

# اکسیر

شیمی دارویی 1

جلسه دوم

دکتر امانلو

منا آزاد • امید سودی • مریم کریمی  
مقدم



Exir92.ir



tums.ac.ir

تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم

## بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

قسمت های مختلف شیمی دارویی شامل: 1) سنتز و کشف مواد دارویی جدید 2) آنالیز مواد دارویی 3) طراحی و گسترش مواد دارویی فرایند کشف دارو جدید:

1. به طور متوسط ده تا پانزده سال طول میکشد تا داروی جدید وارد بازار شود.
  2. هزینه ای به طور متوسط یک میلیارد دلار نیاز دارد.
  3. از بین یک میلیون ترکیب یک عدد وارد بازار می شود (از بین هر 20000 ترکیب که در حیوانات بررسی میشود 10 عدد وارد فاز انسانی میشود که از بین آنها هم یک عدد وارد داروخانه میشود).
- فاز های کلینیکی ( clinical trails ) :

فاز 1 کلینیکی: ماده اولیه شیمیایی که آزمایشات اولیه را به خوبی طی کرده و کاندید دارو شده وارد این مرحله میشود. این ترکیب بین 20\_100 فرد سالم تست می شود تا اثرات مطلوب و عوارض آن بررسی شود. استفاده از فرد سالم به منظور حذف اثر بیمار بر روی ماده شیمیایی است. در این مرحله 80 % از داروهای کاندید ما حذف میشوند چون ترکیب به خوبی جذب نشده یا اثرات مطلوب را ایجاد نکرده است. فاز 1 چیزی بین 3 تا 18 ماه طول میکشد.

فاز 2 کلینیکی: بین یک تا سه سال طول می کشد. تفاوت آن با فاز یک در این است که ترکیب دارویی روی



افراد مریض تست می شود. و اثرات و عوارض جانبی و دوز موثر دارو ارزیابی قرار میگیرد.

فاز 3 کلینیکی: 2-6 سال طول می کشد. عوارض و اثرات طولانی مدت دارو بررسی می شود ( long term effect ). در این مرحله دارو روی هزاران بیمار در نقاط مختلف و با نژاد های مختلف تست می شود. پس از این فاز شرکت دارویی می تواند فرم ثبت دارویی جدید ( NDA: new drug application ) را پر کند و فرم به FDA فرستاده می شود. این سازمان پس از بررسی در صورت قابل قبول بودن دارو اجازه توزیع دارو به صورت محدود را می دهد. در صورتی که بعد از 4-5 سال مشکلی گزارش نشد دارو به طور کامل به فروش می رسد.

فاز 4 کلینیکی: بعد از ورود دارو به بازار عوارض و اثرات آن دوباره چک می شود. فرآیند طراحی دارو:

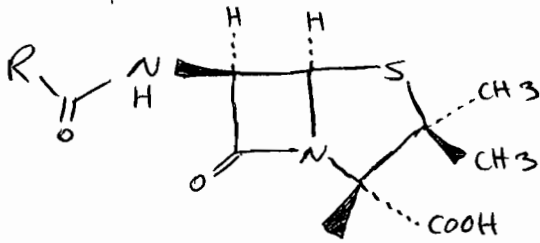
هیچ دارویی مستقیماً کشف نمی شود. ابتدا ترکیبی داریم به نام ترکیب راهنما ( lead compound ) که مقدار کمی از خصوصیات مورد نظر ما را دارد و مقدار زیادی عوارض جانبی. باید باروش های سنتزی lead را تغییر دهیم تا اثرات نامطلوب کاهش و اثرات مطلوب افزایش یابد. سنتز را تا زمانی انجام می دهیم که به ترکیب جدیدی برسیم که تمام خصوصیات مطلوب ما را دارد. به آن drug candidate می گویند. روی این کاندید دارو سه فاز کلینیکال انجام می شود تا دارو وارد بازار شود.

کشف دارو بدون lead :



کشف خیلی از داروها اتفاقی است. مثلا کشف پنی سیلین توسط فلمینگ که بعدا در سال 1940 فلوری آن را فرموله کرد.

