

مقرر الكيمياء الدوائية مدرس المقرر د. نهاوند حلبية

مقدمة

يهدف علم الكيمياء الدوائية لتطوير أو اكتشاف مركبات جديدة يمكن استخدامها كدواء. لا يتطلب اكتشاف دواء جديد تصميمه وتركيبه فحسب، بل يتطلب أيضاً تطوير طرق تحدد كيفية عمله في الجسم البشري ومدى ملاءمته للاستخدام كدواء. كما يتطلب إجراء بحث في الطبيعة البيولوجية والكيميائية للمرض المستهدف. لذلك يتطلب تطوير أو اكتشاف دواء متخصصين في مجالات أخرى مثل علم الأحياء والكيمياء الحيوية وعلم العقاقير والرياضيات والحوسبة والطب من بين أمور أخرى وهذا يستدعي أن يكون لدى الكيميائي الطبي معرفة تفصيلية بهذه المجالات.

لماذا نحتاج إلى أدوية جديدة؟

تعمل الأدوية من خلال التدخل في العمليات البيولوجية، لذلك لا يوجد دواء آمن تماماً. يمكن لجميع الأدوية أن تعمل كسموم إذا تم تناولها بكميات زائدة عن الجرعة العلاجية. على سبيل المثال: يمكن أن تسبب الجرعات الزائدة من الباراسيتامول غيبوبة وموت. علاوة على ذلك فإن معظم الأدوية لها تأثيرات بيولوجية غير مفيدة كالأسبرين الذي يشيع استخدامه للتخفيف من الصداع، قد يسبب أيضاً تهيجاً ونزيفاً في المعدة. كما أن الآثار لبعض الأدوية مثل الكوكايين والهيروين غير مرغوب بها لدرجة أن استخدام هذه العقاقير يجب أن يخضع لرقابة صارمة من خلال القوانين والتشريعات. يشار إلى هذه الآثار غير المرغوب فيها عادة بالآثار الجانبية. وهي أحد أهم أسباب الحاجة لأدوية جديدة.

يمكن أن يؤدي الإفراط في استخدام بعض الأدوية، مثل المضادات الحيوية، إلى تطوير مقاومة لهذا الدواء سواء من قبل المرضى أو من الكائنات الحية الدقيقة والفيروس الذي يهدف الدواء إلى السيطرة عليه. تحدث المقاومة عندما لا يعود الدواء فعالاً في السيطرة على حالة طبية ما. فتنشأ مقاومة الأدوية أو تحملها، والتي يشار إليها غالباً بالمصطلح (tachyphylaxis) لدى المرضى لأسباب متنوعة. على سبيل المثال،

غالبًا ما تنخفض فعالية الباربيتورات مع الاستخدام المتكرر لأن الجرعات المتكررة تجعل الجسم يزيد من إنتاج الكبد للأنزيمات التي تستقلب الدواء، وبالتالي تقلل من فعالية الدواء. تعد الزيادة في معدل إنتاج الإنزيم الذي يستقلب الدواء سببًا شائعًا نسبيًا لمقاومة الأدوية. سبب عام آخر لمقاومة الأدوية هو انخفاض حساسية المستقبلات حيث يؤدي التنبيه المتكرر للمستقبل إلى انخفاض حساسيته وبالتالي يصبح الدواء أقل فعالية لأن هناك عدد أقل من المستقبلات المتاحة له للعمل. قد ترجع مقاومة الأدوية أيضًا إلى ظهور نسبة عالية بشكل ملحوظ من سلالات الكائنات الحية الدقيقة المقاومة للأدوية. تنشأ هذه السلالات بشكل طبيعي ويمكن أن تتكاثر بسرعة وتصبح هي السلالة السائدة لهذا الكائن الدقيق. على سبيل المثال، أثبتت الأدوية المضادة للملاريا أنها أقل فعالية بسبب زيادة نسبة السلالات المقاومة للأدوية من طفيلي الملاريا.

الأدوية الجديدة مطلوبة لمكافحة مقاومة الأدوية، على الرغم من أنه يمكن تقليلها من خلال الاستخدام الصحيح للأدوية من قبل المرضى. وهي مطلوبة أيضًا لتحسين علاج الأمراض الموجودة، وعلاج الأمراض التي تم تحديدها حديثًا وإنتاج عقاقير أكثر أمانًا عن طريق الحد من الآثار الجانبية الضارة أو إزالتها.

اكتشاف الأدوية وتصميمها، لمحة تاريخية

منذ العصور القديمة استخدمت شعوب العالم مجموعة واسعة من المنتجات الطبيعية للأغراض الطبية. كانت هذه المنتجات التي تم الحصول عليها من مصادر حيوانية ونباتية ومعنوية فعالة للغاية في بعض الأحيان. ومع ذلك فإن العديد من المنتجات كانت شديدة السمية. لم تكن المعلومات حول هذه العلاجات القديمة متاحة بسهولة للمستخدمين حتى اختراع الطباعة في القرن الخامس عشر. أدى هذا الاختراع إلى انتشار وتداول طرق استخدام الأدوية. أدى ذلك إلى زيادة سريعة في استخدام وإساءة استخدام العلاجات العشبية وغيرها. وأدى تحسين الاتصالات بين الممارسين في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر إلى الإزالة التدريجية للمستحضرات التي كانت إما غير فعالة أو شديدة السمية من الأعشاب من دستور الأدوية. كما أدى إلى تطوير عقلائي للعقاقير الجديدة.

في البداية كان هذا التطور يتركز حول المنتجات الطبيعية المعزولة من المواد النباتية والحيوانية، ولكن مع زيادة المعرفة، تم استخدام مجموعة واسعة من المركبات النشطة صيدلانيًا كنقطة انطلاق لتطوير الأدوية. تُعرف المركبات التي يعتمد عليها التطوير الآن باسم مركبات رأس السلسلة (Lead compounds)، بينما يشار إلى المركبات الاصطناعية التي تم تطويرها على أنها نظائرها (analogues).

يتركز عمل الكيميائي الطبي حول اكتشاف مركبات رأس سلسلة جديدة ذات الخصائص الطبية المحددة ثم تطوير نظائر أكثر فعالية وأمانًا من المركبات القائمة ويتضمن هذا عادة تصنيع واختبار عدة مئات من المركبات قبل إنتاج مركب مناسب. من المقدر حاليًا أنه لكل ١٠,٠٠٠ مركب يتم تصنيعه يكون واحد فقط مناسب للاستخدام الطبي.

