الكيمياء الدوائية

تركز الكيمياء الدوائية على اكتشاف وتصميم أدوية جديدة أو اكتشاف مركبات دوائية جديدة حيث تستطيع التنبؤ بخواص الجزيء من خلال صيغته الكيميائية SAR (سنتحدث عنها لاحقاً).

سؤال: علل اهتمام الكيمياء الدوائية باكتشاف أدوية جديدة على الرغم من توافر كم هائل من الأدوية حالياً؟

الجواب: من أجل

1 زيادة فعالية الدواء.

2. تقليل الآثار الجانبية.

حيث نسعى لتحقيق خاصتين أساسيتين في الدواء (فعال – آمن) لذلك نلجأ لإيجاد مركبات جديدة ذات فعالية وأمان كبيرين.

ما هو الفرق بين الكيمياء الدوائية والكيمياء الصيدلية والاصطناع الدوائي؟

- ✓ **الكيمياء الصيدلية**: تهتم بعلاقة بنية الدواء بالتأثير.
- ✓ **الاصطناع الدوائي**: يهتم بإبراز التفاعلات الدوائية التي تهمنا في صناعة المركبات الدوائية. فهو مجموعة من خطوات لتحويل مواد عضوية بدئيه لمركب ذو فعالية بيولوجية.
- ✓ **الكيمياء الدوائية**: فهي تشبه إلى حد ما الكيمياء الصيدلية. لكن ما يميزها أكثر أنها تهتم باكتشاف دواء جديد.

مصادر الدواء بشكل عام

1- استخلاص من النباتات (مصدر نباتي).

2- اصطناع كيميائي تخليق دوائي أو نصف صنعي أو تعديلات على البنية

☒ لدينا بنية دوائية لدواء معين إذا قمنا بتغيير على المجموعات الوظيفية فمن الممكن أن يؤدي لإيجاد مركبات دوائية جديدة أكثر فعالية وأقل آثار جانبية من المركب الاول (الأساسي) وهذا ما تعمل به الكيمياء الدوائية.

☒ وفي هذه المرحلة الكيمياء الدوائية تستعين بالبرامج والتقنيات الحاسوبية بما يسمى تصميم دواء عن طريق الحاسوب **computer drug design** الهدف من هذه البرامج والتقنيات الحاسوبية – التنبؤ بالفعالية العلاجية للمركبات الدوائية التي اقترحنا صيغتها.

مثال: لدينا صيغة لمركب دوائي ليس لدينا اي فكرة عنه وعلينا تجربته، هنا من الممكن من خلال التقنيات الحاسوبية ان نأخذ فكرة عن فعالية هذا المركب وتوافره الحيوي وبالتالي إذا وجدنا نتائج مشجعة نستطيع اكمال المراحل التالية والاصطناع يحتاج لوقت وتكلفة كبيرة.

✓ إذا الهدف من استخدام هذه التقنيات الحاسوبية:

1. توفير الوقت والجهد والتكلفة.

2 ضمان احتمالية نجاح أكبر بالمراحل التالية.

التقنيات الحاسوبية الثلاث الأساسية:

SAR & QSAR.1

مر معنا في الكيمياء الصيدلية مصطلح يدعى SAR (structure activity relationship)

أي لدينا دواء معين وربطناه بمجموعة وظيفية معينة هل هذا الارتباط يؤدي الى تعزيز الفعالية أم إلى تثبيطها.

أما تقنية **QSAR** علاقة البنية بالتأثير الكمية

(Quantitative structure-activity relationship: QSAR)

وهو تعبير كمي (معادلة وأرقام)، يشمل ثوابت فيزيائية وكيميائية خاصة بمركب دوائي، يتم التعبير عنها بقيم محددة ثم بالتعويض في معادلة ال QSAR نحصل على قيمة التابع Yوهي قيمة تعبر عن الفعالية النظرية، حيث تعطي هذه النتيجة فكرة عن نجاح المركب وإمكانية الاستمرار أو التوقف.

2 تقنية الفارماكفور Pharmacophore

تعبر عن المجموعات الوظيفية المسؤولة عن الفعالية العلاجية، التوضع الفراغي لهذه المجموعات هو عبارة عن بنية ثلاثية الأبعاد D3.

