

Şanseseri İlaç Keşfi

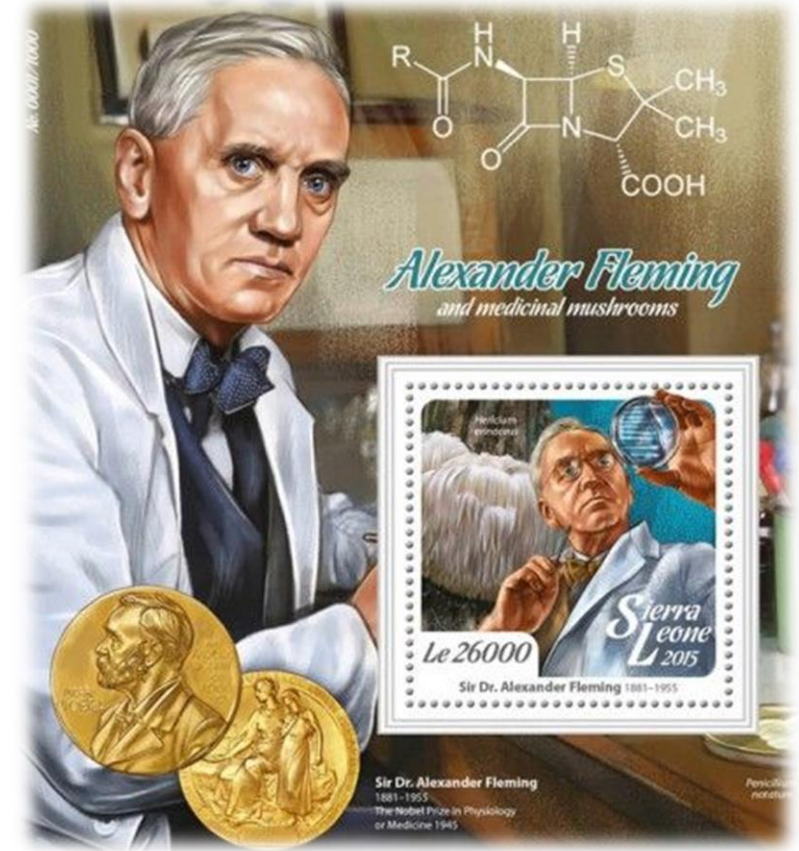


İlaçlar bazen şanseseri ya da sezgi yardımı ile bulunabilir.

- İlaçlar daha sık olarak organize araştırmalar sonucu bulunmaktadır.
- Bilgisayar teknolojisi geliştikçe ilaç tasarım yöntemleri de paralel şekilde gelişme göstermektedir.

Şanseseri İlaç Keşfi

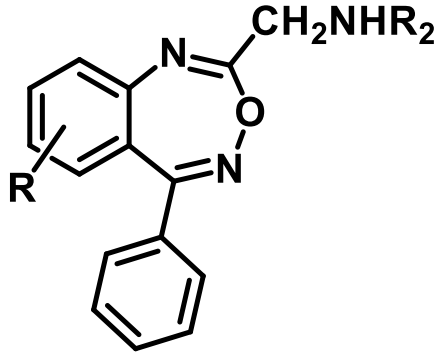
- ❁ 1928 → *Staphylococcus aureus* bakterisi üzerinde çalışırken bir kaba bulaşan küfün orada bakteri üremesine engel olduğunu gözlemlemiş ve bu küfe ***penicillium notatum*** ismini vermiş.
- ❁ 1931 → Penisilinle ilgili yayınladığı makale yeterince ilgi çekmedi ve buluşun önemini kanıtlayamayınca penisilini bıraktı.
- ❁ 1938 → Florey ve Chain, küf mantarının ürettiği penisilini saflaştırmış ve çeşitli enfeksiyonlarda kullanmaya başlamışlardır.
- ❁ 1945 → Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü



Şanseseri İlaç Keşfi

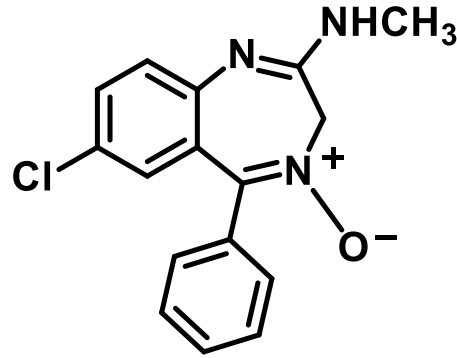


Psikoaktif Benzodiazepin Türevlerinin Keşfi



Benzheptoksadiazin türevleri

Sentezlenmesi
hedeflenen
bileşikler



Klordiazepoksit

Yanlışlıkla sentezlenen
ancak hedeflenen
bileşiklerden daha etkili
bulunan benzodiazepin
türevi



Valiant Pharmaceuticals International
Costa Mesa, CA 92626

Usual Dosage: For dosage
recommendations and other important
prescribing information, read
accompanying insert.

