

02738451  
Applied Biochemistry

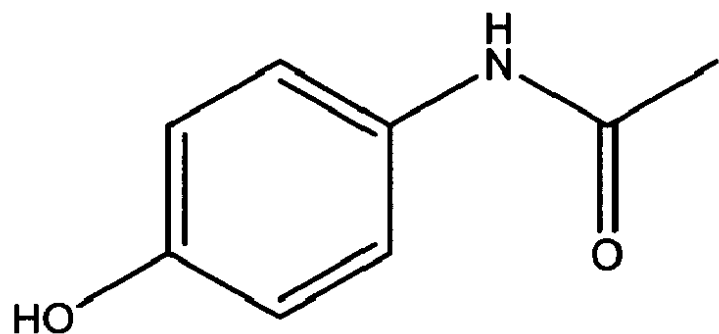
1<sup>st</sup> Semester 2022  
25-29 July 2022

# Pharmaceutical Biochemistry I

- Pharmaceutical products
  - ยาเป็นกระดูกสันหลังของการรักษาโรคแพนใหม่
  - ยาส่วนใหญ่เป็นสารอินทรีย์น้ำหนักโมเลกุลต่ำ
  - แม้ยาบางชนิดเดิมได้จากสิ่งมีชีวิต (เช่น aspirin จากต้นหลิว) แต่ยาส่วนใหญ่ในปัจจุบันได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี

**Table 1.1** Some traditional pharmaceutical substances that are generally produced by direct chemical synthesis

Drug	Molecular formula	Molecular mass	Therapeutic indication
Acetaminophen (paracetamol)	$C_8H_9NO_2$	151.16	Analgesic
Ketamine	$C_{13}H_{16}C/NO$	237.74	Anaesthetic
Levamisole	$C_{11}H_{12}N_2S$	204.31	Anthelmintic
Diazoxide	$C_8H_7C/N_2O_2S$	230.7	Antihypertensive
Acyclovir	$C_8H_{11}N_5O_3$	225.2	Antiviral agent
Zidovudine	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	267.2	Antiviral agent
Dexamethasone	$C_{22}H_{29}FO_5$	392.5	Anti-inflammatory and immunosuppressive agent
Misoprostol	$C_{22}H_{38}O_5$	382.5	Anti-ulcer agent
Cimetidine	$C_{10}H_{16}N_6$	252.3	Anti-ulcer agent



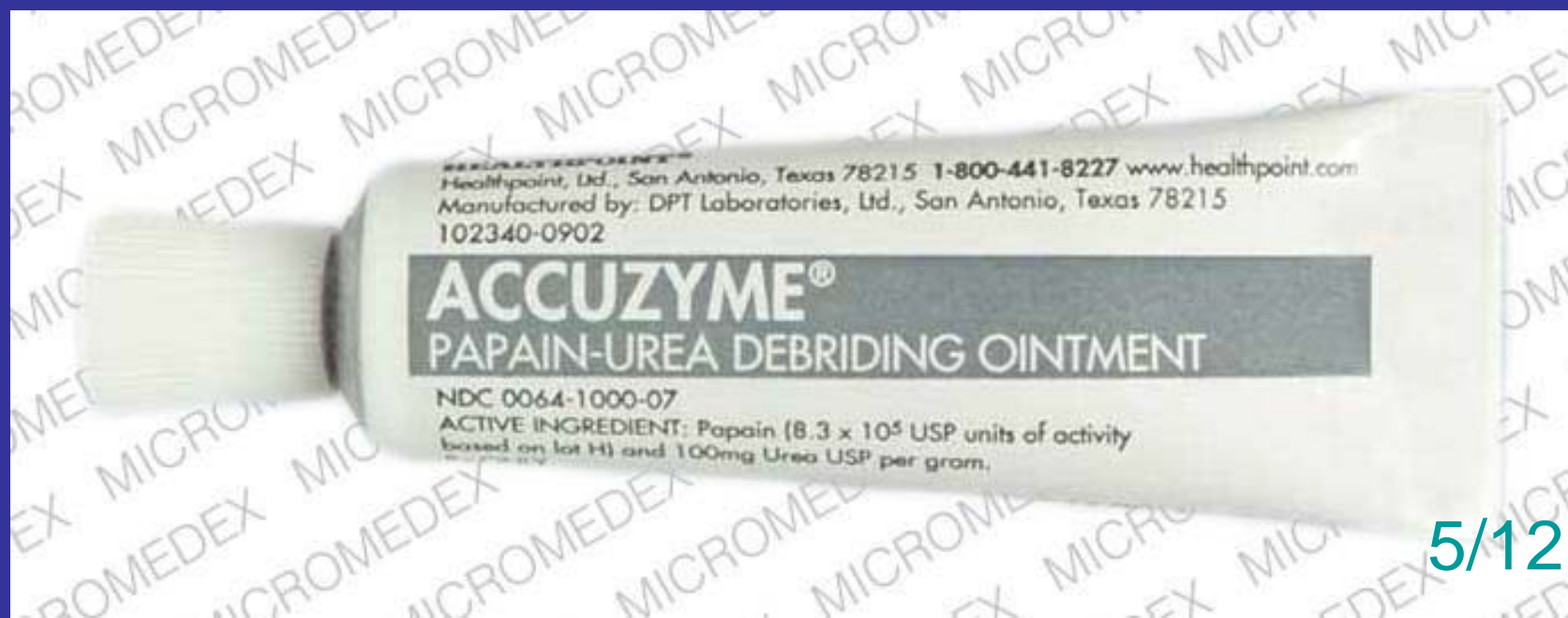
Paracetamol

# Pharmaceutical Biochemistry I

- History of the pharmaceutical industry
  - เริ่มขึ้นเมื่อราว 70 ปีก่อน
  - โตอย่างรวดเร็ว US\$100 billion ช่วงกลางทศวรรษ 1980
  - ยาหลายชนิดที่เป็นโปรตีน ได้มาจากการสกัดจากสิ่งมีชีวิตโดยตรง ปัจจุบันสังเคราะห์ได้ด้วย genetic engineering

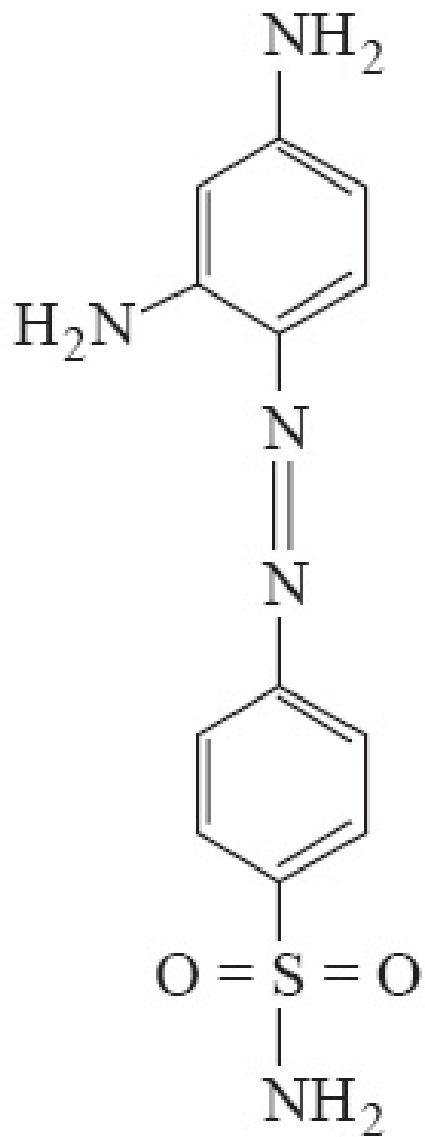
**Table 1.2** Some pharmaceuticals that were traditionally obtained by direct extraction from biological source material. Many of the protein-based pharmaceuticals mentioned are now also produced by genetic engineering

Substance	Medical application
Blood products (e.g. coagulation factors)	Treatment of blood disorders such as haemophilia A or B
Vaccines	Vaccination against various diseases
Antibodies	Passive immunization against various diseases
Insulin	Treatment of diabetes mellitus
Enzymes	Thrombolytic agents, digestive aids, debriding agents (i.e. cleansing of wounds)
Antibiotics	Treatment against various infections agents
Plant extracts (e.g. alkaloids)	Various, including pain relief

