

เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Macrolides

Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Macrolides

ภญ.อ.ดร.คณาวรรณ พจนาคคม

ภณ.ผศ.จันคณา บุรณะโอสถ

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0410-01

จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2549

วัดอุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม macrolides และทราบถึงยาใหม่ในกลุ่มนี้
2. เพื่อเข้าใจถึงหลักการออกแบบยาในกลุ่ม macrolides
3. เพื่อสามารถยกตัวอย่างชนิดของยาและประโยชน์ในการบำบัด

บทคัดย่อ

ยาด้านแบคทีเรียกลุ่ม macrolides นิยมใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ โครงสร้างหลักทางเคมี แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มหลัก ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในวงแหวน macrolides ได้แก่ 14 15 และ 16 อะตอม การสร้างอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์เป็นการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีเพื่อให้ได้ยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างขึ้นรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่ออิริโทรมัยซิน มีเภสัชจลนพลศาสตร์ดีขึ้น ผลข้างเคียงของยาลดลง และระยะครึ่งชีวิตยาวขึ้น

ชว. ๒๕๖

macrolides ยาต้านแบคทีเรีย โครงสร้างทางเคมี การออกฤทธิ์ การออกแนบยา

เนื้อหา

macrolides เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียมานานกว่า 50 ปี สำหรับโรคติดเชื้อกลุ่ม pneumococci streptococci และ mycoplasma โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง และเป็น drug of choice สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อ Legionella และ Chlamydia

ยาตัวแรกที่ย่อยจำหน่ายคืออิริโทรไมซิน (erythromycin) ผลิตจากเชื้อ *Streptomyces erythreus* หลังจากนั้นมีการผลิตยาจากธรรมชาติและยาสังเคราะห์ขึ้นอีกมากมาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียกว้าง

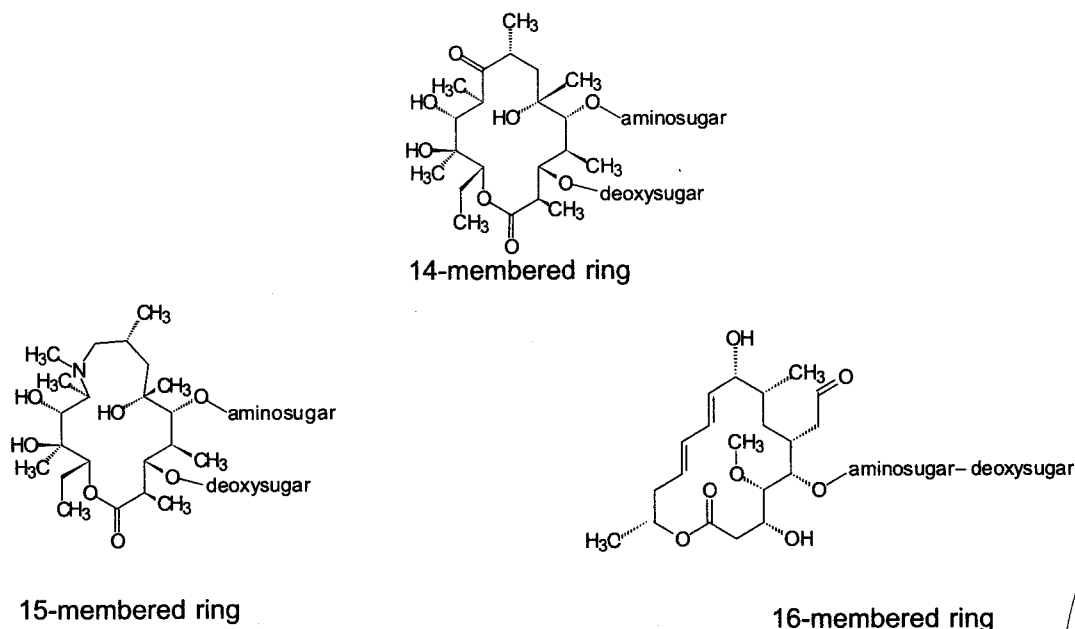
ขึ้น โดยเฉพาะให้ผลต่อเชื้อ *Haemophilus influenzae* มีการพัฒนาโครงสร้างให้ได้ยาที่มีเภสัชจลนพลศาสตร์ดีขึ้นและการรักษาทางคลินิกดีขึ้น ในบทความนี้กล่าวถึงเภสัชเคมีของยาในกลุ่ม macrolides การพัฒนายาใหม่และประโยชน์ในการบำบัด

