

## بررسی داروهمانندی ترکیبات موثره زعفران

ابوذر خواجه

۱- استادیار گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی بیرجند



### چکیده:

ارزیابی مناسب ویژگیهای دارو همانندی ترکیبات موثره زعفران می‌تواند سبب افزایش کشف داروهای بر پایه زعفران و استفاده ایمن از آن شود. در این راستا ابتدا یک بانک داده مناسب از ترکیبات موثره موجود در زعفران با استفاده از نتایج مقالات معتبر ایجاد شد. سپس بمنظور تشخیص دارو همانندی ترکیبات موثر زعفران، چندین ویژگی فیزیکی-شیمیایی و ساختاری مولکولهای آنها محاسبه شد. با استفاده از معیارهای مختلفی همچون قانون پنج لیپینسکی ترکیبات شبیه به دارو از ترکیبات غیردارویی تمایز داده شد. نتایج این تحقیق بعضی از ترکیبات موثره زعفران که قابلیت دارویی دارند را معرفی می‌کند، که می‌تواند در توسعه مواد دارویی مشتق شده از زعفران بسیار با ارزش باشد.

**کلمات کلیدی:** ترکیبات موثره، زعفران، داروهمانندی.



### مقدمه:

علاوه بر مصارف متعدد زعفران در صنایع غذایی به عنوان عامل عطر و طعم، خواص دارویی و درمانی زعفران مورد توجه محققین قرار گرفته است و خواص متعددی همچون تقویت سیستم ایمنی بدن، ضد افسردگی، ضد اضطراب، ضد تشنج، ضد درد و ضد التهاب، آنتی اکسیدان، آنتی آلزایمر، ضدسرطان و حفاظت کننده قلب به اثبات رسیده است. تحقیق و توسعه و کشف داروهای جدید بر پایه ترکیبات گیاهی کاری مشکل و پرهزینه است و متأسفانه خیلی از ترکیبهای نامزد دارویی در مراحل آزمون های بالینی انسانی با شکست مواجه می شوند. برای جلوگیری از این شکستها مفهومی به نام "داروهمانندی" یا "شبهات به دارو" (drug likeness) پیشنهاد شده است. داروهمانندی می تواند بعنوان یک سری خصوصیات فیزیکی-شیمیایی مولکولی تعریف شود که وجود این خصوصیات سبب می شود یک ترکیب شیمیایی بعنوان دارو بتواند فعالیت کند.



### نتایج و بحث

بر اساس معیارهای محاسبه شده قانون پنج لیپینسکی از ۶۰ ترکیب موثره مورد ارزیابی ۹ ترکیب بدلیل بالاتر بودن مقدار MlogP از ۴/۵ فراهم زیستی مناسبی ندارند. با افزایش ضریب اکتانول/آب که معیاری از چربی دوستی ترکیب می باشد تمام ویژگیهای فارماکوکینتیک آن (جذب، پخش، دفع، متابولیسم و سمیت) کاهش می یابد. در بررسی ترکیبات مهم زعفران مشاهده می شود که کروسین (Crocic acid) معیارهای داروهمانندی لیپینسکی را برآورده نمی کند.

۱۳ ترکیب زعفران شاخص های لازم برای شباهت به دارو را بر اساس معیارهای اشنایدر و بارینگاس ندارند. بیشترین انحراف بدلیل حلالیت آبی کم و تعداد زیاد پیوندهای قابل چرخش در این ترکیبات می باشد. همانطور که مشاهده می شود ترکیباتی که شاخص های لیپینسکی را برآورده نکرده اند در این گروه نیز قرار دارند.

نمونه ای از پارامترهای مورد استفاده در آنالیز دارو همانندی ترکیبات زعفران:



### مواد و روش ها

در این مقاله بمنظور بررسی داروهمانندی ترکیبات موثره اسانس زعفران، ابتدا این ترکیبات از درون مقالات پیشین استخراج گردید. همچنین چهار ترکیب مهم زعفران دارای فعالیت زیستی شامل سافرانال (Safranal)، کروسین (Crocic acid)، کروسین (Crocetin) و پیکروکروسین (Picrocrocin) نیز مورد بررسی قرار گرفتند. با استفاده از نرم افزار Dragon بعضی از ویژگیهای مورد استفاده در ارزیابی داروهمانندی مانند تعداد هیدرژن دهنده ها (HDon) و تعداد هیدرژن گیرنده ها (HAcc)، جرم مولکولی (MW)، تعداد پیوندهای قابل چرخش (RBN)، مساحت سطح قطبی (PSA)، ضریب توزیع اکتانول/آب (MLOGP) و تعداد حلقه ها (CIC) در مولکول مستقیماً محاسبه شدند. بمنظور محاسبه حلالیت آبی ترکیبات (Log S) از مدل ارائه شده زیر و داده های قبلی (خواجه، ۱۳۹۷) استفاده شد.

مطابق قانون لیپینسکی یک دارو برای فراهم زیستی خوراکی مطلوب باید شاخص های زیر را دارا باشد:

- وزن مولکولی کمتر از ۵۰۰ دالتون
  - ضریب اکتانول/آب (ClogP) کمتر از ۵ یا MlogP کمتر از ۴/۵
  - تعداد موقعیت های پذیرنده پیوند هیدروژنی کمتر از ۱۰
  - تعداد گروه های دهنده پیوند هیدروژنی کمتر از ۵
- قوانین اشنایدر و بارینگاس نیز برای تشخیص داروهمانندی ترکیبات موثره زعفران استفاده شد.



### منابع:

- خواجه، ابوذر (۱۳۹۷) پیش بینی حلالیت آبی و میزان تراوایی در پوست ترکیبات موجود در اسانس زعفران، پنجمین همایش ملی زعفران، دانشگاه تربت حیدریه.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Advanced drug delivery reviews, 23(1-3), 3-25.
- Oprea, T. I. (2000). Journal of computer-aided molecular design, 14(3), 251-264.
- Schneider, G., & Baringhaus, K. H. (2008). John Wiley & Sons.