

الخصائص الفيزيوكيميائية للأدوية والحرائك الدوائية

Physicochemical properties of drugs and pharmacokinetics



الْمَنَارَة

## 1- مقدمة

### 1-1- الدواء:

هو مركب يتمتع بتأثير بيولوجي مرغوب على الجسم البشري أو بعض النظم العيوشة الأخرى.

### 2-1- الكيمياء الصيدلية **Pharmaceutical chemistry**:

هو العلم الذي يتعامل مع اكتشاف **discovery** أو تصميم **design** مركبات علاجية جديدة وتطوير هذه المركبات الكيميائية لتصبح دواء فعال.

وهذا يتضمن اكتشاف الدواء، إيصاله إلى مكان تأثيره، الامتصاص، الاستقلاب، التوزيع، الإطراح... ويتطلب معرفة بتأثير الدواء وحركيته **pharmacokinetic** وديناميكيته **pharmacodynamics**. يتضمن هذا العلم أيضاً دراسة التأثيرات البيولوجية للأدوية وعلاقة بنيتها الكيميائية بفعاليتها الحيوية (علاقة البنية بالتأثير).

ولأن الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب الدوائي تؤثر على سلوكه داخل الجسم من انحلال وامتصاص وتوزيع واستقلاب وإطراح (الحرائك الدوائية) وعلى ديناميكية الدواء (تداخلات الدواء مع الموقع الهدف) فستكون المحاضرة الأولى هذا الفصل عن الخصائص الفيزيائية والكيميائية للأدوية.

### 2- الأهداف الدوائية:

#### أين تعمل الأدوية وكيف تؤثر في الجسم؟

الجسم مكون من خلايا ومن الجلي والواضح أن الأدوية تعمل على الخلايا. (تذكر بنية الخلية والغشاء الخلوي).

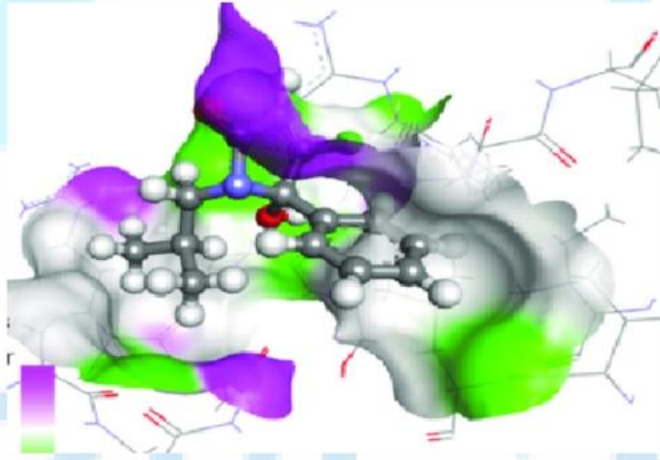
تعمل الأدوية المختلفة على أهداف جزيئية **molecular target** في مواقع مختلفة من الخلية.

## الأهداف الدوائية على المستوى الجزيئي:

عند المستوى الجزيئي يمكننا أن نفهم كيفية عمل المركبات الدوائية.

الأهداف الجزيئية الرئيسية للدواء هي البروتينات (معظمها إنزيمات، مستقبلات، بروتينات ناقلة) والحموض النووية (DNA, RNA). هذه الجزيئات جزيئات ضخمة وتسمى الجزيئات الكبيرة أو الماكروية macromolecules.

عملية تأثر (تفاعل) أي دواء مع أي هدف جزيئي كبروي تعرف بالارتباط binding حيث يوجد على الجزيئات الضخمة هذه مقر الارتباط binding site وهو تجويف أو أخدود على سطح الجزيء الكبروي مما يسمح للدواء بالغوص داخل هذا التجويف.



أي تفاعل الأدوية مع مقر الارتباط وهنا لابد لنا كي نفهم الية هذا التفاعل أن نعرف البنية الكيميائية للدواء (المجموعات الوظيفية) والبنية الكيميائية للهدف وبما أن الهدف هو بروتين كما قلنا فدعونا أولاً نتذكر بنية البروتينات. تتأثر الأدوية مع الهدف بروابط تعرف بالروابط ما بين الجزيئات intermolecular bonds.

الروابط ما بين الجزيئات هي: روابط تساهمية (حالات قليلة)، روابط أيونية، روابط هيدروجينية، فاندر فالس، ثنائية القطب، كارمة للماء. يمكن لهذه الروابط أن تكون داخل الجزيئات intramolecular bonds (راجع بنية البروتينات).