พบว่า 15-mer ยับยั้ง

โครงสร้างทางเคมี

โครงสร้างหลักทางเคมีคือ macrocyclic lactone ring หรือวงแหวน macrolide (macrolide ring) และหมู่น้ำตาล aminosugar หรือ deoxy sugar ดังแสดงในรูปที่ 1

การอ



รูปที่ 1 โครงสร้างหลักทางเคมีของ macrolides กลุ่มต่างๆ

macrolide อาจแบ่งกลุ่มยาได้ตามจำนวนคาร์บอนอะตอมในวงแหวน เช่น 12 14 15 หรือ 16 อะตอม ที่สำคัญคือ 14 15 และ 16 คาร์บอนอะตอม หรืออาจแบ่งตามจำนวนและชนิดของโมเลกุลน้ำตาล สารกึ่งสังเคราะห์แบ่งได้เป็น 3 กลุ่มตามการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจากอิริโทรมัยซินเอ กลุ่มที่ 1 คือกลุ่มที่เปลี่ยนแปลงหมู่แทนที่ของวงแหวน macrolide เช่น roxithromycin clarithromycin และ flurithromycin กลุ่มที่ 2 คือ กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างส่วนวงแหวน เช่น azithromycin และกลุ่มที่ 3 คือ กลุ่มที่เปลี่ยนแปลงโครงสร้างของน้ำตาล deoxy sugar เช่น C-3 α -L-cladinose หรือ ตำแหน่ง 4' ของน้ำตาล mycaminoside ได้แก่ สารกลุ่ม ketolides และ อนุพันธ์ใหม่ของ leucomycins

รูปที่ 2

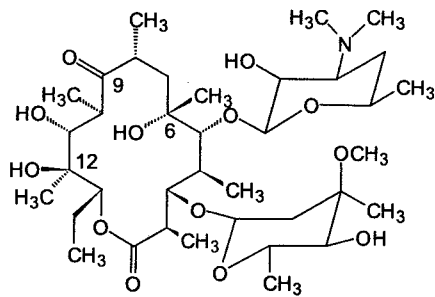
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

macrolides มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาแทรกซึมผ่านผนังเซลล์ของแบคทีเรียและจับกับ 50S ribosome subunit จึงยับยั้งการเคลื่อนย้าย (translocation) ของ aminoacyl transfer-RNA ที่มีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีน

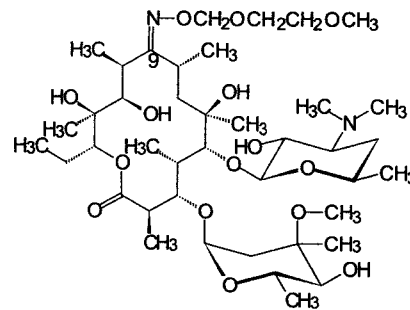
มีหมู่ด
ค่าแห
(pKa

และ มีรายงานการศึกษาการจับของยากับ 50S ribosome subunit ในระดับอะตอม โดยใช้ high resolution x-ray
 โมโน พบว่า macrolides จับที่ polypeptide exit tunnel เพื่อยับยั้งการยืด (elongation) ของสายพอลิเพปไทด์ โดย 14- และ
 15-membered-ring macrolides จะยับยั้งการสังเคราะห์ m-RNA-directed peptide ส่วน 16-membered-ring macrolides
 ยับยั้งการสังเคราะห์ polyphenylalanine และการสร้างพันธะเพปไทด์ (peptide bond)¹