3. الإرساء الدوكينغ Docking

في الكيمياء الدوائية دائما لدينا هدف target ممكن أن يكون Receptor أو أنزيم أو قناة شاردية – مكان عمل الدواء. ولدينا أيضاً المركب الدوائي نسميه Ligand لجين.

تأثير الارتباط ما بين ال Ligand وال target هي تأثيرات الفعالية العلاجية.

بتقنية ال Docking يمكننا معرفة بنية الهدف target من خلال موقع الكتروني PDB (Protein Data Bank يحوي على بنية ثلاثية الأبعاد بتجميع الأهداف البيولوجية.

وبالتعريف الدوكينغ: عبارة عن عملية حاسوبية تبين كيفية ارتباط الجزيء الدوائي مع الموقع الفعال ضمن الهدف target

عند الحديث عن هذه التقنية لابد لنا أن نذكر مصطلح النمذجة الجزيئية **Molecular Docking**والذي يعنى بالحسابات النظرية للمركبات الكيميائية لاكتشاف الخواص الحيوية لها وبالتالي التنبؤ بإمكانية تفاعل المركب الكيميائي مع البروتينات الحيوية الناشئة عن الأمراض.

حيث ما يهمنا لتحقيق الارتباط الأمثل بين اللجينة (المركب الدوائي) والهدف: الشكل الفراغي، قوة الارتباط بينهما أو الطاقة.

المفاهيم والقيم والمعلومات الواجب معرفتها قبل البدء بالاصطناع على المادة الدوائية

لدينا صيغة كيميائية لمادة ما، ما هي المعلومات والأفكار الممكن استخراجها من الصيغة؟

1. التسمية العلمية للمركب حسب IUPAC

2. الصيغة المجملة للمركب ومنها حساب الوزن الجزيئي :

حيث يمكن الاستفادة منه بمعرفة قابلية الدواء للامتصاص في الجسم، أي مثلاً الأدوية ذات الوزن الجزيئي الصغير أقل من 500 دالتون تكون قابلة للإعطاء الفموي بينما أكبر من 500 دالتون هنا الامتصاص يصبح أضعف ولا يمكن إعطائها فموياً.

3 معرفة الروابط الموجودة عددها ونوعها:أي معرفة الشكل الفيزيائي للمركب (صلب، سائل..).

4 معرفة المجموعات الوظيفية الموجودة في الصيغة: ايتيرية – نترية – فينولية – أمينية – كربوكسيلية – هيدروكسيلية..)، كل مجموعة توحي بدور معين وتعطي فكرة عن الانحلالية والتوزع والنفوذية والثبات.

5. معرفة الاختبارات الذاتية للمركب: من خلال تفاعلات المجموعات الوظيفية.

6– يمكن التنبؤ ب ph المادة من خلال صيغتها الكيميائية

7. معرفة المجموعات المانحة للروابط الهيدروجينية Donor والمستقبلة لها:

Hydrogen bond acceptor (HBA)

وهي ذرات مثلF-O- N-CL-S

ذات كهرسلبية تجذب ال H الموجودة في المجموعات المانحة بسبب وجود المزدوجات الإلكترونية فيها

يجب الا يزيد عددها عن 10 وذلك كيلا تزيد التأثرات وبالتالي تزداد التأثيرات الجانبية على حساب الدوائية

Hydrogen bond donor (HBD): مثل COOH- OH- NH

يجب ألا تزيد عن 5 إلا بعض الاستثناءات".

8. التنبؤ بانحلال الجزيء في الماء

من خلال معرفة قدرة المجموعات الوظيفية الموجودة في الصيغة على حل عدد من ذرات الكربون.

كما يوجد بعض القيم والقوانين التي تعبر عن انحلالية المادة:

قيمة (p) Log: قيمة مهمة جداً تعبر عن معامل توزع المادة الدوائية بين الطورين (المائي / الزيتي).

نستطيع من خلال معرفة قيمة (p) Log التنبؤ إذا كان الدواء يعطى فموياً أم لا قبل البدء بالعمل عليه.