NDC 0187-3751-10 Rx Only
Librium® (chlordiazepoxide HCl)

10 mg

Each capsule
contains 10 mg
chlordiazepoxide
HCl

100 Capsules

VALIANT™

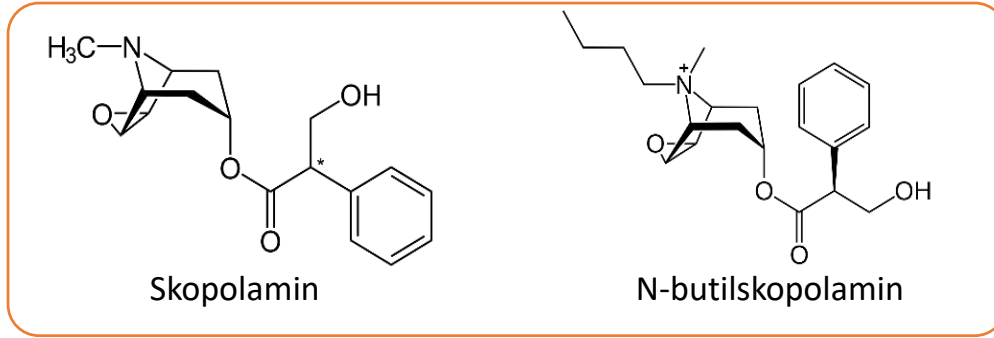
Dispense in a tight, light-resistant
container, with a child resistant closure,
as defined in USP/NF.
Store at 25°C (77°F); excursions
permitted to 15°C - 30°C (59°F -
86°F).

Part No. 337510EX03 Rev. 07-05

EXP.

LOT

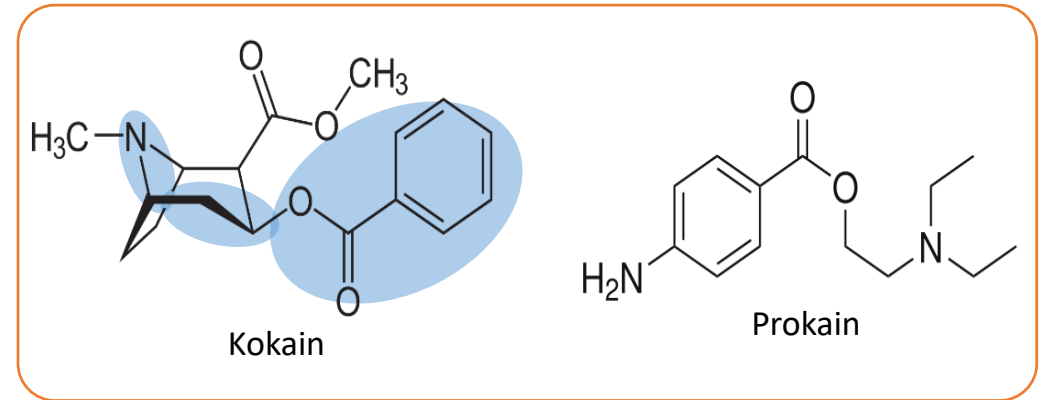
İlaçların Yapılarını Değiştirmek veya Taklit Etmek



Kuaterner N grubu nedeniyle SSS'ne giremez ve SSS yan etkilerini göstermez.

Parasempatolitik olarak yüksek dozda kullanılabilir ve skopolominden daha etkilidir.

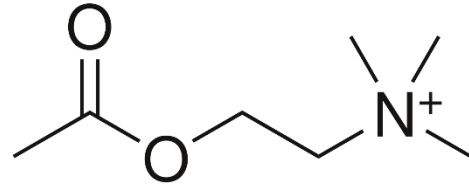
Lokal anestetik bileşikler doğal kaynaklı kokain molekülde farmakofor grubun bulunması , bu yapının taklit edilmesi ve elde edilen yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesiyle bulunmuştur.



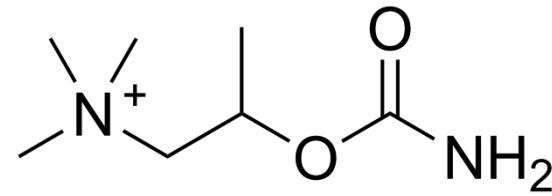
Etkin Endojen Moleküllerin Yapılarını Taklit Etmek

Bugün kullanılan pek çok ilaç, etkin endojen moleküller olan nöromediyatörler, hormonlar veya otokoitlerin yapılarını taklit ederek veya bu yapılar üzerinde modifikasyonlar yaparak elde edilmiştir.