تمتلك المجموعات الوظيفية الموجودة ضمن بنية دواء ما القدرة على تشكيل روابط ما بين الجزيئات مع مقرر الارتباط للجزيء الهدف ونسبها بهذه الحالة مجموعات الارتباط binding groups عند العمل على تصميم أدوية جديدة فإنه من الضروري معرفة بني وخواص ووظائف الجزيئات الهدف وكيفية ارتباط الدواء مع الهدف وهذا ما سيكون محتوى المحاضرة الثانية من مقرر الكيمياء الصيدلانية 1.

### 3- الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجزيئات الدوائية

#### 3-1- الخواص الحمضية والقلوية

تؤثر البنية الكيميائية للدواء على فعاليته من خلال تأثيرها على خصائصه الفيزيوكيميائية التي تنعكس على حرائكه الدوائية من جهة وعلى ارتباطه بالموقع الهدف من جهة أخرى.

يشير مصطلح الخصائص الفيزيوكيميائية للدواء إلى كيفية تأثير المجموعات الوظيفية الموجودة في بنية المركب على خصائصه الحمضية والقلوية، انحلاليته في الماء، عامل توزيعه، بنيته البلورية، الكيمياء الفراغية وقدرته على الارتباط بأهدافه البيولوجية. سنتطرق فيما يلي إلى أهم الخصائص الفيزيوكيميائية التي تؤثر على الفعالية:

أغلب المواد الدوائية عبارة عن حموض أو أسس ضعيفة وتختلف فيما بينها بقيمة ال pKa التي تعبر عن

الخصائص الحمضية أو القلوية لهذه المركبات والتي تلعب دوراً هاماً في فعاليتها.

تعطي قيمة pKa أو pKb معلومة حول قوة الأحماض والأسس و الطريقة الوحيدة الأكيدة لتصنيف الدواء

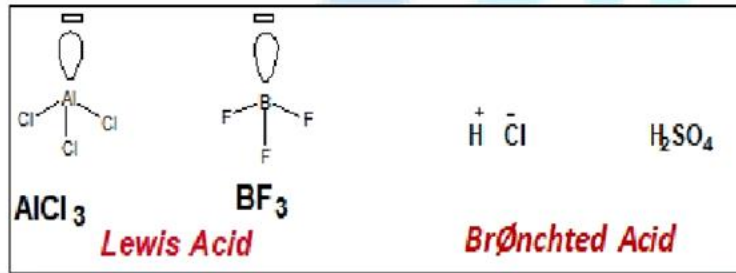
كحمض أو أساس هو معرفة المجموعات الوظيفية التي تمنح الحموضة والقلوية للجزيئة .



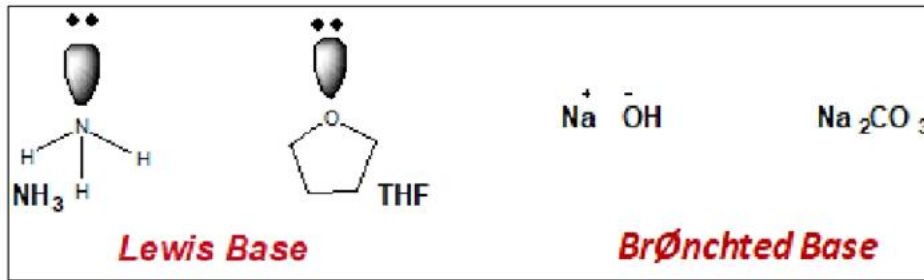
جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

لتوضيح مفهوم ال pKa لا بد بداية من التذكير بتعريف الحموض والأسس حسب برونشتد أو حسب لويس.

يعرف برونشتد الحموض بأنها المواد القادرة على إعطاء شوارد البروتون ضمن محاليلها مثل حمض كلور الماء أو حمض الكبريت، في حين يعرفها لويس بأنها المواد الحاوية على مدار فارغ قادر على استقبال الكترولونات مثل  $\text{AlCl}_3$  و  $\text{BH}_3$ .