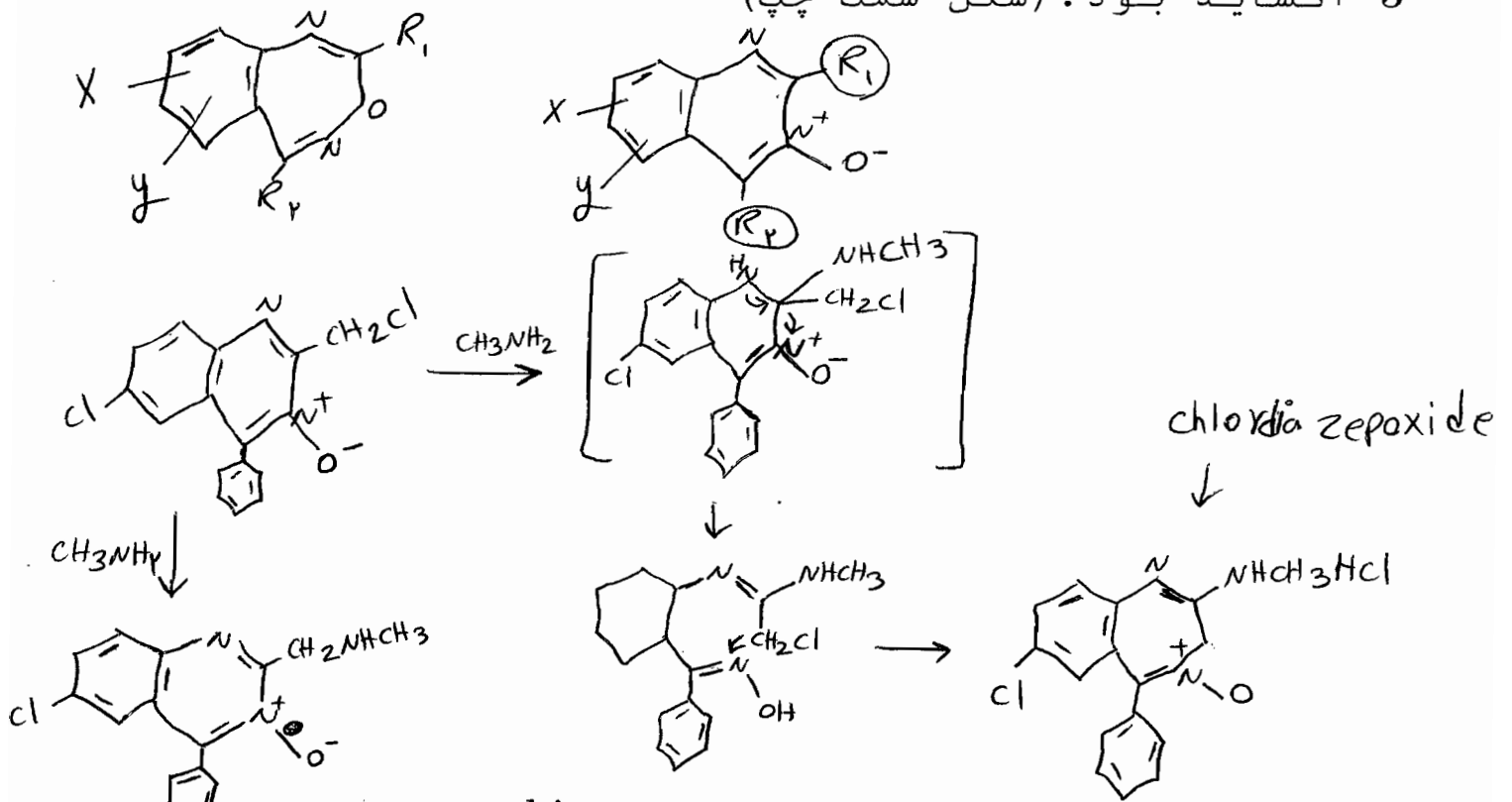
ساختار پنی سیلین:



Penicillin V (R = PhOCH<sub>2</sub>)

Penicillin G (R = CH<sub>2</sub>Ph)

یا کشف librium (کلرو دیازپوکساید) : Roche برای ساخت یک آرام بخش باید روی بنزهیتوکسدیازین (شکل سمت راست) کار می کرد اما ساختار واقعی کوآنیزولین 3 اکساید بود. (شکل سمت چپ)



مهم ترین بخش در کشف دارو (bioassay) است یعنی نمونه مورد آزمایش را اندازه گیری کرده و با نمونه استاندارد مقایسه میکنیم.



