสลับกับอุณหภูมิสูง (temperature cycling test) จำนวน 11 รอบ พบว่าสารประกอบมีการสลายตัวอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ผลการทดลองของบริษัท Procter & Gamble Pharmaceuticals ได้รายงานว่า 25 เปอร์เซ็นต์ของสารประกอบจะสลายตัวไปหลังจากการเก็บที่อุณหภูมิต่ำสลับกับอุณหภูมิสูงเป็นจำนวน 15 รอบ[10] เป็นที่น่าสังเกตว่าสารตัวอย่างที่สลายไปในที่นี้น่าจะเกิดจากการตกตะกอนมากกว่าที่จะเกิดการทำลายโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบ

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายบริษัทที่ทำการศึกษาความคงตัวของสารประกอบในสภาวะการเก็บรักษาที่ต่างกัน เช่น บริษัท AstraZeneca (http://www.astrazeneca.com/), Bristol-Myers Squibb (http://www.bms.com/landing/data/), Eli Lilly (http://www.lily.com/), Hoffmann-La Roche (http://www.roche.com/home.html), GlaxoSmithKline (http://www.gsk.com/index.html), Merck (http://www.merck.com) และ UBC (http://www.ubc-group.com/) ได้ร่วมมือกับบริษัท Dutch company Specs (http://www.specs.net/) ในการจัดทำโครงการ COMDECOM (compound decomposition) เพื่อติดตามความคงตัวของสารประกอบ 10,000 ชนิด เป็นระยะเวลานานกว่า 3 ปี จากการศึกษาของ Chembridge Corporation (http://chembridgeresearch.com/index.html) โดยการใช้ high-performance liquid chromatography (HPLC) และ proton-nuclear magnetic resonace spectroscopy (^{1}H-NMR) สำหรับวิเคราะห์หา

