



هو الشافی

مبحث : فارماکوگنوزی 1

تاریخ : 91/6/26

جلسه : اول

اعضای گروه : صالحی، ملک محمدی

استاد : آقای دکتر نیک آور

منابع درسی: Medicinal natural products (Dewick) ← منبع اصلی / Pdf در کتابخانه موجود است.

«فارماکوگنوزی و فارماکوبایوتکنولوژی تایلر» ← مختصر و مفید

«فارماکوگنوزی Treas & Evans» ← خیلی detailed

کلمه فارماکوگنوزی از دو بخش Pharmakon (دارو) و Gignosco (دانش) تشکیل شده است. پس علم منابع، تهیه و استحصال داروست. به کارگیری کلمه "فارماکوگنوزی" برای اولین بار در قرن ۱۹ توسط یک دانشجوی پزشکی در آلمان به نام Seydler / یا Schmid که کتابی در مورد آنالیز داروها نوشت.

سه تعریف برای فارماکوگنوزی می توان بیان کرد:

۱. انجمن فارماکوگنوزی آمریکا: علم مطالعه ی خصوصیات فیزیکی، شیمیایی، بیوشیمیایی و بیولوژیک داروهای فعال یا بالقوه (شامل سموم هم می شود) از منابع طبیعی .

۲. تعریف خودمانی: علم مطالعه فرآورده های دارویی از منابع طبیعی یا علم مطالعه مواد بیواکتیو .

۳. همچنین می توانیم فارماکوگنوزی را معادل Pharmaceutical biology در نظر بگیریم.

تاریخچه:

از ابتدای پیدایش علم داروسازی و پزشکی (قبل از میلاد) تصمیم گرفته شد که اطلاعات مربوط به پزشکی و دارو طبقه بندی

شده و در کتابی به نام "*Materia Medica*" به معنی Medical Matter یا موضوع پزشکی گردآوری شود. اولین *Medica*

Materia یی که بطور رسمی و مستند تهیه شد مربوط به قرن اول میلادی و توسط «Pedanison Dioscorides» است. که مجموعه

ای ۵ جلدی بود شامل: بیماری ها، تشخیص، درمان و داروهای آنها (۶۰۰ دارو که عمدتاً گیاهی بودند). تا قرن ۱۶ میلادی *Medica*

Materia و اطلاعات ضمیمه اش استفاده می شد و کم کم حجم بیشتری می یافت. به علاوه علم تخصصی تر شد و شاخه های مختلف

پزشکی از هم متمایز شدند. پس بخش دارویی را دو قسمت کردند: فارماکولوژی (بررسی مکانیسم اثر دارو) و فارماکوگنوزی (بقیه

اطلاعات داروها غیر از مکانیسم اثرش، مثل دوز، نحوه تهیه، گیاهان مولد، فرموله کردن و...).

تا اینجا همه ی داروها منشاء طبیعی داشتند. تا اینکه در قرن ۱۸ و اوایل قرن ۱۹، داروهای سنتتیک به میان آمدند. پس شاخه ی Medicinal Chemistry به علم داروسازی اضافه شد. در اوایل قرن ۲۰، شیمی دارویی توسعه ی بسیار یافت تا جایی که داروها عموماً شیمیایی شدند، فارماکوگنوزی بخشی از شیمی دارویی شد و چون ماده ی موثر گیاه دارویی هم یک ماده ی شیمیایی است فارماکوگنوزیست ها به عنوان شیمی دان هایی که روی ترکیبات طبیعی کار می کنند معرفی شدند (در مقابل شیمی دان هایی که روی ترکیبات سنتتیک کار می کنند).

اما در اواسط قرن ۲۰، سه اتفاق منجر به کم رنگ شدن نقش سنتز در داروسازی شد:

۱) داروهای سنتتیک گران تر بودند، عوارض آنها کم کم بروز می یافت و گاهی اثرات آن ها خوب نبود.

