جامعة حماة كلية الصيدلة

السنة الخامسة مادة الملازمة

# فصل في الكيمياء الصيدلية

الصيدلاني: فرناس برازي

ماجستير بإدارة الأعمال ماجستير باللسانيات التطبيقية

أولاً: تمهيد

التعريف: هو علم وسطي يجمع بين العلوم الكيميائية (عضوية، تحليلية، فيزيائية) والعلوم الحيوية (فيزيولوجيا، كيمياء حيوية) بهدف تصميم وتطوير مركبات ذات فاعلية بيولوجية تُستخدم في العلاج أو الوقاية.

مجالات الاهتمام: تدرس الكيمياء الصيدلية كل ما يتعلق بالدواء (البنية، الجرعة، الأشكال الصيدلانية، الصفات الفيزيائية والكيميائية، والحرائك الدوائية) باستثناء آلية التأثير التفصيلية (التي تتبع علم الأدوية).

وتشبه الكيمياء الصيدلية الكيمياء الدوائية إلى حد ما، غير أن الكيمياء الدوائية تهتم باكتشاف دواء جديد؛ في حين تميل الكيمياء الصيدلية إلى دراسة علاقة البنية الكيميائية بالتأثير العلاجي للمركب الدوائي.

علاقة البنية بالتأثير (SAR): دراسة المجموعات الوظيفية المسؤولة عن الفاعلية الحيوية في الجزيء.

ثانياً: مراحل تطوير الدواء (Drug Development)

تدرج تنظيم وضبط الأدوية في السوق العالمية مع الزمن إذ كانت الشركات تتنافس الشركات في إنتاج مركبات دوائية مختلفة ولها التأثير الدوائي نفسه ما أدى إلى تراكم عدد كبير من الأصناف الدوائية حتى تم ضبط شروط ترخيص مركب دوائي جديد بتقديمه لمزايا جديدة عن المركب الذي قبله كتقليل الجرعة زيادة مدة التأثير، تقليل الآثار الجانبية...

تمر عملية ابتكار دواء جديد برحلة معقدة تستغرق 5–7 سنوات وتكلف مبالغ طائلة:

1. دراسة المرض: فهم الآلية الحيوية للمرض واكتشاف "الهدف" (Target) الذي سيؤثر عليه الدواء.
2. المركب الدليلي (Lead Compound): البحث عن المادة التي تعطي الأثر الأولي المطلوب لبناء التطوير عليها.
3. التعديل والتحسين: تعديل البنية الكيميائية لتحسين الانتقائية، وتقليل السمية، وتحسين الحرائك الدوائية (الذوبانية والامتصاص).
4. الاختبارات: تبدأ مخبرياً (In-vitro)، ثم على الحيوانات (In-vivo)، وصولاً للاختبارات السريرية (Clinical Trials) بمراحلها الثلاث، ثم مراقبة ما بعد التسويق (Phase 4).

ثالثاً: الأدوية والمستقبلات (Receptors)

طبيعة الارتباط: الدواء مركب كيميائي صغير يرتبط بمستقبلات هي عبارة عن جزيئات كبيرة (Macromolecules) غالباً في جيوب كارهة للماء (Hydrophobic Pockets).

أنواع الروابط:

عكوسة (Reversible): وهي الأكثر شيوعاً ومرغوبة، تعتمد على روابط أيونية، هيدروجينية، وفاندر فالس.

غير عكوسة (Irreversible): تعتمد على روابط تشاركية قوية، ويستمر تأثيرها حتى يتم تصنيع بروتين (مستقبل) جديد.

المنبهات والمناهضات:

Agonist (المحفز): يرتبط بالمستقبل ويعطي نفس تأثير المادة الطبيعية أو يزيدها.

Antagonists (المناهض): يرتبط بالمستقبل بإلفة عالية لكنه يمنع الارتباط ويعطل التأثير (بلا فاعلية ذاتية).

