

# اکسیر ۹۲

## شیمی دارویی ۱

دکتر سادات

جلسه ۱

ویژگی های ترکیبات

### فهرست

- شیمی دارویی
- دسته بندی ترکیبات:  
طبقه بندی دارو ها:
- target: انواع
- ویژگی های ترکیب:  
خلالیت:  
سرنوشت دارو:  
Partition Coefficient:  
انواع جذب:  
نیمه عمر دارو:  
اسید و باز:
- تمرین:  
تمرین ۱:  
تمرین ۲:

• محمد امین گودرز

• سبا ساعی



Exir92.ir



tums.ac.ir

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

# بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

## شیمی دارویی

حیطه ای از شیمی که با بیولوژی و سلول زنده سر و کار 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 آلكالوئید ها که ترکیبات طبیعی گیاهان هستند.

**۲- Synthesis Compounds:** در شیمی دارویی با این ترکیبات سر و کار داریم که منشا آن ها طبیعی است ولی به هر حال باید آن ها را سنتز کرد. کوکائین ، مورفین ، آتروپین و بعضی استروئید ها همگی ترکیبات طبیعی هستند ولی منابع آن ها محدود است یا استخراج آن ها به صرفه نیست و نمی توانیم به اندازه ی 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 ی 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 دارو ها:

**۱- Pharmacodynamic Agents:** یعنی روی یک Function طبیعی بدن اثر می کنند مثل بیهوش کننده های عمومی ، دارو های خواب آور ، مسکن 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 دارو ها هستند. طبقه بندی های دیگری نیز وجود دارند:

دارو های بیماری های عفونی

دارو های بیماری ها 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 دارو هایی که برای ضد بارداری مصرف می شوند.



❖ نکته: دارو های non-disease و فارماکودینامیک تقریبا یک نوع هستند ولی دقت شود که موادی که برای imaging به کار می روند جز فارماکودینامیک محسوب نمی شوند چرا که در این ترکیبات فقط اثرات فیزیکی مد نظر است.

وقتی دارویی را مصرف می کنیم هدفمان ارتباط دارو با گیرنده است و باید بتواند به target برسد. ترکیب دارویی به محض ورود به بدن بر روی target عمل نمی کند و بر اساس خصوصیات فیزیکوشیمیایی وارد مسیر های مختلف می شود.

## انواع target:

۱- پروتیین ها ۲- آنزیم ها ۳- لیپید های سلولی ۴- DNA و RNA

## ویژگی های ترکیب:

- ۱- **حلالیت:** در داروسازی اهمیتی زیادی دارد چون هر دارویی برای جذب و اثر باید به شکل محلول باشد.
- ۲- **اسید و باز:** کاربرد زیادی دارد مثلا این که ترکیب در کجا جذب شود؟ چه مقدار جذب شود؟ دفع آن چگونه باشد؟ سرعت اثر چقدر باشد؟
- ۲- **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 دارو ها اولین اتفاق ترکیب شدن با آلبومین است، این یک تداخل دو طرفه ی غیر اختصاصی است. Bind می شود و به تدریج آزاد می شود.

بعضی ترکیبات می توانند میزان bind و unbind را کم و زیاد کنند. مثال: ترکیبی در هنگام مصرف ۹۰٪ با پروتیین bind می شود 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 می شود و غلظت دارو در خون به ۲۰٪ می رسد و حتی ممکن است سمیت ایجاد کند. درست است که با جدا شدن آلبومین فراهمی زیستی افزایش می یابد اما همیشه مورد نظر نیست.



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

این متابولیسم کبدی می تواند دارو را فعال یا غیر فعال کند. معمولا 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 کیسه ی صفرا و در نهایت مدفوع دفع شود.

ممکن است از راه کلیه دفع شود. در خود کلیه دوباره باز جذب مجدد شود. (ترکیبات لیپوفیل تر: باز جذب / هیدروفیل تر: دفع)

ممکن است دارو و متابولیت هایش با رسپتور های غیر اختصاصی تداخل ایجاد کند.

نهایتا 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 دارو ها را سعی می کنیم به فرم خوراکی در بیاوریم مگر آن که به فرم خوراکی قابل مصرف نباشد یا نیمه عمر بالایی نداشته باشد.

دارو هایی که به صورت oral مصرف می شوند باید از سد چربی عبور کنند یعنی به فرم یونیزه نمی توانند مصرف شوند. پس میزان جذب دارو متناسب با میزان فرم غیر یونیزه است مگر آنکه واکنش دو طرفه باشد و با گذشت زمان قسمت یونیزه به غیر یونیزه تبدیل شود. اکثر دارو ها به صورت جذب غیر فعال عبور می کنند.