تم تنفيذ أول تطوير عقلائي للعقاقير الاصطناعية بواسطة Paul Ehrlich و Sacachiro Hata ، اللذين أنتجا arspemamine مضاد الأوالي في عام ١٩١٠ من خلال الجمع بين التطوير وبين إجراء الفحص والتقييم الموثوق. أدرك إيرليش في بداية القرن العشرين أن كل من الخصائص المفيدة والسامة لأي دواء هي خصائص مهمة لتقييمه. لقد أدرك أن الأدوية الأكثر فعالية أظهرت انتقائية أكبر للكائن الدقيق المستهدف من مضيفه. وبالتالي لمقارنة فعالية المركبات المختلفة أطلق فكرة قياس انتقائية الدواء ومن ثم قياس فعاليته، من خلال مؤشر العلاج الكيميائي، والذي عرّف بأنه:

$$\text{chemotherapeutic index} = \frac{\text{minimum curative dose}}{\text{maximum tolerated dose}} \quad (2.1)$$

إن تحديد فهرس العلاج الكيميائي للمركبات الـ ٦٠٠ التي صنعها إيرليش وهاتا وفهرستها مكنهم في عام ١٩٠٩ من اكتشاف arspemamine (سالفارسان). كان هذا الدواء شديد السمية ولكنه أكثر أمانًا من الأتوكسيل الذي كان مستخدمًا وقتها وتم اعتماده حتى منتصف أربعينيات القرن الماضي عندما تم استبداله بالبنتامين.

وتم تحديث مؤشر العلاج الكيميائي لإيرليش ليأخذ في الاعتبار تنوع الأفراد ويتم تعريفه الآن على أنه المؤشر العلاجي:

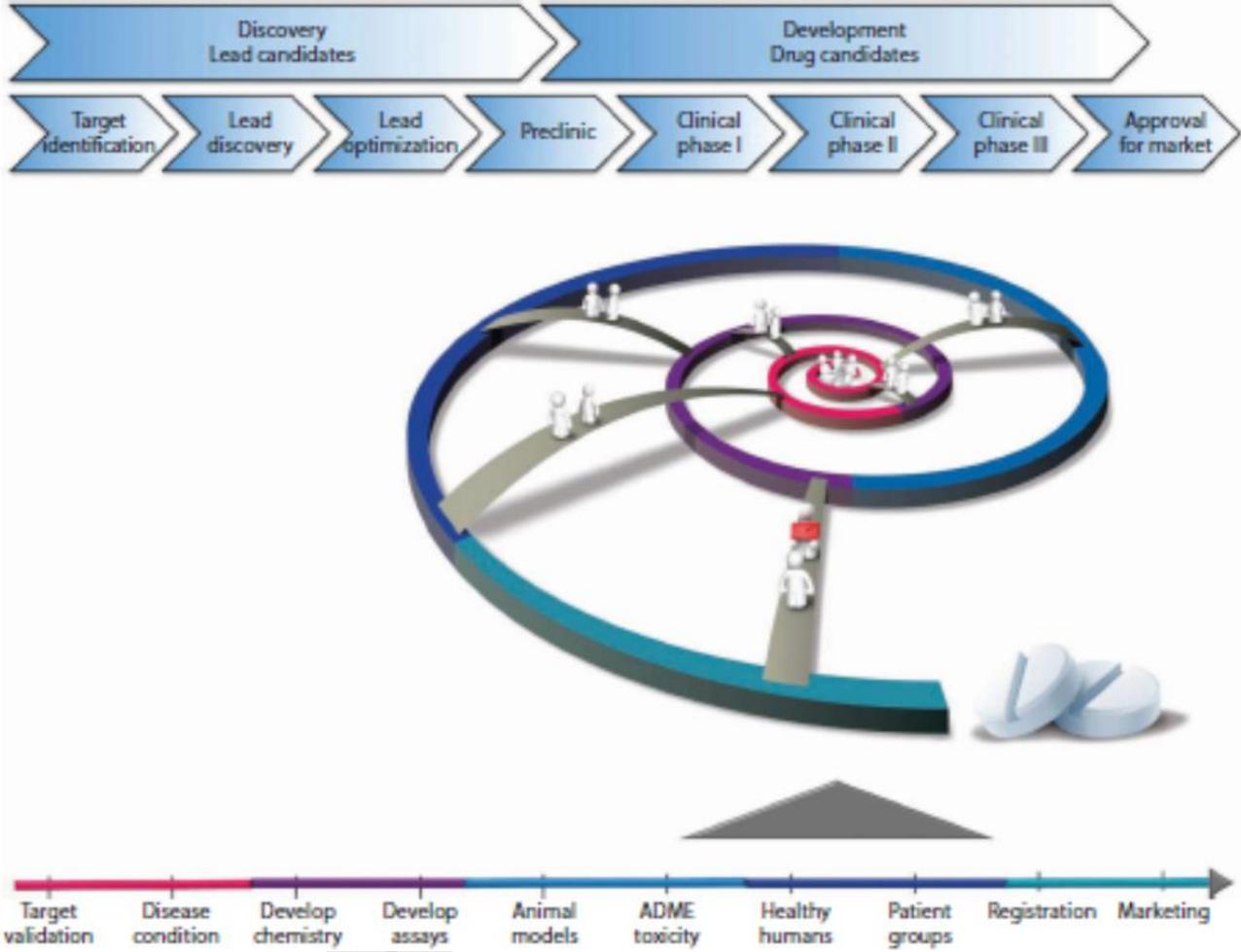
$$\text{therapeutic index} = \frac{\text{lethal dose required to kill 50\% of the test animals (LD}_{50})}{\text{the dose producing an effective therapeutic response in 50\% of the test sample (ED}_{50})} \quad (2.2)$$

إن تحديد فهرس العلاج الكيميائي للمركبات الـ ٦٠٠ التي صنعها إيرليش وهاتا وفهرستها مكنهم في عام ١٩٠٩ من اكتشاف arspheamine (سالفارسان). كان هذا الدواء شديد السمية ولكنه أكثر أماناً من الأتوكسيل المستخدم حالياً. تم استخدامه حتى منتصف الأربعينيات، عندما تم استبداله بالبنسلين.

من الناحية النظرية، كلما زاد المؤشر العلاجي للدواء، زاد هامش الأمان الخاص به. ومع ذلك، من الناحية العملية، لا يمكن استخدام قيم المؤشر إلا كدليل محدود للفائدة النسبية للمركبات المختلفة. يُستخدم مصطلح العلاقة بين البنية والتأثير (SAR)، الآن لوصف نهج إيرليش لاكتشاف الأدوية، والذي يتألف من توليف واختبار سلسلة من المركبات ذات الصلة بنيوياً. ثم بدأت محاولات الربط الكمي للتركيب الكيميائي بالفعل البيولوجي لأول مرة في القرن التاسع عشر، ولكن لم يبتكر هانش وفوجيتا حتى الستينيات طريقة نجحت في دمج القياسات الكمية في قرارات معدل الامتصاص النوعي يشار إلى هذه التقنية باسم (QSAR) وهي تعني العلاقة الكمية بين البنية والتأثير وكان أحد أكثر استخداماته نجاحاً في تطوير مضادات القرحة السيميبتيدين والرانيتيدين في السبعينيات. و يعد كل من SARs و QSAR جزءاً مهماً من أسس الكيمياء الطبية.