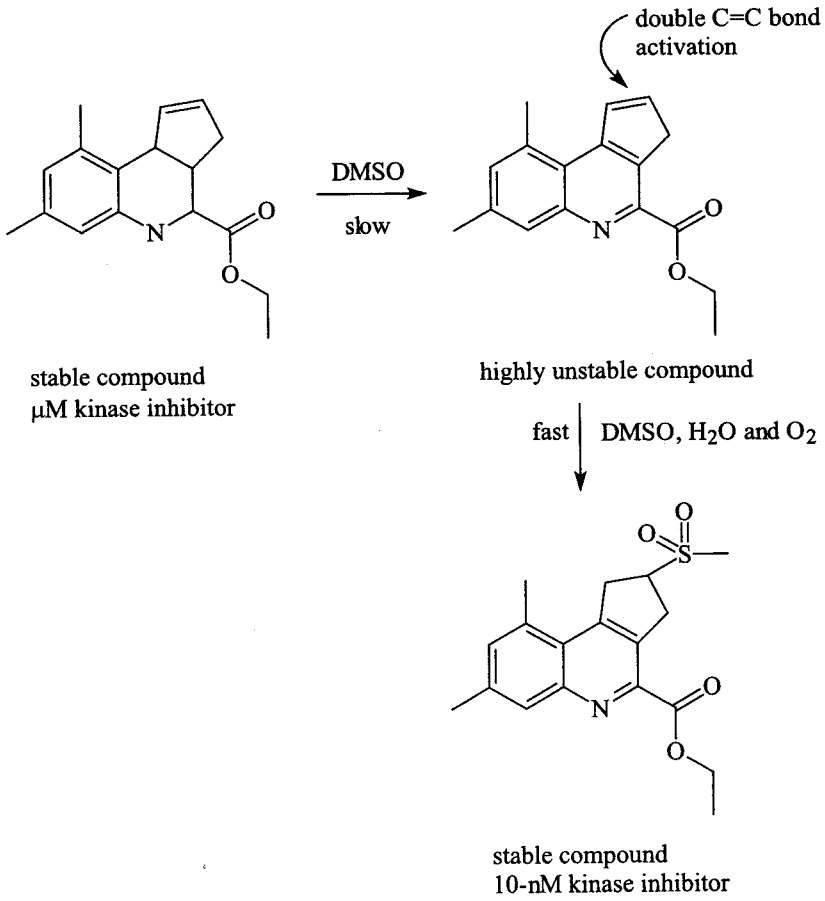
ปริมาณสารประกอบที่เหลืออยู่ ซึ่งสารประกอบเหล่านี้จะถูกเก็บไว้ในรูปผงแห้ง (dry powder) ฟิล์มแห้ง (dry film) และสารละลายของ DMSO เป็นเวลานาน 5 ปี จากนั้นนำข้อมูลผลการวิเคราะห์หาปริมาณสารประกอบที่เหลืออยู่มาทำการสร้างแบบจำลองที่ใช้ทำนายความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับความคงตัวได้เป็นระบบแรก คือ STABEX™ ซึ่งระบบนี้สามารถทำนายความคงตัวทางเคมีของสารประกอบที่เก็บไว้ในสภาวะและระยะเวลาต่าง ๆ กันได้ Karancsi และคณะ[11] ได้อธิบาย STABEX™ ไว้ใน ComGenex (http://www.comgenex.com/cgi-bin/index.php) ซึ่งกล่าวถึงการสลายตัวของสารประกอบที่เกิดขึ้นจากอุณหภูมิเป็นปัจจัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีแบบจำลองประเภทอื่นที่เป็นการออกแบบเพื่อทำนายกลุ่มโครงสร้างของสาร (structural class) ที่มีแนวโน้มสลายตัวด้วยกลไกที่แตกต่างกัน เช่น intramolecular cyclization, retro-Michael decomposition หรือ retro-Mannich hydrolysis รวมทั้งกลไกอื่นที่ยังไม่ทราบแน่นอน แบบจำลองนี้ถูกค้นพบโดยนักวิจัยจาก ChemDiv (http://www.chemdiv.com/) ที่ได้ศึกษาสารประกอบมากกว่า 210 ชนิด โดยพิจารณาถึงน้ำหนักโมเลกุล (molecular weight) ไดโพลโมเมนต์ (dipole moment) และพลังงาน (comformational energy) ของโมเลกุล ซึ่งปัจจัยดังกล่าวนี้ล้วนมีอิทธิพลต่อความคงตัวของสารประกอบทั้งสิ้น

การค้นพบยาใหม่จากการสลายตัวของสารประกอบ

ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วถึงการสลายตัวทางเคมีของสารประกอบที่เป็นสาเหตุของผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค HTS เกิดความผิดพลาด ทำให้ผลการทดสอบกลายเป็นผลบวกลวงหรือลบลวง ดังนั้นการสลายตัวทางเคมีจึงเปรียบเสมือนคอขวดของขบวนการค้นพบยาใหม่ เนื่องจากทำให้ขบวนการค้นพบยาใหม่เกิดความผิดพลาดและล่าช้า แต่อย่างไรก็ตามการสลายตัวของสารประกอบในระหว่างการเก็บรักษาก็ส่งผลทำให้ค้นพบยาใหม่ได้[12] ยกตัวอย่างเช่น Chen Chen และคณะผู้ร่วมวิจัย แห่ง Neurocrine Biosciences (http://www.neurocrine.com/home.html) ในแคลิฟอร์เนีย สหรัฐอเมริกา ได้ค้นพบสารใหม่ที่มีคุณสมบัติเป็น insulin-like growth factors (IGF) antagonist จากการสลายตัวของ levodopa ในระหว่างการเก็บไว้ใน DMSO โดยเสนอกลไกของการเกิดสารประกอบใหม่ดังแสดงในรูปที่ 4 แต่อย่างไรก็ตามยังไม่ได้ทำการทดลองซ้ำโดยทำการแยกสารประกอบที่สลายตัวแล้วให้บริสุทธิ์ และทำการพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีเพื่อยืนยันกลไกการสลายตัวดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีรายงานการค้นพบในทำนองเดียวกัน เช่น การสลายตัวของ kinase inhibitor ชนิดหนึ่ง[13] โดยพบว่าเมื่อเก็บ kinase inhibitor ไว้ในรูปสารละลายของ DMSO จะเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีอย่างช้าๆ กลายเป็นสารประกอบที่ไม่มีความคงตัว (unstable) และเมื่อเก็บสารประกอบที่ไม่คงตัวนี้ไว้ต่อไปใน DMSO ที่สัมผัสกับน้ำและออกซิเจน พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีอย่างรวดเร็วกลายเป็นสารประกอบที่มีความคงตัวและมีฤทธิ์เป็น kinase inhibitor ที่แรงขึ้นกว่าสารประกอบเริ่มต้นอีกด้วย จึงนับได้ว่าการสลายตัวของสารประกอบเป็นแนวทางในการค้นพบสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพดีขึ้นกว่าเดิม