هرچه تعداد ترکیب بیشتری تست میکنیم امکان رسیدن به ترکیب جدید بیشتر است.

غربال گری با کارایی بالا ( High throughput screens ) : HTS

تست هم زمان چندین نمونه به منظور افزایش سرعت و دقت!

راه های کشف دارو :

1. random screening : تست همه مواد مثل خاک. مثل کشف

استرپتومایسین و تتراسایکلین روش خوبی است ولی گران قیمت و کند است.

2. nonrandom ( or targeted or focused) screening : یعنی

مواد با مشخصات خاص روی بیماری تست می شوند. پس فقط در یک زمینه به طور هدفمند کار شده است.

3. drug metabolism study : هر دارویی که وارد بدن

شود باید به طریقی دفع شود. داروها در کبد

متابولیزه می شوند گاهی با متابولیزه شدن اثر

دارو از بین می رود و گاهی ممکن است تقویت شود. مثلا

دیازپام باعث شل شدگی عضلات و خواب آلودگی می شود

و پس از هشت ساعت در بدن متابولیزه شده و

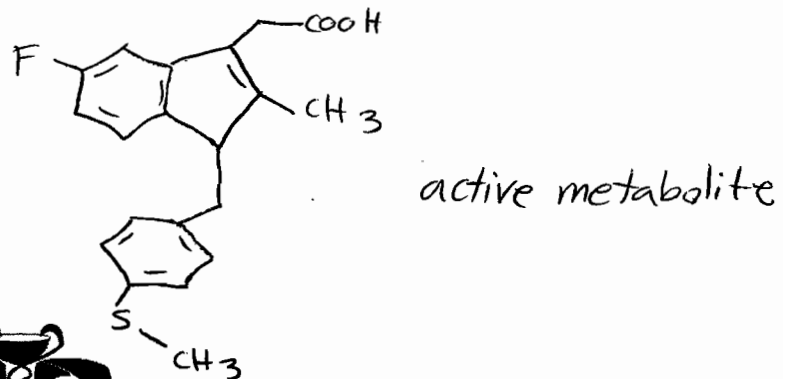
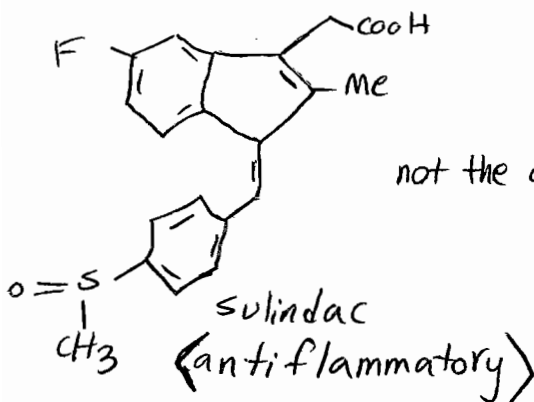
اگزازپام ایجاد می کند که خیلی قوی است. بنابراین

برای ایجاد حالت خواب آلودگی باید اگزازپام مصرف

کرد که زودتر اثر می کند.

یا مثلا sulindac خاصیت ضدالتهاب ندارد اما در

متابولیسم آن متابولیت فعال می شود.



## 4 . clinical observation :

**minoksidil** باعث کاهش فشار خون می شود. از عوارض جانبی آن افزایش رشد مو است. در تاسی مردان که به علت زیادی تستوسترون است به صورت موضعی استفاده می شود (با افزایش جریان خون اطراف فولیکول). یا **dramamine** ابتدا در فاز دو به عنوان آنتی هیستامین مصرف شد اما خیلی موثر نبود پس به فاز اول برگشت و مشاهده شد که سبب بهبود بیماری مسافرت و تهوع (motion sickness) می شود.

یا داروی **viagra** که برای گشاد کردن عروق کرونر و دفع مشکلات قلبی در افراد مسن استفاده می شود و مشاهده کردند که ناتوانی جنسی در افراد مسن را نیز برطرف می کند که در نتیجه امروزه برای رفع مشکلات ناتوانی جنسی استفاده می شود .