(P) معامل توزع الدواء

أي قدرة الدواء على العبور من الماء إلى الاوكتانول نظام يشبه بنية الأغشية الخلوية حيث تكون قدرته على العبور من الدوران إلى الغشاء الخلوي).

وقيمة (p) Log تعتمد على المادة.

مثلاً: (p) Log للأدوية الفموية (0) – (5) كلما اقترب من الرقم 5 فإن الدواء محب للدسم،

قيمة (S) Log قيمة تعبر عن الانحلالية الذاتية للمادة الدوائية وتحديداً في الماء في درجة حرارة 20 ل 25 درجة، وهي مقدرة بالمول / اللتر.

من الممكن استنتاج الانحلالية من خلال تجربة وضمن بروتوكول محدد.

كما يمكن حسابه نظرياً ويوجد أكثر من طريقة منها:

لدينا قانون يربط بين درجة الانصهار Mp و (p) Log

. بعد تحديد درجة الانصهار بالتجربة

نعوض بالقانون

$$GSE = \log(So) = -0.01(Mp.25°c) - \log(P) + 0.05$$

نعلم أن الانحلالية لها علاقة بـ PH المحلول الذي نحل فيه الدواء، لكن هنا نتحدث عن (S) log أي الانحلالية الذاتية التي لها علاقة بالمادة فقط والتي يتم قياسها بمحلول مائي يكون فيه الدواء معتدل أي توازن ما بين الطور السائل والصلب.

ماذا نستفيد من حساب الانحلالية الدواء ؟

(1) تفيد في معرفة التوافر الحيوي للدواء والحرائك الدوائية.

(2) لمعرفة الشكل الصيدلاني formulation.

معظم الأدوية الموجودة في السوق تملك $Log(s) = -4$

9. معرفة إذا كان المركب عبارة عن ملح

هيدروكلوريد – نترات – سلفات متبلور مع عدد من جزيئات الماء) فجميعها تؤثر على الانحلالية والقطبية.

10. وجود الروابط الدوارة Rotatable bonds | المرنة Flexible

هي روابط أحادية غير حلقية، مرتبطة بذرة لكن بشرط هذه الذرة ليست هيدروجينية ولا ذرة انتهائية (طرفية اللي منلاقيها آخر الصيغة عند تواجد هذه الروابط يستطيع الدواء الارتباط بمستقبل معين وهي المسؤولة عن إعطاء خاصية المرونة Flexibility للمركب الدوائي يعني هذه الروابط الموجودة بالدواء بتضل تدور حتى يتناسب توضع الدواء مع الشكل الفراغي للمستقبل، طبعاً الروابط الدوارة تتحرك بحركة محددة

. خلاصة: يجب أن تكون المرونة والحركة مناسبة ومحددة لا عالية ولا قليلة لتأخذ الشكل الفراغي الأمثل للارتباط .

11. حساب مساحة السطح القطبي (PSA) Polar surface area

تساهم فيها الذرات القطبية الموجودة في المركب مثل (N– O) والتي تحسب من مجموع سطح هذه الذرات القطبية ذات الكهرسلبية العالية.

PSA مفهوم يعطي فكرة عن قدرة المادة على اختراق الأغشية الخلوية Permeability وتوجد له قيم محددة ويقدر بالانغستروم المربع A_0^2.

مثلاً:

- تجاوزت قيمته A_0^2140 فلن يستطيع عندها الدواء عبور غشاء الخلايا الفوسفوليبيدي ولن تصل مثلاً إلى الدماغ.
- إذا كانت أقل من A_0^270 . يعبر الحاجز الدماغي الدموي ويصل للدماغ.

إذا كانت أقل من A_0^2 60 منحل بشدة في الدسم – تراكمي

عادة لكي يكون الدواء القابل للإعطاء الفموي يجب أن يكون قيمة PSA له بين 70 و 140 A_0^2.

12 التماكب

أشهر مماكبين بالكيمياء هما المقرون cis – المفروق trans، أي مجموعتين وظيفيتين إما بجهة واحدة أو بجهتين مختلفتين بالنسبة للرابط المضاعف.