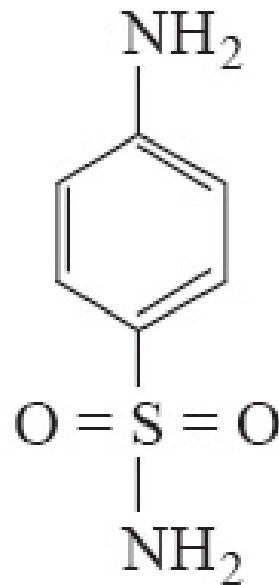


- ยาแผนโบราณยุคแรก ๆ
  - Digitalis (foxglove) รักษาโรคหัวใจ
  - Quinine รักษาโรคมาลาเรีย
  - Ipecacuanha ยาทำให้อาเจียน
  - Mercury รักษา syphilis

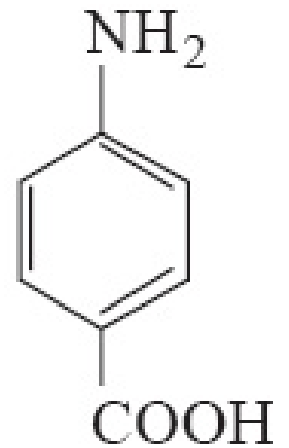
- พัฒนาการของจุลชีววิทยาและเคมีอินทรีย์ทำให้เกิดยาใหม่
  - Prontosil rubrum ฆ่าแบคทีเรีย cocci แกรมบวก ต่อมาพัฒนาเป็นยาซัลฟา
  - การค้นพบ Penicillin ยาปฏิชีวนะ มาแทนยาซัลฟา



Prontosil rubrum  
(a)

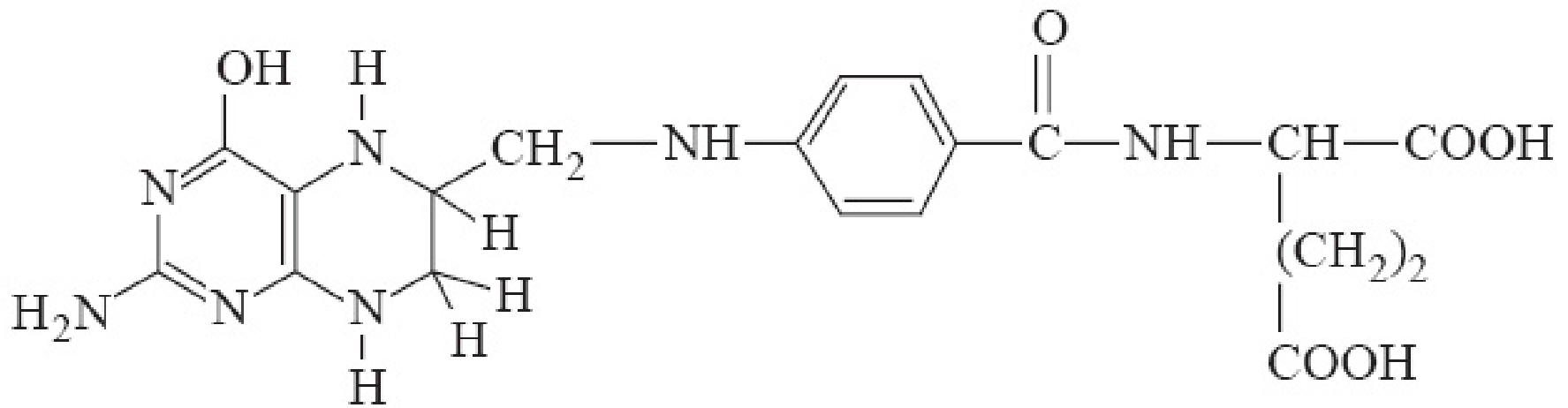


Sulphanilamide  
(b)



PABA  
(c)