رابعاً: مراجعة في الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)

Pharmacodynamics: تعنى بتأثير الدواء على الجسم

Pharmacokinetics: يعنى بتعامل الجسم مع الدواء من لحظة دخوله وحتى خروجه منه

تركز الكيمياء الصيدلية على تعديل البنية لتحسين أداء الدواء في الجسم عبر أربعة محاور (ADME):

1. الامتصاص (Absorption): انتقال الدواء من مكان الإعطاء إلى الدوران العام.

2. التوزع (Distribution): انتشار الدواء في السوائل والأنسجة؛ مع ملاحظة أن الدواء المرتبط ببروتينات البلازما يبقى لفترة أطول.

3. الاستقلاب (Metabolism): تحويل الدواء (غالباً في الكبد) إلى مركبات أكثر انحلالاً بالماء لتسهيل طرحها.

4. الإطراح (Elimination): التخلص من الدواء ومستقلباته عبر البول أو البراز أو الصفراء.

خامساً: تصنيف الأدوية

حسب المصدر: طبيعية (10%) أو صنعية/نصف صنعية (90%).

حسب آلية التأثير:

أدوية تعالج السبب (True Drugs) مثل الصادات الحيوية.

أدوية تعويضية (تنقص العوز) مثل الأنسولين والفيتامينات.

أدوية الأعراض (للأمراض المزمنة) مثل خافضات الضغط والسكري.

تصنيفات أخرى: حسب الاستخدام الطبي (قلبية، هضمية) أو البنية الكيميائية.

سادساً: تطبيقات علاقة البنية بالتأثير مقلدات الودي أنموذجاً:

تمهيد:

يقوم الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System بتنظيم وظائف الجسم الداخلية اللاإرادية بطريقة تلقائية ذاتية، وهو جهاز حركي تنتهي فروعه في العضلات اللاإرادية للأحشاء والقلب والغدد، وتنتشر أليافه في الجهاز العصبي المركزي والطرفي. وينقسم إلى قسمين:

الجهاز الودي Sympathetic System

تشكل المادة الرمادية من النخاع الشوكي ابتداء من الفقرة الصدرية الأولى إلى الفقرة القطنية الثانية قرناً جانبياً، حيث تتوضَّع أجسام خلايا العصبونات الودية، ويخرج منها أعصاب ودية صادرة، أو يدخلها واردة. وتكون عقداً متصلة إلى جانب العمود الفقري، وتكون العقد متصلة أيضاً مع الأعصاب الشوكية المجاورة، وتصل فروعه إلى الأوعية الدموية والغدد العرقية في الجسم كله. ويحفز الودي نشاطات تتم خلال الطوارئ كالخوف والهرب والقتال، حيث تزداد وتسرع نبضات القلب ويرتفع ضغط الدم.

الجهاز نظير الودي Parasympathetic System

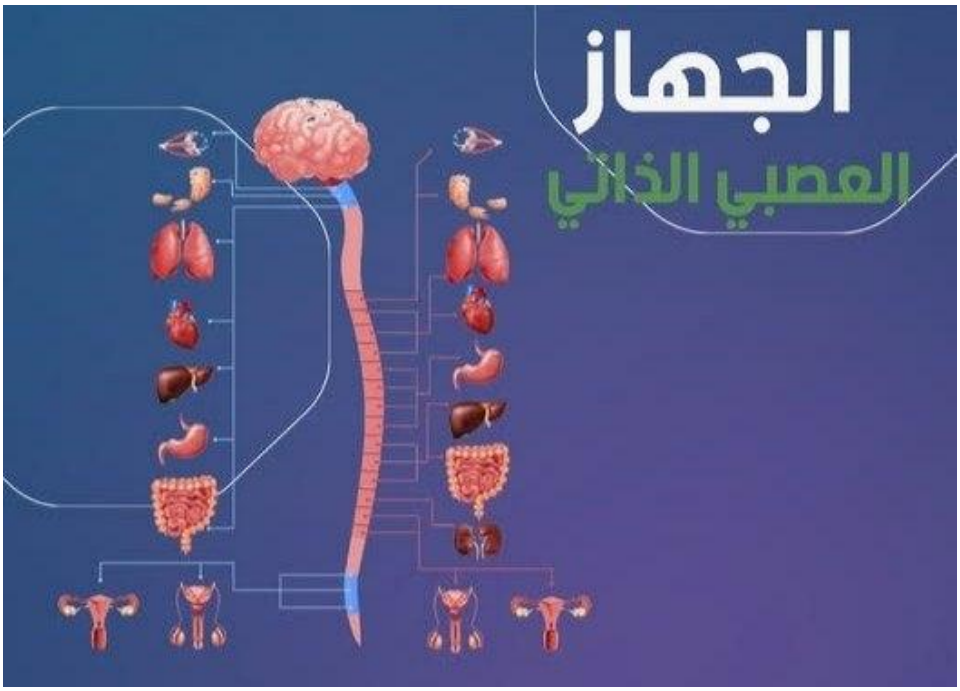
يستمد هذا الجهاز أصوله من مصدرين متباعدين؛ فهو يستقبل أليافاً من الأعصاب القحفية III، VII، X، XI، ومن الأعصاب العجزية S2 و S4.