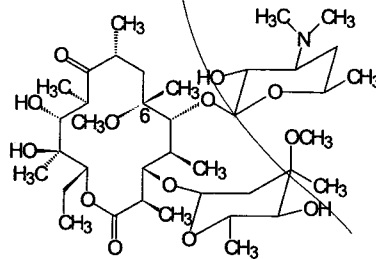
ศาล การออกแบบและการพัฒนายากลุ่ม macrolides



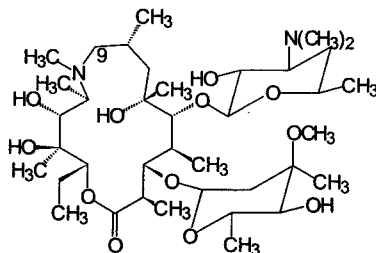
erythromycin



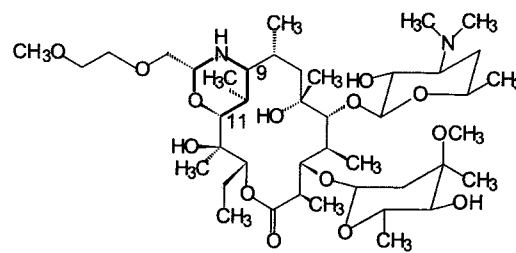
roxithromycin



clarithromycin



azithromycin



dirithromycin

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ macrolides กลุ่มต่างๆ

erythromycin A เป็น macrolides ชนิดแรกที่ถูกนำมาใช้รักษา สูตรโครงสร้างเป็น 14-membered ring ในวงแหวน
 มีหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่งที่ 9 และมีหมู่น้ำตาล deoxy sugar ชนิด cladinose และ aminosugar ชนิด desosamine ที่
 ตำแหน่งที่ 3 และ 5 ตามลำดับ ให้ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่เรียกว่า ครอบคลุม คุณสมบัติทางเคมีกายภาพคือ มีรสขม ฤทธิ์เป็นด่าง
 (pKa = 8) และไม่คงตัวในกรด (pH ต่ำกว่า 4) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา acid-catalyzed ketal formation ระหว่างหมู่

คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 กับหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 และ 12 ทำให้ได้สารที่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียลดลงและเกิดอาการไม่พึงประสงค์คือระคายเคืองกระเพาะอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเกร็งท้อง (gastro intestinal cramp) จากการกระตุ้น motilin receptor บนเยื่อบุทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงมีการพัฒนาดำรับยาเพื่อแก้ไขปัญหาคาความไม่คงตัวดังกล่าว ได้แก่ การทำให้อยู่ในรูป enteric coated capsule และการทำให้อยู่ในรูปแบบ pro drug ซึ่งทำได้ 2 รูปแบบ แบบแรกคือ การทำให้หมู่ dimethyl amino ของ desosamine อยู่ในรูปเกลือ เช่น อยู่ในรูป glucoheptonate และ lactobionate ซึ่งใช้เป็นยาฉีดได้ และในรูปเกลือ stearate สำหรับเป็นยารับประทาน แบบที่ 2 ได้แก่การทำให้หมู่ไฮดรอกซีตำแหน่งที่ 2 ของ desosamine อยู่ในรูปเอสเทอร์ เช่น ในรูปเอสเทอร์ ethylsuccinate รวมถึงในรูป estolate ซึ่งเป็นทั้งเกลือของ N-laurylsulfate และเอสเทอร์ของ propionyl ต่อมาการพัฒนาที่ยากยิ่งสังเคราะห์ของอิริโทรมัยซินจึงมีวัตถุประสงค์เพื่อลดผลข้างเคียง มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อดีขึ้นและกว้างขึ้น เภสัชจลนศาสตร์ดีขึ้น และให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น ดังตัวอย่างยาต่อไปนี้²

roxithromycin เป็นอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ของ erythromycin A ซึ่งดัดแปลงหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 เป็นหมู่ ethyl - oxime ทำให้ทนกรดได้ดีกว่า และระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น แต่ต่ำกว่ายาใหม่ตัวอื่นๆ