**Partition Coefficient:** به معنی حلالیت در آب و چربی و یک فاکتور مهم است.

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

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

## انواع جذب:

**جذب غیر فعال:** انتشار بر اساس شیب غلظت

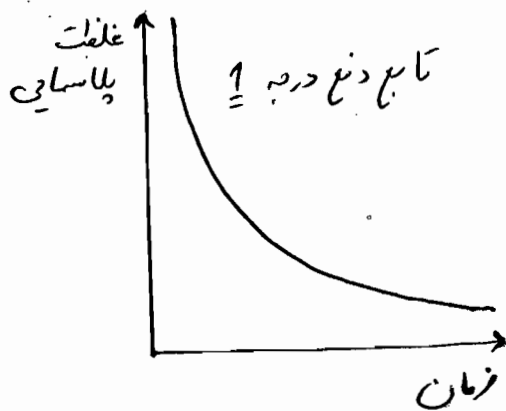
**جذب غیر فعال تسهیل شده:** جذب از طریق کانال ها

**جذب فعال:** انتقال از غلظت کم به غلظت زیاد به وسیله ی عواملی و با صرف انرژی

## مثالی از اسیدیته:

ترکیبی به صورت خوراکی مصرف شده  $pK_a=7$  و وارد معده می شود. در معده این ترکیب به صورت یونیزه است  $pH=2$ . یعنی در معده اصلا 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. متابولیت ها ممکن است موثر یا غیر موثر باشند مثلا داروی دیازپام در کبد درصدی از آن به صورت اگزازپام در می آید که اگزازپام همان اثر دیازپام  $L_d$  را دارد ولی بیشتر. در حقیقت اگزازپام یک متابولیت فعال دیازپام است. در جذب دارو هم حلالیت و هم یونیزاسیون اهمیت دارد.



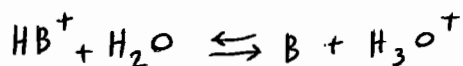
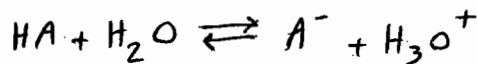


ترکیبات شدیداً هیروفیل احتباس در سیستم گردش خون دارند.  
 ترکیبات شدیداً یونیزه در فضای خارج یلولی باقی می مانند.  
 ترکیبات شدیداً لیپوفیل به صورت میسل در سلول حبس می شوند.  
 ترکیبات سنگین مانند هپارین در بدن باقی می مانند و دفع نمی شوند و یا اگر لیپوفیل باشد در کلیه بازجذب می شود و سیکل تکرار می شود.

### 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 pKa استفاده می کنیم. برای باز نیز از pKa اسید مزدوج آن استفاده می کنیم. برای اسید هر چه pKa کمتر باشد قدرت اسیدی بیشتر است. برای باز هر چه pKa 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 معادله ی 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 باشد  
(یعنی هر کدام ۵۰٪)

تعریف pH: pKa ای است که در آن pH ۵۰٪ ترکیب یونیزه باشد.

برای اسید HA	یونیزه	غیر یونیزه
مثال: $pK_a = 5$	۵۰٪	۵۰٪
↑ یونیزه		
HA: $pK_a = 5 \Rightarrow pH = 5$		
↓ غیر یونیزه		
pH = 2 (افزاد ۳; $5 - 2 = 3$ )		۹۹.۹٪
نسبت یونیزه در غیر یونیزه		$\frac{1}{10^3}$

✓ در اسید HA، هر چه pH از pKa بیشتر باشد، حالت یونیزه بیشتر می شود و هر چه pH از pKa کمتر باشد، حالت غیر یونیزه بیشتر می شود.

برای اسید HB <sup>+</sup>	یونیزه	غیر یونیزه
مثال: $pK_a = 9.65$	۱٪	۹۹٪
pH = 11.65 ( $11.65 - 9.65 = 2$ )		
HB <sup>+</sup> : $pK_a = 9.65$	۵۰٪	۵۰٪
pH = 3.65 ( $9.65 - 3.65 = 6$ )		۰.۰۰۰۱٪

✓ در اسید HB<sup>+</sup> (در واقع باز)، هر چه pH از pKa بیشتر شود، حالت غیر یونیزه بیشتر می شود و هر چه pH کمتر شود حالت یونیزه بیشتر می شود.

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

جواب: چون روغ بر گشت پذیر است، واکنش برگشت پذیر رفت و برگشتی آن قدر ادامه پیدا می کند که آخر کل ترکیب جذب می شود ولی سرعت جذب کم است. وقتی سرعت جذب کم است یعنی ممکن است به peak درمانی نرسیم.

گروه های خنثی در اسید و باز:  
یعنی در اسید و باز دخالت نمی کنند.

الکل ها / اتر ها / استر ها / نیتریل ها / دی آریل آمید ها / ترکیبات آمونیوم کواترنر / آمین اکساید ها / آمید ها / آلدهید ها / کتون ها / هالوژن ها / تیواتر ها / ترکیبات دنازی گروه SO: سولفوکسید ها / سولفون ها  
این گروه های خنثی در سیستم های فیزیولوژیک بدن اثر نمی کنند مگر این که گروه خاصی در کنار آن ها باشد.