ويعتبر العصب القحفي العاشر (الحائر) Vagus Nerve هو المكون الرئيس للجهاز، حيث أنه ينتشر في الرأس والصدر والبطن مكوناً عقداً عصبية بالقرب من الأعضاء التي يتصل بها.

ومن المعلوم أن الجهازين يعملان بشكل متعارض، إذ يعمل الجهاز الودي على التحريض والإثارة، بينما يعمل نظير الودي على التهدئة والتثبيط.

فالودي يزيد من قوة عضلة القلب، أو يزيد من عدد دقات القلب ويسبب تضيق الأوعية الدموية الطرفية، ويوسع القصبات الهوائية، والبؤبؤ ويرفع الضغط الدموي، ولكنه يخفف من الحركة التمعجية للأمعاء ويضيق مصرة المثانة والشرج.

أما نظير الودي فوظيفته هي المحافظة على الطاقة؛ فهو يقلل من عدد نبضات القلب، ويزيد من الحركة التمعجية للأمعاء ومن نشاط الغدد، ويفتح مصرة المثانة والشرج ويضيق البؤبؤ والقصبات الهوائية.



المستقبلات الودية–توزعها–نتيجة تنبيهها:

| $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\beta_1$ | $\beta_2$ | $\beta_3$ |
|---|---|---|---|---|
| الأوعية: تقبض | أكثر من 90% منها موجودة قبل المشبك | القلب: ترفع من كل وظائف القلب | الأوعية داخل العضلات: توسيع | الخلايا الدهنية ونسبتها أكثر في القسم العلوي من الجسم: إذابة الدهون |
| الرحم: تقبض لطيف | – | الكلية: إفراز الرنين | الأوعية التاجية: توسيع | – |
| كلية وجهاز بولي وهضمي: على مستوى الجدار: إرخاء على مستوى المصرات: تقلص | – | الخلايا الدهنية: نسبة تواجدها قليلة | الرئة: توسيع القصيبات | – |
| الغدد العرقية (الجبهة والكفين): إفراز | – | – | الكبد: تحطيم الجليكوجين | – |
| – | – | – | العين: تنظيم الضغط داخل العين | – |
| – | – | – | عضلات الرحم: إرخاء | – |

مقلدات الودي وعلاقة البنية بالتأثير:

يعتبر الدوبامين الوحدة الأساسية للمركبات المقلدة للودي والتي استخدمت لاحقا في المداواة بعد ملاحظة وتطبيق التعديلات الكيميائية على هذا المركب ومشتقيه الأساسيين: النور أدرينالين والأدرينالين

وفي الوقت الذي تعتبر فيه المركبات الثلاثة السابقة الذكر نواقل عصبية داخلية فإن النور أدرينالين والأدرينالين قد استخدما دوائيا في الإجراءات الإسعافية على وجه الخصوص.

