



วารสาร ไทยเภสัชนิพนธ์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนมีนาคม 2548 (หน้า 47-58)

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



เอแนนทิโอเมอร์ : บทบาทต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา (Enantiomer : Roles on Pharmacological Action of Drugs)

ภก.ศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราชา

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0503-01

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 มีนาคม พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความหมายของคำว่าเอแนนทิโอเมอร์ (enantiomer) ราซีเมต (racemate) และ chiral switch รวมถึงวิธีการเรียกชื่อสารที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ได้
2. อธิบายผลของเอแนนทิโอเมอร์ และราซีเมตต่อสมบัติทางกายภาพ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้
3. อธิบายข้อดี ข้อเสียของการใช้ยาในรูปแบบเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวได้

บทคัดย่อ

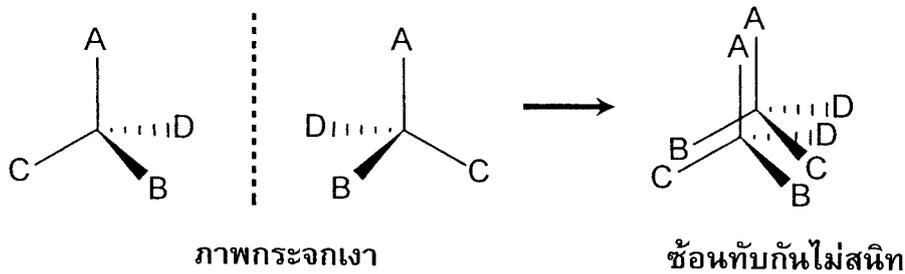
สารหรือยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์มีโครงสร้างซึ่งประกอบด้วยอะตอมหรือหมู่อะตอมที่เหมือนกันแต่เรียงตัวในสามมิติแตกต่างกันทำให้อาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ยาส่วนใหญ่เป็นเอแนนทิโอเมอร์แต่เมื่อถูกสังเคราะห์ด้วยกรรมวิธีทางเคมีมักจะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารผสมของคู่เอแนนทิโอเมอร์ซึ่งเรียกว่าราซีเมต เนื่องจากผลจากการใช้ยาในรูปแบบเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวอาจแตกต่างไปจากราซีเมต แนวโน้มการใช้ยาในรูปแบบเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตจึงกำลังเพิ่มขึ้น บทความนี้เป็นการทบทวนความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเอแนนทิโอเมอร์ อธิบายความสำคัญของเอแนนทิโอเมอร์ในทางเภสัชกรรม และรายงานสถานการณ์การใช้ยาในรูปแบบเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตในปัจจุบัน

คำสำคัญ

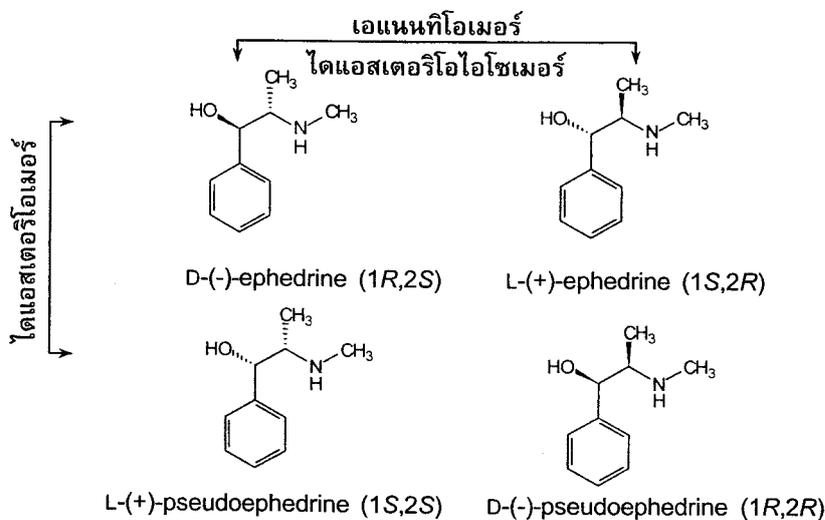
เอแนนทิโอเมอร์ ราซีเมต ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเอแนนทิโอเมอร์ (enantiomer)

เอแนนทิโอเมอร์เป็นสเตอริโอไอโซเมอร์ (stereoisomer) ประเภทหนึ่งที่ใช้เรียกโมเลกุลที่มีองค์ประกอบอะตอมเหมือนกันแต่มีการเรียงตัวในสามมิติแตกต่างกันในลักษณะที่ทำให้เกิดโครงสร้างที่เป็นภาพกระจกเงาซึ่งกันและกัน และไม่สามารถซ้อนทับกันสนิท เอแนนทิโอเมอร์มักมีคาร์บอนที่มีอะตอมหรือหมู่ของอะตอมที่แตกต่างกัน 4 หมู่เกาะอยู่ (รูปที่ 1) รวมไปถึงอะตอมของฟอสฟอรัส ซัลเฟอร์ และไนโตรเจนซึ่งอาจเป็นศูนย์ไครัล (chiral center) ได้ในบางกรณี โมเลกุลหนึ่งโมเลกุลอาจมีศูนย์ไครัลมากกว่า 1 ตำแหน่ง ในกรณีที่สารประกอบมีศูนย์ไครัล n ตำแหน่ง จะมีจำนวนสเตอริโอไอโซเมอร์ได้มากที่สุด 2^n แบบ และในจำนวนนี้ประกอบด้วยเอแนนทิโอเมอร์ 2^{n-1} คู่ ตัวอย่างเช่น ephedrine และ pseudoephedrine มีศูนย์ไครัล 2 ตำแหน่งทำให้เกิดสเตอริโอไอโซเมอร์ได้ 4 แบบ ซึ่งประกอบด้วยเอแนนทิโอเมอร์ของ D- และ L-ephedrine 1 คู่ และเอแนนทิโอเมอร์ของ D- และ L-pseudoephedrine อีก 1 คู่ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง ephedrine กับ pseudoephedrine นั้นไม่จัดเป็นคู่เอแนนทิโอเมอร์กันเนื่องจากโมเลกุลมีการจัดเรียงตัวของอะตอมรอบศูนย์ไครัลหรือมีคอนฟิกูเรชัน (configuration) เหมือนกันที่ศูนย์ไครัลหนึ่ง แต่แตกต่างกันที่อีกศูนย์ไครัลหนึ่ง ทำให้ไม่เกิดภาพกระจกเงาซึ่งกันและกัน เรียกสเตอริโอไอโซเมอร์ชนิดนี้ว่า ไดแอสเตอริโอเมอร์ (diastereomer) (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 อะตอมของคาร์บอนที่เป็นศูนย์ไครัลมีอะตอมหรือหมู่ของอะตอม (A-D) ที่แตกต่างกันสี่หมู่เกาะอยู่ ทำให้เกิดภาพกระจกเงาซึ่งซ้อนทับกันไม่สนิท เส้นตรงปกติ (—) แสดงแนวแกนพันธะที่อยู่บนระนาบ เส้นทึบปลายบานออก (—) แสดงแนวแกนพันธะที่อยู่เหนือระนาบ และเส้นปลายบานออก (.....) แสดงแนวแกนพันธะที่อยู่หลังระนาบ