5. طراحی منطقی: مهم ترین روش کشف دارو است. بیماری می تواند 1 کاهش یا افزایش ماده ای در بدن 2 ورود ارگانیزم خارجی به بدن 3 تقسیم و رشد سلولی نا به جا

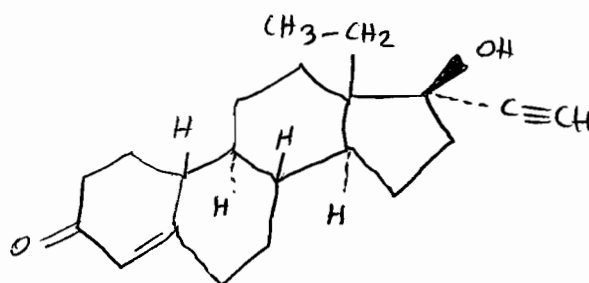
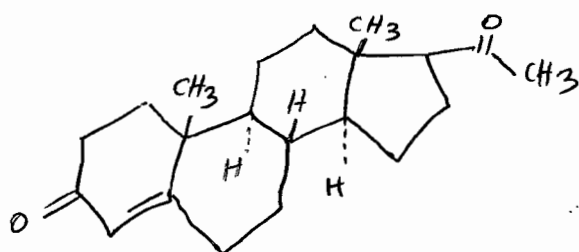
با توجه به پاتوفیزیولوژی عامل و مکانیزم بیماری شناخته می شود و با کار کردن روی آنزیم های بدن و گیرنده ها درمان صورت می گیرد.

سوبسترا: به هر ترکیبی که توسط آنزیم دچار تغییراتی شودسوبسترا گفته می شود که تولید محصول می کند . آگونیزست و آنتاگونیزست محصول ندارند.



در آنزیم ها مهارکننده آنزیمی داریم و در آگونیست و آنتاگونیست ها بلوک کننده داریم.

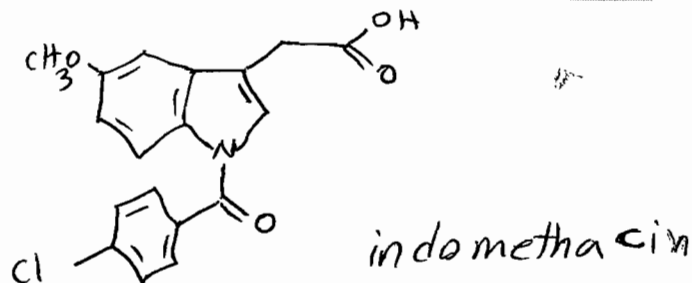
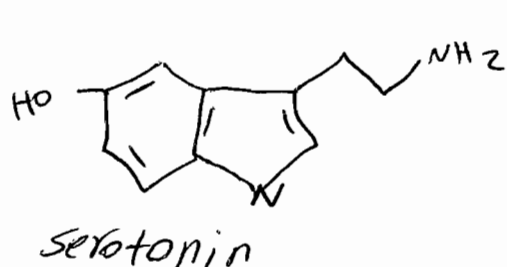
مثال 1: ساختار سمت چپ پروژسترون است که در خانم ها اگر لقاح صورت گیرد تخمدان ترشح پروژسترون را آغاز می کند. پروژسترون چربی دوست است و جذب خوراکی خوبی ندارد. **norgestrel** داروی ضدبارداری خوراکی است که جذب خوبی دارد و ساختار آن مشابه پروژسترون است. پس از 28 روز مصرف و قطع آن بدن تصور می کند که پروژسترون کاهش یافته است پس خون ریزی رخ می دهد و حاملگی اتفاق نمی افتد .



(+) - norgestrel

مثال 2: سروتونین از مدياتورهای ایجاد التهاب است که اگر جلوی تجمع سروتونین و اتصال آن به گیرنده اش گرفته شود اثر ضدالتهابی داریم. ایندومتاسین که ساختار مشابه سروتونین دارد به عنوان آنتاگونیست سروتونین عمل کرده و اثر ضدالتهابی ایجاد می کند.





معایب روش طراحی منطقی:

1. نمی تواند سمیت و عوارض جانبی را پیش بینی کند
2. نمی تواند جذب و دفع را پیش بینی کند
3. نمی تواند نحوه متابولیزه را تعیین کند.

:Lead modification

فارماکودینامیک: در مورد اتصال و تداخل دارو با گیرنده صحبت می کند.

فارماکوکینیتیک: درباره جذب پخش متابولیسم و دفع دارو (ADME) صحبت می کند.

AMME: absorption & distribution & metabolism & excretion

پایان ☺