أما الأسس فهي بحسب برونشتد المواد القادرة على استقبال شوارد البروتون مثل مركبات الصوديوم والكربونات القلوية الحاوية على شوارد الهيدروكسيل و بحسب لويس الأسس هي المواد الحاوية على زوج الكترولوني في مدارها الأخير والقادرة على إعطائه لتكوين رابطة مع مركب آخر. من هذه الأسس نذكر النشادر، المركبات الأمينية القلوية و مركب رباعي هيدرو الفوران THF



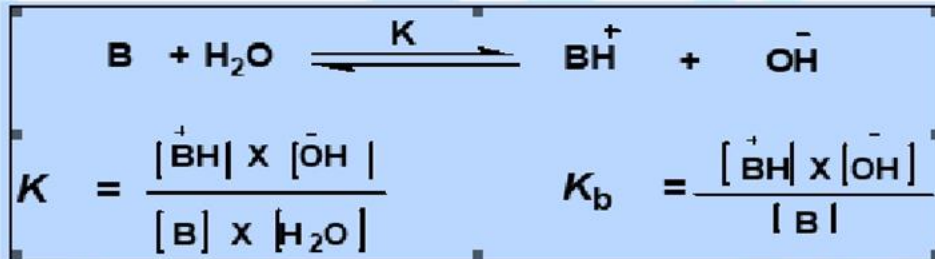
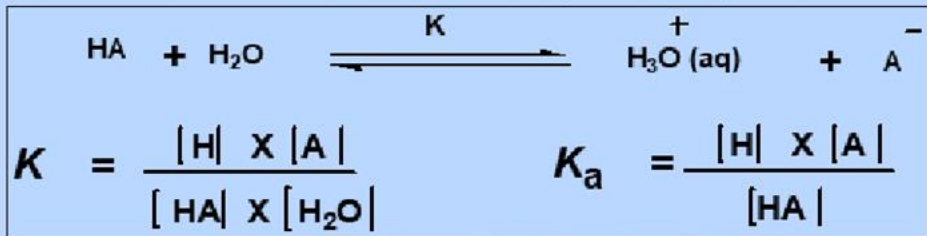
تتفاعل الحموض والأسس مع الماء (تتشرد) لتعطي الشاردة السالبة للحمض وشاردة الهيدرونيوم في حالة الحموض، و الشاردة الموجبة للدواء وشاردة الهيدروكسيل في حالة الأسس. يتم ذلك التفاعل بسرعة وبشدة تختلف حسب قوة الحمض أو قوة الأساس. ففي حالة الحموض القوية مثل حمض كلور الماء، والأسس القوية مثل الصوديوم يكون هذا التشرد تام وسريع بينما يكون تشرد الحموض الضعيفة مثل



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

حمض الخل والأسس الضعيفة مثل الأمينات بطيء وعكوس. تعبر ثابتة K عن سرعة التفاعل و تحسب

حسب المعادلة التالية:



لدى إزالة تركيز جزيئات الماء (المحل و وسط التفاعل) تتحول تلك الثابتة إلى Ka للحموض و Kb للمواد القلوية. إن قيمة ال pKa لدواء معين تساوي اللوغاريتم العشري لقيم Ka مسبق بإشارة سالبة.

$$\text{pKa} = - \log K_a$$

وبناء عليه تكون قيم ال pKa صغيرة كلما كان الحمض قويا والعكس صحيح.

فالأسبرين الحاوي على وظيفة كربوكسيلية وقيمة ال pKa تساوي 5,3 أكثر حمضية من حمض الخل ذو قيمة ال pKa تساوي 8,4

وبنفس الطريقة تكون قيمة ال pKb منخفضة للمادة شديدة القلوية بينما تتمتع المواد ضعيفة القلوية

بقيم pKb مرتفعة. وبما أنه يعبر أيضا عن قوة الأسس بقيمة ال (pKa قوة مزدوجة الحمض

القرين/الأساس) فإن قيمة ال pKa للأسس القوية تكون مرتفعة في حين تكون منخفضة نسبيا بالنسبة للأسس الضعيفة.

$$\text{pk}_b + \text{pK}_a = - \text{Log}(K_w) = - \text{Log}(10^{-14}) = 14$$

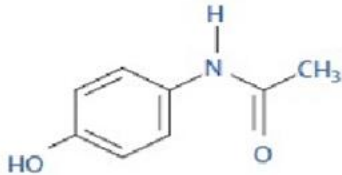


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

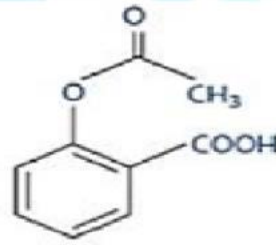
تعكس قيمة ال pKa الخواص الحمضية والقلوية للأدوية والتي تؤثر بدورها على الانحلالية والامتصاص والتوزيع وكذلك على الارتباط بالموقع الهدف.