รูปที่ 2 สเตอริโอไอโซเมอร์ 4 แบบที่เกิดจากศูนย์ไครัล 2 ตำแหน่งของ ephedrine และ pseudoephedrine ประกอบด้วยเอแนนทิโอเมอร์และไดแอสเตอริโอเมอร์

เอแนนทิโอเมอร์มีสมบัติทางกายภาพเหมือนกัน ได้แก่ จุดหลอมเหลว จุดเดือด ความถ่วงจำเพาะ และค่าการละลาย ยกเว้น คุณสมบัติในการหมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ ซึ่งมีทิศทางตรงกันข้ามแต่องศาของการหมุนซึ่งแสดงด้วยค่า specific rotation ยังคงเท่ากัน อย่างไรก็ตามหากเป็นสารผสมของคู่อแนนทิโอเมอร์ในปริมาณเท่ากันซึ่งเรียกว่าราซีเมต (racemate) จะไม่แสดงคุณสมบัติในการหมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ และราซีเมตอาจมีสมบัติทางกายภาพแตกต่างไปจากเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว เช่น ราซีเมตของ thalidomide มีค่าการละลายต่ำกว่าเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวประมาณ 5-9 เท่า นอกจากนี้เอแนนทิโอเมอร์จะมีคุณสมบัติทางเคมีที่เหมือนกันด้วย เช่น ความเป็นกรดเบส และการเข้าทำปฏิกิริยา ยกเว้นเมื่อทำปฏิกิริยากับสารที่เป็นไครัล

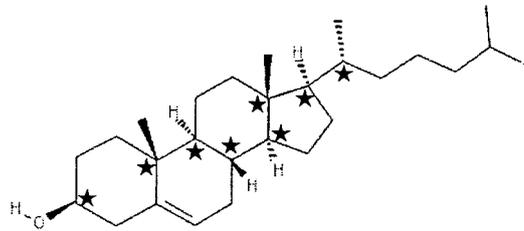
ปัจจุบันการเรียกชื่อสารเพื่อระบุเอแนนทิโอเมอร์มีถึง 3 ระบบ ระบบ $-(+)$ และ $-(-)$ หรือ *dextro-* (หรือ *d-*) และ *levo-* (หรือ *l-*) เป็นระบบแรกที่ใช้จำแนกชนิดของเอแนนทิโอเมอร์โดยพิจารณาจากคุณสมบัติการหมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ไปทางขวา (ตามเข็มนาฬิกา) หรือซ้าย (ทวนเข็มนาฬิกา) ตามลำดับ ข้อจำกัดของระบบนี้คือ เอแนนทิโอเมอร์หนึ่งซึ่งหมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ไปในทิศทางหนึ่งในตัวทำละลายชนิดหนึ่งอาจหมุนระนาบของแสงไปในทิศตรงกันข้ามเมื่อวัดในตัวทำละลายชนิดอื่น ในปี ค.ศ. 1919 Emile Fisher จึงได้เสนอระบบเรียกชื่อแบบที่สองเพื่อแสดงคอนฟิกูเรชันของโมเลกุลสัมพันธ์เทียบกับสารมาตรฐาน $(+)$ -glyceraldehyde โดยโมเลกุลที่มีทิศทางการจัดเรียงตัวของอะตอมรอบศูนย์กลางไครัลเหมือนหรือตรงกันข้ามกับ $(+)$ -glyceraldehyde ถูกกำหนดให้มีคอนฟิกูเรชันเป็น *D-* หรือ *L-* ตามลำดับ สำหรับกรดอะมิโนให้พิจารณาเทียบกับ *L-(-)*-serine ในขณะที่ยังใช้ระบบแรกพร้อมกับการเรียกชื่อด้วยระบบ *D-* และ *L-* มักสร้างความสับสนจากการเขียน "*D*" หรือ "*d*" และ "*L*" หรือ "*l*" เพราะ "*D*" อาจมีได้บ่งบอกหรือสัมพันธ์กับ "*d*" หรือ " $-(+)$ " หรือ "*dextro*" ในทำนองเดียวกัน "*L*" อาจมีได้บ่งบอกหรือสัมพันธ์กับ "*l*" หรือ " $-(-)$ " หรือ "*levo*" ก็ได้ในปัจจุบันยังคงใช้ระบบของ Fisher กับคาร์โบไฮเดรตและกรดอะมิโนเท่านั้น ในปี ค.ศ. 1955 ได้มีการนำระบบใหม่มาใช้เรียกว่า Cahn-Ingold-Prelog ซึ่งถูกเพิ่มเข้าไปในระบบ IUPAC เพื่อบอกคอนฟิกูเรชันแบบสมบูรณ์ (absolute configuration) ของโมเลกุลโดยการจัดลำดับอะตอมหรือหมู่อะตอมรอบศูนย์กลางไครัลตามเลขอะตอมจากค่ามากไปหาน้อย จากนั้นจึงมองโมเลกุลแบบสามมิติจากด้านที่อยู่ไกลที่สุดจากหมู่อะตอมที่มีเลขอะตอมต่ำที่สุด แล้วพิจารณาการจัดเรียงตัวของหมู่อะตอมที่เหลืออีกสามหมู่ตามลำดับค่าเลขอะตอมจากค่ามากไปหาน้อย ถ้าการจัดเรียงตัวของหมู่อะตอมเหล่านี้เมื่อเรียงลำดับเลขอะตอมจากมากไปหาน้อยมีทิศตามเข็มนาฬิกาเรียกว่า *R* (มาจาก rectus หรือ right) แต่ถ้าการจัดเรียงตัวของหมู่อะตอมมีทิศทวนเข็มนาฬิกาจะเรียกว่า *S* (มาจาก sinister หรือ left) ดังนั้น *R-* จึงมีได้สัมพันธ์กับ $-(+)$ หรือ *d-* และ *S-* มีได้สัมพันธ์กับ $-(-)$ หรือ *l-* แต่อย่างไรก็ตาม บางครั้งอาจระบุ $-(+)$ หรือ $-(-)$ เพื่อแสดงทิศทางการหมุนระนาบของแสงร่วมกับระบบ *R-* หรือ *S-* ด้วย เช่น *R-(+)*-propranolol หรือ *S-(-)*-propranolol แม้ว่าระบบ Cahn-Ingold-Prelog มีความชัดเจนในการบอกคอนฟิกูเรชันและใช้กันกว้างขวางในปัจจุบัน แต่ยาจำนวนมากยังคงถูกเรียกชื่อด้วยหลายระบบตามความนิยม เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวอาจถูกเรียกว่า $-(+)$ หรือ $-(-)$, *d-* หรือ *l-*, *D-* หรือ *L-*, *R-* หรือ *S-* และราซีเมตอาจถูกระบุด้วย (\pm) , *dl-*, *DL-*, *RS-* หรือ *rac-* ซึ่งมาจากคำว่า racemate