Öncü molekül bulma ve öncü molekülün etkisinin optimizasyonu açısından önemlidir.



Asetilkolin



Betanekol

Klinik Gözlemler

İlaçların yan etkilerinden yola çıkılarak yeni ilaçların geliştirilebileceği düşüncesinden çok sayıda yeni ilaç tedaviye girmiştir.

Bu yan etkiler;

- Deney hayvanlarında yapılan testler sırasında
- Klinik denemeler sırasında
- İlaç piyasaya sürüldükten sonra

araştırmacı, hekim veya hastaların dikkatli gözlemi sonucunda bulunabilir.



Klinik Gözlemler

İlaçların yan etkilerinden yola çıkılarak yeni ilaçların geliştirilebileceği düşüncesinden çok sayıda yeni ilaç tedaviye girmiştir.

Bu yan etkiler;

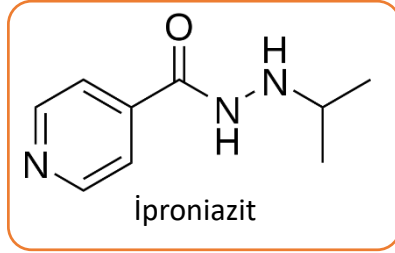
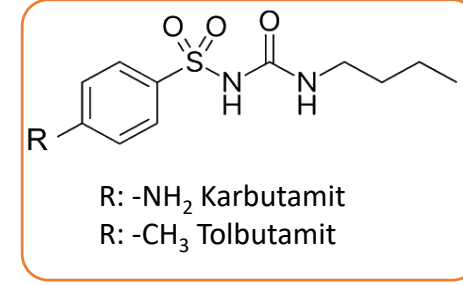
- Deney hayvanlarında yapılan testler sırasında
- Klinik denemeler sırasında
- İlaç piyasaya sürüldükten sonra

araştırmacı, hekim veya hastaların dikkatli gözlemi sonucunda bulunabilir.



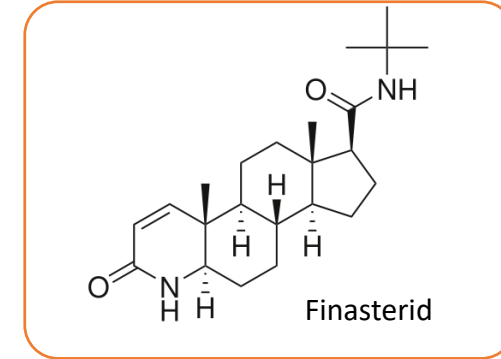
Klinik Gözlemler

Sülfonamid yapısından dolayı antibakteriyel amaçla geliştirilen karbutamit molekülünün antidiyabetik yan etkiler göstermesi, tolbutamit molekülünün keşfinde ön ilaç olarak kullanılmasını sağlamıştır.



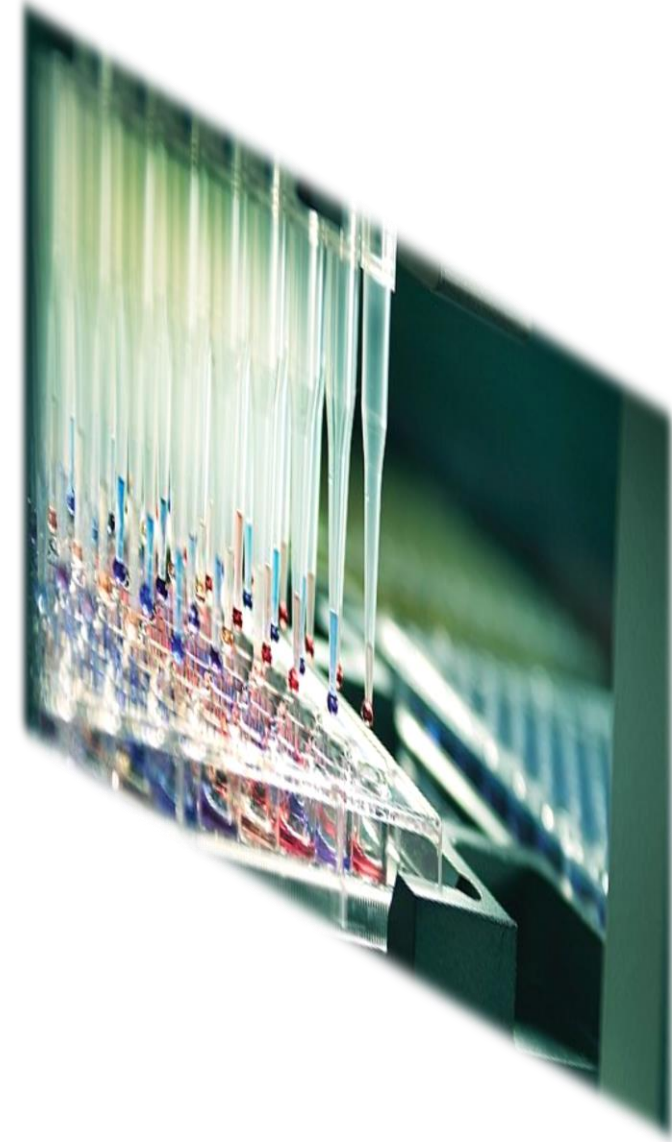
Tüberküloz tedavisinde iproniazit kullanan hastaların morallerinin daha iyi olduğunun gözlemlenmesi sonucunda yapılan araştırmalarla bu bileşiğin antidepresan etkisi ortaya çıkarılmıştır.