وبملاحظة الفروق البسيطة في البنية الكيميائية لهذه المركبات توجهت الأنظار إلى أمرين اثنين فيما يخص تحسين التأثير الدوائي للمشتقات الجديدة والسعي للحصول على مركبات ذات تأثير انتقائي على المستقبلات المستهدفة في العلاج و/أو تخفيض في الجرعة التي تعطي ذات التأثير الدوائي

وكانت النتائج العامة تنحصر بتوجهين عامين:

التغيير في السلسلة الجانبية المرتبطة بالزمرة الأمينية أعطت مركبات أكثر ألفة بالمستقبلات β وكذلك ثباتية أكثر عند الإيتاء الفموي في حين أنتجت التعديلات المجراة على حلقة الكاتيكول ثباتية أكثر تجاه إنزيم COMT وبالتالي زمن تأثير أطول.

ويبقى لهذه المنطلقات العامة استثناءات ربما كما هو الحال لدى دراسة علاقة البنية بالتأثير والتي تتطلب تقييما إفراديا لكل مركب يتم تطويره والنظر في تأثيره والفوائد التي حصلت بالتزامن مع السلبيات التي يمكن أن تظهر.

تصنيف مقلدات الودي:

i. حسب طريقة تأثيرها:

1) التأثير المباشر (Direct Acting):

ترتبط مباشرة بالمستقبلات الأدرينالية وتُنشّطها

2) التأثير غير المباشر (Indirect Acting):

لا تنبه المستقبلات مباشرة، بل تزيد كمية النواقل العصبية الودية في الشق المشبكي.

ويتم ذلك عبر:

a) زيادة تحرير النورإبينفرين من النهايات العصبية.
b) تثبيط إعادة قبط النورإبينفرين.
c) تثبيط استقلابه بواسطة إنزيمي MAO و COMT.

ومن أمثلتها:

Amphetamine, Tyramine.

3) التأثير المختلط أو الثنائي (Dual Acting):

تجمع بين التنبيه المباشر للمستقبلات وزيادة تحرير النورإبينفرين، وأهم هذه المركبات:

Ephedrine and Pseudoephedrine.

ii. حسب بنيتها الكيميائية:

A. الكاتيكولامينات (Catecholamines):

1) تمتلك نواة الكاتيكول (حلقة بنزين عليها مجموعتا هيدروكسيل في الموضعين 3 و4) مرتبطة بسلسلة إيثيل أمينية.

أهم خصائصها:

a) فعالة وقوية على المستقبلات الأدرينالية.

b) تُعطى غالبًا حقنًا لأن استقلابها الفموي سريع.

c) لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي بسهولة.

d) تُستقلب بواسطة إنزيمي MAO وCOMT.

من أهم المركبات:

Epinephrine, Norepinephrine, Dopamine, Isoproterenol, and Dobutamine.

B. غير الكاتيكولامينات (Non-Catecholamines): تفتقر إلى مجموعة الكاتيكول الكاملة أو تحتوي تعديلات بنيوية عليها.

أهم خصائصها:

1) أكثر ثباتًا تجاه COMT.

2) مدة تأثيرها أطول.

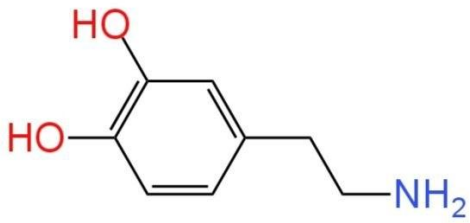
3) يمكن إعطاء كثير منها فمويًا.

4) بعض أفرادها يعبر الحاجز الدموي الدماغي ويؤثر مركزيًا.

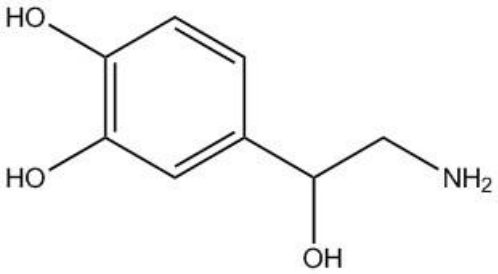
أمثلة:

Phenylephrine, Ephedrine, Pseudoephedrine, Salbutamol, and Terbutaline.