مخطط تفصيلي لعملية تطوير الأدوية

يوضح الشكل المراحل التي يمر بها مشروع اكتشاف / تطوير الدواء من البداية إلى التسويق من هذا المخطط ، يتضح تعقيد مهمة العثور على عوامل علاجية جديدة:



• يشمل اكتشاف المركب الهدف تحديد الأهداف المعدلة للمرض والتحقق من صحتها.

يتم استخدام استراتيجيتين رئيسيتين لتحديد الهدف والتحقق من صحته:

(١) النهج الجزيئي (the molecular approach) ويكون التركيز مكونات الخلية ذات العلاقة

بالمريض المستهدف واستخدام العينات السريرية

(٢) النهج الجهازي (The Systems approach) ويعتمد على اكتشاف الهدف من خلال دراسة الأمراض في الكائنات الحية.

• قبل أو بعد تحديد المرض المستهدف، يتم إنشاء فريق بحث متعدد التخصصات ، واختيار نهج للعمل، واتخاذ قرار بشأن الميزانية الكافية. بدء العمل يكون بالتخليق بناءً على المواد الكيميائية المتاحة ، سواء من المواد الكيميائية الأولية في المخبر ، أو مجموعة من مصادر المنتجات الطبيعية. يبدأ علم الفارماكولوجي من طرق الفحص المناسبة واختيار المستقبلات أو معايرة الأنزيمات.

• تأكيد الفائدة المحتملة للفئات الأولية من المركبات في حيوانات التجربة ، مع التركيز على الفاعلية والانتقائية والسمية الظاهرة.

• تصنيع نظائر لأكثر المركبات نشاطاً، بناءً على فحص دقيق للأدبيات وبراءات الاختراع. دراسات خصائص ADME و طلب حماية براءات الاختراع.

هذه المراحل الأولى من المشروع والتي تستمر عادة من ٤ إلى ٥ سنوات ، تليها مراحل سريرية وتنظيمية وتسويقية تتطلب الكثير من الوقت والموارد والتي تستمر عادة من ٦ إلى ١٠ سنوات:

• التصنيع واسع النطاق بالتوازي مع الدراسات السريرية

• المرحلة الأولى من الدراسات السريرية والتي تشمل دراسات السلامة والجرعة ومستوى الجرعة في الدم على متطوعين أصحاء

• المرحلة الثانية من الدراسات السريرية التي تركز على الفعالية والآثار الجانبية على مجموعات محددة من المرضى

• المرحلة الثالثة من الدراسات السريرية التي تتضمن دراسات مدى الفعالية والآثار الجانبية النادرة وطويلة الأمد على مجموعات كبيرة من المرضى

• المراجعة المنتظمة للنتائج

• التسويق والدراسات السريرية في المرحلة الرابعة تركز على السلامة على المدى الطويل

• التوزيع والإعلان وتثقيف العاملين في مجال التسويق عن الصنف المضاف.

بعد مراحل هذا المشروع من البداية إلى التطبيق العلاجي الناجح يحصل المركب على الموافقة ، تنتهي حماية براءة الاختراع ، عادةً بعد ١٧-٢٥ عامًا ، وتصبح المنافسة العامة حقيقة واقعة.

يوضح هذا المخطط عملية اكتشاف الأدوية وتطويرها وكما نلاحظ فإن إدخال عامل علاجي جديد يستغرق سنوات عديدة ، ويجب أن يوضع في الاعتبار أن معظم الخطوات يتم إنهاؤها قبل التسويق. كلما فشل المشروع في وقت لاحق كلما كان الأمر أكثر تكلفة ، ويتم بذل العديد من الجهود من أجل اكتشاف أكبر عدد ممكن من المشاكل المحتملة قبل المراحل السريرية لذلك يعتبر عامل التنبؤ من العوامل الهامة في التطوير الدوائي.

مصادر العقاقير والمركبات رأس السلسلة:

إن اكتشاف دواء جديد هو جزء من الحظ وجزء من العمل المنظم

تبدأ العديد من الاكتشافات باختبار من قبل علماء الصيدلة للمصادر المحتملة. قد تكون عمليات الفحص هذه عشوائية وقد تكون ممنهجة. في عمليات الفحص العشوائي يتم اختبار جميع المواد والمركبات المتاحة بغض النظر عن بنيتها. أدى الفحص العشوائي لعينات التربة، على سبيل المثال، إلى اكتشاف المضادات الحيوية الستربتومايسين والتتراسيكلين بالإضافة إلى العديد من مركبات رأس السلسلة الأخرى. لا يزال يتم استخدام الفحص العشوائي حتى يومنا هذا ولكن إجراءات الفحص الممنهج حيث يتم اختبار أنواع هيكلية محددة أصبح الآن أكثر شيوعاً. بمجرد أن يحدد برنامج الفحص المواد ذات النشاط الدوائي ذات الأهمية، يتم عزل المركب المسؤول عن هذا النشاط واستخدامه كمركب رئيسي لإنتاج نظائرها ذات الصلة. تخضع هذه المركبات لمزيد من اختبارات الفحص. تصنع نظائرها من أكثر هذه المركبات واعدة

وتخضع بدورها لإجراءات الفرز. قد يتكرر هذا التسلسل من الفحص الانتقائي وتوليف نظائرها عدة مرات قبل العثور على دواء يحتمل أن يكون مفيداً.

• المصادر الطبيعية

لا تزال المصادر الطبيعية مصادر مهمة للأدوية الجديدة على سبيل المثال، الكينين المضاد للملاريا من لحاء الكينا، والديجيتال المنبه للقلب المعزول من نبات الديجيتال الأرجواني