Prostat kanseri tedavisinde kullanılan Finasterid molekülünün saç çıkartıcı yan etkisinin fark edilmesiyle bileşik androjenik alopesi yani erkek tipi kellik tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.



Biyolojik Etki Tarama

- Çok sayıdaki sentetik kimyasal bileşimin veya doğal ürünün biyolojik aktivitelerini saptamak üzere belirli bir etki tarama (screening) testinden geçirilmesi
- Bilinen eleme yöntemi fazla sayıda bileşimi istenen etki için test etmektir.
- Günümüzde ideal ilaç tasarım yöntemi olarak görülmektedir. (*High throughput screening*)



Biyolojik Etki Tarama



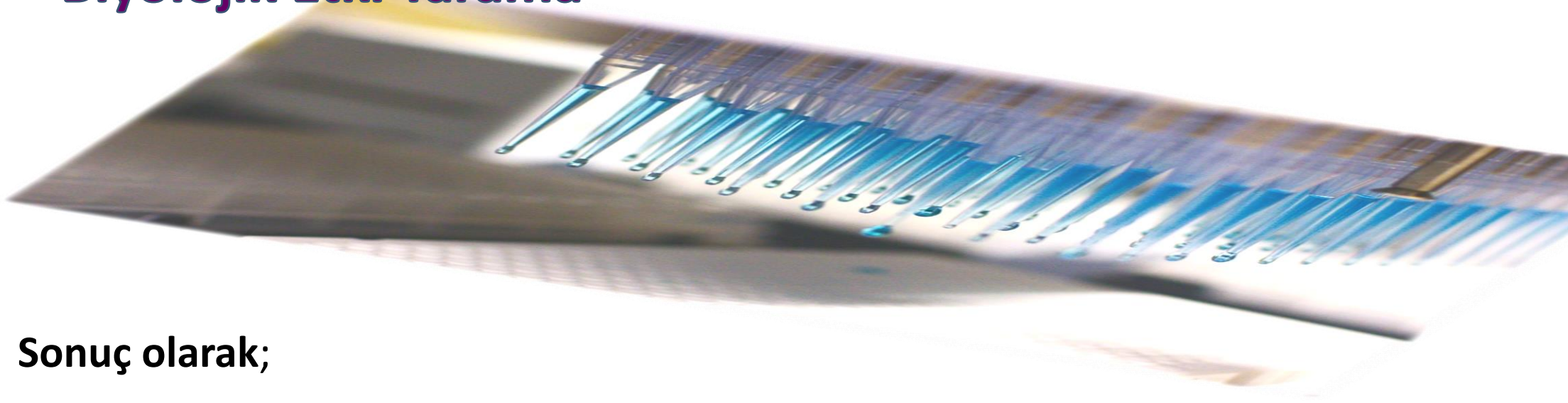
Avantajları:

- Çok çeşitli ve sayıdaki kimyasal bileşiğin aynı test sistemi üzerinden aktivitelerinin taranarak, etkinliklerinin birbirleri ile sağlıklı şekilde kıyaslanabilmesi.

Dezavantajları:

- Etki şekli doğru seçilmemiş ise bileşik elenebilir.
- *In vitro* Ortam: Etkili bulunan bir bileşik insan organizmasında etkisiz, ya da tam tersi olabilir.
- *In vivo* Ortam (Hayvan testleri): Hayvan modeli insanda meydana gelen hastalığı tam olarak yansıtmayabilir.
- Bileşik hedefe ulaşmadan önce hayvan organizması tarafından farklı şekilde metabolize olabilir.
- Bileşiğin hayvan organizmasında absorpsiyon ve dağılımı farklı olabilir.