รูปที่ 4 ขบวนการสลายตัวทางเคมีด้วยปฏิกิริยา oxidation และ aromatization ทำให้ค้นพบ insulin-like growth factor (IGF) antagonist ซึ่งเป็นสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ



รูปที่ 5 ขบวนการสลายตัวทางเคมีด้วยปฏิกิริยา oxidation ที่ทำให้ค้นพบ kinase inhibitor ชนิดใหม่ที่มีความคงตัวดีและมีฤทธิ์ที่แรงขึ้นกว่าเดิม (DMSO คือ dimethyl sulfoxide)

จากการค้นพบดังกล่าวทำให้มีนักวิจัยหลายท่านพยายามใช้การสลายตัวมาเป็นเทคนิคในการค้นพบสารใหม่โดยการเลียนแบบการสลายตัวหรือการเร่งให้เกิดการสลายตัว จากการใช้ความร้อนโดยตรง ความร้อนจากคลื่นไมโครเวฟ หรือการใช้เอ็นไซม์เร่งการสลายตัวนั้น ทำให้โมเลกุลของสารประกอบหลายชนิดทั้งที่เป็นสารอินทรีย์ขนาดโมเลกุลเล็กหรือแม้กระทั่งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่และซับซ้อนเกิดการสลายตัวกลายเป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างทางเคมีใหม่ซึ่งไม่เคยถูกค้นพบมาก่อนและ/หรือมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตามนอกจากขบวนการสลายตัวของสารประกอบแล้วจะต้องไม่ลืมว่าขบวนการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโตรกราฟฟี การพิสูจน์สูตรโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิคทาง สเปกโตรสโกปี และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค HTS ล้วนแล้วแต่มีความสำคัญต่อการค้นพบยาหรือสารใหม่ทั้งสิ้น ต่อมาบริษัท Pfizer ได้ศึกษาขบวนการสลายตัวของยา[14] โดยการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และการทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน รวมทั้งการให้ความร้อน ความชื้น และแสง เพื่อทำให้ยาเกิดการสลายตัวกลายเป็นผลิตภัณฑ์บางชนิดที่น่าสนใจ โดยที่ CambridgeSoft Corporation (http://www.camsoft.com/) ซึ่งเป็นกลุ่มงานที่ศึกษาการสลายตัวของสารประกอบในบริษัท Pfizer ได้สร้าง Windows-based program ขึ้น เพื่อรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการสลายตัวของยาและสารประกอบ ฐานข้อมูลนี้รวบรวมผลการทดลองที่เกี่ยวกับการสลายตัวของยาและสารประกอบหลายชนิดที่ทำให้ค้นพบยาหรือสารประกอบชนิดใหม่ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาการสลายตัวจะเกิดขึ้นช้ามากและผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นใหม่มีปริมาณหรือความเข้มข้นที่ต่ำมาก ดังนั้นจึงควรปรับปรุงวิธีการทดลองเพื่อให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและให้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นใหม่มีปริมาณสูงเพียงพอแก่การนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ศึกษาสูตรโครงสร้างทางเคมี และใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ต่อไป