### • المركبات الحمضية:

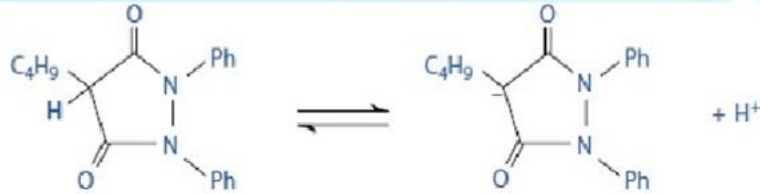
الأحماض الكربوكسيلية (الأكثر شيوعا مثل الأسبرين)، الفينولات (باراسيتامول)، البروتون الزلوق (فينيل بوتازون).



Paracetamol



Aspirin



### • المركبات القلوية:

الأمينات، الحلقات غير المتجانسة الحاوية على نتروجين Heterocyclic amines (في حال كان الزوج الإلكتروني على ذرة النتروجين متوافر من أجل التفاعل مع البروتونات).

جامعة  
المنارة

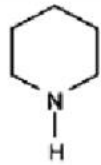
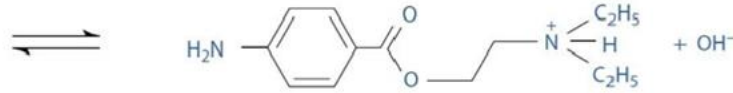


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

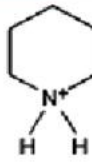


$pK_a$  of N = 2.5

$pK_a$  of N = 9.0

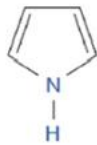


+ H<sub>2</sub>O



+ OH<sup>-</sup>

Piperidine  
 $pK_a = 11.2$

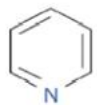


+ H<sub>2</sub>O

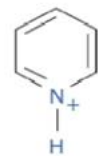


+ OH<sup>-</sup>

Pyrrole  
 $pK_a = -0.27$



+ H<sub>2</sub>O



+ OH<sup>-</sup>

Pyridine  
 $pK_a = 5.2$

### • نسبة تأين المركب الدوائي في الوسط:

يتم تطبيق علاقة هاندرسن هاسلباك Henderson-Hasselbalch للربط بين pH الوسط ودرجة حموضة

المركب ( $pK_a$ ) ونسبة تأين المركب. لنستنتج معاركيف حصلنا على علاقة هاندرسن ابتداء من معادلة

تشرّد حمض ضعيف.





جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{Base}]}{[\text{acid}]}$$

بتطبيق العلاقة السابقة نحصل على نسبة تأين المركب الدوائي وفق الشكل التالي للحموض الضعيفة:

$\text{pH} = \text{pK}_a$	compound is approximately 50% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a + 1$	compound is approximately 90% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a + 2$	compound is approximately 99% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a + 3$	compound is approximately 99.9% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a + 4$	compound is approximately 99.99% ionised

وللأسس الضعيفة:

$\text{pH} = \text{pK}_a$	compound is approximately 50% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a - 1$	compound is approximately 90% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a - 2$	compound is approximately 99% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a - 3$	compound is approximately 99.9% ionised
$\text{pH} = \text{pK}_a - 4$	compound is approximately 99.99% ionised

أوجد الحل:

ماهي النسبة المئوية للشكل المتأين والشكل غير المتأين لكل من paracetamol و procain مرة في  $\text{PH} =$

10.5 ومرة في  $\text{PH} = 7.5$  إذا علمت أن  $\text{pKa}$  لكلا المركبين تساوي 9.5.

- تأثير الخواص الحمضية والقلوية على الانحلالية:

تسمح الخواص الحمضية أو القلوية للمركبات الدوائية ضعيفة الانحلال في الماء بتشكيل أملاح

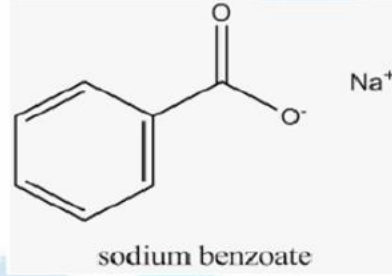
منحلة لها وذلك من خلال تفاعلها مع قلوبات أو حموض.