Pteridine  
derivative

PABA

Glutamic acid

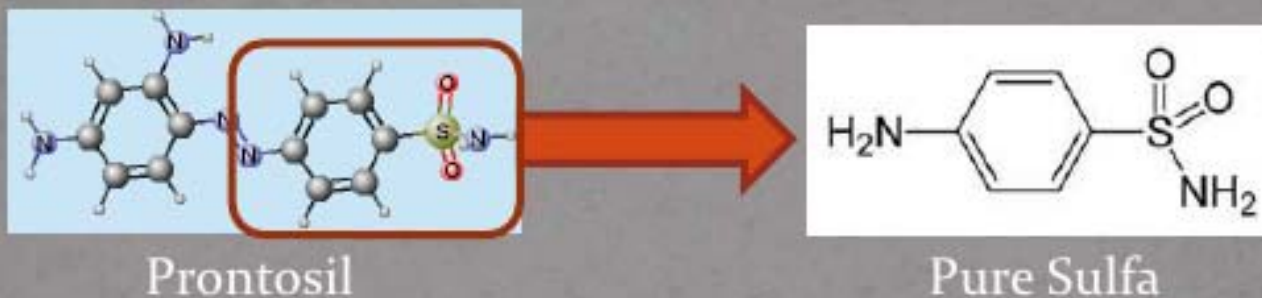
Tetrahydrofolic acid  
(d)

**Figure 1.1** Sulfa drugs and their mode of action. The first sulfa drug to be used medically was the red dye prontosil rubrum (a). In the early 1930s, experiments illustrated that the administration of this dye to mice infected with haemolytic streptococci prevented the death of the mice. This drug, although effective *in vivo*, was devoid of *in vitro* antibacterial activity. It was first used clinically in 1935 under the name Streptozon. It was subsequently shown that prontosil rubrum was enzymatically reduced by the liver, forming sulfanilamide, the actual active antimicrobial agent (b). Sulfanilamide induces its effect by acting as an anti-metabolite with respect to *para*-aminobenzoic acid (PABA) (c). PABA is an essential component of tetrahydrofolic acid (THF) (d). THF serves as an essential cofactor for several cellular enzymes. Sulfanilamide (at sufficiently high concentrations) inhibits manufacture of THF by competing with PABA. This effectively inhibits essential THF-dependent enzyme reactions within the cell. Unlike humans, who can derive folates from their diets, most bacteria must synthesize it *de novo*, as they cannot absorb it intact from their surroundings

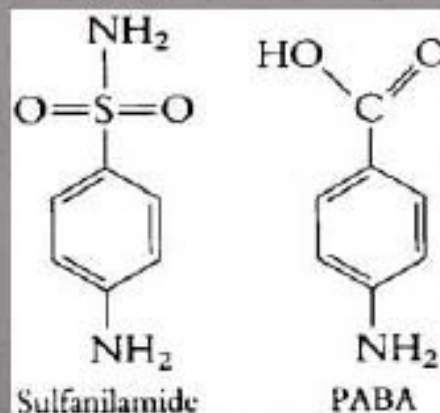
- ยาซัลฟาชนิดแรกคือ Prontosil
- พบว่าหนูที่ติดเชื้อ Streptococci ไม่ตายเมื่อให้ยานี้
- แต่ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลองไม่ได้
- ยา Prontosil ถูกย่อยในตับเป็น sulfanilamide
- ยับยั้งการสังเคราะห์ THF ของแบคทีเรีย

# Why Did Sulfa Work?

- Note the difference in structure between Prontosil and Pure Sulfa:



- The bacteria Sulfa was effective against depended on a particular chemical referred to as PABA to stay healthy. PABA and Sulfa have similar structures; when sulfa binds to PABA binding sites, it blocks the bacterial enzymes from performing their jobs and the bacteria dies.



- Recombinant DNA technology ทำให้เข้าสู่ยุคใหม่ของยา มีจุดเด่นดังนี้
  - แก้ปัญหาแหล่งผลิตจากธรรมชาติที่หายาก มีปริมาณน้อย เช่น interferon
  - แก้ปัญหาความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ เช่น ติดเชื้อไวรัสจากเลือด
  - หลีกเลี่ยงแหล่งที่ไม่พึงประสงค์ อันตรายได้ เช่น ไม้ต้องสกัดฮอร์โมนจากปัสสาวะ หรือสกัดยาป้องกันเลือดแข็งตัวจากพิษงู
  - สามารถดัดแปลงโครงสร้างของยาให้มีประสิทธิภาพมากกว่าสารธรรมชาติ