۲) موجودات زنده مولکول های بسیار پیچیده ای را قادرند بسازند که در سنتز ممکن نیستند؛ چون در سلول زنده آنزیم های بسیاری وجود دارد و هر سلول به منزله ی یک کارخانه داروسازی است. (مثال: وین بلاستین را در هیچ آزمایشگاهی نمی شود ساخت و فقط از گل پریوش یا *Vinca rosea* استخراج می شود). پس این فکر به ذهن ها خطور کرد که مولکول های اولیه یا مادر را از سلول استخراج کنیم و با تغییراتی بر آنها، داروی مطلوب را بسازیم. یعنی مولکولی که توانایی دارو شدن را بطور بالقوه دارد، بطور بالفعل دارو کنیم

۳) از ۱۹۷۵ به بعد DNA نوترکیب و مهندسی ژنتیک امکان تولید Pro های دارویی را در لوله آزمایش توسط موجودات زنده فراهم کرد.

منابع دارویی :

۱) سنتتیک: مثل سیپروفلوکساسین، آنتی بیوتیک های فلوروکینولون ها، نورفلوکساسین، سولفونامیدها

۲) سمی سنتتیک: مثل آسپیرین، آمپی سیلین، آموکسی سیلین

۳) طبیعی یا Natural source: ۱. میکروارگانیسم: پنی سیلین G، جنتامایسین، کلرامفنیکل، تتراسایکلین، آمیکاسین

۲. جانور: ایمن گلوبولین ها، انسولین خوکی و گاوی، آنزیم های دستگاه گوارش (اسیدهای صفراوی)

۳. گیاه: دیگوکسین، مورفین، آتروپین

۴. Mineral: $CaCl_2$ ، فروسولفات، $Al(MgS)_3$ ، $Al[Mg(OH)_2]_3$

در کنار "Natural Sources" که شامل ۴ گروه بالا می شود، اصطلاح "Biological Sources" هم داریم که شامل ۳ دسته ی اول است و مواد معدنی، یک منبع بیولوژیک به حساب نمی آیند.



بیش از ۳۰٪ از داروهای مصرفی از منابع طبیعی اند. بیش از ۹۵٪ از آنتی بیوتیک ها منشاء طبیعی دارند.

Drug Development:

اصطلاحی است به معنی تکامل و تولید دارو. طراحی دارو در گذشته تصادفی بود ولی امروزه منطقی تر شده است. یعنی در گذشته، پیش دارو را دستخوش یکسری تغییرات می کردند و سپس هر ترکیب را امتحان می کردند که کدام، اثر دارویی مطلوب را دارد. ولی امروزه مولکول دارو را با توجه به ساختار گیرنده، روش اثر، محاسبات مربوطه و ... طراحی می کنند. به علاوه یک روش خوب برای Drug Development استفاده از یک فرآورده طبیعی به عنوان داروی بالقوه و سپس بهبود، افزایش Potency، افزایش کارایی و کاهش عوارض آن است.

ماده ی اولیه دارویی از هر منبعی که بیاید، در فرآیند Drug Development برایش ۴ حالت پیش می آید:

- ① خود فرآورده بسیار خوب است. اثر مطلوب و Potency کافی را دارد و عوارض کم است. بعد از استخراج از منبع، فرآوری شده، تبدیل به Preparation می شود و به بازار عرضه می شود. مثل آتروپین، کینین، مورفین، فیزوستیگمین، ارگوتامین
- ② ماده ی اولیه خوب است ولی ترجیح می دهیم عوارض کمتر یا Potency اش بیشتر شود. به این شکل از development، سمی سنتز تپ ۱ می گویند. مثال:

- گرچه ارگوتامین دارویی خوب برای میگرن است ولی با تبدیل آن به "دی هیدروارگوتامین" اثر آن را بهبود بخشیده اند.
- "هم آتروپین" نیز حاصل حذف یک CH_2 از آتروپین است که موجب کم شدن نیمه عمرش می شود.
- "پدوفیلوتوکسین" هم خاصیت ضد میتوزی خوبی دارد که در صورت مصرف خوراکی موجب اسهال شدید می شود (ریزش شدید سلول های اپی تلیال دستگاه گوارش). اما به صورت موضعی برای درمان زگیل و میخچه ها به کار می رود. برای مصرف به منظور داروی ضد سرطان خوراکی، با افزودن یک قند به آن، داروی etoposide بدست می آید که عارضه اسهال را در پی ندارد.