أمثلة:

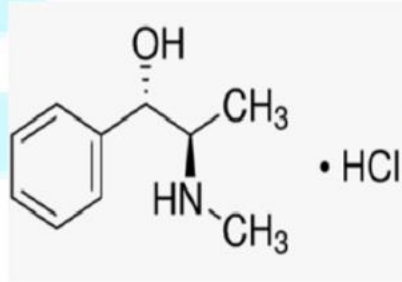


جَامِعَة  
الْمَنَارَة  
MANARA UNIVERSITY

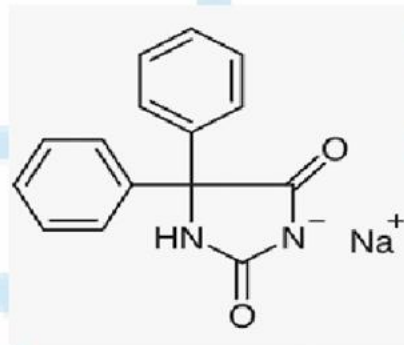
- ✓ يعتبر حمض البنزويك (ومو مادة مطهرة و حافظة) مركبا حمضيا ضعيف الانحلال بالماء، يساعد تحضير أملاح منه (بتفاعله مع قلويات) مثل بنزوات الصوديوم بتحسين انحلالته بالماء.



- ✓ يتم تحسين انحلالية الايفدرين (مقلد ودي) بالحصول على أملاح كلورميدرات جيدة الانحلال بالماء.



- ✓ تحضير الملح الصودي ل فينتوثين (مضاد اختلاج).



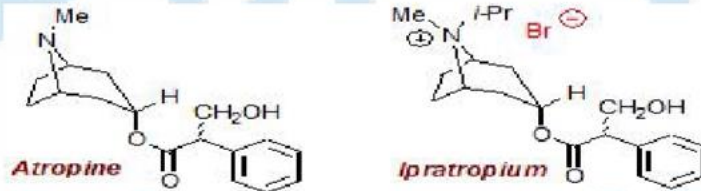
- تأثير الخواص الحمضية والقلوية على الامتصاص:

إن الشكل غير المتشرد من الدواء هو الشكل المفضل للامتصاص عبر الأغشية الدسمة. وبالتالي فإن الوسط الذي يسمح بتواجد الدواء بنسبة أكبر بشكله غير المتشرد هو الوسط الذي يحسن من امتصاصيته والعكس صحيح. وهكذا يكون امتصاص الحموض الضعيفة كالاندوميثاسين مثلاً أفضل في الأوساط الحمضية في حين يكون امتصاص الأسس الضعيفة أفضل في الأوساط القلوية.

كما قلنا سابقاً تسمح علاقة هاندرسون هاسلباك الشهيرة بحساب نسبة الشكل المتشرد أو غير المتشرد القابل للامتصاص من الدواء في وسط معين وذلك بمعرفة درجة حموضة هذا الوسط وقيمة ال pKa للمركب الدوائي. لننتحدث هنا عن ظاهرة Ion trapping ونأخذ مثال الأسبرين!!

#### • تأثير الخواص الحمضية والقلوية على هدف الدواء:

بما أن الشكل غير المتشرد من الدواء هو القابل للامتصاص من قبل الأغشية الدسمة، فإن ذلك ينعكس على قدرة المركب على إبداء تأثيره المطلوب. فمثال للحصول على مركبات قادرة على التأثير على الجهاز العصبي المركزي ال بد من تأمين مركب غير متشرد لعبور الحاجز الدموي الدماغي الدسم والعكس صحيح أي أنه لتجنب التأثيرات الجانبية المركزية لمادة دوائية ما توضع بشكل متشرد. ومن أشهر الأمثلة على ذلك الأتروبين وهو مضاد موسكاريني ذو قدرة على اجتياز الحاجز الدموي الدماغي وبالتالي يمتلك تأثيرات جانبية مركزية، يسمح تحويل الأتروبين لمشتق أمونيوم رباعي *Ipratropium* بإلغاء التأثيرات الجانبية المركزية.



من الجدير بالذكر أنه في حالات معينة يحتاج المركب أن يكون مشحوناً حتى يتمكن من ممارسة تأثيره الدوائي والمثال على ذلك الأدرينالين الذي يمتلك مجموعة أمين ثانوي قلوية قابلة للبرتنة ضمن الدم فتعطي شحنة موجبة ضرورية للارتباط مع المستقبل لإحداث التأثير الحيوي.



