

الکسیم

فهرست

- شیمی دارویی
- دسته بندی ترکیبات:
- طبقه بندی داروهای:
- اینواع target:
- ویژگی های ترکیب:
- خلاصیت:
- سرنوشت دارو:
- Partition Coeficient:
- انواع جذب:
- نیمه عمر دارو:
- اسید و باز:
- تمرین:
- تمرین ۱:
- تمرین ۲:

شیمی دارویی ۱

دکتر سادات

جلسه ۱

ویژگی های ترکیبات

• محمد امین گودرز

سبا ساعی



ms.ac.ir

تهریه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

شیمی دارویی

حیطه ای از شیمی که با بیولوژی و سلول زنده سروکار دارد. هدف اصلی این است که بتوانیم ترکیباتی را تهیه کنیم که منظور اصلی ما را فراهم می کنند.

دسته بندی ترکیبات:

۱ - Natural Products: این ترکیبات طبیعی هستند و از گیاهان یا ارگانیسم های دیگر به دست می آیند. این ها را باید شناسایی کنیم و ببینیم می توان از این ترکیبات برای موارد خاص استفاده کرد یا نه، مثل آنتی بیوتیک ها، گلیکوزید ها و آلکالوئید ها که ترکیبات طبیعی گیاهان هستند.

۲ - Synthesis Compounds: در شیمی دارویی با این ترکیبات سروکار داریم که منشا آن ها طبیعی است ولی به هر حال باید آن ها سنتز کرد. کوکائین، مورفین، آتروپین و بعضی استروئید ها همگی ترکیبات طبیعی هستند ولی منابع آن ها محدود است با استخراج آن ها به صرفه نیست و نمی توانیم به اندازه ای نیاز از آن ها استخراج کنیم و بنابراین مجبور به سنتز این ترکیبات هستیم.

۳ - Semi-Synthesis Compounds: بعضی ترکیبات را به دلیل مسیر طولانی، سنتز سخت، هزینه ای بالا و راندمان پایین نمی توان به طور کامل سنتز کرد. پس قسمتی از ماده را به صورت طبیعی استخراج و قسمتی دیگر را سنتز می کنیم مثل پنی سیلین ها.

طبقه بندی داروهای:

۱ - Pharmacodynamic Agents: یعنی روی یک Function طبیعی بدن اثر می کنند مثل بیهوش کننده های عمومی، داروهای خواب آور، مسكن ها و ...

۲ - Chemotherapeutic Agents: این عوامل با پاتوژن ها مقابله می کنند و در واقع ردی حالت پاتوفیزیولوژیک بدن اثر می کنند (عوامل شیمی درمانی). آنتی بیوتیک ها، ضد ویروس ها، ضد سرطان ها نمونه ای از این داروهای هستند. طبقه بندی های دیگری نیز وجود دارند:

داروهای بیماری های عفونی داروهای بیماری های غیر عفونی مانند ضد دیابت ها، ضد پر فشاری خون، ناراحتی معده و ... دارد های non-disease گاهی اوقات ترکیبی مصرف می شود که کاربرد دارویی ندارد مثلا در تصویر برداری ولی باز هم باید تمامی مراحل طراحی دارو را طی کنند یا داروهایی که برای ضد بارداری مصرف می شوند.



❖ نکته: داروهای non-disease و فارماکودینامیک تقریباً یک نوع هستند ولی دقت شود که موادی که برای imaging به کار می‌روند جز فارماکودینامیک محسوب نمی‌شوند چرا که در این ترکیبات فقط اثرات فیزیکی مد نظر است.

وقتی دارویی را مصرف می‌کنیم هدفمان ارتباط دارو با گیرنده است و باید بتواند به target برسد. ترکیب دارویی به محض ورود به بدن بر روی target عمل نمی‌کند و بر اساس خصوصیات فیزیکوشیمیایی وارد مسیرهای مختلف می‌شود.

انواع target

- پروتئین‌ها - آنزیم‌ها - لیپید‌های سلولی - RNA و DNA

ویژگی‌های ترکیب:

- حلالیت:** در داروسازی اهمیتی زیادی دارد چون هر دارویی برای جذب و اثر باید به شکل محلول باشد.
- اسید و باز:** کاربرد زیادی دارد مثلاً این که ترکیب در کجا جذب شود؟ چه مقدار جذب شود؟ دفع آن چگونه باشد؟ سرعت اثر چقدر باشد؟
- Reactivity:** باید واکنش پذیری مناسبی با رسپتور داشته باشد.