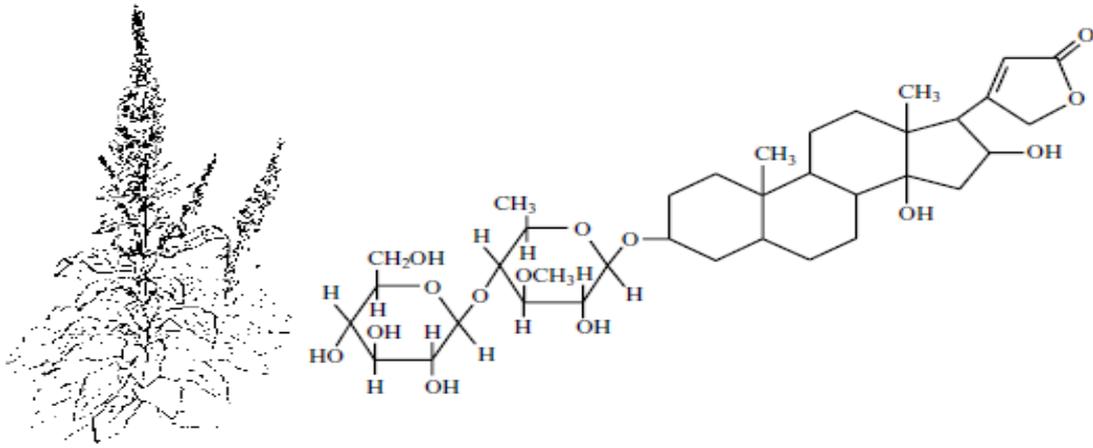


Figure 2.1 The common foxglove and the structure of digitalis

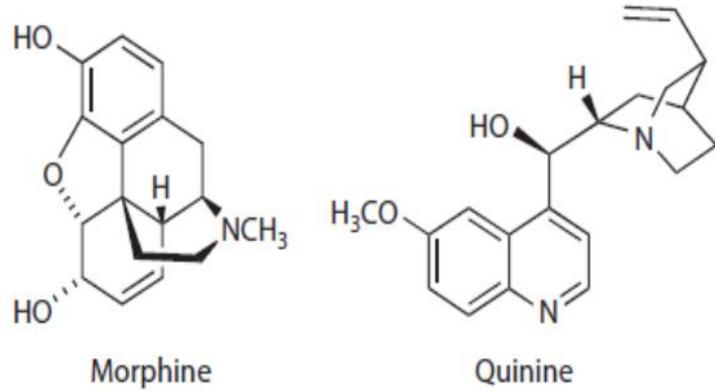
ومضاد الاكتئاب ريزبيرين المعزول من نبات الرواليفا المعروف بجذر الثعبان الهندي

يتم تعريف المنتجات الطبيعية بشكل فضفاض على أنها مستقلبات ثانوية تنتجها الكائنات الحية. تسمى هذه المركبات "الثانوية" لأنها بشكل عام لا تشارك بشكل مباشر في العمليات الأولية لنمو وتطور العائل. من أشهر أمثلتها هي المضادات الحيوية هي منتجات طبيعية تنتجها الكائنات الحية الدقيقة وتؤثر سلباً على الميكروبات الأخرى إما من خلال القتل المباشر أو تثبيط النمو.

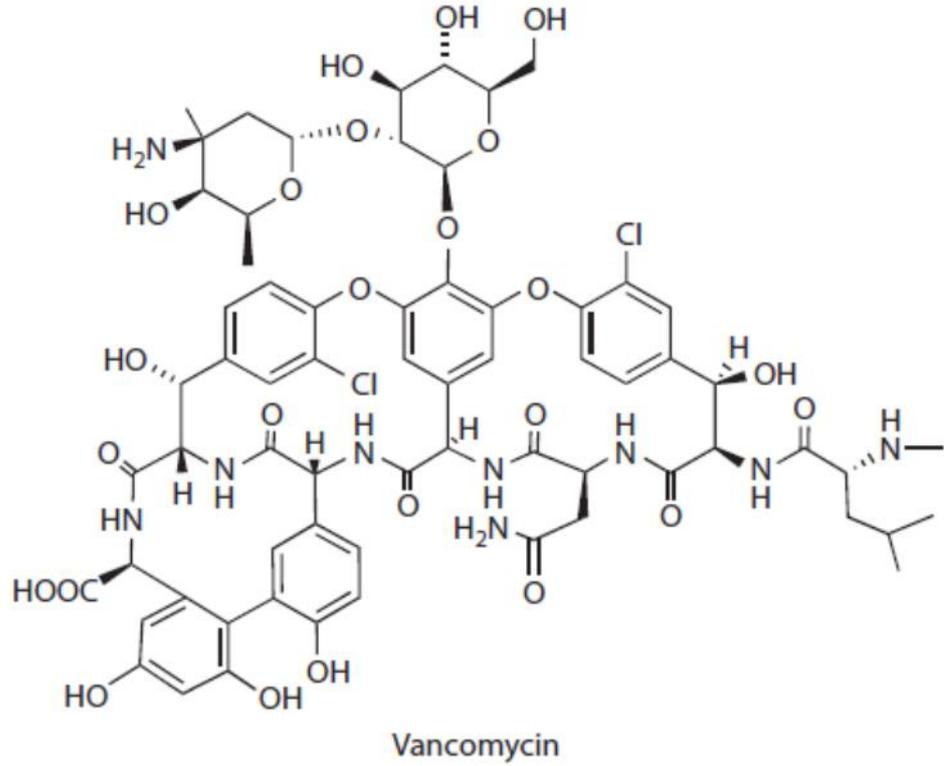
يتم تصنيف المنتجات الطبيعية إلى مجموعات وفقاً لأصلها التخليقي الحيوي، وسننظر في أكثر أنواع التخليق الحيوي انتشاراً كامثلة

ربما تكون أكثر أنواع المنتجات الطبيعية تنوعاً بيولوجياً هي القلويدات ، والتي وُصفت في الأصل على أنها مركبات أساسية توجد في الغالب في النباتات. تعتمد القلويدات في كثير من الأحيان على جوهراً الأحماض الأمينية ؛ يظل الجانب الموحد في هياكل القلويدات هو وجود وظيفة النيتروجين الأساسية. من أمثلة القلويدات المعروفة التي تم استخدامها في الطب هو المورفين المستخرج من خشخاش الأفيون

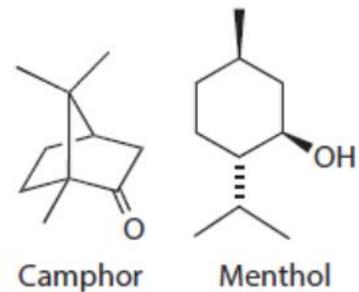
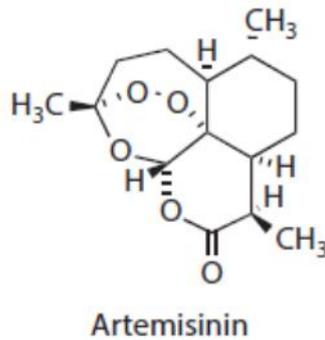
Chincona والكينين من أنواع Papaver somniferum

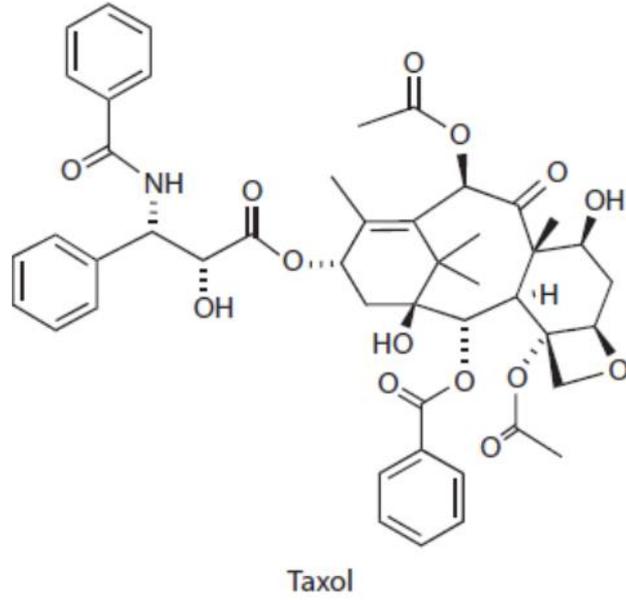


ترتبط الببتيدات ارتباطاً وثيقاً بالقلويدات ، والتي تتكون بشكل كبير من الأحماض الأمينية مع تعديلات هيكلية معقدة. تتميز هذه الببتيدات بأنها أصغر بكثير من البروتينات ، وعموماً أقل من ٢٠٠٠ دالتون في الوزن الجزيئي. المضادات الحيوية القوية البنسلين والفانكوميسين هي الأمثلة المهمة لمنتجات طبيعية من الببتيد والتي لها تأثير كبير في الطب الحديث.