ความสำคัญของเอแนนทิโอเมอร์ในทางเภสัชกรรม

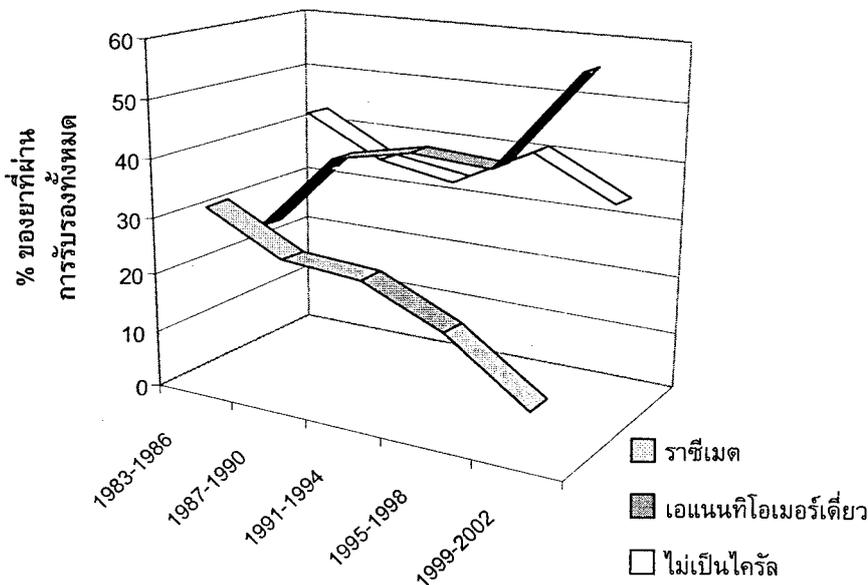
ช่วง ค.ศ. 1960 มีเหตุการณ์ที่สำคัญเกิดขึ้นเมื่อ thalidomide ซึ่งใช้เป็นยานอนหลับและบรรเทาอาการแพ้ท้องในหญิงตั้งครรภ์ทำให้เกิดกำเนิดทารกวิรูป (teratogenesis) เนื่องจากยาที่วางจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ในรูปราซีเมตซึ่งประกอบด้วย (*R*)-thalidomide ที่มีฤทธิ์ในการรักษาและ (*S*)-thalidomide ที่เป็นพิษ แม้ว่าข้อเสนอแนะในขณะนั้นที่ว่า การหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวทำได้โดยเลือกใช้เฉพาะ (*R*)-enantiomer ที่บริสุทธิ์เท่านั้นซึ่งได้รับการพิสูจน์ในเวลาต่อมาว่าไม่ถูกต้องก็ตาม (เนื่องจาก (*R*)-enantiomer สามารถเปลี่ยนรูปไปเป็น (*S*)-enantiomer ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า racemization อย่างรวดเร็วเมื่อเข้าสู่ร่างกาย) แต่เหตุการณ์นี้ก็เป็นที่จุดเริ่มต้นของการตระหนักถึงความสำคัญของเอแนนทิโอเมอร์ต่อการออกฤทธิ์ของยา เนื่องจากเอแนนทิโอเมอร์มีคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีใกล้เคียงกันมากและ

เป็นปัญหาในการที่จะแยกหรือวิเคราะห์เอแนนทิโอเมอร์ที่เป็นรูปเดี่ยวโดยใช้เทคนิคการแยกหรือการวิเคราะห์แบบดั้งเดิม ในอดีตยาส่วนใหญ่ในเภสัชตำรับมักอยู่ในรูปราซีเมต ในช่วงหลังปี ค.ศ.1980 เป็นต้นมาได้มีการพัฒนาวิธีการเตรียมเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่บริสุทธิ์ให้ได้ปริมาณมาก รวมถึงวิธีการวิเคราะห์สารที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ ส่งผลให้ความสนใจและความตระหนักถึงสเตอริโอเคมีในทางเภสัชกรรมมีมากขึ้นตามไปด้วย²⁻⁵ ตัวอย่างหนึ่งที่ได้ชัดเจนคือการตั้งชื่อยาเพื่อบ่งบอกชนิดของเอแนนทิโอเมอร์ เช่น lev- (levibuprofen), dextro- (dextromethorphan), ar- (arbupivacaine) หรือ es- (esomeprazole) เป็นต้น