حلالیت:

تمایل به آب و چربی مهم است. ترکیب دارویی باید تمایل دو گانه داشته باشد (هم به آب هم به چربی)

Hydrophil=lipophobe

Lipophil=hydrophobe

دارو اگر به صورت خوراکی یا SC و IM مصرف شود باید هم در چربی و هم در آب حلالیت داشته باشد. اما اگر ترکیب هیدروفیلی و لیپوفیلی خوبی نداشته باشد یا بخواهیم سریع عمل کند باید تزریق وریدی IV داشته باشیم.

سرنوشت دارو:

در بعضی داروهای اولین اتفاق ترکیب شدن با آلبومین است، این یک تداخل دو طرفه‌ی غیر اختصاصی است. Bind می‌شود و به تدریج آزاد می‌شود.

بعضی ترکیبات می‌توانند میزان bind و unbind را کم و زیاد کنند. مثال: ترکیبی در هنگام مصرف ۹۰٪ با پروتئین bind می‌شود و تنها ۱۰٪ آن آزاد است. حالا اگر ترکیبی مصرف کنیم که ۱۰٪ دیگر از دارو را آزاد کند (تمایل بیشتری به آلبومین داشته باشد) رقابت ایجاد می‌شود و غلظت دارو در خون به ۲۰٪ می‌رسد و حتی ممکن است سمیت ایجاد کند. درست است که با جدا شدن آلبومین فراهمی زیستی افزایش می‌یابد اما همیشه مورد نظر نیست.



دارو ممکن است در حین حرکتش در بدن با گردش خون وارد کبد شود(معمولًا داروهای خوراکی در یک مرحله از ورید پورت وارد کبد می شود).

این متابولیسم کبدی می تواند دارو را فعال یا غیر فعال کند. معمولًا دارو را غیر فعال می کند مگر این که داروی ما به صورت prodrug تهیه شود تا در اثر متابولیسم کبدی فعال شود.

پس از متابولیسم در کبد حالا در خون هم دارو وجود دارد هم متابولیت هایش. ممکن است دارو و متابولیت اش از راه کیسه‌ی صفراء در نهایت مدفوع دفع شود.

ممکن است از راه کلیه دفع شود. در خود کلیه دوباره باز جذب مجدد شود.(ترکیبات لیپوفیل تربازجذب / هیدروفیل تربدفع) ممکن است دارو و متابولیت هایش با رسپتورهای غیر اختصاصی تداخل ایجاد کند.

نهایتاً دارو و متابولیت هایش می توانند با یک رسپتور تداخل کنند، این تداخل هم دو طرفه هست اگر یک طرفه باشد ممکن است رسپتور و سلول از بین بروند.

اکثر داروهای را سعی می کنیم به فرم خوراکی در بیاوریم مگر آن که به فرم خوراکی قابل مصرف نباشد یا نیمه عمر بالایی نداشته باشد. داروهایی که به صورت oral مصرف می شوند باید از سد چربی عبور کنند یعنی به فرم یونیزه نمی توانند مصرف شوند. پس میزان جذب داروهای مناسب با میزان فرم غیر یونیزه است مگر آنکه واکنش دو طرفه باشد و با گذشت زمان قسمت یونیزه به غیر یونیزه تبدیل شود. اکثر داروها به صورت جذب غیر فعال عبور می کنند.

Partition Coeficient

ترکیباتی که به شکل اسید ضعیف هستند در معده به فرم غیر یونیزه می باشند و می توانند از معده جذب شوند ولی بازهای ضعیف در معده به فرم یونیزه هستند نمی توانند جذب شوند و باید در روده که pH بالاتر است به فرم غیر یونیزه جذب شوند.

❖ نکته: داروهای چه به صورت اسیدی چه به صورت بازی، عمدۀ جذبشان از روده است چون نسبت به معده سطح بیشتری دارد.