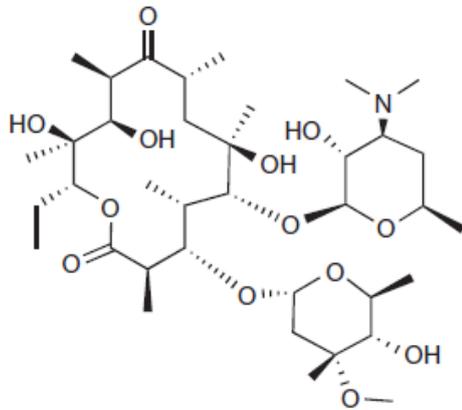


تشتمل التربينويدات على فئة متنوعة للغاية من المستقلبات الثانوية، والتي تتكون أعضاؤها من مجموعات من وحدات من خمس كربون. يشار إلى هذه الأجزاء بشكل عام باسم "وحدات الأيزوبرينويد"، تم وصف هذه المركبات بأنها (C10) monoterpenes مثل المنثول والكافور؛ (C15) sesquiterpenes مثل الأرتيميسينين، (C20) مثل التاكسول؛ وهكذا دواليك إلى (C25) sesterterpenes و (C30) triterpenes

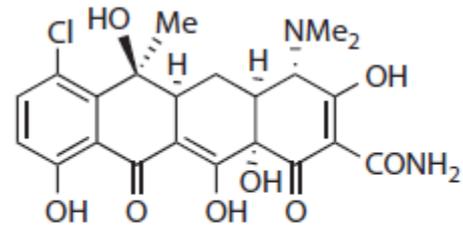




البوليكتيدات هو نتيجة لمسار تخليق حيوي استثنائي يقوم بتجميع المركبات متعددة الوظائف عن طريق التكتيف المتسلسل لوحداث حمض الكربوكسيل الصغيرة ، متبوعة بمجموعة متنوعة من الخطوات الأخرى ، أفضل المضادات الحيوية المعروفة هي بوليكتيدات التتراسيكلين والإريثروميسين.



Erythromycin A
(a macrolide antibiotic)



Chlortetracycline
(a tetracycline antibiotic)

بمجرد أن يحدد الفحص مادة تحتوي على مركب نشط، تصبح المشكلة مشكلة الاستخراج والتنقية وتقييم

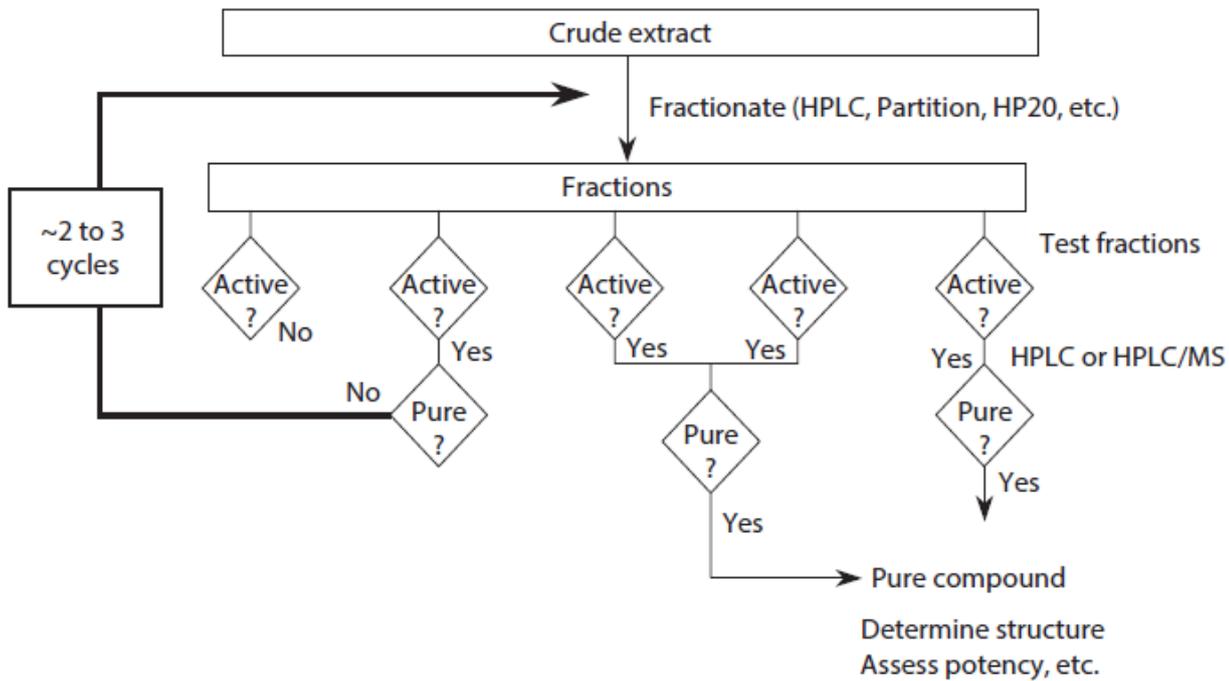
النشاط الدوائي بتقنية (SCREENING).

SCREENING

يشير هذا المصطلح إلى عملية التحقق من مصادر المركبات التي تظهر نوعاً معيناً من النشاط البيولوجي.

يمكن أن تكون مصادر المنتجات الطبيعية المستخدمة في عملية الفرز متنوعة، بدءاً من المنتجات البكتيرية إلى النباتات والحيوانات الأعلى ؛ ومع ذلك ، فإن العمليات المعنية متشابهة.

بمجرد استخراج عينة من كائن حي تبدأ عملية "التجزئة البيولوجية" (bioassay-guided fractionation). تظهر هذه العملية كمخطط حلقي



يتم تقسيم المادة الخام الأصلية مبدئياً إلى أقسام بواسطة عمليات كيميائية معروفة مثل قابلية الذوبان التفاضلية في المذيبات ذات الأقطاب المختلفة، أو عن طريق الفصل بين الأطوار غير القابلة للامتزاج و التي عادةً ما تكون مائية مقابل عضوية. عادةً ما تكون الخطوات اللاحقة ذات دقة أعلى مثل الكروماتوغرافيا باستخدام السيليكا جل.

بمجرد إثبات أن للمركب نشاطاً مهماً واجتياز معيار النقاء ، يمكنه المضي قدماً في حل هيكله الكيميائي وإجراء مزيد من التقييم البيولوجي حتى الوصول إلى مركب رأس السلسلة.

ومع ذلك، فإن عزل الكميات المفيدة من عقار ما عن مصادره البرية أو البحرية يمكن أن يسبب مشاكل بيئية. على سبيل المثال، تم عزل العامل الواعد المضاد للسرطان تاكسول في الأصل من لحاء شجرة الطقسوس في المحيط الهادئ. ومع ذلك فإن إنتاج كميات كبيرة من تاكسول من هذا المصدر سيؤدي إلى القضاء على هذه الأشجار بالجملة وهي حالة غير مقبولة بيئياً. من الأهمية بمكان حماية النباتات والشجيرات والأشجار والمصادر البحرية في العالم من المزيد من التناقص

• تخليق الأدوية

النهج الأكثر شيوعاً لتصميم الأدوية عن طريق التخليق هو البدء بعلم أمراض الحالة المريضة وتحديد النقطة التي من المرجح أن يكون فيها التدخل فعالاً. يتيح ذلك للكيميائي الطبي اقتراح المركبات القائدة المحتملة. يتم تصنيع هذه المركبات بحيث يمكن تقييم تأثيرها الدوائي. بمجرد العثور على المركب القائد النشط بشكل مناسب يتم إنتاج نظائره الهيكلية وفحصها على أمل أن ينتج هذا الإجراء في النهاية مركباً مناسباً للاستخدام السريري. من الواضح أن هذا النهج يتطلب عمل مكثف وتعتمد النتيجة الناجحة إلى حد كبير على الحظ. تم إدخال إجراءات مختلفة على هذا النهج لتقليل عنصر الحظ هذا كما سيمر معنا في محاضرة لاحقة.

الترويج والتسويق للأدوية الجديدة ومركبات "me-too drugs"

تكلفة إدخال دواء جديد إلى السوق مرتفعة للغاية وتستمر في التصاعد. يجب أن يكون المرء على يقين تام من أن العقار الجديد سيكون مربحاً قبل طرحه في السوق. وبالتالي فإن قرار مجلس الإدارة بتسويق

عقار ما أو عدمه يعتمد بشكل كبير على المعلومات المقدمة من قسم المحاسبة بدلاً من الاعتبارات الأخلاقية والطبية. تتمثل إحدى طرق خفض التكاليف في قيام الشركات بإنتاج أدوية ذات أنشطة وهياكل جزيئية مماثلة للعقار الطبي الأساسي وتُعرف هذه الأدوية باسم "Me-too drugs". إنها تخدم غرضًا مفيدًا لأنها تمنح الممارس خيارًا من الأدوية ذات أنماط العمل المتشابهة. هذا الاختيار مفيد في عدد من الحالات على سبيل المثال عندما يعاني المريض من رد فعل سلبي لعقار محدد موصوف أو في حال تم فيها سحب عقار

المرحلة الصيدلانية

يُعرف الشكل المادي الذي يُعطى به الدواء بالشكل الجرعي (dosage form). تتكون أشكال الجرعات عادة من المادة الفعالة والمكونات الأخرى المعروفة باسم السواغات. يمكن أن يؤثر التغيير في طبيعة السواغات بشكل كبير على استقرار المكون الفعال وإطلاقه من الشكل الجرعي. وبالمثل فإن التغييرات في إعداد المكون الفعال مثل استخدام مذيب مختلف للتنقية، يمكن أن تؤثر على التوافر البيولوجي وبالتالي فعاليته كدواء. لا فائدة من وجود دواء عجيب إذا كان لا يمكن تعبئته في شكل يجعله متاحًا بيولوجيًا ومقبولًا للمريض!

عادة ما يتم إعطاء الأدوية موضعياً أو جهازياً. يعتمد المسار المختار لإعطاء الدواء على الثبات الكيميائي للدواء، سواء عند نقله عبر غشاء (امتصاص) أو أثناء انتقاله إلى موقع التأثير (التوزيع). كما سيتأثر بالعمر والقدرات الجسدية والعقلية للمرضى الذين يستخدمون هذا الدواء. على سبيل المثال غالباً ما تؤدي التغييرات الأيضية المرتبطة بالعمر إلى أن المرضى المسنين يحتاجون إلى جرعات أقل من الدواء لتحقيق النتيجة السريرية المرغوبة. مرضى الفصام والمرضى الذين يعانون من حالات تتطلب علاجاً مستمراً معرضون بشكل خاص لخطر الجرعات الزائدة أو الجرعات المنخفضة. في هذه الحالات قد يكون الحقن العضلي البطيء المفعول، والذي يجب إعطاؤه مرة واحدة فقط كل أسبوعين إلى أربعة أسابيع، بدلاً من الجرعة اليومية، هو الاستخدام الأكثر فعالية للدواء.

وبالتالي في مرحلة مبكرة من تطوير الدواء يجب أن يأخذ الطبيب الكيميائي بعين الاعتبار طبيعة مجموعات المرضى المستهدفة.

صفات مركب رأس السلسلة (Lead Compound)

عندما يتم تحسين التركيب الكيميائي لعقار مرشح معين للتفاعل مع الهدف البيولوجي ، يجب على المركب أيضاً أن يفي بمجموعة متعددة الأوجه من المعايير قبل أن يتم إعطاؤه بأمان للمرضى. تعد دراسات الامتصاص Absorption والتوزيع distribution والاستقلاب metabolism والإطراح excretion والتي يتم اختصارها عادة بالمصطلح (ADME) إضافة إلى سمية المركب في الحيوانات والبشر (ADME-Tox) مهام بحثية تستغرق وقتاً طويلاً. إنها عملية تكرارية تنتهي في الواقع إلى حل وسط فيما يتعلق بالعديد من الخصائص المرغوبة.

بالإضافة إلى ADME-Tox هناك العديد من الخصائص الأخرى التي يجب توفرها في المركب:

التحرر من الطفرات - التحرر من الخصائص الماسخة - الاستقرار الكيميائي - استقرار على الرف
إمكانية تخليقه اصطناعياً أو بيولوجياً - التكلفة المقبولة - القدرة على تحصيل براءات الاختراع - الفعالية
السريرية - الذوبان - طعم مقبول (بحالة الإيتاء الفموي)

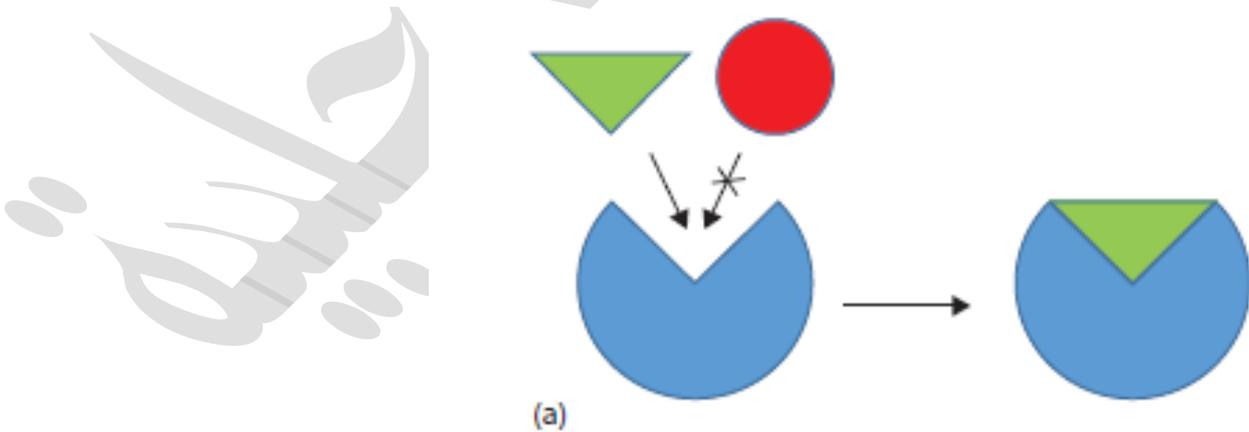
يتم استخدام عدد من الاستراتيجيات من قبل الكيميائيين الطبيين من أجل تحسين مركبات رأس السلسلة منها:

- تغيير الحجم والشكل والقطبية
- تمديد / تقلص الهيكل - تغيير حجم السلسلة أو حجم الحلقة
- إغلاق الحلقة / تغيير الحلقة / اندماج الحلقة
- تبسيط الهيكل

التعرف الجزيئي Molecular recognition

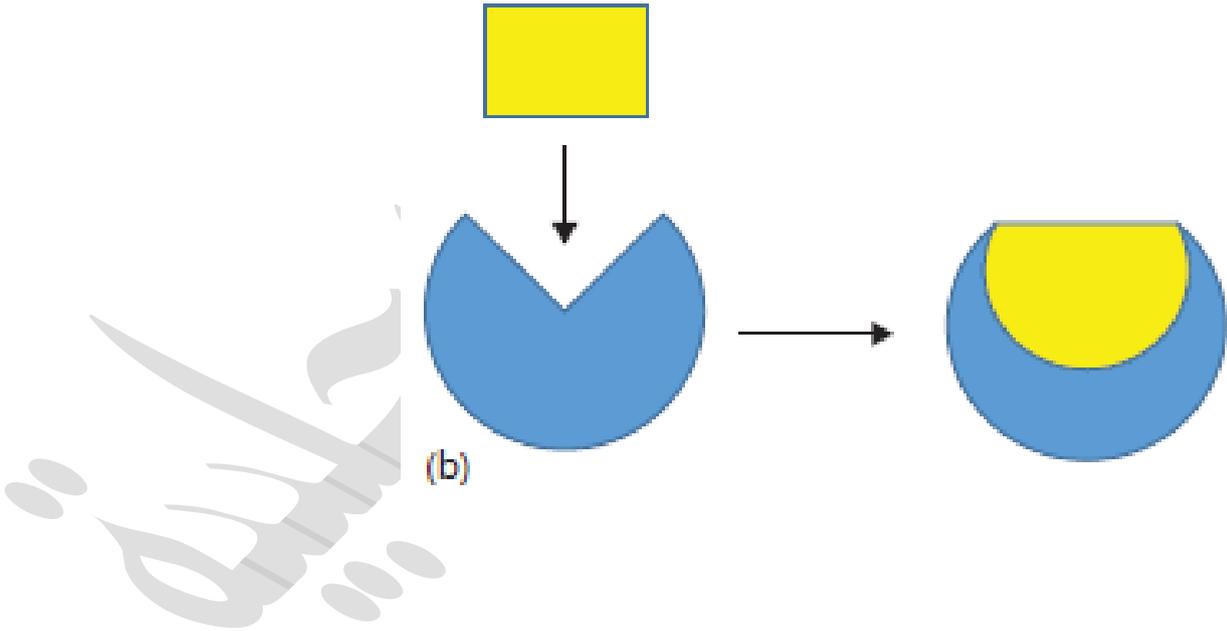
يعتمد التعرف الجزيئي على وجود تفاعلات بين جزيئين (أو أكثر) يمكن أن يكونا جزيء ناقل عصبي ومستقبل البروتين أو إنزيم وركائزه. إذا حصل بين جزيئين تعرف جزيئي فإن إجمالي الطاقة الحرة للجزيئين سيكون أقل من طاقة كل جزيء على حدى في حال تباعدهما.

غالبًا ما يكون التعرف الجزيئي انتقائيًا للغاية وكانت المحاولة الأولى لفهم هذه الانتقائية في عام ١٨٩٤ بواسطة إميل فيشر. صاغ فيشر "مبدأ القفل والمفتاح" لشرح سبب تقبل بعض الإنزيمات لبعض الركائز فقط. المبدأ في هذه الفرضية هو أن الركيزة يجب أن تتلاءم مثل المفتاح في القفل لإطلاق إنزيمي. تم تطبيق مبدأ القفل والمفتاح أيضًا في السياق الأوسع للكيمياء الطبية، ومن المنطقي تمامًا أن يرتبط الدواء بمستقبلاته من أجل ممارسة فعل ما - "إذا لم يكن متطابق تمامًا فإنه لا يعمل".



ومع ذلك ، كان أحد الاعتراضات على مبدأ القفل والمفتاح كنموذج عام هو عدم قدرته على تفسير سبب قدرة بعض المثبطات على منع نشاط الإنزيم دون أن يمنع ارتباطه بالركيزة ولماذا كانت بعض الإنزيمات محددة للغاية تجاه الركيزة بينما لم يكن البعض الآخر كذلك. ولاستيعاب هذه السيناريوهات قدم دانيال

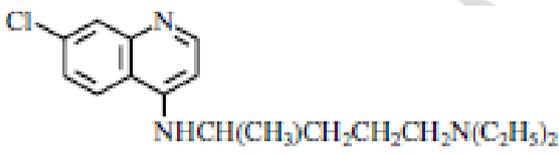
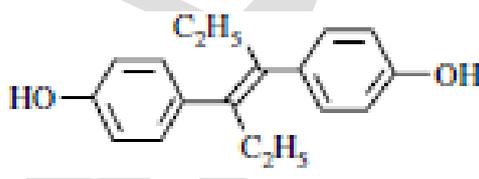
كوشلاندر في عام ١٩٥٨ "نظرية الملاءمة المستحثّة" (Induced fit theory) في نموذج الملاءمة المستحث الذي يُشار إليه غالبًا باسم نموذج "اليد في القفاز" ، يُسمح للركيزة والإنزيم بالتكيف بشكل متبادل مع بعضهما البعض عند الربط تمامًا مثلما يغير القفاز شكله عندما تنزلق اليد إليه. يتوافق النموذج تمامًا مع فكرة أن الجزيئات الصغيرة مرنة ويمكن أن تغيّر الشكل بالتناوب حول الروابط الفردية. وبالمثل فإن البروتينات مثل الإنزيمات والمستقبلات مرنة ويمكن أن تتكيف مع روابط الجزيئات الصغيرة عن طريق تغيير مطابقة سلسلة الأحماض الأمينية الجانبية أو عن طريق حركة الهيكل البروتيني. و حاليًا تم تحديد الهياكل ثلاثية الأبعاد لعدد كبير من البروتينات بواسطة علم البلورات بالأشعة السينية X-ray crystallographic. تدعم هذه الهياكل فرضية الملاءمة المستحثّة والتي يتم قبولها بشكل عام اليوم.