Biyolojik Etki Tarama

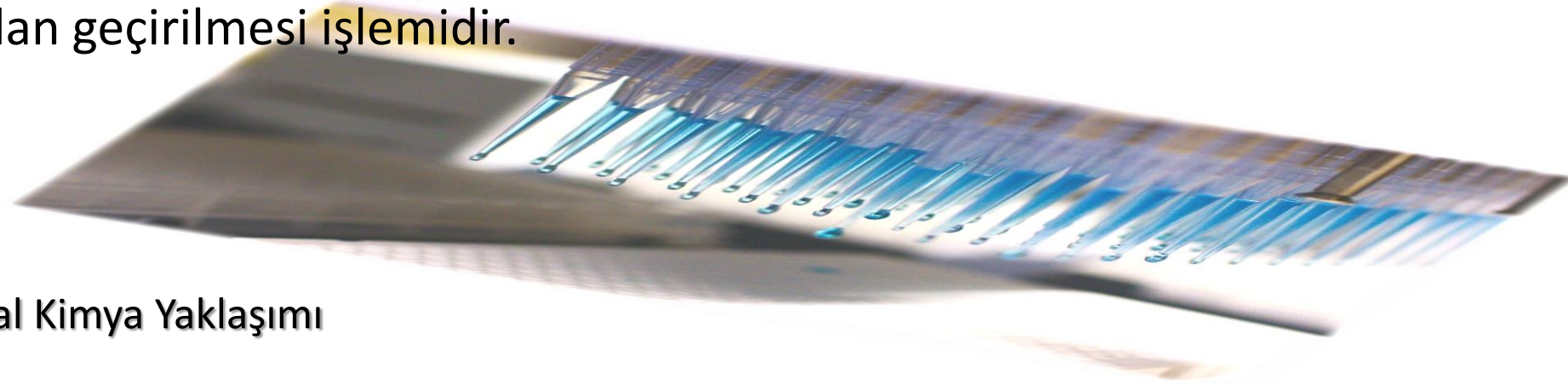


Sonuç olarak;

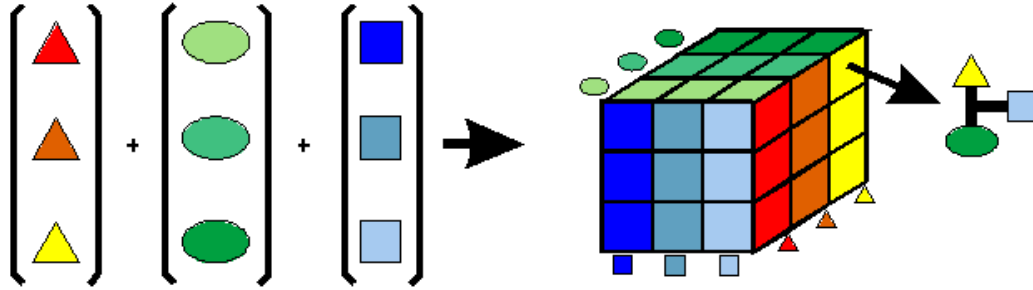
- Bileşik etkili olabilecek iken etkisi bulunamadan elenebilir
- Bu yöntemde hedefin yapısı ve hastalığın mekanizması aydınlatılamaz
- Çok fazla zaman, emek ve masraf kaybına neden olur.

Hızlı Tarama Sistemi (High Throughput Screening)

Çeşitli moleküllerin ilgili biyolojik sürece olan etkisinin incelenmesi amacıyla otomatik tarama sistemleri kullanılarak farmakolojik etki taramalarından geçirilmesi işlemidir.



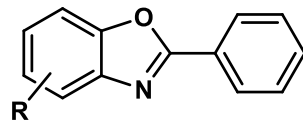
Kombinatoriyal Kimya Yaklaşımı



Molekül kütüphaneleri oluşturularak bu moleküllerin aktiviteleri HTS ile belirlenmekte ve günümüzde ideal ilaç tasarım yöntemi olarak görülmektedir.

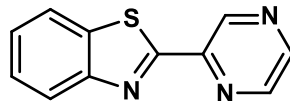
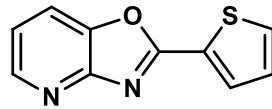
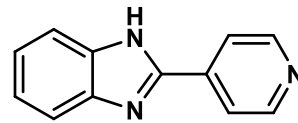
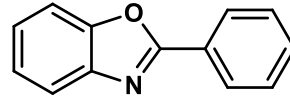
Kimyasal Çeşitleme (Moleküler Modifikasyon)

- ❁ Biyolojik etkisi bilinen ve yapısı aydınlatılmış bir bileşiğin, öncü ilaç etken maddesi olarak ele alınıp, yapısal eşdeğerlerinin, analog (türdeş) ve homologlarının (benzeş) sentez edilmesi esasına dayanır. (Bu modifikasyon işlemi, sterik, elektronik ve /veya lipofilik özellikler açısından farklı fizikokimyasal nitelikler içeren yeni bazı türevlerin ortaya çıkmasını sağlayarak, aktivite için optimum moleküler nitelikleri taşıyan yapının ele geçirilmesini amaçlar.)
- ❁ Yani bir ilaç etken maddesi üzerinde etki değişikliklerini gözlemek amacıyla grup ya da atomlar üzerinde modifikasyonlar yapmaktır.