انواع جذب:

جذب غیر فعال: انتشار بر اساس شبیه غلظت

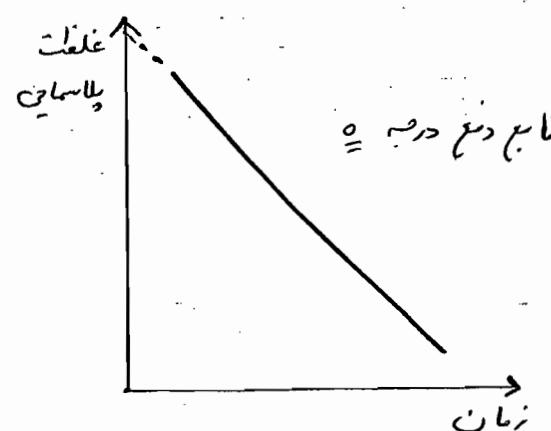
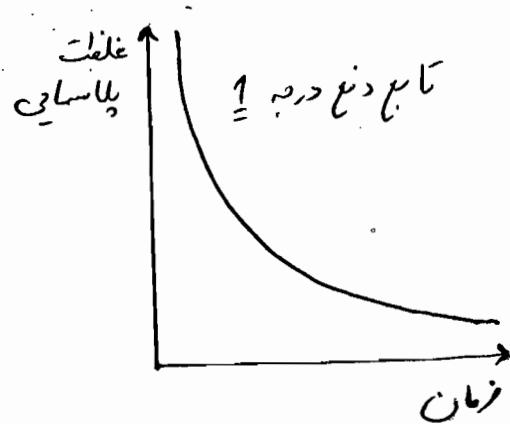
جذب غیر فعال تسهیل شده: جذب از طریق کانالها

جذب فعال: انتقال از غلظت کم به غلظت زیاد به وسیله‌ی عواملی و با صرف انرژی

مثالی از اسیدیته:

ترکیبی به صورت خوراکی مصرف شده $pKa=7$ و وارد معده می شود. در معده این ترکیب به صورت یونیزه است $pH=2$. یعنی در معده اصلاً جذب نخواهد شد اما وقتی ترکیب وارد روده می شود $pH=8$ پس غلظت فرم غیر یونیزه به فرم یونیزه ۱۰ به ۱ می شود. پس در اینجا می تواند جذب صورت بگیرد سپس وارد ورید پورت می شود و وارد کبد می شود. در داخل کبد متابولیزه شده و خودش و متابولیت هایش وارد گردش خون سیستمیک می شوند. متابولیت‌ها ممکن است موثر یا غیر موثر باشند مثلاً داروی دیازپام در کبد درصدی از آن به صورت اگزازپام در می آید که اگزازپام همان اثر دیازپام را دارد ولی بیشتر. در حقیقت اگزازپام یک متابولیت فعال دیازپام است. در جذب دارو هم حلایت و هم یونیزاسیون اهمیت دارد.





فیمه عمر دارو:

ترکیبات شدیدا هیرووفیل احتباس در سیستم گردش خون دارند.

ترکیبات شدیدا یونیزه در فضای خارج یلوی باقی می مانند.

ترکیبات شدیدا لیپوفیل به صورت میسل در سلول حبس می شوند.

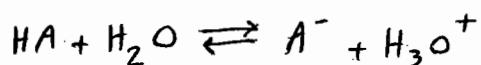
ترکیبات سنگین مانند هپارین در بدن باقی می مانند و دفع نمی شوند و یا اگر لیپوفیل باشد در کلیه باز جذب می شود و سیکل تکرار می شود.

اسید و باز:

بهترین تعریف ، تعریف لوییس است. اسید: جفت e می گیرد. باز: جفت e می دهد.

در داروسازی و شیمی دارویی برای بیان قدرت اسید از pK_a استفاده می کنیم. برای باز نیز از pK_a اسید مزدوج آن استفاده می کنیم. برای اسید هر چه pK_a کمتر باشد قدرت اسیدی بیشتر است. برای باز هر چه pK_a کمتر باشد قدرت اسید مزدوج بیشتر است و در نتیجه قدرت باز کمتر است.

