

การออกแบบและสังเคราะห์ยาในรูปแบบโปรตีน
ที่ใช้กรดอะมิโนเป็นตัวนำส่ง

นางสาวภาวิลาส กานธนาวัฒน์
นายวรภัทร ศรีขจรเดช

โครงการพิเศษนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2557

DESIGN AND SYNTHESIS OF AMINO ACID PRODRUGS

MISS PAWILAS KANTANWAT
MISTER WORAPAT SRIKAJHONDEJ

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2014

โครงการพิเศษ

เรื่อง การออกแบบและสังเคราะห์ยาในรูปแบบโปรตีนที่ใช้กรดอะมิโนเป็น
ตัวนำส่ง

ลายเซ็น

(นางสาวภาวิลาศ กานธนาวัฒน์)

ลายเซ็น

(นายวรภัทร ศรีขจรเดช)

ลายเซ็น

(อ.ดร.จุฑารัตน์ พิมพ์พันธ์)
อาจารย์ที่ปรึกษา

ลายเซ็น

(ศ.ดร.โอภา วัชรคุปต์)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ลายเซ็น

(อ.ดร.จิระพรรณ จิตติคุณ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การออกแบบและสังเคราะห์ยาในรูปแบบโปรดรักส์ ที่ใช้กรดอะมิโนเป็นตัวนำส่ง

ภาวิลาส กานธนาวัฒน์, วรภัทร ศรีขจรเดช

อาจารย์ที่ปรึกษา : จุฑารัตน์ พิมพ์พนธ์*, โอบา วัชรคุปต์*, จิระพรรณ จิตติคุณ**

* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : โปรดรักส์, ตัวเชื่อม, กรดอะมิโน, โปรตีนขนส่ง, ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ในปัจจุบันยาในรูปแบบโปรดรักส์ (prodrugs) ที่อาศัยโปรตีนขนส่ง (protein transporters) เป็นเป้าหมายในการนำส่งยา เป็นที่สนใจในการพัฒนายาเพื่อให้สามารถดูดซึมได้ดีขึ้น ทั้งนี้กรดอะมิโนที่มีอยู่ในร่างกายจะถูกขนส่งผ่านเข้าสู่เซลล์โดยอาศัยโปรตีนขนส่งที่มีความจำเพาะเจาะจง เช่น proton-coupled peptide transporter 1 (PEPT1) และ large neutral amino acid transporter 1 (LAT1) โปรตีนขนส่งทั้งสองชนิดนี้ พบมากที่เซลล์เยื่อบุลำไส้เล็ก มีหน้าที่ขนส่งกรดอะมิโนหลายชนิด ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะออกแบบและสังเคราะห์ยาในรูปแบบโปรดรักส์ โดยใช้กรดอะมิโนเป็นตัวนำส่งผ่านโปรตีนขนส่ง เพื่อเพิ่มการดูดซึมยาที่ลำไส้เล็ก ในการศึกษาได้สังเคราะห์อะมิโนโปรดรักส์ (amino acid prodrug) ของยาไพรอกซิแคม (piroxicam) โดยใช้กรดซักซินิก (succinic acid) เป็นตัวเชื่อมต่อกับกรดอะมิโนนำส่งคือ แอลทริปโตเฟน (L-tryptophan) ผ่านพันธะเอสเทอร์ นอกจากนี้ยังได้ทำการสังเคราะห์อะมิโนโปรดรักส์ของยาไอบูโพรเฟน (ibuprofen) โดยใช้เอทิลีนไดเอมีน (ethylene diamine) เป็นตัวเชื่อมผ่านพันธะเอไมด์ ในการวิจัยครั้งนี้สามารถพัฒนาอะมิโนโปรดรักส์ของยาไอบูโพรเฟนได้ถึงขั้นตอนการต่อยาเชื่อมต่อกับตัวเชื่อม โดยสามารถยืนยันเอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์ได้จากการตรวจสอบด้วยเทคนิคสเปกโตรสโกปี ได้แก่ IR และ NMR หากการศึกษาวิจัยนี้สำเร็จจะสามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ได้

Abstract

Design and synthesis of amino acid prodrugs

Pawilas Kantanawat, Worapat Srikajhondej

Project advisor : Jutarat Pimthon*, Opa Vajragupta*, Jiraphun Jittikoon**

* Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

** Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Prodrug, Linker, Amino acid, Carrier, Non-steroidal anti-inflammatory drugs

Transporter targeted prodrugs have attracted a great deal of attention in the recent year to improve drug absorption. Endogenous amino acids are transported across cellular membrane through a broad array of specific membrane transporters, such as proton-coupled peptide transporter 1 (PEPT1) and large neutral amino acid transporter 1 (LAT1), which are expressed in intestinal epithelial cell. Accordingly, the purpose of this study was to design and synthesize natural-amino-acid-carrier prodrugs to improve the intestinal absorption through transport-mediated uptake mechanisms. To serve the goal, amino acid ester prodrug of piroxicam was synthesized by esterification with succinyl ester of the amino acid L-tryptophan. Moreover, ibuprofen was covalently conjugated with L-tryptophan through ethylenediamine linker, yielded amino acid amide prodrug. Only the ethylenediamine conjugate of ibuprofen was successfully prepared. Structure elucidation using ^1H NMR and IR spectroscopy confirmed the structure of the obtained products. If this study would have been accomplished, it could be potentially useful for improving the solubility and bioavailability of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).