บทสรุป

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าวิธีการเก็บรักษายาหรือสารประกอบนั้นมีข้อควรระวังมากมาย เพราะมีปัจจัยหลายชนิดที่กระตุ้นให้เกิดการสลายตัวของยาหรือสารประกอบ แต่อย่างไรก็ตามการค้นพบยาใหม่จากขบวนการสลายตัวก็จัดเป็นแนวทางใหม่ที่น่าสนใจไม่น้อย ดังนั้นจึงควรให้ความสนใจกับขบวนการสลายตัวที่เกิดขึ้นอย่างระมัดระวังเพราะอาจจะทำให้เกิดสารพิษหรือสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ซึ่งการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโต-กราฟฟี และการพิสูจน์สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารด้วยเทคนิคทางสเปกโตรเมตรี ก็เป็นปัจจัยสำคัญในการศึกษาขบวนการสลายตัวของสาร จะเห็นได้ว่าการสลายตัวของสารประกอบนั้นมีทั้งข้อดีที่อาจเป็นแนวทางในการค้นพบยาใหม่และเป็นข้อเสียที่ทำให้ผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเกิดความผิดพลาดและอาจทำให้เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ดังนั้นนักวิจัยจึงต้องศึกษาขบวนการสลายตัวของสารประกอบแต่ละชนิดต่อไป เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ประโยชน์ในขบวนการค้นพบยาใหม่ หรือนำไปทำนายการสลายตัวของสารประกอบ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ทางการแพทย์และเภสัชกรรมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Connors KA, Amidon GI, Stella VJ. Chemical stability of pharmaceutics: a handbook for pharmacist, 2nd edn. New York. : Wiley, 1986: 141-5.
2. Ellin RI, Wills JH. Oximes antagonistic to inhibitors of cholinesterase, Part I. J Pharm Sci 1964, 53: 995-1007.
3. Sokoloski TD, Mitscher LA, Juvarkar VJ, et al. Rate and proposed mechanism of anhydrotetracycline epimerization in acid solution. J Pharm Sci 1977; 66: 1159-65.
4. Hoener BA, Sokoloski TD, Mitscher LA, et al. Kinetics of dehydration of epitetracycline in solution. J Pharm Sci 1974; 63: 1901-4.

5. Cho MJ, Bundy GL, Biermacher JJ, Prostaglandin prodrugs. 5. prostagladin E2 ethylene ketal. J. Med. Chem 1977; 20: 1525-7.
6. Yoshioka S, Stella JV. Stability of drugs and dosage forms. London : Kluwer Academic / Plenum Pub lishers, 2000: 68-75.
7. Ruell J, et al. A measured solution. Modern Drug Discovery 2003; June: 47-9.
8. Kozikowski BA, et al. The effect of room-temperature storage on the stability of compounds in DMSO. J Biomol. Screen, 2003; 8: 205-9.
9. Cheng X, et al. Studies on repository compound stability in DMSO under various conditions. J. Biomol. Screen 2004; 8: 292-304.
10. Kozikowski BA, et al. The effect of freeze-thaw cycles on the stability of compounds in DMSO. J. Biomol. Screen 2003; 8: 210-5.
11. Karancsi T, et al. (2002) Estimation of chemical stability and shelf-life for compound libraries. ComGenex Scientific Newsletter (http://www.comgenex.com/pdf/Newsletter_2002_Summer.pdf)
12. Chen C, et al. Zhu Y, Liu X, et al. Discovery of a series of nonpeptide small molecules that inhibit the binding of insulin-like growth factor (IGF) to IGF-binding proteins. J. Med. Chem 2001; 44: 4001-10.
13. Talaga P, Compound decomposition: a new drug discovery tool ?. Drug Discovery Today 2004; 9 (2) : 51-3.
14. Alsante KM, et al (2002) Pfizer Groton Analytical R&D and CambridgeSoft. ChemNews.com 12.3 (http:// chemnews.cambridgesoft.com/art.cfm?S=241)