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่เป็นสารไครัลมักปรากฏอยู่ในรูปเอแนนทิโอเมอร์แบบใดแบบหนึ่งเป็นหลัก ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า homochirality เกิดขึ้นเนื่องจากสารเหล่านี้มีชีวสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยาที่ใช้เอนไซม์ซึ่งเป็นสารไครัลทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา เช่น โคเลสเตอรอลซึ่งแม้ว่ามีศูนย์ไครัล 8 ตำแหน่งและมีโอกาสเกิดสเตอริโอไอโซเมอร์ได้ถึง $2^8 = 256$ แบบ แต่ในธรรมชาติพบเอแนนทิโอเมอร์ของโคเลสเตอรอลเพียงแบบเดียวเท่านั้น (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังมีตัวอย่างของการสร้างกรดอะมิโนในธรรมชาติซึ่งมี L-configuration ในขณะที่น้ำตาลมี D-configuration ราซีเมตมักไม่พบในธรรมชาติ แต่เกิดขึ้นได้จากการที่สารไครัลนั้นถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยกรรมวิธีทางเคมี มีรายงานว่าปัจจุบัน 56 เปอร์เซ็นต์ของยาที่ได้จากการสังเคราะห์เป็นสารไครัลแต่ 88 เปอร์เซ็นต์ของยาดังกล่าวถูกนำไปใช้รักษาในรูปราซีเมต⁶ อย่างไรก็ตามแนวโน้มของการใช้เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตกำลังเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั้งในทางอุตสาหกรรม การวิจัย และพัฒนายาใหม่²⁻⁵ (รูปที่ 4)

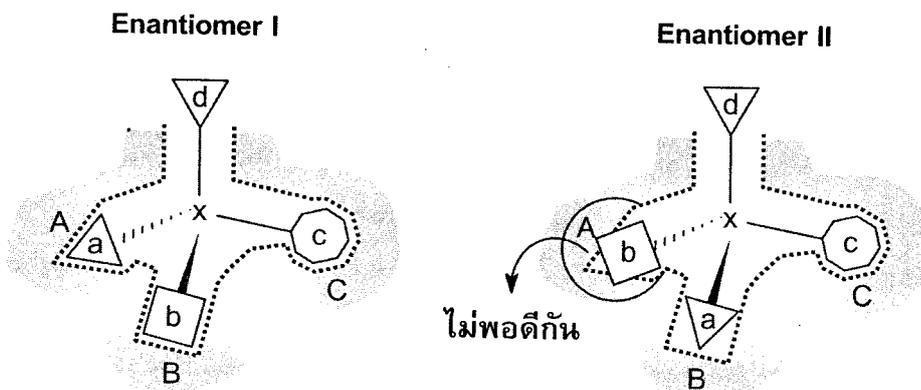


รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของโคเลสเตอรอล ซึ่งมีศูนย์ไครัล 8 ตำแหน่ง (แสดงด้วย ★)



รูปที่ 4 สัดส่วนของยาใหม่ที่ผ่านการรับรองทั่วโลกในช่วงปี ค.ศ.1983-2002 จำแนกตามสมบัติทางไครัล⁵

ผลของเอแนนทิโอเมอร์ที่มีต่อเภสัชพลศาสตร์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอธิบายได้ด้วยการจับกันระหว่างโมเลกุลของยากับตัวรับ (receptor) ซึ่งในกรณีนี้ยาต้องมีคอนฟิกูเรชันหรือตำแหน่งของโครัลสอดคล้องกับบริเวณตำแหน่งจับ (binding site) บนตัวรับ ดังนั้นคู่ของเอแนนทิโอเมอร์ซึ่งมีการจัดเรียงหมู่อะตอมแตกต่างกันอาจมีอันตรกิริยาในการจับกับตัวรับได้แตกต่างกันจึงส่งผลให้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างกันได้ (รูปที่ 5) โดยทั่วไปเอแนนทิโอเมอร์มักแตกต่างกันในด้านความชอบจับ (affinity) ความจำเพาะ (selectivity) ต่อตัวรับและบริเวณตำแหน่งจับ โดยเอแนนทิโอเมอร์ที่มีความชอบจับต่อตัวรับสูงกว่าเรียกว่า ยูโทเมอร์ (eutomer) และเรียกเอแนนทิโอเมอร์ที่มีความชอบจับต่อตัวรับต่ำกว่าว่า ดิสโตเมอร์ (distomer)



รูปที่ 5 เอแนนทิโอเมอร์มีการจัดเรียงหมู่อะตอมในสามมิติแตกต่างกัน ทำให้อาจมีอันตรกิริยาในการจับกับตัวรับและมีฤทธิ์ทางวิทยาแตกต่างกัน

ผลของเอแนนทิโอเมอร์ต่อการออกฤทธิ์ของยาอาจสรุปได้ดังนี้

1) ดิสโตเมอร์ไม่ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรง

บางกรณียาที่เป็นโครัลสามารถบริหารได้ในรูปราซีเมตเนื่องจากดิสโตเมอร์ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงไปกว่ายูโทเมอร์ ตัวอย่างเช่น ยาในกลุ่ม β -blocker ซึ่งออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยการขัดขวาง adrenergic receptor โครงสร้างของยากกลุ่มนี้เป็น chiral aryloxypropanolamines ซึ่งมี (S)-enantiomer เท่านั้นที่ให้ผลในการรักษาเนื่องจากความคล้ายคลึงกับ noradrenaline ตัวอย่างเช่น (S)-propranolol ออกฤทธิ์แรงกว่า (R)-propranolol ถึง 130 เท่า อย่างไรก็ตาม propranolol รวมถึง atenolol และ metoprolol ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่มโครงสร้างเดียวกันที่วางจำหน่ายในท้องตลาดล้วนแต่เป็นราซีเมตเนื่องจากการเตรียมยาเหล่านี้ให้อยู่ในรูป (S)-enantiomer บริสุทธิ์มีความซับซ้อนยุ่งยาก เสียค่าใช้จ่ายสูงและ (R)-enantiomer ก็มีได้ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่อย่างไรก็ตามหากยาใหม่ในกลุ่มนี้ได้รับการพัฒนาควรผลิตยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวซึ่งให้ผลในการรักษาที่ดีกว่าเนื่องจากการกำจัดดิสโตเมอร์ที่ไม่มีความจำเป็นออกไปจะช่วยลดขนาดยาได้ครึ่งหนึ่ง รวมทั้งลดผลข้างเคียงจากดิสโตเมอร์ (ที่เกิดขึ้นเหมือนกับยูโทเมอร์) ที่มีอยู่ในตัวรับซึ่งไม่มีประโยชน์ในการรักษา

2) ดิสโตเมอร์ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงและไม่พึงประสงค์