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

### 2-3- الخصائص الكارهة للماء (المحبة للدسم)

يجب أن تتمتع المواد الدوائية بدرجة معينة من الخصائص الكارهة للماء (المحبة للدسم) التي تسمح لها بعبور الأغشية الخلوية بالإضافة إلى أنها قد تساهم في تحقيق بعض الارتباطات مع الموقع الهدف. تعود الخواص الكارهة للماء للمركبات الدوائية إلى احتوائها على مجموعات وظيفية معينة كارهة للماء، وبالتالي فإن أي تغيير في بنية المركب قد ينتج عنه تغيير في هذه الخصائص وبالتالي في الفعالية البيولوجية الناتجة عنه.



**Lipophilic structural features**

**Hydrophilic structural features**

يمكن التعبير كميًا عن الخصائص الكارهة للماء بمفهوم  $\log p$  وهو عبارة عن اللوغاريتم العشري لمعامل التوزيع ( $p$ ). والذي يعرف بأنه التوزيع النسبي للدواء (الشكل الغير المشحون من الدواء) بين مزيج من  $n$ -أوكتانول/ماء. فالجزيئات الكارهة للماء سوف تفضل الانحلال في طبقة ال- $n$ -أوكتانول (الطبقة العضوية) من هذا النظام ثنائي الطور، في حين أن الجزيئات المحبة للماء سوف تفضل الطبقة المائية. ويحسب معامل التوزيع من العلاقة التالية:

Partition coefficient	تركيز الدواء في الطور العضوي (Octanol)
$p =$ عامل التوزيع	تركيز الدواء في الطور المائي (الماء)

يكون للمركبات الكارهة للماء قيم  $p$  مرتفعة، بينما يكون للمركبات المحبة للماء قيم  $p$  منخفضة.

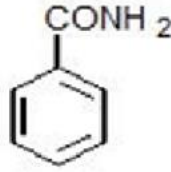


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

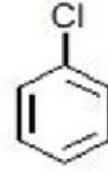
تتغير قيم LogP لمركب ما بتغيير المتبادلات الموجودة عليه فمثلا، يتمتع البنزن بقيمة LogP تعادل 2.13 تسمح إضافة جذر الأמיד بزيادة قطبية المركب و منه انخفاض قيمة LogP إلى 0.64 بينما تؤدي إضافة مجموعة كلور كارمة للماء إلى زيادة قيمة LogP لتصل إلى 2.84 (أكثر كرهه للماء من البنزن).



**Benzene**  
**LogP = 2,13**

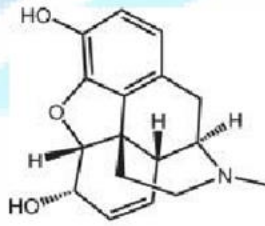


**m-Benzamide**  
**logP = 0,64**

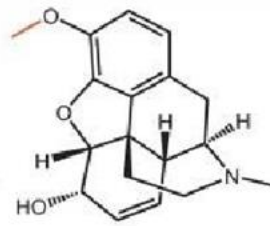


**Chlorobenzene**  
**logP = 2,84**

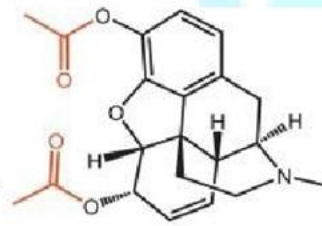
تزداد الفعالية المسكنة للألم بسبب زيادة الليوفيلية حسب الترتيب: مورفين > كودئين > ميروئين وذلك بسبب زيادة اختراق الحاجز الدموي الدماغي.