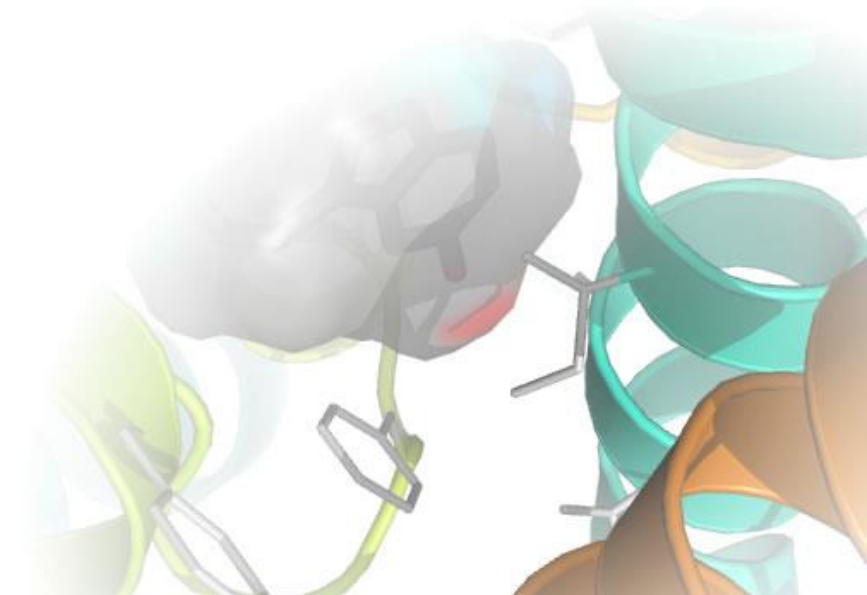


R: -H
-Cl
-Br
-CH₃
-C₂H₅
-OCH₃
-OC₂H₅
-NH₂
-NHCH₃
-N(CH₃)₂
-NO₂
-OH
-COOH

Benzeş (Homolog) dizin

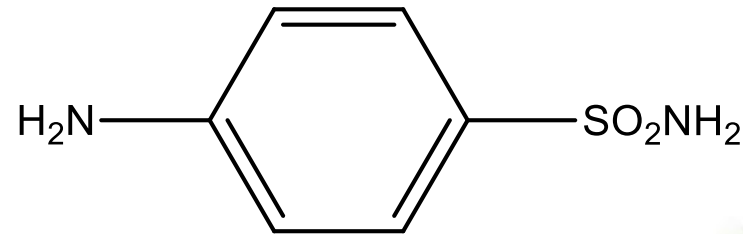
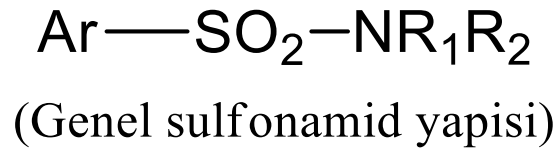


Türdeş (Analog) dizin

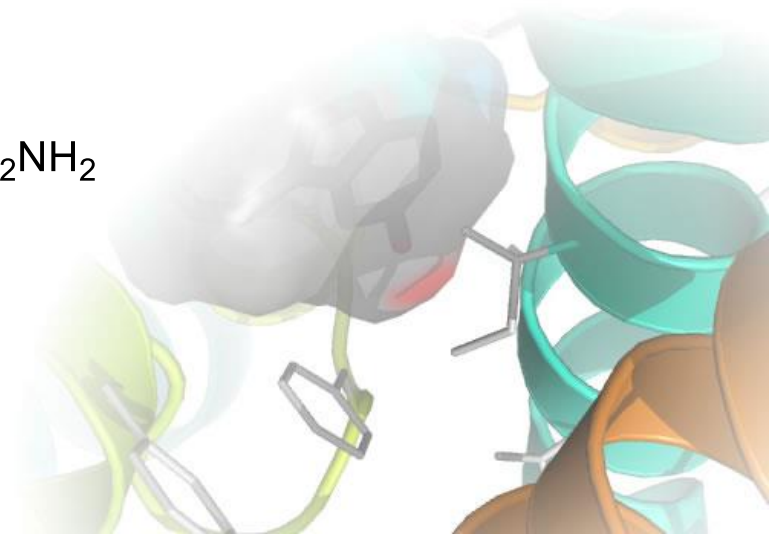


Kimyasal eşitleme (Moleküler Modifikasyon)