پس ما دو نوع اسید داریم: HA و HB^+



که تفاوت دو معادله‌ی بالا در این است که فرم یونیزه در کدام طرف قرار بگیرد.





$$K = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA][H_2O]}$$

$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]} \Rightarrow -\log K_a = -\log \frac{[A^-]}{[HA]} - \log [H^+]$$

$$pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \Rightarrow pK_a = pH$$

برابر با
(یعنی هر کدام ۵٪)

تعریف pK_a است که در آن $pH = 50\% \text{ ترکیب یونیزه باشد.}$

برای اسید HA	$pK_a = 5$
برونزه	غیر یونیزه
$pH = 5$	$\approx 50\%$
غیر یونیزه	برونزه
$pH = 2$ (اثلت) $5 - 2 = 3$ $\frac{1}{0.1}$	$\approx 99.9\%$
نسبت یونیزه / غیر یونیزه $= \frac{1}{10^3}$	

✓ در اسید HA هرچه pK_a بزرگ‌تر باشد، حالت یونیزه بزرگ‌تر می‌شود و هرچه pK_a کمتر باشد، حالت غیر یونیزه بزرگ‌تر می‌شود.

برای اسید HB ⁺	$pK_a = 9.65$
برونزه	غیر یونیزه
$pH = 9.65$	$\approx 1\%$
غیر یونیزه	برونزه
$pH = 3.65$ (درست سود) $9.65 - 3.65 = 6$	$\approx 99.9999\%$
نسبت یونیزه / غیر یونیزه $= \frac{1}{10^6}$	

✓ در کسید HB^+ (درست سود) هرچه pK_a از pK_a کمتر باشد، حالت غیر یونیزه می‌شود و هرچه pK_a کمتر باشد، حالت یونیزه بزرگ‌تر می‌شود.

آیا اگر ۹۰٪ دارویی به فرم یونیزه باشد یعنی آن ۹۰٪ جذب نمی‌شود؟

جواب: چون روکت برگشت پذیر است، واکنش برگشت پذیر رفت و برگشتی آن قدر ادامه پیدا می‌کند که آخر کل ترکیب جذب می‌شود ولی سرعت جذب کم است. وقتی سرعت جذب کم است یعنی ممکن است به peak درمانی نرسیم.

گروه‌های خنثی در اسید و باز:

یعنی در اسید و باز دخالت نمی‌کنند.

الکل‌ها / اتر‌ها / استر‌ها / نیتریل‌ها / دی‌آریل آمید‌ها / ترکیبات آمونیوم کواترner / آمین اکساید‌ها / آمید‌ها / آلدهید‌ها / کتون‌ها / هالوژن‌ها / تیواتر‌ها / ترکیبات دازای گروه SO: سولفوکسید‌ها / سولفون‌ها

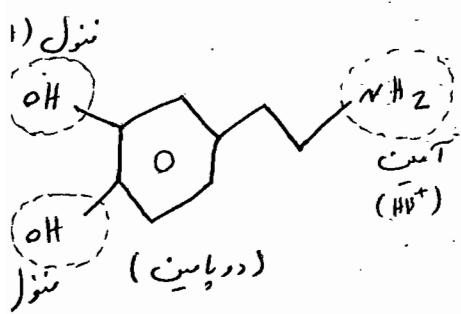
این گروه‌های خنثی در سیستم‌های فیزیولوژیک بدن اثر نمی‌کنند مگر این که گروه خاصی در کنار آن‌ها باشد.

❖ نکته: pH خون: ۷.۴ / pH معده: ۳ / pH روده: ۹



تمرین:

تمرین ۱: ترکیب مقابله در pH خون چه وضعیتی دارد؟

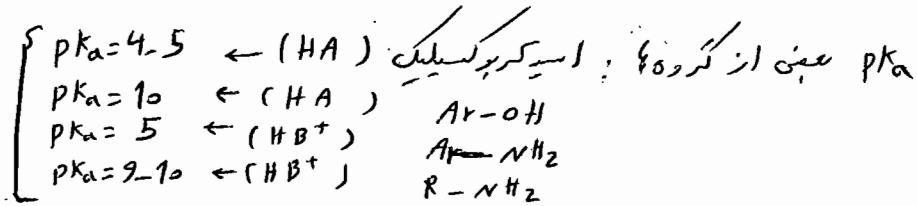
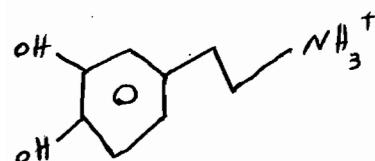
فنول ها از نوع HA هستند و $pK_a = 10$ $pH \leq 7$ 