Morphine



Codeine  
10x ↑ BBB



Heroin  
100x ↑ BBB

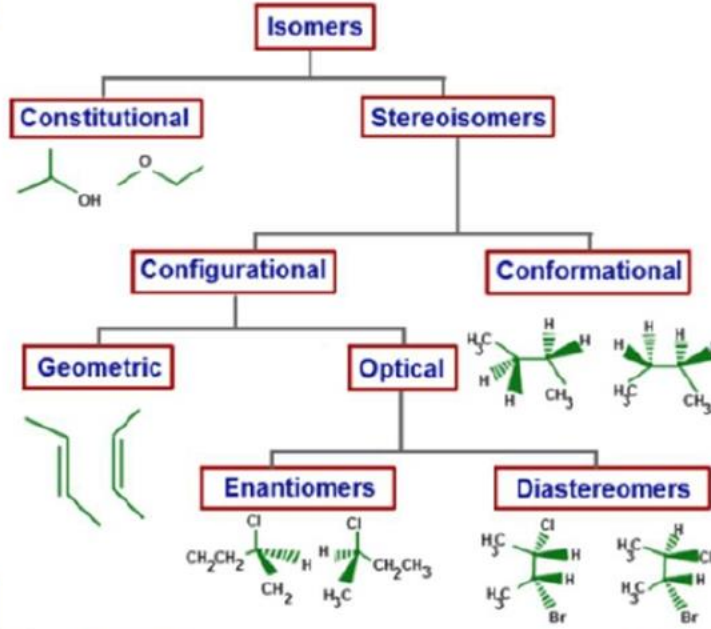
بشكل عام: تتحقق أفضل اختراقية للحاجز الدماغي الدموي عندما تتراوح قيمة للمركب الدوائي بين 1.5 و 2.7 بمتوسط قدره 2.1.

يمكن القول أن لكل هدف مجال لقيم LogP ينبغي على الأدوية امتلاكها لتمتلك فعل حيوي جيد، إذ ينتج عن الزيادة العالية في الخواص الهيدروفوبية (LogP) مركبات ضعيفة الانحلال بالوسط المائي مما يعرضها للترسب في أماكن من الجسم كما هو الحال في الترسبات الكلوية للسلفاميتوكسازول (صاد حيوي). بالمقابل يمكن الاستفادة من هذه الميزة للحصول على مركبات ذات تأثير موضعي بالأععاء كما في Pyrantel embonate (طارد ديدان).

#### 4- الكيمياء الفراغية Stereochemistry



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY



Stereoisomers المصاوغات الفراغية أو المماكبات الفراغية: هي جزيئات تملك نفس عدد ونوع الذرات ونفس ترتيب الروابط ولكن تختلف بالبنية الثلاثية الأبعاد أي تختلف فقط بترتيب الذرات في الفراغ. هناك نوعين رئيسيين من stereoisomers هما المصاوغات المرآتية enantiomers والمصاوغات الفراغية diastereomers (التماكب البصري optical isomers).

Enantiomers: هي زوجين من الجزيئات يمثل الترتيب ثلاثي الأبعاد للذرات لأحدهما صورة للآخر في المرآة. يحرفان الضوء المستقطب بنفس الزاوية باتجاهين مختلفين (optical activity) ويختلفان بالتأثير العلاجي.

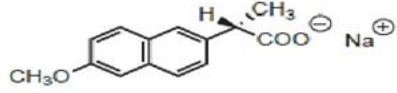
Diastereomers: هي كل المصاوغات الفراغية الأخرى والتي ليست enantiomers وعلى عكسها فإن diastereomers تظهر خواص فيزيوكيميائية مختلفة (درجة الانصهار، درجة الغليان، الانحلالية، السلوك الكروماتوغرافي). تضم هذه المماكبات المركبات التي تحوي رابطة مضاعفة (تماكب هندسي geometric) وحلقات ضمن بنيتها.

نسمي المزيج الذي يحوي كمية متساوية من مصاوغين مرآتيين بالمزيج الراسمي Racemic mixture. تختلف الخواص الفيزيوكيميائية للجزيئات ليس فقط باختلاف المجموعات الوظيفية ضمن الجزيء وإنما باختلاف ترتيبها الفراغي أيضاً حيث أن الترتيب الفراغي للمجموعات الوظيفية يحدد الارتباطات التي يمكن للمجموعات الوظيفية أن تشكلها ضمن الجزيء الهدف وبالتالي التأثير الدوائي الناتج عن هذا الارتباط وفعالية الدواء وتأثيراته الجانبية وسميته. كما أن اختلاف التوضع الفراغي يؤدي إلى اختلاف حرائك الدواء وديناميكيته.