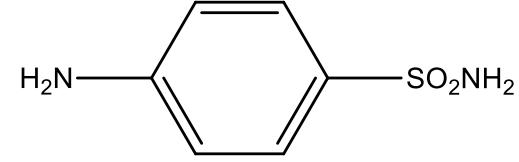
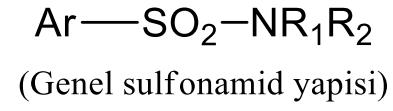
- Yapılan moleküler modifikasyonlarla öncü bileşik ile aynı farmakolojik etkide, terapötik indeksi arttırılmış yeni bileşiklerin yanı sıra, benzer yapıda ama değişik farmakolojik etkide yeni bileşikler de elde edilebilir.
- Günümüzde tedavide kullanılan pek çok ilaç, moleküler modifikasyon çalışmaları sonucunda kazanılmıştır. Sülfonamid türevi bileşikler önemli örneklerden biridir. Sülfonamidin antibakteriyal etkisi dışında antimalaryal, antilepra, diüretik, gut tedavisinde kullanılan ürikozürük ve antidiyabet etkili bir çok bileşik elde edilmiştir.



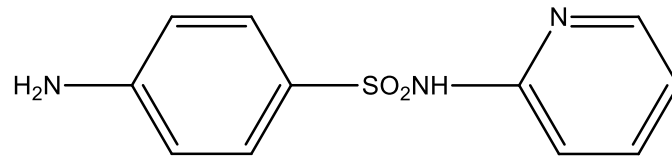
Sulfanilamid (1935)



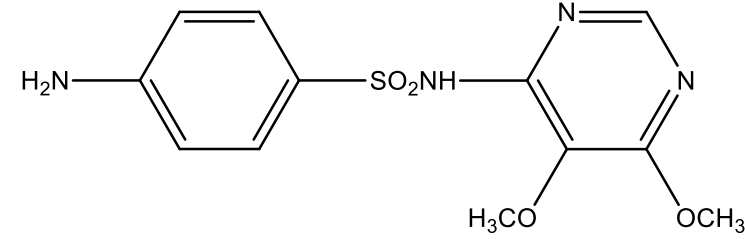
Sulfanilamid molekülünün modifikasyonu ile elde edilen farklı aktivitelere ilaç molekülü örnekleri:



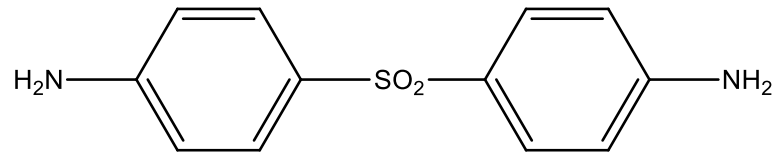
Sulfanilamid (1935)



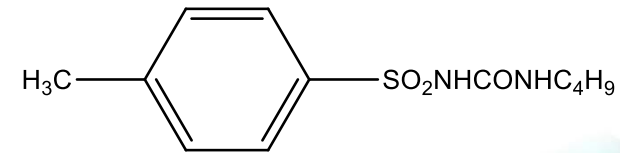
Sulfapiridin-Antibakteriyal



Sulfadoksin-Antimalaryal



Dapson-Antilepra

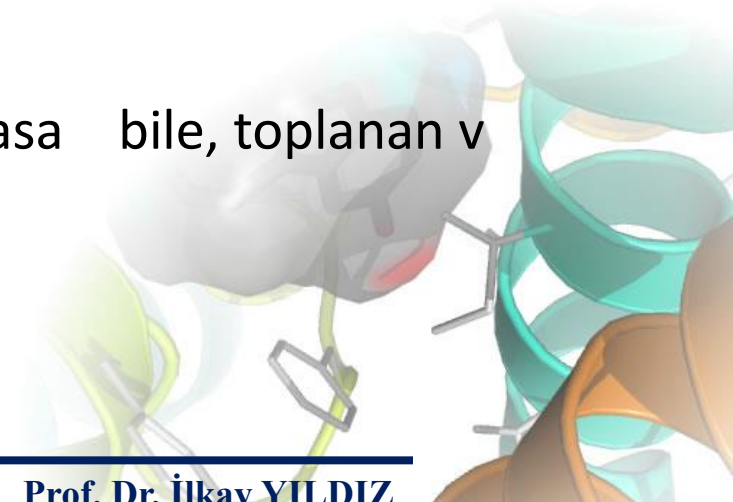


Tolbutamid-Antidiyabetik

Kimyasal eşitleme (Moleküler Modifikasyon)