ในกรณีที่ดิสโตเมอร์ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงและไม่พึงประสงค์ รวมทั้งมีการออกฤทธิ์ที่ต่างไปจากยูโทเมอร์จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องให้ยาในรูปยูโทเมอร์เดี่ยว ตัวอย่าง เช่น (S)-penicillamine เป็นยารักษาข้ออักเสบ (antiarthritic drug) แต่ (R)-penicillamine เป็นสารก่อกลายพันธุ์ หรือ (S,S)-ethambutol เป็นยาต้านวัณโรค แต่ (R,R)-ethambutol ทำให้ตาบอด หรือ L-dopa เป็นยารักษาโรคพาร์กินสันแต่ D-dopa ทำให้เกิด granulocytopenia

3) เอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวมีฤทธิ์ในการรักษาคล้ายคลึงกัน

ตัวอย่างเช่น ทั้ง (R)- และ (S)-flecainide ต่างมีฤทธิ์และความแรงเท่ากันในการรักษาภาวะหัวใจเสียจังหวะ (arrhythmia)

4) เอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวมีฤทธิ์ในการรักษาที่แตกต่างกัน

เอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวของยาที่เป็นไครัลอาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกันและนำไปใช้ในการรักษาโรคที่แตกต่างกันได้ ตัวอย่างเช่น (2R,3S)-(+)-dextropropoxyphene มีฤทธิ์ระงับปวด ขณะที่ (2S,3R)-(-)-levopropoxyphene ไม่มีฤทธิ์ระงับปวดแต่ใช้เป็นยาแก้ไอ ยาทั้งสองชนิดมีชื่อการค้าโดยเขียนด้วยตัวอักษรที่กลับกัน เป็นภาพสะท้อนว่า Darvon® และ Novrad® ตามลำดับ

5) เอแนนทิโอเมอร์ทั้งสองตัวช่วยเสริมประสิทธิภาพในการรักษา

การใช้เอแนนทิโอเมอร์สองชนิดร่วมกันอาจช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้น ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากการที่ดิสโตเมอร์ทำหน้าที่ต้าน (antagonist) ผลข้างเคียงที่เกิดจากจากยูโทเมอร์ ตัวอย่างเช่น indacrinone มี (R)-isomer ทำหน้าที่ขับปัสสาวะแต่ทำให้เกิดกรดยูริกคั่งเป็นผลข้างเคียง ขณะที่ (S)-isomer จะช่วยส่งเสริมการขับกรดยูริกออกจากร่างกาย จึงช่วยหักล้างผลข้างเคียงอันเกิดจาก (R)-isomer

สำหรับผลของเอแนนทิโอเมอร์ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา สรุปได้ดังนี้

1) การดูดซึม (absorption)

คูของเอแนนทิโอเมอร์ถูกดูดซึมผ่านเมมเบรนด้วยวิธีการแพร่แบบพาสซีฟ (passive diffusion) ด้วยอัตราเร็วและปริมาณที่ไม่แตกต่างกันเนื่องจากมีค่าการละลายเท่ากัน อย่างไรก็ตามความสามารถในการละลายน้ำของสารที่เป็นราซีเมตอาจแตกต่างกันไปจากรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว ในกรณีนี้อาจทำให้เกิดความแตกต่างของอัตราการละลายของยา ณ ตำแหน่งที่บริหารยา ส่วนการดูดซึมโดยใช้ตัวพา (carrier transport) มีความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่างเอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัว เช่น L-dopa ผ่านผนังลำไส้โดยใช้ amino acid pump ได้รวดเร็วกว่า D-isomer⁸ การศึกษาในหนูพบว่า L-cephalexin ถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ได้ดีกว่า D-form เนื่องจากการดูดซึมยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam ใช้ไดเปปไทด์ (dipeptide) ซึ่งเป็นสารไครัลและมีความชอบจับต่อ L-cephalexin มากกว่า อย่างไรก็ตาม L-form มักถูกทำลายโดยเอนไซม์ peptidase ในลำไส้ได้มากกว่า D-form ในเวลาเดียวกัน⁹

นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นที่ทำให้เกิดความแตกต่างในการดูดซึมยา ตัวอย่างเช่น (-)-terbutaline สามารถเพิ่มสภาพให้ซึมผ่านของเมมเบรน (membrane permeability) ได้มากกว่า (+)-terbutaline ทำให้ (-)-terbutaline มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูงกว่า หรือ (S)-bupivacaine ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ ทำให้หลอดเลือดบริเวณที่บริหารยาหดตัวแต่ (RS)- bupivacaine ทำให้หลอดเลือดขยายตัวเป็นผลให้ (S)-bupivacaine ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตช้ากว่าและออกฤทธิ์ได้นานกว่า (RS)-bupivacaine¹⁰

2) การกระจายตัว (distribution)

ยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์อาจจับกับ albumin หรือ α_1 -acid glycoprotein ในพลาสมาได้แตกต่างกันทำให้มีระดับยาในรูปอิสระไม่เท่ากัน เช่น (R)-(+)-propranolol จับกับ human α_1 -acid glycoprotein ได้น้อยกว่า (S)-(-)-isomer ในขณะที่ (R)-(+)-isomer จับกับ human albumin ได้มากกว่า (S)-(-)-isomer¹¹ นอกจากนี้ เอแนนทิโอเมอร์ยังอาจจับกับเนื้อเยื่อ ได้แตกต่างกันด้วย เช่น (S)-(-)-propranolol ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า (R)-(+)-propranolol เนื่องจากถูกกักเก็บและปลดปล่อยโดยปลายประสาทของระบบ adrenergic ในเนื้อเยื่อหัวใจและเนื้อเยื่อบางชนิด หรือ (R)-enantiomer ของยาด้านอีกเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์บางชนิดถูกนำเข้าไป (uptake) สู่นเนื้อเยื่อไขมันได้มากกว่า (S)-enantiomer¹²

3) เมแทบอลิซึม (metabolism)

เป็นที่ทราบกันดีว่าไบโอทรานสฟอร์มเมชัน (biotransformation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาชีวเคมีที่ใช้เอนไซม์เป็นตัวเร่ง มีความจำเพาะต่อสารตั้งต้น เช่น จำเพาะกับหมู่ฟังก์ชัน หรือสเตอริโอเคมีของสารตั้งต้น ดังนั้นคู่ของเอแนนทิโอเมอร์ จึงอาจถูกเมแทบอลิซึมโดยปฏิกิริยาหนึ่งได้แตกต่างกัน เช่น (R)-propranolol ถูกเมแทบอลิซึมโดย 4-hydroxylation ที่วงแหวนเป็นหลัก และยังถูกเมแทบอลิซึมด้วยอีกสองปฏิกิริยาได้แก่ ออกซิเดชันที่ side chain ซึ่งมักเกิดกับ (R)-isomer และกลูโคโรนิเดชัน (glucuronidation) ที่มักเกิดกับ (S)-isomer มากกว่า¹³ นอกจากนี้คู่ของเอแนนทิโอเมอร์ อาจมีวิถีเมแทบอลิซึมที่แตกต่างกันโดยสิ้นเชิง เช่น (S)-(-)-warfarin ถูกเมแทบอลิซึมโดย 7-hydroxylation แต่ (R)-(+)-warfarin ถูกเมแทบอลิซึมโดยปฏิกิริยา 6-hydroxylation และ ketone reduction¹⁴ นอกจากความจำเพาะต่อสารตั้งต้นดังที่กล่าวมาแล้ว ปฏิกิริยาในวิถีเมแทบอลิซึมยังอาจมีความจำเพาะต่อการเกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์แบบใดแบบหนึ่ง เช่น เมื่อ debrisoquine เกิด 4-hydroxylation จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น (S)-isomer หรือเมื่อเกิด p-hydroxylation ที่วงแหวนเบนซีนของ phenytoin จะทำให้เกิดศูนย์ไครัลใหม่ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น (S)-isomer¹⁵ เป็นต้น

ข้อควรคำนึงอีกประการหนึ่งเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของเอแนนทิโอเมอร์คือ การที่เมแทบอลิซึมทำให้เอแนนทิโอเมอร์หนึ่งเปลี่ยนไปเป็นอีกเอแนนทิโอเมอร์หนึ่งได้ (metabolic chirality inversion) ตัวอย่างเช่น α -arylpropionic acid NSAIDs ซึ่งใช้เป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ibuprofen หรือ naproxen ยาในกลุ่มนี้มี (S)-enantiomer ออกฤทธิ์ต้านอักเสบ ขณะที่ (R)-enantiomer ไม่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตามเมื่อ (R)-enantiomer เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป (R)-enantiomer coenzyme A thioester ซึ่งจะถูกราคิไมซ์และไฮโดรไลสต่อได้เป็น (S)-enantiomer ที่มีฤทธิ์⁷ ดังนั้นยาในกลุ่มนี้บางตัวจึงถูกวางจำหน่ายในรูปปราซิเมตได้ ตัวอย่างข้างต้นจัดเป็น unidirectional inversion เนื่องจากการเปลี่ยนคอนฟิกูเรชันในทิศทางเดียว [(R)→(S) หรือ (S)→(R)] นอกจากนี้ยังมี bi-directional inversion หรือ racemization ซึ่ง (R) สามารถถูกเปลี่ยนเป็น (S) และ (S) ถูกเปลี่ยนเป็น (R) ได้เช่นกัน [(R)↔(S)] เช่น ยา thalidomide

4) การขับยาออกจากร่างกาย (excretion)

ผลของเอแนนทิโอเมอร์ต่อการขับยาออกทางไตอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างระหว่างเอแนนทิโอเมอร์ในการจับกับโปรตีนในพลาสมาแล้วส่งผลต่อการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) และการดูดกลับแบบพาสซีฟ (passive reabsorption) สำหรับการศึกษาและข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาออกทางน้ำดีและทางเดินอาหารของเอแนนทิโอเมอร์ในปัจจุบันยังมีไม่มากนัก

นอกจากผลโดยตรงของสเตอริโอเคมีที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์แล้ว ความรู้เกี่ยวกับสเตอริโอเคมียังนำมาใช้อธิบายการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ได้ ตัวอย่างเช่น warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ phenylbutazone โดยพบว่าระดับ warfarin [(R)+(S)] ในเลือดไม่แตกต่างกันเมื่อให้หรือไม่ให้ phenylbutazone ร่วมด้วย แต่หากวัดระดับยาโดยจำแนกเอแนนทิโอเมอร์จะพบว่ามีระดับของเอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวแตกต่างกัน ที่เป็นเช่นนี้เพราะ phenylbutazone ไปยับยั้งการกำจัด (S)-warfarin ซึ่งเป็นเอแนนทิโอเมอร์ที่ออกฤทธิ์ได้ดีและส่งเสริมการกำจัด (R)-enantiomer ที่มีฤทธิ์น้อยกว่าออกจากร่างกาย ยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของ warfarin เช่น cimetidine ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ (R)-warfarin ยา amiodarone ยับยั้งเมแทบอลิซึมของทั้ง (R)- และ (S)-warfarin ในขณะที่ rifampicin ส่งเสริมการกำจัด (R)-warfarin

การใช้เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวในทางเภสัชกรรม

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าเอแนนทิโอเมอร์อาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงแตกต่างกัน การใช้ยาในรูปราชีเมตจึงเสมือนกับการใช้ยาสองชนิดผสมกันอยู่ ปัจจุบันแนวโน้มของการใช้และพัฒนาาใหม่ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราชีเมตกำลังเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วควบคู่กับความพยายามในการผลักดันจากองค์กรที่เกี่ยวข้อง ข้อดีของการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวได้แก่ เพิ่มฤทธิ์ในการรักษา ลดขนาดยาและลดอาการข้างเคียง ในปี ค.ศ. 1992 สหรัฐอเมริกาเสนอแนวทางในการพัฒนาที่เป็นไครัลอย่างเป็นการโดยตีพิมพ์ "Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs"¹⁶ และในปี ค.ศ. 1994 ประชาคมยุโรป (EU) ก็ออกเอกสาร "Investigation of Chiral Active Substances" ตามมา¹⁷ สาเหตุสำคัญคือการขึ้นทะเบียนยาใหม่จะต้องคำนึงถึงความเป็นไครัลของตัวยา และควรแยกสเตอริโอไอโซเมอร์ที่เป็นไปได้แบบต่าง ๆ ออกจากกัน เพื่อนำไปประเมินผลของสเตอริโอไอโซเมอร์ที่มีต่อฤทธิ์ในการรักษาที่ต้องการ รวมทั้งพิจารณาว่าสเตอริโอไอโซเมอร์ใดเหมาะสมที่สุดในการนำไปใช้ แม้ว่านโยบายดังกล่าวเป็นเพียงแนวทางที่ชี้แนะหรือสนับสนุนมากกว่าการบังคับ แต่นโยบายนี้ก็ส่งผลให้ยาใหม่ที่ได้รับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและทั่วโลกอยู่ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวเพิ่มขึ้นมากกว่าราชีเมตอย่างเห็นได้ชัดยาใหม่ 15 ชนิดที่ได้รับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในช่วงเดือนมกราคมถึงสิงหาคมปี ค.ศ. 2003 เป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวถึง 64 เปอร์เซ็นต์ ราชีเมต 14 เปอร์เซ็นต์ และยาที่ไม่เป็นไครัลอีก 22 เปอร์เซ็นต์ หากมองย้อนไปในปี ค.ศ. 2001 และ 2002 จะพบว่าไม่มียาในรูปราชีเมตชนิดใดเลยที่รับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ขณะที่เกือบ 60 เปอร์เซ็นต์ของยาที่ผ่านการขึ้นทะเบียนเป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว⁵

"single enantiomer switch หรือ chiral switch" เป็นการนำยาที่วางจำหน่ายในท้องตลาดในรูปราชีเมตมาพิจารณาอีกครั้งว่าการเปลี่ยนมาใช้ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวจะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงหรือต่ำกว่ารูปราชีเมตหรือไม่ ปัจจุบันตัวอย่างยาที่ผ่านการพิจารณาแล้วว่าเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่ารูปราชีเมต ถูกผลิตและจำหน่ายเป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทน (หรือควบคู่) ยาเดิมในรูปราชีเมต ได้แก่ esomeprazole (Nexium[®]) ซึ่งเป็น (S)-enantiomer ของ omeprazole (Losec[®]) ใช้ลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร escitalopram (Lexapro[®]) เป็น (S)-enantiomer ที่พัฒนามาจากยาด้านการซึมเศร้า citalopram (Celexa[®]) หรือยา levocetirizine (Xyzal[®]) เป็น L-enantiomer ของ cetirizine (Zyrtec[®]) ซึ่งใช้สำหรับโรคภูมิแพ้ นอกจากความสำเร็จของ chiral switch ในการพัฒนา ยาดังที่กล่าวมาแล้ว ในทางกลับกันยาบางตัวไม่ประสบความสำเร็จในการเปลี่ยนมาใช้ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวได้ เช่น fluoxetine เป็นยารักษาภาวะซึมเศร้าที่วางจำหน่ายในรูปราชีเมตในชื่อการค้าว่า Prozac[®] ต่อมาบริษัท Sepracor ได้รับสิทธิบัตรในการผลิต (R)-fluoxetine เพื่อใช้เป็นยารักษาภาวะซึมเศร้ารุ่นใหม่ที่คาดว่าจะให้ผลในการรักษาดีกว่า Prozac[®] (และได้รับสิทธิบัตรในการผลิต (S)-fluoxetine เพื่อใช้เป็นยาป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน) อย่างไรก็ตามการทดลองทางคลินิกพบว่าเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว (R)-fluoxetine เป็นพิษต่อหัวใจ ดังนั้น chiral switch ของยาดังนี้จึงถูกยกเลิกไปและ Prozac[®] ยังคงถูกใช้ในรูปราชีเมตเช่นเดิม นอกจากนี้ chiral switch อาจมิได้เพิ่มข้อดีไปมากกว่าราชีเมตหากยานั้นสามารถเกิด chirality inversion หรือ racemization ในร่างกายได้เพราะเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่เข้าสู่ร่างกายจะกลับกลายเป็นราชีเมตในที่สุด

บทสรุป

สเตอริโอเคมีได้เข้ามามีบทบาทในทางเภสัชกรรมมากขึ้นเนื่องจากยาส่วนใหญ่เป็นสารไครัล ในอดีตยาที่เป็นไครัลถูกใช้ในรูปพรีพาร์เอชันแต่ในปัจจุบันความตระหนักที่ว่าเอแนนทิโอเมอร์แต่ละแบบมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา และอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ทำให้แนวโน้มในการพัฒนาและใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่าเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ข้อดีของการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวคือเพิ่มฤทธิ์ในการรักษา ลดขนาดยา และอาการข้างเคียง ดังนั้นในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมาใหม่ที่ผ่านมาผ่านการขึ้นทะเบียนส่วนใหญ่เป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว รวมไปถึงยาที่วางจำหน่ายแล้วในท้องตลาดในรูปพรีพาร์เอชันชนิดก็ถูกเปลี่ยนมาใช้ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

- Schmahl HJ, Nao H, Neubert D. The enantiomers of the teratogenic thalidomide analogue EM 12: 1. Chiral inversion and plasma pharmacokinetics in the marmoset monkey. Arch Toxicol 1988; 62: 200-4.
- Eichelbaum K, Gross AS. Stereochemical aspects of drug action and disposition. Adv Drug Res 1996; 28: 1-64.
- Caldwell J. Through the looking glass in chiral drug development. Modern Drug Discov. 1999; 2: 51-60.
- Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 753-68.
- Caner H, Groner E, Levy L. Trends in the development of chiral drug. Drug Discov Today 2004; 9: 105-10.
- Rentsch KM. The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. J Biochem Biophys Methods 2002; 54: 1-9.
- Sheldon RA. Chirality and biological activity, In: Sheldon RA (ed) Chirotechnology : industrial synthesis of optically active compounds. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993: 39-72.
- Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. Nature 1973; 242: 463-5.
- Tamai I, Ling HY, Timbul SM, et al. Stereospecific absorption and degradation of cephalexin. J Pharm Pharmacol 1988; 40: 320-34.
- Ala-Kokko TI, Karinen J, Rähkä E, et al. Pharmacokinetics of 0.75 % ropivacaine and 0.5 % bupivacaine after ilioinguinal-iliohypogastric nerve block in children. Br J Anaesth 2002; 89: 438-41.
- Walle T, Webb JG, Bagwell EE, et al. Stereoselective delivery and actions of beta receptor antagonists. Biochem Pharmacol 1988; 37: 115-24.
- Williams K, Day R, Knihinicki R, et al. The stereoselective uptake of ibuprofen enantiomers into adipose tissue. Biochem Pharmacol 1986; 35: 3403-5.
- Ward SA, Walle T, Walle UK, et al. Propranolol's metabolism is determined by both mephenytoin and debrisoquine hydroxylase activities. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 72-9.
- Lewis RJ, Targer WF, Chan KK, et al. Warfarin: stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. J Clin Invest 1974; 53: 1607-17.
- Meese CO, Eichelbaum M. Stereochemical aspects of polymorphic 4-hydroxylation of debrisoquine in man. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol Suppl 1986; 332: R95.