- ③ مولکول طبیعی برایمان الگو باشد و در آزمایشگاه دارو را با توجه الگو و بخش های اصلی اش، خودمان بسازیم. مثلاً بخش های اساسی آتروپین را (که در صورت حذف، دیگر آتروپین اثر مطلوب را ندارد) با توجه به شکل رسپتور دارو، با هم همراه کردند تا نهایتاً به مولکولی با عوارض کمتر و اثر دلخواه رسیدند مثل تروپیکامید و گلیکوپیرولات (drug development منطقی). محصول نهایی ۱۰۰٪ سنتزی است و مولکول طبیعی نقش راهنما را ایفا میکند. مثال دیگر: از کوکائین به پروکائین و لیدوکائین یا از گوتامین به sumatriptan رسیدند.

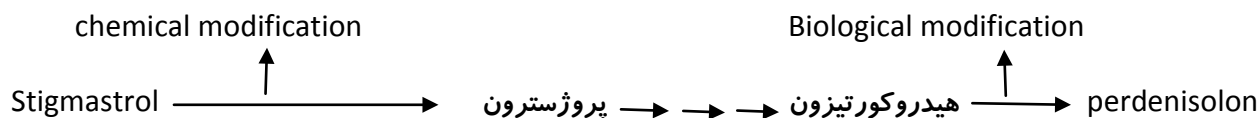
4 یک مولکول بسیار ضعیف را به عنوان پیش دارو برداریم و در لوله ی آزمایش به دارویی بسیار خوب با عوارض بسیار کم تبدیل کنیم. داروی حاصل نتیجه ی سمی سنتز تیپ ۲ است. مثلاً برای تهیه ی taxol (داروی ضد سرطان) از ترکیب باکاتین ۳ استفاده می کنند. به باکاتین ۳ یک بخش استری (که سنتز کرده ایم) اضافه می کنیم، پس تبدیل به taxol میشود. تاکسول به مقدار خیلی کم از گیاه «سرخدار» به دست می آید؛ اما باکاتین که اصلاً خصلت ضد سرطانی نداشت از برگ های چندین گونه و به مقدار زیاد به دست می آید.

در شماره ۲ و ۴ در حقیقت مولکول را بر اثر **modification** - به جای سمی سنتز - به داروی مطلوب تبدیل کردیم. دو نوع modification داریم:

۱- chemical modification: مثلاً برای تهیه ی داروی پروژسترونی, stigmasterol موجود در دانه ی سویا را با چند واکنش شیمیایی در محیط آزمایشگاه به پروژسترون تبدیل میکنیم. در صورتی که قبل از ابداع این روش, پروژسترون را از ادراک اسب جدا می کردند که قیمت خیلی بالایی داشت.

۲- biological modification: مثلاً به دست آوردن Prednisolon (داروی ضد التهاب ۹ برابر قوی تر از هیدروکورتیزون) از هیدروکورتیزون, از طریق شیمیایی اصلاً مقرون به صرفه نیست. پس از آرتروباکتر استفاده میکنیم.

حال اگر بخواهیم از استیگماسترول به prednisolon برسیم :



بررسی یک drug development :

- از زمان Hippocrates (قبل از میلاد) پوست و برگ بید را در درمان درد، تب و التهاب مفید می دانستند. این مطلب وارد Materia Medica هم شد. بعد از جدا شدن فارماکوگنوزی، در منابع رسمی و مدرن دارویی هم خاصیت پوست و برگ بید در درمان التهاب و تب بیان شد.
- در سال ۱۸۲۷ آقای Leroux ترکیب فعال پوست بید یعنی سالیسین و ساختار شیمیایی اش را شناسایی کرد. (یک حلقه فنولی که یک قند به آن متصل است).
- سپس دانشمندان متوجه شدند که سالیسین یک pro drug است که در روده ها هیدرولیز میشود و قند آن جدا میشود و با جریان خون کبدی وارد کبد میشود. در کبد اکسید میشود و سالیسیلیک اسید که ماده ی فعال است تبدیل میشود. در حقیقت بر روی سالیسین، توسط دستگاه گوارش modification صورت می گیرد. گیاه Filipendula تاییدی است بر

pro drug بودن سالیسین: این گیاه هم خاصیت ضد تب و درد و التهاب دارد ولی به جای سالیسین , سالیسیلیک اسید دارد.