لكن التماكب الأهم هو (ميمن وميسر)، فالجزيء الذي يملك القدرة على حرف الضوء المستقطب هو الذي يملك ذرة كربون أو أكثر) غير متناظرة (4) متبادلات مختلفة بالتالي لديها مماكبات.

وممكن أن تكون هذه المماكبات غير فعالة أو تملك آثار جانبية.

وأشهر مثال على ذلك دواء التليدوميد (دواء كان يعطى لمعالجة الغثيان عند الحامل)، كان يستخدم بشكل مزيج راسيمي مماكبين معاً ميمن وميسر)، أحد هذه المماكبات كان غير فعال وأعطى آثار جانبية أدت إلى تشوه الأجنة. تختلف المتصاوغات فيما بينها من حيث الفعالية ودرجات الانصهار.

قاعدة لبينسكي:

تعرف قاعدة Lipinski المكونة من خمسة بنود أيضًا باسم قاعدة فايزر أو ببساطة قاعدة الخمسة Rule of five – DO5 وهي طريقة لتقييم ما إذا كان المركب الكيميائي ذو نشاط دوائي أو بيولوجي معين له خصائص تجعله دواءً فعالاً عن طريق الفم لدى البشر. صاغ كريستوفر أ. ليبينسكي القاعدة في عام ١٩٩٧، بناءً على ملاحظته أن معظم المركبات الفعالة دوائياً تكون صغيرة نسبيًا وجزيئاتها محبة للدهون. وهي عبارة عن مجموعة من الإرشادات للخصائص الهيكلية للمركبات التي لديها احتمالية أعلى لامتصاصها جيدًا بعد الجرعات الفموية تنص قاعدة ليبينسكي، بشكل عام، على أن العقار النشط عن طريق الفم يطابق الشروط التالية ويخالف واحدة منها على الأكثر

1. ما لا يزيد عن 5 ذرات مانحة للرابطة الهيدروجين hydrogen bond donors HD ذرات نيتروجين أو أكسجين مع ذرة هيدروجين واحدة أو أكثر)
2. ما لا يزيد عن ١٠ متقبلة للروابط الهيدروجينية hydrogen bond acceptors ذرات نيتروجين أو أكسجين).
3. كتلة جزيئية أقل من ٥٠٠ دالتون MW
4. سجل معامل التوزيع الأوكتانول – الماء log P لا يزيد عن 5

لاحظ أن كل الأرقام الواردة في القاعدة هي من مضاعفات العدد 5 لذلك سميت بهذا الاسم مع الانتباه على أن هذه القاعدة تتبع الأدوية **ذات الإيتاء الفموي فقط**.

رغم أن خرق قاعدة واحدة من هذه القواعد قد يقلل من امتصاص المادة في الجسم إلى حد كبير لكن لا يتم استبعاد المادة كمادة فعالة إلا في حال خرقها لعدة قواعد.

اذا لكي يكون الدواء فعال عن طريق الفم هناك 4 شروط:

1. $\log p < 5$
2. $Mw < 500$ Dalton
3. $Acceptor < 10$
4. Donor 5

. عند تحقق الشروط نقول أن المركب يوافق قاعدة لبينسكي إذا أعطيه عن طريق الفم وتوافره الحيوي جيد.

يسمح لشرط واحد أن يخل فقط.

التنبؤ بانحلالية المركبات الدوائية

ماهي أهمية انحلال المركبات الدوائية؟

- ❖ انحلال المركبات الدوائية شرط أساسي لامتصاصها يجب أن تنحل في الحمض المعدي وتوزعها بالدوران ومن ثم إعطاء الفعالية.
- ❖ لها أهمية خاصة في تحديد طريقة صياغة المركبات ضمن أشكال صيدلانية مناسبة (محاليل حقن أو شرابات أو قطرات .....