คำถาม

1. ปัจจัยใดที่ไม่มีผลเร่งการสลายตัวของยาหรือสารประกอบ
    1. ความร้อน
    2. ความชื้น
    3. ไนโตรเจน
    4. ออกซิเจน
    5. เอ็นไซม์
2. การแยกสารด้วยวิธีใดที่ทำได้ง่าย เสียค่าใช้จ่ายน้อย และเหมาะสำหรับการศึกษาการสลายตัวของยาสารและสารประกอบ
    1. thin-layer chromatography
    2. liquid chromatography
    3. high-performance liquid chromatography
    4. column chromatography
    5. counter current chromatography
3. การสลายตัวของ pralidoxime ก่อให้เกิดสารพิษชนิดใด
    1. hydroxide
    2. cyanide
    3. anhydride
    4. hydrogen sulfide
    5. nitrile
4. การสลายตัวของ tetracycline ที่กลายเป็น epianhydrotetracycline เกิดจากปฏิกิริยาประเภทใด
    1. dehydration
    2. epimerization
    3. racemization
    4. oxidation
    5. ข้อ 1. และ 2.
5. adrenochrome ที่เกิดจากการสลายตัวของ epinephrine จะก่อให้เกิดผลอย่างไร
    1. สารประกอบเปลี่ยนเป็นสีแดงเข้ม
    2. ไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ
    3. ทำให้เกิด Fanconi syndrome
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 1. และ 3.

6. levodopa ที่เก็บอยู่ในรูปสารละลายของ DMSO และสัมผัสกับออกซิเจนและความชื้นเป็นเวลานานพอสมควร คาดว่าจะเกิดสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพเป็นอย่างไร
    1. insulin-like growth factor antagonist
    2. kinase inhibitor
    3. protease inhibitor
    4. integrase inhibitor
    5. ไม่มีข้อใดถูก
7. ข้อใดเป็นข้อดีของการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค high-throughput screening
    1. มีความถูกต้องและแม่นยำ
    2. ประหยัดเวลา
    3. ทำได้ง่ายเพราะขั้นตอนไม่ซับซ้อน
    4. ประหยัดค่าใช้จ่าย
    5. ถูกทุกข้อ
8. ข้อใดเป็นข้อดีของการใช้ dimethyl sulfoxide เป็นตัวทำละลายสารประกอบที่จะนำมาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยเทคนิค high-throughput screening
    1. ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ที่ใช้ทดสอบ ที่ระดับความเข้มข้นไม่เกิน 10 เปอร์เซ็นต์
    2. สามารถละลายสารประกอบได้หลายชนิด
    3. ไม่ระเหยง่าย ทำให้ความเข้มข้นของสารละลายคงที่
    4. สามารถเข้ากันกับน้ำที่ใช้เป็นตัวทำลายร่วมได้
    5. ถูกทุกข้อ
9. ข้อใดไม่ใช่แนวทางในการค้นพบยาใหม่
    1. การสังเคราะห์สารใหม่จากสารต้นแบบที่เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
    2. การค้นพบเพนนิซิลลินด้วยความบังเอิญของ Alexander Flemming
    3. การสลายตัวของสารประกอบบางชนิดที่กลายเป็นสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ
    4. การแยกสารที่ไม่คงตัวออกมาจากปฏิกิริยาการสังเคราะห์
    5. การสังเคราะห์สารจำนวนมากด้วยเทคนิค combinatorial synthesis
10. ข้อใดไม่ใช่เทคนิคที่ใช้ในการพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบ
    1. ultraviolet spectroscopy
    2. differential scanning calorimetry
    3. mass spectrometry
    4. nuclear magnetic resonance spectroscopy
    5. infrared spectroscopy