16. Policy statement for the development of new stereoisomeric drugs (online). Available at <http://www.fda.gov/cder/guidance/stereo.htm> (05/02/1992).
17. Investigation of chiral active substances (online). Available at <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc299en.pdf> (09/09/2004).
18. Stahl SM. Mirror, mirror on the wall, which enantiomer is the fairest of the all? J Clin Psychiatry 2002; 63: 349-54.

คำถาม

1. คุณสมบัติในข้อใดที่แตกต่างกันระหว่างเอแนนทิโอเมอร์
 1. จุดหลอมเหลว
 2. ความสามารถในการละลายน้ำ
 3. ความสามารถในการละลายในตัวทำละลายอินทรีย์
 4. ความสามารถในการทำปฏิกิริยาทางเคมีกับสารที่ไม่เป็นไครัล
 5. ความสามารถในการทำปฏิกิริยากับสารที่เป็นไครัล
2. สารในข้อใดไม่หมุนระนาบของแสงโพลาไรส์
 1. สารละลาย D-phenylglycine ในน้ำ
 2. สารละลาย (S)-(+)-phenylglycine ในน้ำ
 3. สารผสม D-phenylglycine และ L-phenylglycine ในอัตราส่วน 1:1
 4. สารผสม (S)-(+)-phenylglycine และ (R)-(-)-phenylglycine ในอัตราส่วน 1:2
 5. สารผสม (S)-(+)-phenylglycine และ (R)-(-)-phenylglycine ในอัตราส่วน 2:1
3. ข้อใดไม่ใช่วิธีเรียกชื่อเอแนนทิโอเมอร์
 1. (α)-(β)
 2. (D)-(L)
 3. (+)-(-)
 4. (R)-(S)
 5. ทุกข้อเป็นวิธีเรียกชื่อเอแนนทิโอเมอร์
4. ข้อใดถูกต้อง
 1. สารที่มีศูนย์ไครัล n ตำแหน่งจะมีจำนวนสเตอริโอไอโซเมอร์ได้มากที่สุด n แบบ
 2. กรดอะมิโนส่วนใหญ่ในธรรมชาติมีคอนฟิกูเรชันเป็น L
 3. วิธีแยกเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวออกจากราซีเมตทำได้ง่ายโดยอาศัยความแตกต่างของคุณสมบัติทางกายภาพ
 4. การเรียกชื่อเอแนนทิโอเมอร์ในระบบ Cahn-Ingold-Prelog กำหนดให้ (R)- แทนเอแนนทิโอเมอร์ที่หมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ไปทางขวา
 5. ไดแอสเตอริโอไอโซเมอร์เป็นเอแนนทิโอเมอร์ประเภทหนึ่ง
5. ปรากฏการณ์ที่ทำให้ (R)-thalidomide ที่มีฤทธิ์ในการรักษาเปลี่ยนเป็น (S)-thalidomide ที่เป็นพิษ เรียกว่า
 1. ionization
 2. epimerization
 3. racemization
 4. resolution
 5. optical rotation
6. ข้อใดไม่ใช่ผลที่เกิดจากเอแนนทิโอเมอร์ที่มีความชอบจับต่อตัวรับต่ำกว่าหรือดิสโตเมอร์ต่อการออกฤทธิ์ของยา
 1. ดิสโตเมอร์ไม่ขัดขวางการออกฤทธิ์ของยูโทเมอร์
 2. ดิสโตเมอร์ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรง
 3. ดิสโตเมอร์เสริมประสิทธิภาพในการรักษาของยูโทเมอร์
 4. ดิสโตเมอร์มีฤทธิ์ในการรักษาที่แตกต่างไปจากยูโทเมอร์
 5. ทุกข้อเป็นผลที่เป็นไปได้ที่อาจเกิดจากดิสโตเมอร์

7. ข้อใดคือความหมายของ chiral switch

1. การเปลี่ยนจากยาที่ไม่เป็นไครัลไปเป็นไครัล
2. การเปลี่ยนจากยาที่เคยใช้ในรูป R-enantiomer ไปเป็น S-enantiomer
3. การเปลี่ยนจากยาที่เคยใช้ในรูป S-enantiomer ไปเป็น R-enantiomer
4. การเปลี่ยนจากยาที่เคยใช้ในรูป (RS)-enantiomer ไปเป็น R-enantiomer หรือ S-enantiomer
5. ข้อ ข. และ ค.

8. ข้อใดไม่ใช่เหตุผลที่ทำให้ยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ถูกดูดซึมไม่เท่ากัน

1. เอแนนทิโอเมอร์ละลายในไขมันได้แตกต่างกัน
2. เอแนนทิโอเมอร์มีความชอบจับต่อตัวพาแตกต่างกัน
3. เอแนนทิโอเมอร์ทำให้สภาพให้ซึมผ่านของเมมเบรนเปลี่ยนไปแตกต่างกัน
5. ทุกข้อที่กล่าวมาเหตุผลที่ทำให้ยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ถูกดูดซึมไม่เท่ากัน

9. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมต

1. มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นกับยาใหม่ที่กำลังพัฒนา
2. เกิดขึ้นกับยาที่วางตลาดอยู่แล้ว
3. เกิดขึ้นควบคู่กับการผลิตและวิเคราะห์เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่พัฒนามากขึ้น
4. ช่วยแก้ปัญหาความเป็นพิษของยาที่เกิด metabolic chirality inversion
5. อาจทำให้ขนาดยาที่จำเป็นลดลงได้ครึ่งหนึ่งจากเดิมที่อยู่ในรูปราซีเมต

10. ยาในข้อใดไม่ได้เกิดจาก chiral switch

1. esomeprazole
2. escitalopram
3. fluoxetine
4. levocetirizine
5. ทุกข้อเป็นยาที่เกิดจาก chiral switch