كيف تقاس الانحلالية للمركبات المطلوبة؟

تقاس تجريبياً أو نظرياً يمكن التنبؤ بها أو حسابها من معادلات خاصة

1 تجريبياً:

نقوم بوضع المركب المراد قياس انحلاليته في وعاء بشكله الصلب، ونضيف الماء تدريجياً حتى نحصل على مسحوق رائق

2 نظرياً:

ممكن أن نقوم بالتنبؤ بانحلالية المركب من خلال النظر إلى صيغته، كيف ذلك؟

في المركبات الكيميائية توجد مجموعات وظيفية قطبية تساهم بزيادة الانحلالية بالماء (مبدأ الشبيه يحل شبيهه)، وبالمقابل هناك مجموعات أقل قطبية تنقص من قدرته على الانحلال.

مثلاً ال OH لوحدها في المركب ستحل 6 ذرات كربون (كونها قطبية) لكن إن وجدت مع مجموعة غير قطبية ستضعف وتحل 3-4 ذرات كربون.

Predicting water solubility التنبؤ بالانحلال بالماء

طور Lemke مقاربة عملية للتنبؤ بانحلال الجزيئات بالماء.

حيث يوضح الجدول التالي امكانية الذوبان في الماء لعدة مجموعات وظيفية غالباً ما توجد في المركبات الدوائية.

بما أن معظم الادوية تحتوي على أكثر من مجموعة وظيفية فإن العمود الثاني من الجدول هو الذي يستعمل غالباً.

Functional groups	Monofunction molecule	Polyfunctional molecule
Alcohol	٥-٦	٣-٤
Phenol	٦-٧	٣-٤
Ether	٤-٥	٢
Aldehyde	٤-٥	٢
Ketone	٥-٦	٢
Amine(aromatic+ aryl)	٦-٧	٣
Carboxylic acid	٥-٦	٣
Ester	٦	٣
Amide	٦	٢
Urea-carbonate		
carbamate		٢

- إذا كانت عدد ذرات الكربون القابلة للانحلال من قبل المجموعات الوظيفية تتجاوز العدد الكلي لذرات الكربون الموجودة – يكون الجزيء منحلا بالماء.
- إذا كانت عدد ذرات الكربون القابلة للانحلال من قبل المجموعات الوظيفية أصغر من العدد الكلي لذرات الكربون الموجودة – يكون الجزيء غير منحل بالماء.

هذه الطريقة تعتمد على مبدأ اكتشاف الخواص المعتمد على الجزء Fragment-based lead discovery (FBLD)

لتوضيح الفكرة

لدينا صيغة جزيء ما $C_{30}H_{20}N_2OS$، عدد ذرات الكربون – 30

من خلال الجدول وصيغته التفصيلية: نستنتج المجموعات الوظيفية ونجمع أرقامها فمثلاً إذا نتج الرقم17 فان الرقم 17 < 30

أي المجموعات الوظيفية لن تستطيع حل ذرات الكربون الموجودة في المركب في الماء.

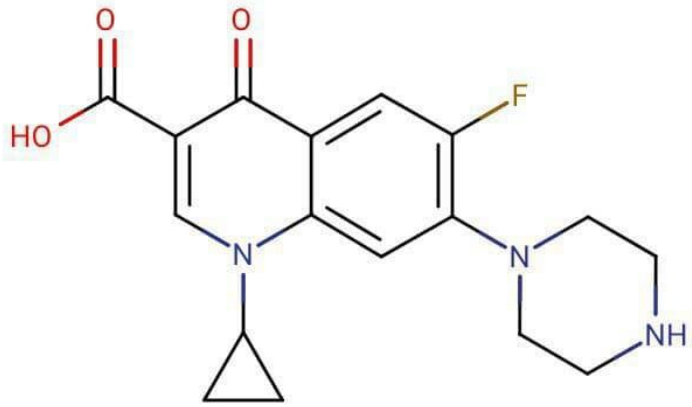
مثال مركب السيبروفلوكساسين

الاسم العلمي (النظامي)

cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-quinoline-3-carboxylic acid

الصيغة المجملة: $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

المجموعات الوظيفية:



الكربوكسيل يحل 3 ذرات وفقا للجدول

الكيتون يحل ذرتين

الأمين يحل 3 ذرات مكرر 3 مرات إذا 9

14=9+2+3

14 <17 إذا وفق الحسابات النظرية

المركب غير منحل بالماء