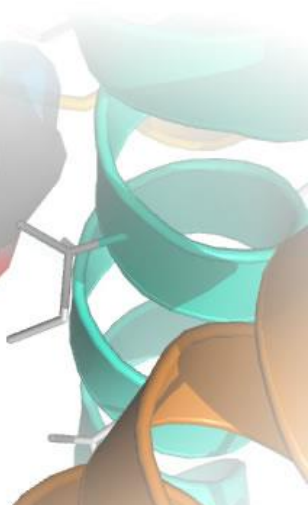
Esas olarak amacı; etkinlik, toksisite, spesiflik, etki süresi, uygulama kolaylığı ve stabilite bakımından öncü ilaca göre daha üstün bileşikler elde etmek olan moleküler modifikasyon yönteminin avantajları:

- ❁ Rastgele yapılan modifikasyonlara göre etkin bileşik yakalama şansı daha fazladır.
- ❁ Sentez yöntemi oturtulmuş öncü bileşiğe benzer yapıların sentezleri daha kolay, ucuz ve çabuk olur.
- ❁ Yapılan modifikasyonlarla daha etkin bileşiklere ulaşılmasa bile, toplanan veriler yapı-aktivite ilişkilerini kurmada kullanılır.



Kimyasal eşitleme (Moleküler Modifikasyon)

- ❁ Bir deneme-yanılma yöntemi şeklinde gerçekleşen bu uygulamada, hedefin yapısı ile ilgili pek fazla bir bilgiye gereksinim duyulmaz.
- ❁ Eğer, modifikasyon işlemi sistematik bir kimyasal çeşitlendirme yöntemi içerecek şekilde yürütülürse, elde edilen bilgi birikimi, yapı ile etki arasındaki ilişkileri tanımlayabilecek bazı verilerin açığa çıkmasını da sağlayabilir.



Kimyasal eşitleme (Moleküler Modifikasyon)

Bu yöntemin uygulanışı sırasında karşı karşıya kalınabilecek en önemli sınırlama;

Çeşitlemenin yürütüldüğü öncü bileşikten hareketle elde edilen modifiye türevler beklenen etkinliği sağlayamaz durumda kalırsa, yeni bir öncü bileşik bulunarak, modifikasyon işlemine tekrar baştan başlamak gereksiminin doğmasıdır.



Moleküler modifikasyon amacıyla kullanılan yöntemler;

- 1) **Ayrıştırma veya moleküler basitleştirme**
- 2) **Birleştirme veya moleküler asosiyasyon**
 - Moleküler katım
 - Moleküler replikasyon
 - Moleküler hibridizasyon
- 3) **Molekülün boyutları, esnekliği, fiziksel veya kimyasal özellikleri üzerinde etkili grupların moleküle sokulması**
 - Halka kapama veya açma
 - Düşük veya yüksek serili homologların oluşturulması
 - Çifte bağların sokulması
 - Şiral merkezlerin sokulması
 - Hacimli grupların sokulması, çıkarılması veya değiştirilmesi
 - Alkilleyici grupların sokulması
 - Belirli grupların yerlerinin değiştirilmesi
 - İzosterik süstitüsyon

İzosterik sübstitüsyon

- ❁ Molekülde var olan atom veya atom grupların başka gruplarla değiştirilmesidir. Aktivitesi bilinen bir moleküldeki belli bir grup veya atomları değiştirerek aynı reseptör yöresi ile etkileşebilecek daha etkili, daha az toksik ve seçiciliği daha fazla olan moleküller elde etmek en yaygın moleküler modifikasyon yöntemidir.
- ❁ Değiştirilecek grupların yapıları arasında büyük farklılıklar olmamalıdır.
- ❁ Geliştirilen molekülün fizikokimyasal (fiziksel ve kimyasal) ve yapısal özellikleri orijinal moleküle benzer olmalıdır.
- ❁ Moleküler modifikasyonla etkin, toksisitesi az ve seçiciliği fazla yeni ilaç molekülleri elde edebilmek için molekülde rastgele değişiklikler yapmak yerine belli kurallara uyulması tercih edilir.
- ❁ İzosterik sübstitüsyon yapılırken dikkat edilmesi gereken noktalar;

- Büyüklik
- Şekil ve bağ açıları
- Elektronik dağılım
- Yağda çözünürlük
- Suda çözünürlük
- Kimyasal reaktivite
- Hidrojen bağı yapabilme yeteneği