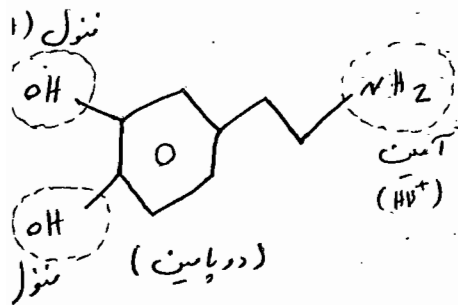
❖ نکته: pH خون: ۷.۴ / pH معده: ۳ / pH روده: ۹



تمرین:

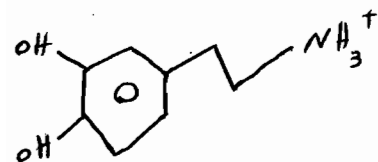
تمرین ۱: ترکیب مقابل در pH خون چه وضعیتی دارد؟

فنول ها از نوع HA هستند و  $pK_a=10$



	غیر یونیزه	یونیزه	
$\boxed{OH} HA \rightarrow pK_a = 10$ pH = 10    %50 pH = 7    %99.9 (10-7=3)			$pH_{\text{خون}} = 7$
$\boxed{NH_2} HB^+ \rightarrow pK_a = 10$ (باز)			
	غیر یونیزه	یونیزه	
	pH = 10    %50 pH = 7    %0.1 (10-7=3)		✓ چون $(-NH_2)$ کسید $HB^+$ کست در pH کستر از $pK_a$ بیشتر یونیزه است.

پس ترکیب بالا در  $pH=7.4$  به شکل زیر است:



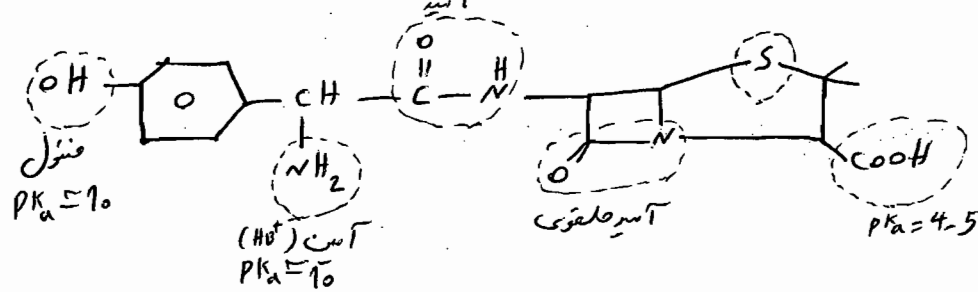
$pK_a = 4-5 \leftarrow (HA)$  اسید کربوکسیلیک  
 $pK_a = 10 \leftarrow (HA)$   $Ar-OH$   
 $pK_a = 5 \leftarrow (HB^+)$   $Ar-NH_2$   
 $pK_a = 9-10 \leftarrow (HB^+)$   $R-NH_2$

حال در  $pH=3$

	غیر یونیزه	یونیزه	
$\boxed{OH} HA: pK_a = 10$ pH = 10    %50 pH = 3    %99.99999 (10-3=7)			

	غیر یونیزه	یونیزه	
$\boxed{NH_2} HB^+ \rightarrow pK_a = 10$ (باز)			
	pH = 10    %50 pH = 3    %0.000001 (10-3=7)		

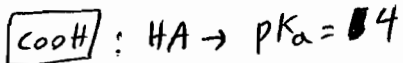
تمرین ۲: ترکیب مقابل را که از دسته ی پنی سیلین هاست در pH معده و روده مقایسه کنید.



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

N یک الکترون کشنده است.

pH=3



pH=4

یونیزه

٪50

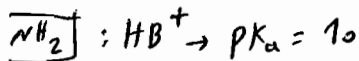
غیر یونیزه

٪50

pH=3

٪10

٪90



pH=10

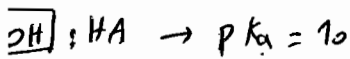
٪50

٪50

pH=3

٪99.99999

٪0.00001



pH=10

٪50

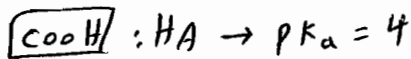
٪50

pH=3

٪0.00001

٪99.99999

pH=8



pH=4

یونیزه

٪50

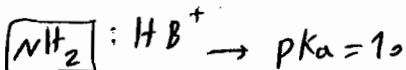
غیر یونیزه

٪50

pH=8

٪99.99

٪0.01



pH=10

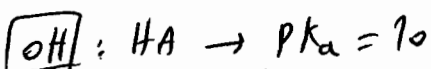
٪50

٪50

pH=8

٪99

٪1



pH=10

٪50

٪50

pH=8

٪1

٪99