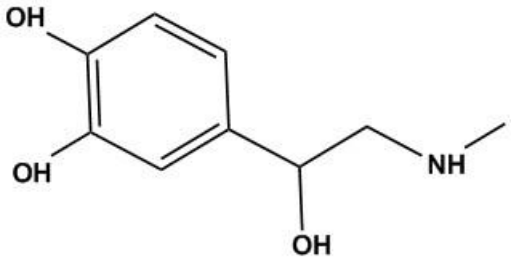
وفيما يلي ندرج أهم المركبات الدوائية المستخدمة من مقلدات الودي على مستوى الجهاز التنفسي مع البنية الكيميائية لها وما عليك عزيزي الطالب إلا مراجعة طريقة ومكان تأثيرها ومن ثم استنتاج تأثيرها الدوائي وطرق إيتائها وتصنيفها حسب طرق التصنيف التي أشارت إليها المحاضرة.



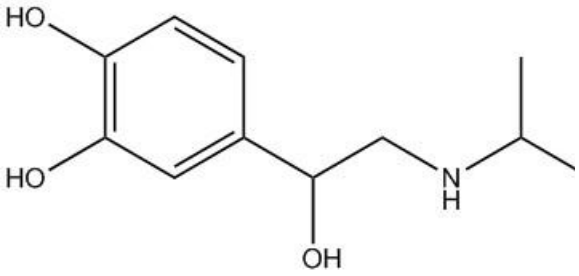

dopamine



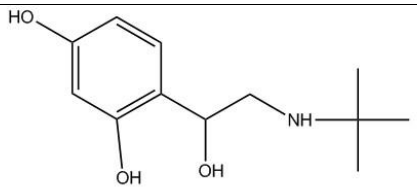

noradrenaline




adrenaline

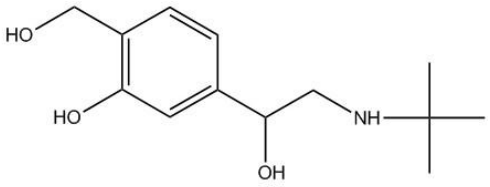



ISOPRENALINE



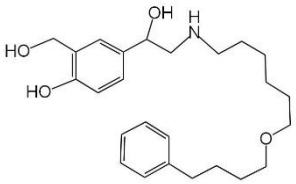

Terbutaline

4-(2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl)benzene-1,3-diol

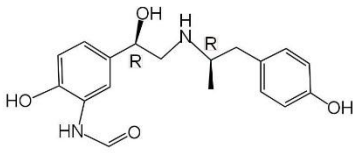



5-(2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl)-2-(hydroxymethyl)phen

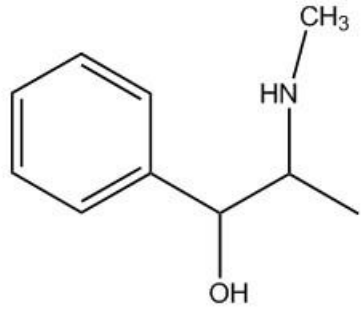
Salbutamol




salmeterol

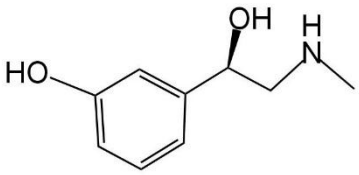



formoterol

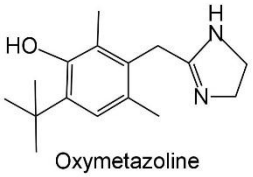



2-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol

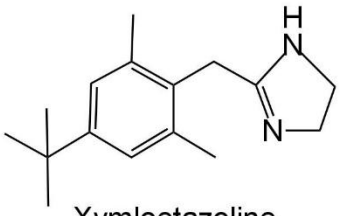
Ephedrine




phenylephrine




Oxymetazoline




Xymloetazoline