

İlaç tasarımında önemli etmenler

1- Hedef = Reseptörler, enzimler, nükleik asitler

2- Efektör = Hedefin etkili yüzeyini işgal eden, hedefi olumlu ya da olumsuz etkileyen doğal endojen maddeler veya ilaçlar.

Kantitatif yapı etki ilişkileri

Molekülün fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle tanımlama işlemleridir.

Farmakofor Analizi: Biyolojik olarak aktif olan moleküllerin yapısından yararlanarak reseptör yapısının yorumlanması

Docking: Bilinen reseptör yapısından hareketle etki gösterebilecek moleküllerin tasarlanması.

İlaç etken maddesi: Kimyasal sentez yolu ile ya da doğal kaynaklardan kazanılan, insan ve hayvan organizmasındaki hastalıkların engellenmesinde, geriletilmesinde, iyileştirilmesinde ve tanısında kullanılan, kimyasal yapısı ve özellikleri saptanmış olan maddelere ilaç etken maddesi denir.

Mekanistik ilaç 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. Bunun için

-Biyolojik yolak bilinmelidir.

-Tüm çalışmalar moleküler düzeyde gerçekleştirilir.

-Günümüzde ideal ilaç tasarım yöntemidir.

Hedef: Reseptörler, enzimler, nükleik asitler, iyon kanalları, hücre membranı

Efektör: Hedefin etkili yüzeyini işgal eden, hedefi olumlu ya da olumsuz etkileyen doğal endojen maddeler, ilaçlar, substratlar

QSAR: Kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (yapısal / fizikokimyasal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle tanımlama işlemleridir.

QSAR için kullanılan parametreler

- Afinite verileri: substrat veya reseptöre bağlanma
- Hız sabiteleri: assosiyasyon, disosiyasyon
- İnhibisyon sabiteleri: IC50 , enzim inhibisyon değerleri
- Farmakokinetik parametreler: absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım
- *İn vitro* ve *in vivo* biyolojik aktivite verileri
- İlaçların farmakodinamik verileri (ilaç-reseptör etkileşimi)
- Toksik etki parametreleri

Fiziko kimyasal Parametreler:

Hidrofobik: Partisyon Katsayısı, Pi Sübstitüent Sabitesi, Sıvı-sıvı Kromatografi Dağılım Katsayısı, Hidrofobik Fragman Sabitesi

Elektronik: İyonizasyon sabitesi, Sigma Aromatik Sübstitüent Sabitesi, Modifiye Aromatik Sübstitüent Sabiteleri, Sigma Alifatik Sübstitüent Sabitesi, Sübstitüent Rezonans Etkisi, Sübstitüent Alan Etkisi

Kuantum Mekanik Parametreler: Atomik Elektron Ağı Yüğü, Atomik Elektron Ağı Yüğü, Nükleofilik Süperdelokalize Durum, Elektrofilik Süperdelokalize Durum, Endüşük Boş Moleküler Orbital Enerjisi, Enyüksek Dolu Moleküler Orbital Enerjisi

Sterik Parametreler

Sterik Sübstitüent Sabitesi, Molar Volüm, Molar Refraktivite Sübstitüent Sabitesi, Moleküler Ağırlık, Van der Waals Yarıçapı, Sterimol Genişlik ve Uzunluk Parametreleri

İLAÇ KİMYASI İLE İLGİLİ BAZI TEMEL KAVRAMLAR

Öncelikle ilaç kavramıyla başlayalım işe. Aslında ilaç İngilizce'deki 'medicine'ın karşılığıdır; oysa çoğu farmakoloji kitabında drug kavramıyla karşılaşırız. Bu kavram bazen bizdeki ilaç gibi kullanılsa da çok daha geniş bir anlama sahiptir ve Türkçe'de bunu tam olarak karşılayan bir sözcük yoktur malesef. Drug kelimesi ünlü farmakolog Bertram Katzung'un tanımlamasıyla en geniş anlamda, kimyasal aktivite sonucu biyolojik işlevde bir değişiklik meydana getiren maddedir. Böylece bizi iyileştiren ilaçlardan tutun da, bizi zehirleyen arseniğe, oradan hormonlara, içilen alkole, uyuşturuculara kadar birçok madde drug olarak kabul edilebilir.

Farmakolojide sıkça rastlanan iki diğer kavram ise farmakokinetik ve farmakodinamik

kavramlarıdır. İlacın vücuda alındıktan sonra geçirdiği birçok evre vardır -ki bunlara daha sonra esaslıca değineceğim- ve bunlar temelde, kabaca ilacın vücuda ettikleri ve vücudun ilaca ettikleri olarak ikiye ayrılır. Daha resmi bir tanım yapacak olursak, farmakodinamik kavramı ilacın vücutta meydana getirdiği değişiklikler olarak tanımlanır ve bu, hangi ilacın hangi hastalıkta kullanılacağını belirleme aşamasında önemlidir. Farmakokinetik ise ilacın metabolizmasını içerir ve vücudun ilaçta meydana getirdiği değişikliklerle ilgilenir. Bu ise, ilacın vücuttan atılma aşamasında önemlidir ve benzen, benzopiren gibi bazı maddeler bu aşama sırasında kanserojen niteliğe bürünürler.

İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

Genel olarak ilaçların sınıflandırılmasında 4 ana özellik öne çıkmaktadır:

1. Farmakolojik Özellikleri
2. Kimyasal yapıları
3. Hedef sistemler
4. Etki ettiği bölge

Farmakolojik Özelliklere Göre Sınıflandırma

İlaçların etki etme özelliğine göre sınıflandırılmasının en büyük avantajı belki de, bir fizyolojik sorun için kullanılacak ilaçların tümünü gösterebilmesidir. Fakat, bunun da vurgulanması gerekir ki bu şekilde yapılan bir sınıflandırmada bulunan ilaçlar çok geniş ve değişik çeşitlilik göstermektedir. Çünkü fizyolojik bir bozukluğun tek bir bertaraf etme yöntemi yoktur. Tek bir hedefe ulaşmak için bir çok farklı biyolojik yolak kullanılabilir ve bu da örneğin her tür ağrı kesicinin aynı etkiyi yaptığı kanısına vardırılabılır ki tamamen yanlış olan bu kanı, farklı biyolojik etkilerin aynı sonuca hizmet edebiliyor olduğunun vurgulanması ile ortadan kaldırılabilir.

Bu tür sınıflandırmada yaşanan önemli bir sorun da, bazı ilaçların tek bir etkisinin olmamasıdır.

Bu tür sınıflandırmaya örnek olarak ilaçlar, analjezikler, antibiyotikler, antiinflamatoriler, antidepressanlar, anabolikler, anestetikler vs.vs.

Kimyasal Yapısına Göre Sınıflandırma

Bir çok ilaç yapısına bakıldığında da aynı organik iskelete sahip olduğu görülmektedir ki bu da ilaçları bu sahip oldukları iskelete göre isimlendirilmesi kolaylığını sağlamaktadır. Örnek vermek gerekirse, barbitüratlar, penisilinler, katekolaminler, steroidler, vs.vs.

Bu tür sınıflandırma, bazı durumlarda benzer yapılara sahip olan ilaçların benzer etkiler göstermesinden (penisilin türevleri olan amoksisilinler, ampisilinler, oksasilinler, nafsilinler vs.) dolayı oldukça kullanışlıdır ama bir o kadar da tehlikelidir ki bazen çok benzer iskelete sahip olsalar bile ilaçların etkileri çok çok farklı olabilmektedir. Örneğin barbitüratlar, birbirlerine çok benzerler ama çok farklı kullanım alanları vardır ilaç olarak. Aynı şey steroidler için de geçerlidir. Ve sunu da eklemeyi edemeyeceğim, birçok ilaçlar vücutta farklı yerlere etki gösterirler yani birden fazla farmakolojik etkiye sahiptirler. Bu da sınıflandırmanın zaman zaman ne kadar zor olduğunu gösteriyor.

Hedef Sisteme Göre Sınıflandırma

Bu durumda, ilaçlar vücutta etki ettikleri bölgelere göre sınıflandırılırlar. Örneğin, sinirileticiler, antihistaminikler, kolinerjikler gibi.

Bu sınıflandırma diğer ilk iki sınıflandırmaya göre daha spesifik bir sınıflandırmadır ve vücutta nerelere etki ettiği anlaşılmaktadır ilacın. Ancak yine de bu sistemin de değişik yönleri vardır. Sonuçta etki edilen bölge de kendi içinde bir sistemdir ve farklılıklar gösterir. Örneğin tüm antihistaminiklerin benzer moleküller olacağı düşünülebilir ama histamin sentezi sırasında bir çok basamak olduğu için değişik ilaçlar değişik basamaklar için etki gösterebileceğinden yapıları da farklı olacaktır.

Etki Ettiği Bölgeye Göre Sınıflandırma

Bu yukarıdaki sınıflandırmaya göre daha spesiftir ve ilaçların özellikle hangi enzime, enzime grubuna ya da alıcılara (receptor) etki ettiğine göre gruplandırılırlar. Örneğin, antikolinesterazlar, asetilkolinesteraz enzimini durduran (inhibition) ilaçlar grubuna verilen

isimdir. Ya da benim Prozac yazisinda yeturkmenin de MAO ve DAO yazisinda bahsettiği monoamin oksidaz inhibitörler de bu tür siniflandirma ile adlandırılmış ilaclara örnek olarak verilebilir.

Bu siniflandirmadaki ilaclarin benzer yapilar bekleyebiliriz zira özellikle hangi aliciya ve enzime etki ettigi belirlidir.

Genel olarak tüm bu siniflandirmalarda da görüldüğü gibi ilaclarin siniflandırilmalari bile yeterince karmasik ve bir acidan da bir o kadar zevklidir. Farmakolojik özelliklerine göre ilaclarin siniflandırılması konusunuda yukarida da söylediğim gibi daha detayli bir sekilde incelemeyi düşünüyorum.