○ پس سالیسیلیک اسید را به عنوان دارو تجویز کردند. این بار گرچه اثر ضد درد و تب خوبی دیده شد اما چون اسید و سایکوتوکسیک است, مجاری گوارشی را می سوزاند و همچنین به دلیل مهار پروستاگلاندین, ایجاد زخم های گوارشی میکرد.

○ پس بصورت نمک سدیم سالیسیلات تهیه شد که در این صورت ضمن حفظ اثرات, حلالیت بهتری یافت , جذب گوارشی اش بهتر شد و سوزش و عوارض کمتر شد ولی هنوز التهاب دستگاه گوارش را ایجاد می کرد.

○ در سال ۱۸۹۹ آقای Hoffman بطور اتفاقی متیل سالیسیلات را که استر سالیسیلیک اسید است , روی پدرش آزمایش کرد و اثر خیلی بهتر همراه عوارض کمتر دیده شد. (drug development الابختکی)

○ سپس سعی کردند با سنتز , به مولکول هایی مشابه متیل سالیسیلات برسند. در طی این آزمایشات به استانیلید (اثر سمی) , استامینوفن (اثر ضد درد و تب دارد ولی اثر ضد التهاب ندارد) , Phenacetin و ایبوپروفن رسیدند.

پس به ویژگی های فرآورده های ضد تب , ضد درد و ضد التهاب پی بردند :

۱ – باید یک حلقه ی آروماتیک داشته باشد.

۲ – یک زنجیره ی کناری با گروه عاملی COOH داشته باشد.

۳ – لزوماً حلقه باید مسطح باشد.

۴ – خاصیت یونیزه شدن داشته باشد. (COOH این خاصیت را تامین می کند)

۵ – باید تعادلی بین لیپوفیلیسیته و هیدروفیلیسیته داشته باشد. به این منظور در کنارش یک زنجیره ی جانبی قرار دادند.

در نهایت در سال ۱۹۷۴ به ایبوپروفن رسیدند که همه ی خصوصیات را دارد و یک داروی تماماً سینتتیک است.

اشکال مصرفی دارو های گیاهی (نوع فرآوری) :

۱. فرآورده های گیاهی به شکل crude drug (خام)

۲. فرآورده ی گالنیک

۳. single entity

نوع فرآوری به مورد, سن مصرف کننده و فاکتورهای دیگر بستگی دارد.

فرآورده ی گالنیک (Galenic): فرآورده های طبیعی را به منظور افزایش میزان جذب ماده موثره ، در کارخانه تا حدی خالص سازی می کنند. مثلاً تریاک یک شکل crude داروست که پس از فرآوری به شکل «شربت تریاک» در می آید (برای ترک دادن افراد معتاد به کار می آید). ← فرم گالنیک. حالا اگر از همین تریاک مولکول مورفین (ماده ی موثره ی دارویی) را استخراج و سپس به شکل آمپول فرموله کنیم، فرآورده ی حاصل نوعی single entity است. { در ضمن نام این دسته از فرآورده ها برگرفته از نام «کلادیوس جالینوس» است. }



اثری که فرآورده ی crude می گذارد با اثر single entity ممکن است تفاوت داشته باشد چون هم حجم بالایی از فرآورده باید مصرف شود تا جایگزین یک قرص شود و هم در ترکیب crude یا فرآورده ی گالریک ترکیب های دیگری هم حضور دارند که ممکن است بر ماده ی موثره ی مورد نظر اثر سینرژیسیم ، آنتاگونیستی یا additive داشته باشد. پس نوع فرآورده در اثر دارو نقش دارد.