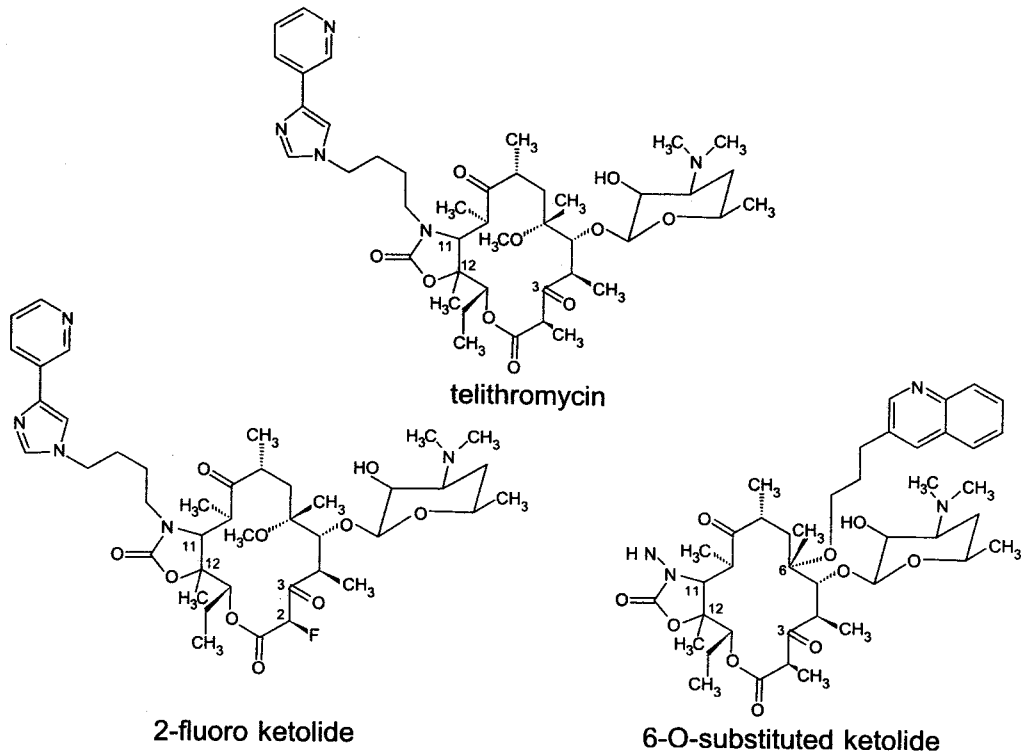
clarithromycin เปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 เป็นหมู่เมทอกซี ทนต่อกรดดีมากกว่าอิริโทรมัยซิน 100 เท่า และให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น สามารถบริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ออกฤทธิ์ต้านเชื้อ mycoplasma และ chlamydiae ดีกว่าอิริโทรมัยซิน

dirithromycin แทนที่อะตอมของออกซิเจนในหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 ด้วยอะตอมของไนโตรเจน และสร้างวงแหวน tetrahydrooxazine กับอะตอมของออกซิเจนที่ตำแหน่ง 11 ทำให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตยาวมากสามารถรับประทานวันละครั้ง

azithromycin เป็น macrolide ที่มีวงแหวน 15 อะตอม หรือ azalide เป็นยาที่เติมอะตอมของไนโตรเจนในวงแหวน macrolide ที่ตำแหน่งที่ 9 และเติมหมู่เมทิล (methyl group) ที่อะตอมของไนโตรเจนทำให้ยามีคุณสมบัติเป็นด่างเพิ่มขึ้น ยานี้มีฤทธิ์ต้านเชื้อ *H. influenzae* มากกว่าอิริโทรมัยซิน 2-8 เท่า ทนกรดได้ดีกว่า มีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีและแตกตัวน้อยจึงกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น สามารถรับประทานเพียงครั้งเดียวต่อวัน

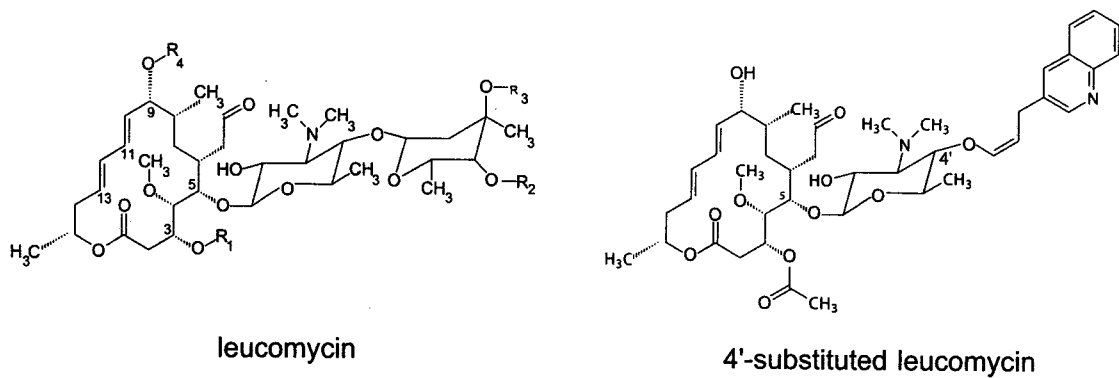
clarithromycin dirithromycin และ azithromycin จึงให้ผลดีกว่าอิริโทรมัยซิน คือระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ผลข้างเคียงลดลง และประสิทธิภาพต่อเชื้อดีขึ้น

ketolides เป็น macrolide กลุ่มใหม่ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างโดยเอา cladinose ที่ตำแหน่ง 3 ออก แล้วเติมหมู่คีโตนเข้าแทนที่ และตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate ทำให้ได้ยาที่มีข้อเด่นคือให้ผลดีต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ โดยเฉพาะกับเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาหลายๆ ตัว มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างและสูงขึ้น ทนต่อกรดได้ดี และมีระยะครึ่งชีวิตยาว สามารถรับประทานวันละครั้ง ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ telithromycin ซึ่งวางจำหน่ายในยุโรปและอเมริกา นอกจากนี้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้เพื่อให้มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 เป็นฟลูออรีน หรือเติมหมู่แทนที่ที่อะตอมของออกซิเจนที่ตำแหน่ง 6^{3,4} (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ ketolides

macrolides กลุ่ม 16-membered-ring หรือ อนุพันธ์ของ leucomycins มีพันธะคู่ในวงแหวน การพัฒนา macrolides รุ่นใหม่อาศัยคุณสมบัติของ 16-membered-ring ที่มีข้อเด่นกว่า 14-membered-ring ในแง่ของการทนต่อการดื้อ และผลต่อแบคทีเรียบางชนิดดีกว่า นำมาดัดแปลงโครงสร้างโดยเอาน้ำตาล mycarose ที่ตำแหน่ง 5 ออก และเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 4' ของน้ำตาล mycaminoses (รูปที่ 4) พบว่าอนุพันธ์ที่ได้มีอันตรกิริยาในการจับกับไรโบโซมมากขึ้น และความคงตัวต่อการดื้อขึ้น⁵



ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์

จากการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีพบว่าวงแหวน macrolide มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ถ้าวงแหวนแตกฤทธิ์ต้านเชื้อหมดไป โครงสร้างส่วนน้ำตาล aminosugar เป็นหมู่ที่จับกับไรโบโซมของแบคทีเรีย ถ้าตัดออกจะไม่มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย และการตัด tertiary amine ของ desoamine sugar ใน 14- และ 15-membered-ring หรือ mycaminoses sugar ของ 16-membered-ring ทำให้ฤทธิ์ลดลงหรือหมดไป

การเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 หรือหมู่คาร์บอนิลที่ตำแหน่ง 9 ทำให้ทนต่อการดัดแปรและลดอาการปวดเกร็งท้อง การเติมอะตอมของไนโตรเจนในวงแหวนที่ตำแหน่งที่ 9 ทำให้ได้วงแหวน 15 อะตอม มีผลทำให้ทนกรดได้ดี มีฤทธิ์ต้านเชื้อเพิ่มขึ้น และ ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น การเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 3 เป็นหมู่คีโตน และที่ตำแหน่ง 11 และ 12 มีหมู่แทนที่เป็นวงแหวน carbamate ทำให้มีฤทธิ์ที่กว้างขึ้นและแรงขึ้น และใช้กับเชื้อที่ดื้อต่อยาได้

ยาใหม่ในกลุ่มนี้มีข้อเด่นคือให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น ระดับยาในเซลล์กำจัดเชื้อ (macrophages) สูงเหนือระดับ MIC ของเชื้อ ยาใหม่ในกลุ่มนี้จึงจัดเป็น tissue and cell-directed antibiotics เหมาะสำหรับรักษาโรคติดเชื้อจาก atypical mycobacteria และการมีระยะครึ่งชีวิตยาวขึ้น ทำให้บริหารยาเพียงวันละ 1 ถึง 2 ครั้งเท่านั้น

ข้อบ่งใช้

macrolides ให้ผลสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและลบ กรั่มบวก ได้แก่ *Streptococcus pyogenes* *S. pneumoniae* *Staphylococcus aureus* *Listeria monocytogenes* และ เชื้อกลุ่ม enterococci กรั่มลบ ได้แก่ *Neisseria gonorrhoeae* *N. meningitidis* *Moraxella catarrhalis* *Legionella pneumophila* และ *H. influenzae* macrolides ยังให้ผลดีสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อกลุ่มอื่นได้แก่ *Mycoplasma pneumoniae* *Chlamydia trachomatis* *Mycobacterium avium complex* และ *Helicobacter pylori*

macrolides มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน เช่น คอหอยอักเสบ ไซนัสอักเสบ หูน้ำหนวก และการรักษาโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง การรักษาการติดเชื้อของผิวหนังหรือโครงสร้างของผิวหนัง จากเชื้อ streptococci *S. aureus* (MSSA) และ *H. influenzae*

ketolides ให้ผลดีต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ โดยเฉพาะกับเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาหลายๆ ตัว นอกจากนี้มีผลต่อเชื้อ *H. influenzae* *M. catarrhalis* *S. pyogenes* *S. aureus* รวมถึง atypical pathogens บางชนิด เช่น *C. pneumoniae* *L. pneumophila* และ *Mycoplasma spp.* เหมาะสำหรับรักษาโรค community-acquired pneumonia

macrolides ไม่ให้ผลในการรักษาโรคติดเชื้อ *S. aureus* ที่ดื้อต่อ methicillin (MRSA) *Pseudomonas aeruginosa* *Bacteriodes fragilis* enterococci และ เชื้อในกลุ่ม Enterobacteriaceae

สรุป

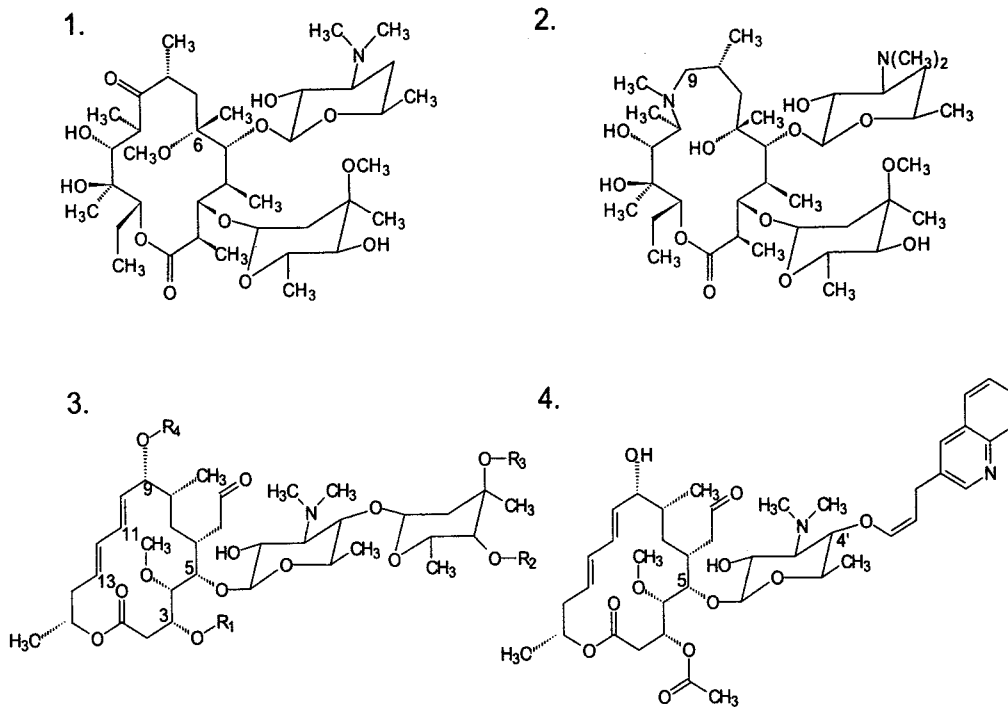
การพัฒนา ยาใหม่ในกลุ่ม macrolides ทำให้ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดีขึ้น ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียดีขึ้นและกว้างขึ้น ยาสามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อดีขึ้น ผลข้างเคียงของยาลดลง นอกจากนี้การบริหารยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง ทำให้คนไข้ยอมรับยาได้ดี และน่าจะเป็นผลทำให้การดื้อยาลดลง

เอกสารอ้างอิง

1. Retsema J and Wenchi Fu. Macrolides: structures and microbial targets. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: S3-S10.
2. Hunter PA. Ketolides-a novel form of macrolide: the way forward? DDT 1998; 3: 257-260.
3. Flamm RK. The new antibacterial class: the ketolides. Clin Micro Newsletter 2000; 22:129-133.
4. File T. Telithromycin: The first ketolide. Pharmacy and Therapeutics 2002; 27: 14-23.
5. Wang Z, Jian T, Phan LT, and Yat Sun Or, Synthesis of novel 4'-substituted 16-membered ring macrolide antibiotics derived from leucomycins. Bioorg Med Chem Lett 2004; 14: 519-521.

คำถาม

1. โครงสร้างใดเป็นโครงสร้างหลักของ 14-membered-ring macrolides



5. ข้อ 3. และ 4.

2. ข้อใดคือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาในกลุ่ม macrolides

1. ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid
2. ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์
3. ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน
4. ยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol
5. ยับยั้งการสังเคราะห์โฟเลต

3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม macrolides

1. จับกับ DNA gyrase
2. จับกับ dihydrofolate reductase
3. จับกับ 30S ribosome subunit
4. จับกับ 50S ribosome subunit
5. จับกับ penicillin binding proteins

4. โครงสร้างส่วนใดของอิริโทรมัยซินที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบทางเดินอาหาร

1. หมู่คาร์บอนิล ที่ตำแหน่ง 9 ของวงแหวน
2. หมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 6 ของวงแหวน
3. หมู่ไฮดรอกซีที่ตำแหน่ง 11 ของวงแหวน
4. หมู่ไฮดรอกซีของน้ำตาล deoxy sugar
5. ข้อ 1. และ 2.