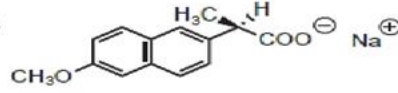


جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

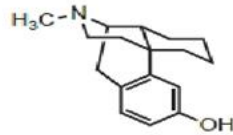
### ENANTIOMERS



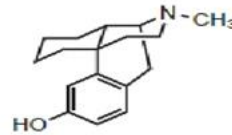
*S*-(+)-naproxen sodium



*R*-(-)-naproxen sodium

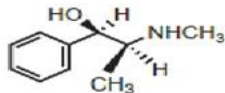


Levorphanol (analgic)

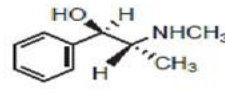


Dextrophan (antitussive)

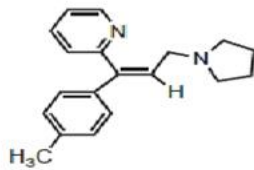
### DIASTEREOISOMERS



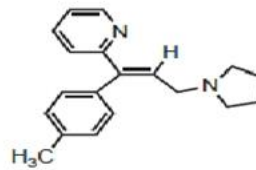
1*R*, 2*S*-(-)-Ephedrine



1*R*, 2*R*-(-)-Pseudoephedrine

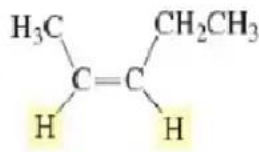


*Z*-triprolidine (inactive)

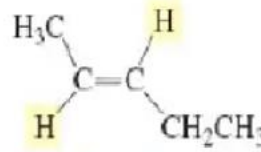


*E*-triprolidine (active)

شكل آخر من التماكب الفراغي هو التماكب الهندسي geometric isomers ويضم *cis* و *trans*



*cis*-2-pentene



*trans*-2-pentene

وأيضاً من ضمن التماكب الفراغي يوجد التماكب الشكلي conformational isomers

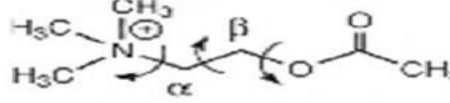
تمتلك المماكبات الشكلية تشكيلاً كيميائياً مختلفاً نظراً لدوران الذرات حول واحدة أو أكثر من الروابط الكيميائية البسيطة. قد يرتبط المركب بمستقبل أو أكثر ولكن الارتباط بمستقبل معين يكون من خلال شكل واحد فقط.

يرتبط المماكب *anti* للأستيل الكولين بالمستقبلات الموسكارينية ويرتبط المماكب *gauche* بالنيكوتينية.



جامعة  
المنارة

MANARA UNIVERSITY



Acetylcholine

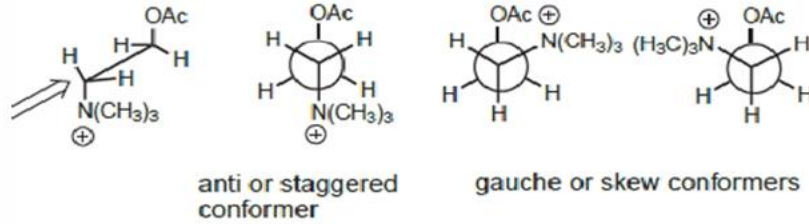
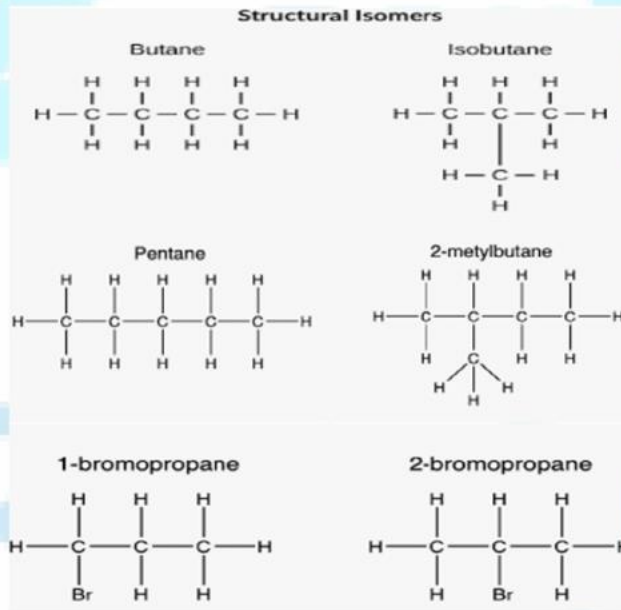


FIGURE 2.26 Anti and gauche conformations of acetylcholine.

أما عن التماكب البنوي structural isomers: تختلف الجزيئات فيما بينها بتوضع ذرات الكربون أو موضع المجموعة الوظيفية أو نوع المجموعة الوظيفية.



يندرج ضمن هذا التماكب أيضا التماكب النزوحى tautomerism أي انزياح ذرة هيدروجين مع تغير مكان الرابطة المضاعفة. مثال:

