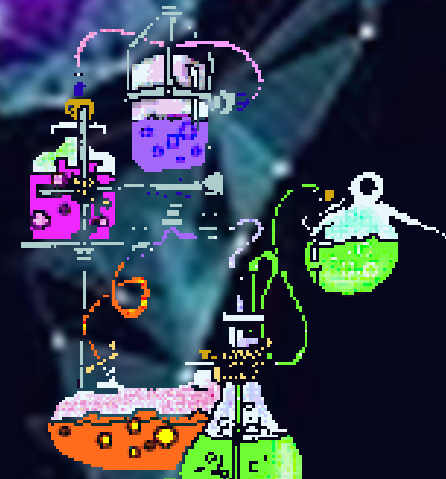
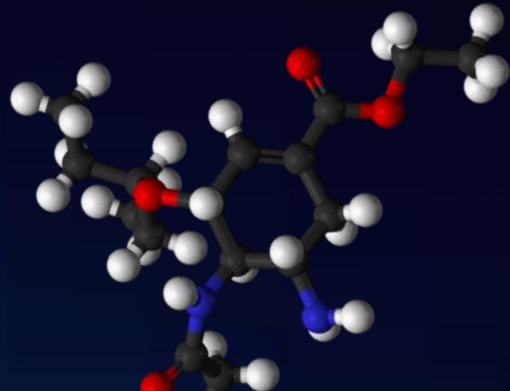


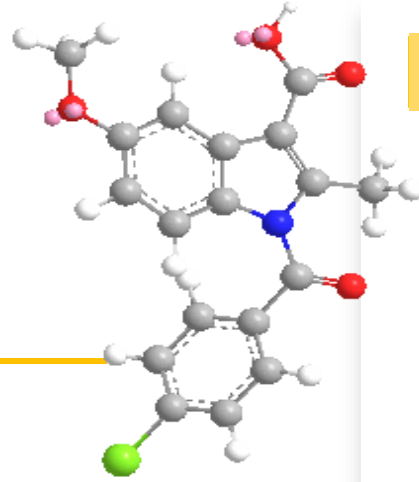
-İlaç Keşfi ve Geliştirilmesi-

Prof. Dr. İlkay Yıldız

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya AD



İlaç tasarımı;



- Önceden tanımlanmış yapı-aktivite ilişkilerinden yararlanarak, farmakolojik aktivitesi öngörülebilir potansiyel ilaç moleküllerinin tasarlanmasıdır.

Yeni ilaç molekülleri geliştirmenin amacı;

Var olanlardan;

***daha güçlü,
daha seçici,
daha az toksik,
yan etkileri en aza indirilmiş,***

yararlanımı yüksek terapötik bileşikler geliştirmektir.

- İstenen etki sürelî
- İstenen farmokinetik özellikler
(Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım)

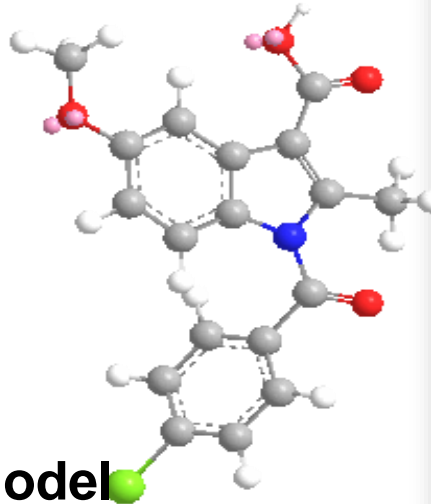
İlaç keşfi ve geliştirilmesindeki önemli aşamalar:

I. Öncü (Önder) bileşiğin bulunması (Lead identification)

II. Öncü bileşiğin optimizasyonu (Lead optimization)

Öncü bileşik;

Belli bir farmakolojik aktivite için model
(prototip) moleküldür.



I. Öncü (Önder) bileşiğin bulunması

İstenilen terapötik kategoride güçlü biyolojik etki gösterebilecek yeni bileşiklerin tasarımı ve tanımlanması

II. Öncü bileşiğin optimizasyonu

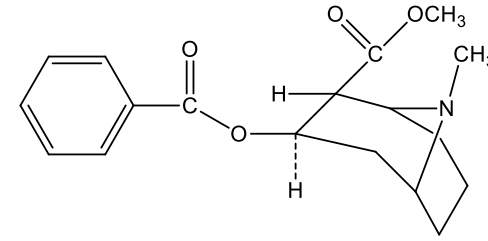
Önder bileşiğin istenilen özelliklerinin artırılması, istenmeyen özelliklerinin azaltılması

Farmakokinetik ve Farmakodinamik özelliklerinin iyileştirilmesi

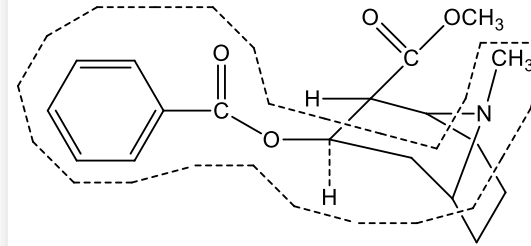
1. Doğal ürünlerin taranması

➤ **Bitkiler** (Morfin, kokain, kinin, Tübokürarin, nikotin, muskarin)

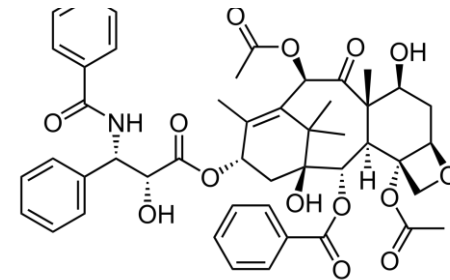
- Kokainden hareketle geliştirilen lokal anestezikler,
- Porsuk ağacından elde edilen antikanser ilaç olan **Paklitaksel**



Kokain



Kokain ve farmakofor kısım



Paklitaksel

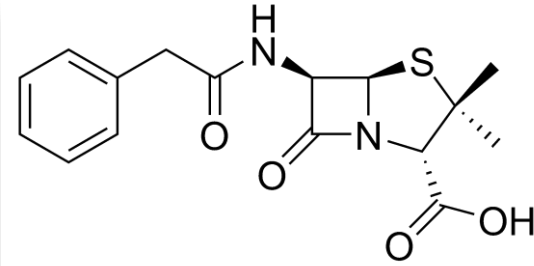
1. Doğal ürünlerin taranması

- **Mikroorganizmalar:** Bakteri ve mantar gibi mikroorganizmalarda ilaçlar ve öncü bileşikler için zengin kaynaklardır.

Örn; Penisilin, sefalosporinler, tetrasiklinler, aminoglikozitler, rifamisinler, kloramfenikol gibi antibakteriyel ilaçlar.

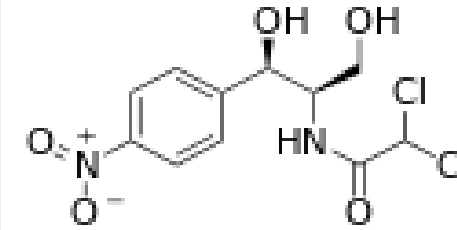
- **Deniz kaynakları:** Mercan, süngerler, balıklar ve deniz mikroorganizmaları biyolojik olarak potent antiinflamatuar, antiviral ve antikanser aktiviteye sahip kimyasallara sahiptirler.

Örn: Kurasin A bir deniz siyanobakterisinden elde edilir ve güçlü antitümör etkiye sahiptir.



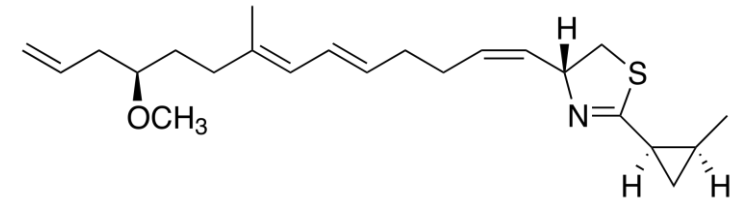
Penisilin G

Penicillium notatum
(Yeşil küf mantarı)



Kloramfenikol

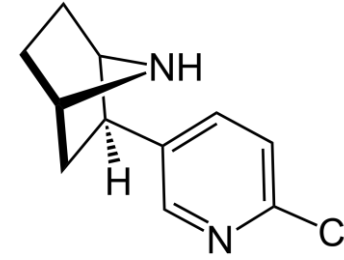
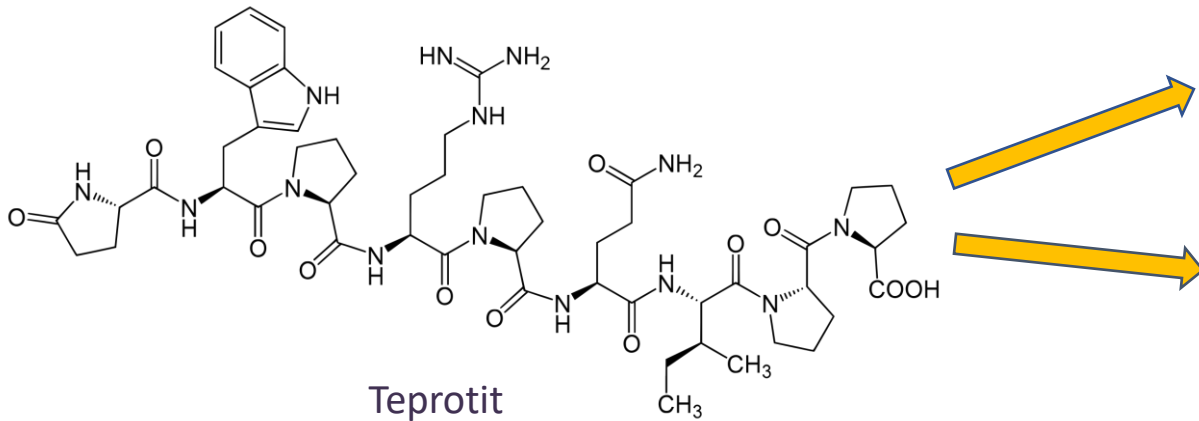
Streptomyces venezuelae
(Gram-pozitif bakteri)



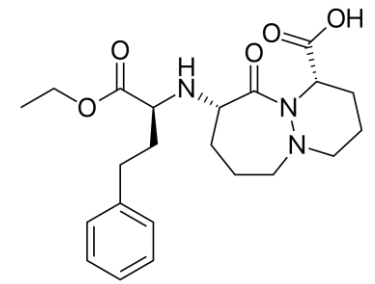
Kurasin A

1. Doğal ürünlerin taranması

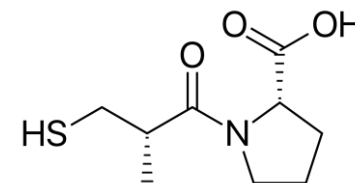
- **Hayvansal kaynaklar:** Ekvador'a özgü zehirli kurbağanın deri ekstrelerinden elde edilen **epibatidin** güçlü bir analjezik bileşiktir.
- **Zehirler ve toksinler:** Hayvanlar, bitkiler, yılanlar, örümcekler, akrepler, böcekler ve mikroorganizmalardan kaynaklanan zehirler ve toksinler vücuttaki makromoleküler bir hedefle spesifik etkileşime girdikleri için etkilidirler. Örn: Brezilya engerek zehirinden izole edilen bir peptid olan **teprotit**, **antihipertansif silazapril** ve **kaptopril**'in gelişmesinde öncü bileşik olmuştur.



Epibatidin



Silazapril



Kaptopril

2. Şans eseri veya tesadüfen

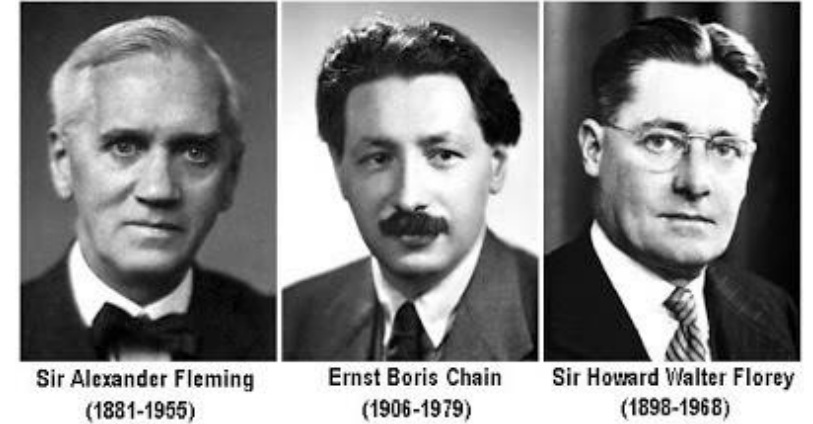
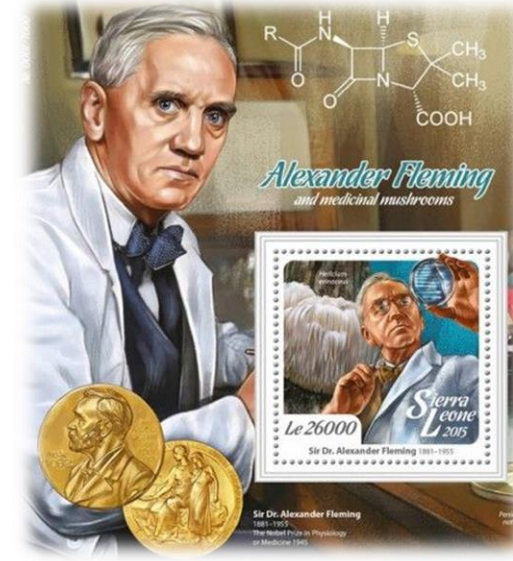
İlaçlar bazen şanseseri ya da sezgi yardımı ile bulunabilir.

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



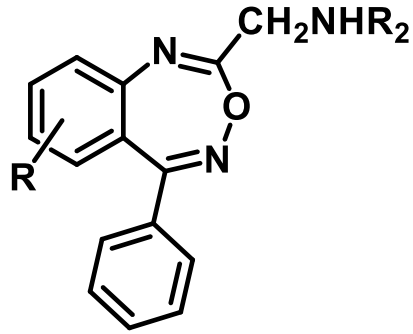
2. Şans eseri veya tesadüfen

- 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



2. Şans eseri ve öngörü

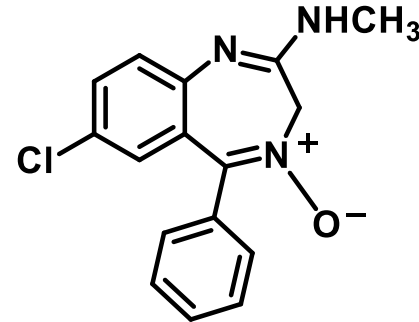
Psikoaktif Benzodiazepin Türevlerinin Keşfi



Benzheptoksadiazin türevleri



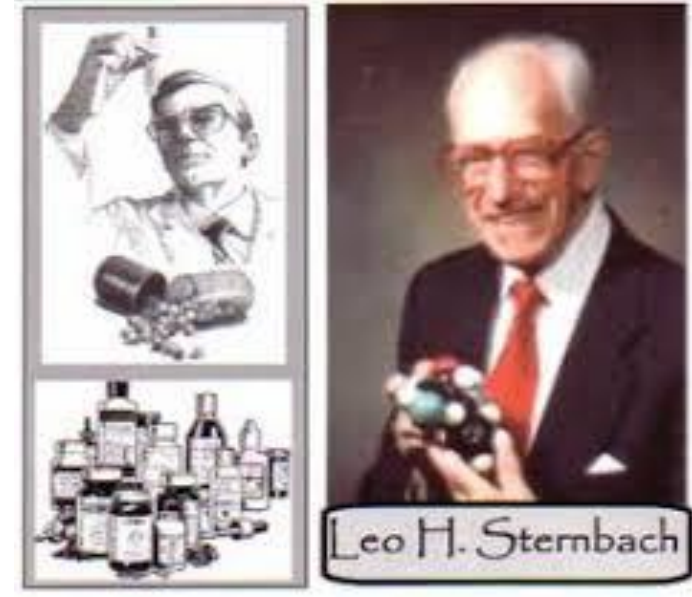
Sentezlenmesi hedeflenen bileşikler



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

100 Capsules

Each capsule
contains 10 mg
chlordiazepoxide
HCl

VALEANT

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. 3375110EX03 Rev. 07-05

EXP.
LOT



3. Biyolojik Etki Tarama (Eleme) Yöntemi

- İstenen biyolojik aktivite için fazla sayıda kimyasal bileşimin veya doğal ürünün taranmasıdır.
- Bu yöntemde hedefin yapısı ve hastalığın mekanizması aydınlatılamaz.
- Bileşik etkili olabilecek iken etkisi bulunamadan elenebilir.
- Çok fazla *zaman, emek ve masraf* kaybına neden olur.
- Günümüzde ideal ilaç etken madde tasarım yöntemi olarak görülmemektedir.

Kombinatoriyal Kimya Yaklaşımı

- Kombinatoriyal kimya, yapısal farklılıklar gösteren çok sayıda molekülün aynı anda sentezine olanak tanıyan tekniklerin genel adıdır.
- Kombinatoriyal kimya yaklaşımı iki aşamadan oluşur:
 - ✓ Kütüphanelerin oluşturulması,
 - ✓ Bu karışımdan aktif bileşiğin bulunması.
- Bu moleküllerin aktiviteleri HTS (Hızlı Tarama Sistemi – High Throughput Screening) ile belirlenmektedir.
- Günümüzde ideal ilaç tasarımı yöntemi olarak görülmektedir.



Hızlı Tarama Sistemi (High Throughput Screening)

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

- *In vitro* olarak bir günde 100.000 bileşik test edilebilir.
- Kombinatoriyal kimya uygulamasının bir ihtiyacı olarak hızlı aktivite taramayı sağlamak amacıyla geliştirilmiştir.
- Robotik sistemler, veri işleme/kontrol yazılımları, sıvı numunelerin hazırlanması için otomatik cihazlar, hassas dedektörler kullanılır.



4. Kimyasal eşitleme (Moleküler Modifikasyon) Yöntemi

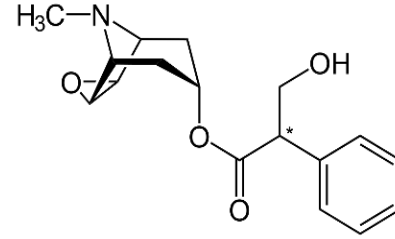
Biyolojik etkisi bilinen bir ilaç etken maddesi üzerinde (öncü bileşik olarak seçilmiş) etki değışikliklerini gözlemek amacıyla atom veya atom grupları üzerinde modifikasyonlar yapılmaktadır.

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 elde edilmesini amaçlar.

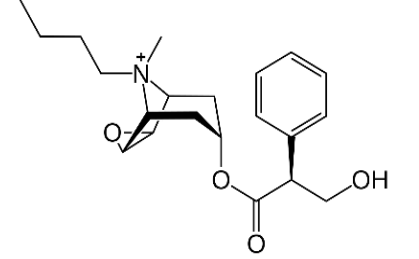
İlaçların Yapılarını Değiştirmek veya Taklit Etmek

N-Butilskopolamin kuaterner *N* grubu nedeniyle SSS'ne giremez ve SSS yan etkilerini göstermez. Parasempatolitik olarak yüksek dozda kullanılabilir ve skopolominden (Solanaceae familyası bitkilerinden elde edilen) daha etkilidir.

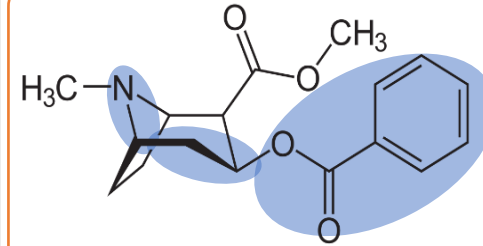
Lokal anestetik bileşikler doğal kaynaklı kokain molekülde farmakofor grubun bulunması, bu yapının taklit edilmesi ve elde edilen yapı aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesiyle bulunmuştur.



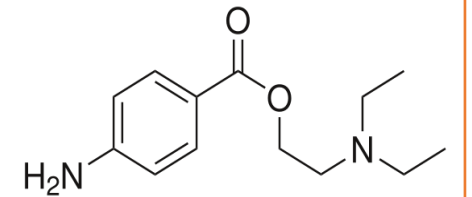
Skopolamin



N-Butilskopolamin



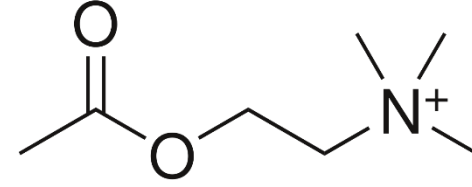
Kokain



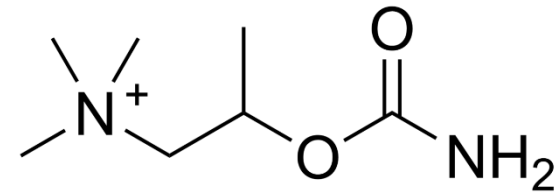
Prokain

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.



Asetilkolin
(nöromediyatör)



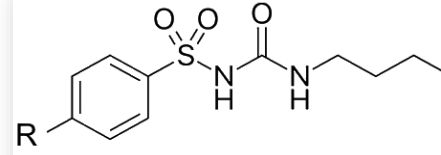
Betanekol
(Parasempatomimetik etkili)
(Kolinergik agonist)

5. Klinik Gözlemler

İlaçların **yan etkilerinden** hareketle yeni ilaçların geliştirilebilmesi de mümkündür. Bu şekilde bulunup tedavide kullanılan birçok ilaç vardır.

Bu yan etkiler;

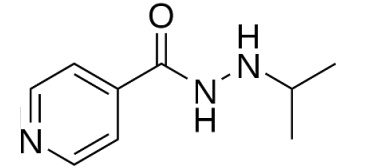
- Deney hayvanlarında yapılan testler sırasında
- Klinik denemeler sırasında
- İlaç piyasaya sürüldükten sonra araştırmacı, hekim veya hastaların dikkatli gözlemi sonucunda bulunabilir.



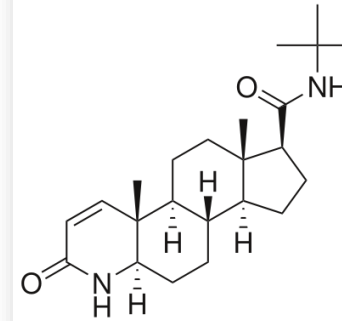
R: -NH₂ Karbutamit
R: -CH₃ Tolbutamit

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

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



İproniazit



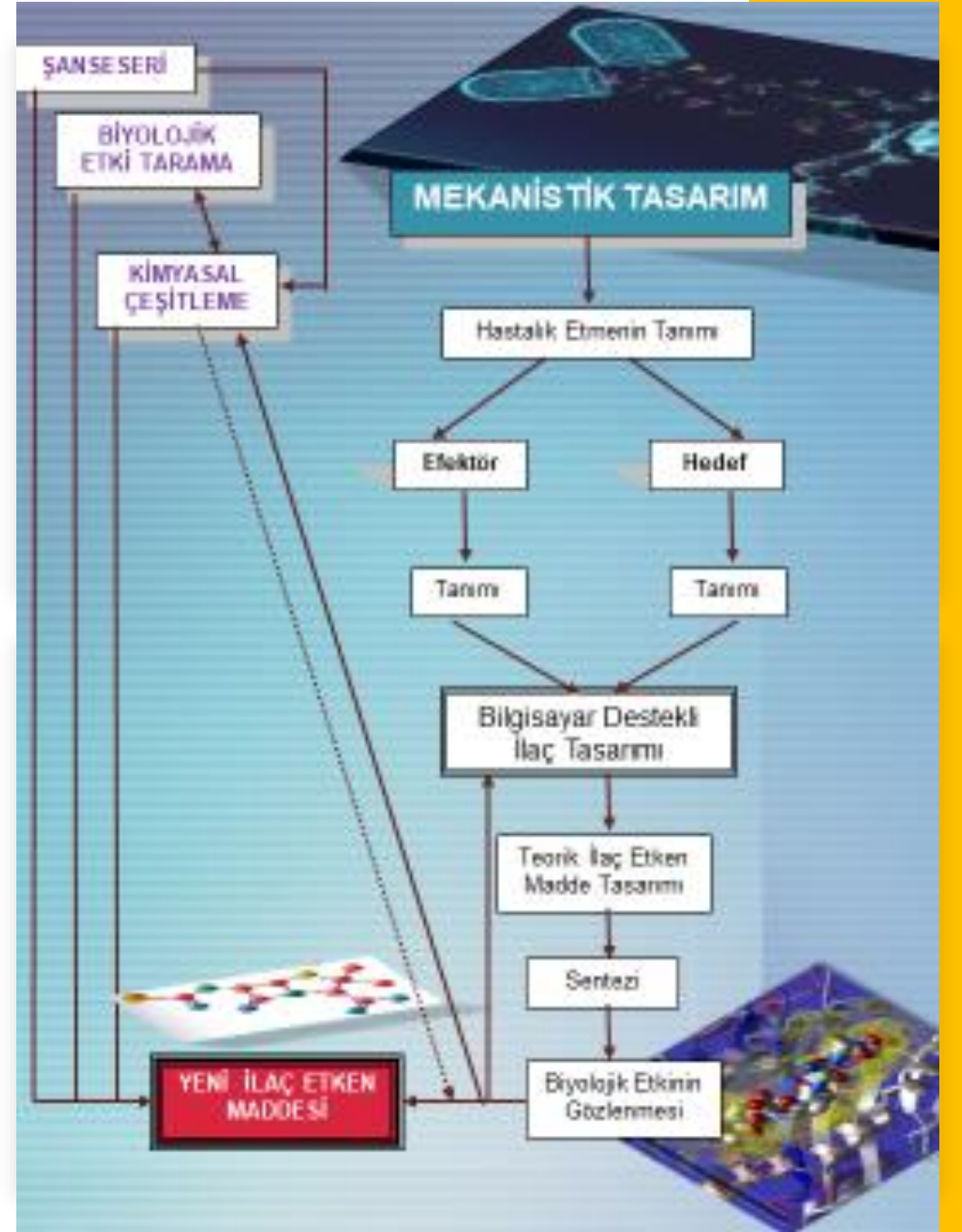
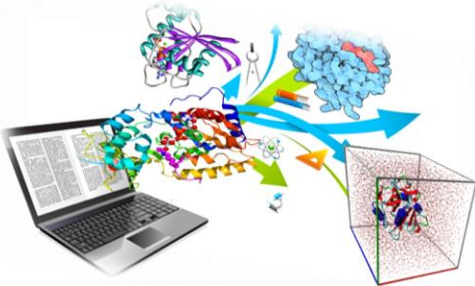
Finasterid

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

6. Mekanizmaya Dayalı İlaç Tasarımı

Hastalıkla ilgili etmenin ve/veya hastalık-hedef-efektör üçgenindeki ilişkilerle ilgili bilgilerin araştırılıp, tanımlanarak açıklığa kavuşturulması ve elde edilen bu verilerin yeni ilaç etken maddesi bileşiklerin tasarım çalışmalarında kullanılması esasına dayanır.

- Biyolojik yolak bilinmelidir.
- Tüm çalışmalar moleküler düzeyde gerçekleştirilir.
- Günümüzde ideal ilaç tasarım yöntemidir.



Bilgisayar ve
İnformasyon
Teknolojileri



CADD' in YER ALDIĞI ÇALIŞMALAR

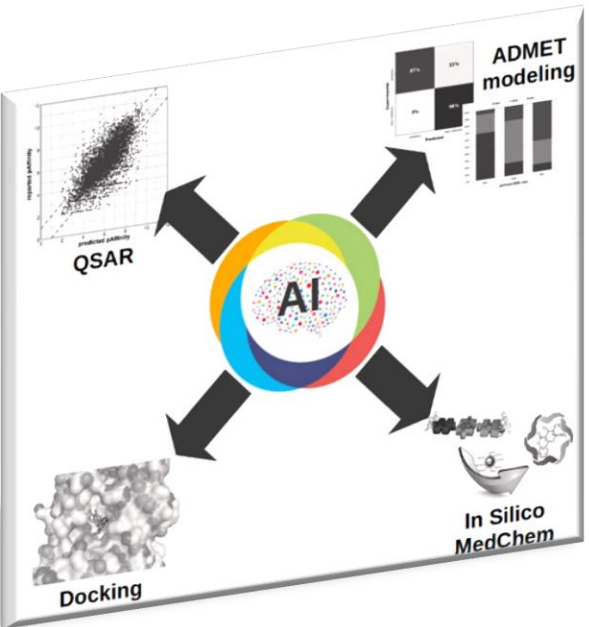


**BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIMI
(CADD)
(Computer Aided Drug Design)**

RASYONEL (AKILCI) İLAÇ ETKEN MADDESİ TASARIMI

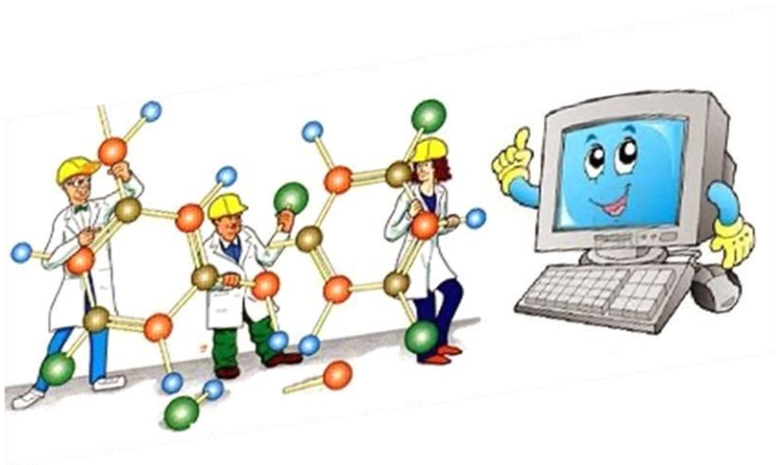
KAZANÇ

**ZAMAN
EMEK
PARA**



Bilgisayar Destekli İlaç Etken Madde Tasarımı

Rasyonel (Akılcı) İlaç Tasarım Yöntemi



Uygulama Alanı

- **Farmakokinetik Faz**
- **Farmakodinamik Faz**