5. macrolides ชนิดใดมีโครงสร้างหลักเป็น 15-membered-ring macrolides

1. roxithromycin
2. clarithromycin
3. dirithromycin
4. azithromycin
5. telithromycin

6. โครงสร้างส่วนใดของ macrolides มีผลต่อการจับกับ receptor ที่ไม่สามารถตัดออกได้

1. macrolide ring
2. amino sugar
3. deoxy sugar
4. ข้อ 1. และ 2.
5. ข้อ 1. และ 3.

7. macrolide ตัวใดที่สามารถบริหารยาเพียงวันละ 1 ถึง 2 ครั้ง ได้

1. roxithromycin
2. clarithromycin
3. azithromycin
4. telithromycin
5. ถูกทุกข้อ

8. macrolide ตัวใดที่สามารถบริหารยาโดยการรับประทานและทนต่อกรดได้ดี

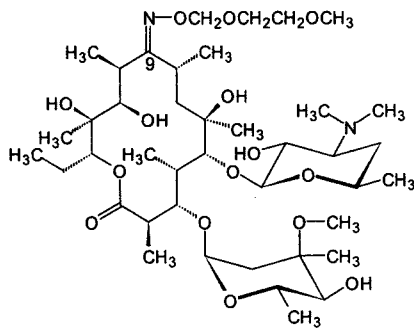
1. clarithromycin
2. erythromycin
3. erythromycin glucoheptonate
4. erythromycin lactobionate
5. erythromycin stearate

9. โครงสร้างส่วนใดของ macrolides ที่ทำให้ได้ยาที่ใช้ได้ผลต่อเชื้อที่ดื้อต่อ macrolides อื่นๆ

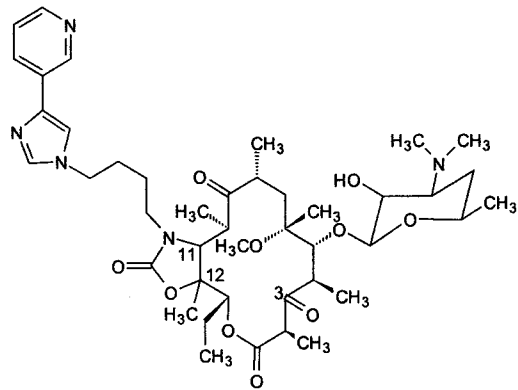
1. หมู่คีโตน ที่ตำแหน่ง 3 ของวงแหวน
2. หมู่เมทอกซี ที่ตำแหน่ง 6 ของวงแหวน
3. วงแหวน carbamate ที่ตำแหน่ง 11 และ 12
4. ข้อ 1. และ 2.
5. ข้อ 1. และ 3.

10. โครงสร้างใดเป็นโครงสร้างของ ketolides

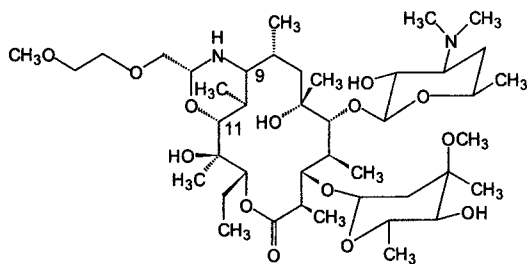
1.



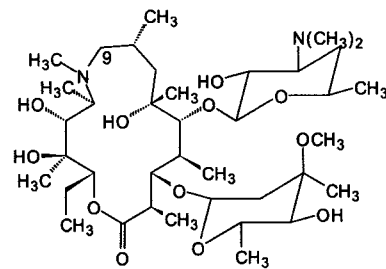
2.



3.



4.



5.