غیر پروتیزه

پروتیزه

 $pH \leq 7$

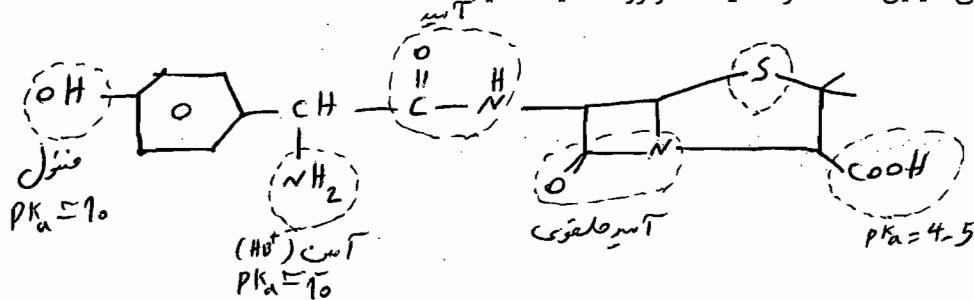
$\boxed{\text{OH}}$	$\text{HA} \rightarrow pK_a = 10$	$pH = 10$	$\% 50$	
$\text{pH} \leq 7$ در سیستم HA حجت از OH برخوردار است $pK_a = 10$ از $pK_a = 7$ برخوردار است $pH = 7$ $\% 99.9$ غیر پروتیزه است $(10-7=3)$				
$\boxed{\text{NH}_2^+}$ HB^+ $\rightarrow pK_a = 10$	$pH = 10$	$\% 50$	$\% 50$	$pH \leq 7$ کست HB^+ است $\text{pK}_a = 10$ کست NH_2^+ است $pH = 7$ $\% 0.1$ پروتیزه است $(10-7=3)$

پس ترکیب بالا در $pH = 7.4$ به شکل زیر است:حال در $pH = 3$ غیر پروتیزه

$\boxed{\text{OH}}$	$\text{HA} : pK_a = 10$	$pH = 10$	$\% 50$	$\% 50$
		$pH = 3$	$\% 99.99999$	$\% 0.00001$

$\boxed{\text{NH}_2^+}$	$\text{HB}^+ \rightarrow pK_a = 10$	$pH = 10$	$\% 50$	$\% 50$
		$pH = 3$	$\% 0.000001$	$\% 99.99999$

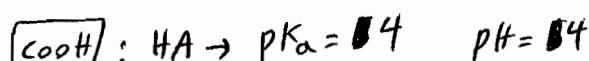
تمرین ۲: ترکیب مقابله را که از دسته ای پنی سیلین هاست در pH معده و روده مقایسه کنید.



الکل، اتر، تیواتر و آمید ها در محیط فیزیولوژیک خنثی اند.

غیر بروتزره N یک الکترون کشنه است.

: pH=3



بروتزره

غیر بروتزره

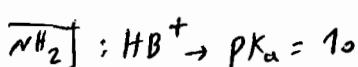
pH=3

/ 50

/ 50

/ 10

/ 90



pH = 10

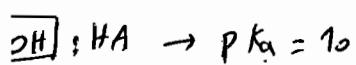
/ 50

/ 50

pH = 3

/ 99.99999

/ 0.00001



pH = 10

/ 50

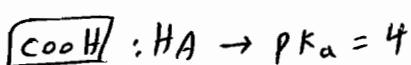
/ 50

pH = 3

/ 0.00001

/ 99.99999

: pH=8



pH = 4

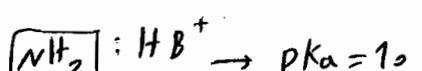
بروتزره

غیر بروتزره

pH = 8

/ 99.99

/ 0.001



pH = 10

/ 50

/ 50

pH = 8

/ 99

/ 1



pH = 10

/ 50

/ 50

pH = 8

~~0.001~~ / 1

/ 99