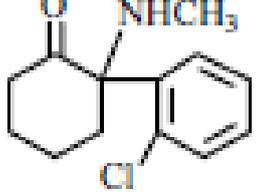
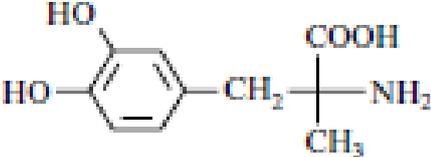
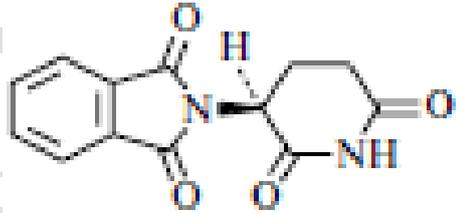


الكيمياء المجسمة وتصميم الأدوية

تفرض بعض الميزات الهيكلية درجة كبيرة من الصلابة على الهيكل ، بينما تجعل أخرى الهيكل أكثر مرونة. تؤدي الهياكل المرنة إلى ظهور الأيزومرات الفراغية *tereoisomers*. المستقبلات والإنزيمات والأهداف الدوائية الأخرى تكون بطبيعتها تراكييب بروتينية شديدة التماكب. و عادة يكمن التأثير الدوائي المرغوب فيه في تماكب واحد فقط ، في حين أن (الأيزومرات) الفراغية الأخرى تكون غير نشطة

دوائياً أو تمتلك تأثيرات دوائية مختلفة أو تظهر آثار جانبية غير مرغوب فيها. يظهر الجدول التالي النشاط الحيوي المتفاوت للإيزوميرات الفراغية المختلفة

المماكب الفراغية	المماكب الفراغية الثاني	مثال
المماكب الأول		
نشط	نشط بنفس النوع و نفس الفاعلية	تتمتع أيزومرات R و S في الكلوروكين المضاد للملاريا بفاعلية متساوية. 
نشط	نشط بنفس النوع لكن أضعف	الأيزومر E من ثنائي إيثيل استيلبيستيرون ، وهو الاستروجين فعال بنسبة ٧٪ فقط من فعالية الأيزومر Z 
نشط	نشط لكن بشكل مختلف	S-Ketamine هو مخدر يحتوي R-Ketamine على تأثير مخدر بسيط ولكنه ذهاني

		
<p>S-a-Methyldopa هو دواء لارتفاع ضغط الدم ولكن أيزومر R غير نشط</p> 	غير نشط	نشط
<p>ثاليدومايد: الأيزومر S هو مهدئ وله آثار جانبية مشوهة للأجنة. الأيزومر R هو أيضا مهدئ ولكن ليس له تأثير مشوه للأجنة</p> 	نشط لكن بتأثيرات جانبية مختلفة	نشط

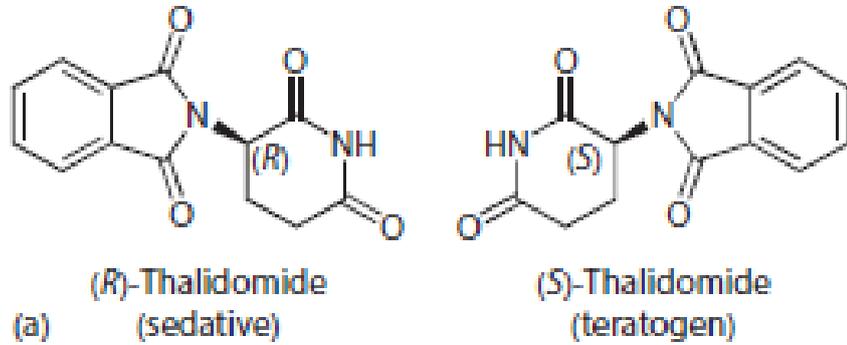
وبالتالي يجب أن تعزل الأدوية المتماكلة بشكل تفضيلي إلى أيزومرات نقية كيميائياً قبل الفحص الدوائي.

إن أهم مثال على التأثيرات غير المرغوب فيها لعقار راسيمي هو الحالة المأساوية للثاليدومايد.

تم تطوير الثاليدومايد Racemic في الخمسينيات من القرن الماضي واستخدمه لعلاج غثيان الصباح

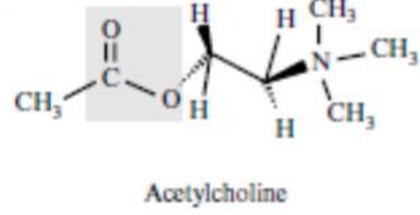
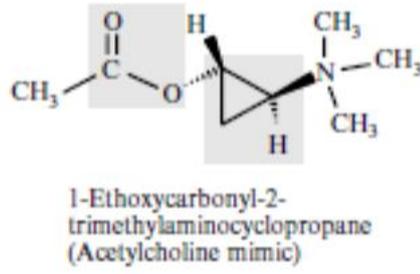
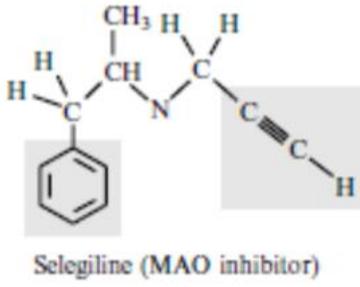
عند النساء الحوامل. لسوء الحظ ، كان الدواء ماسخاً وأدى إلى تشوهات جنينية خطيرة. في وقت لاحق

تم اكتشاف أن المتماثل (S) يمتلك تأثير ماسخ وأن المتماثل (R) يمتلك النشاط المطلوب. ومع ذلك ، كشفت الدراسات أيضاً أن متماثلات الثاليدومايد تتشكل في ظروف فسيولوجية داخل الجسم الحي. وبالتالي فإن استخدام صيغة (R) النقية لم يكن حلاً أيضاً. تسبب هذا في تغييرات كبيرة في المتطلبات التشريعية لإدخال الأدوية المتماكلة لاحقاً واختباراً إلزامياً للنشاط الماسخ لكل الأصناف قبل طرحها. ظل الثاليدومايد مطروحاً في الأسواق لسنوات عديدة، ولكن تم تقديمه مرة أخرى لعلاج الجذام وتشخيصات الأخرى، ولكن وفقاً لإرشادات صارمة للغاية.



مجموعات التصليب الهيكلية

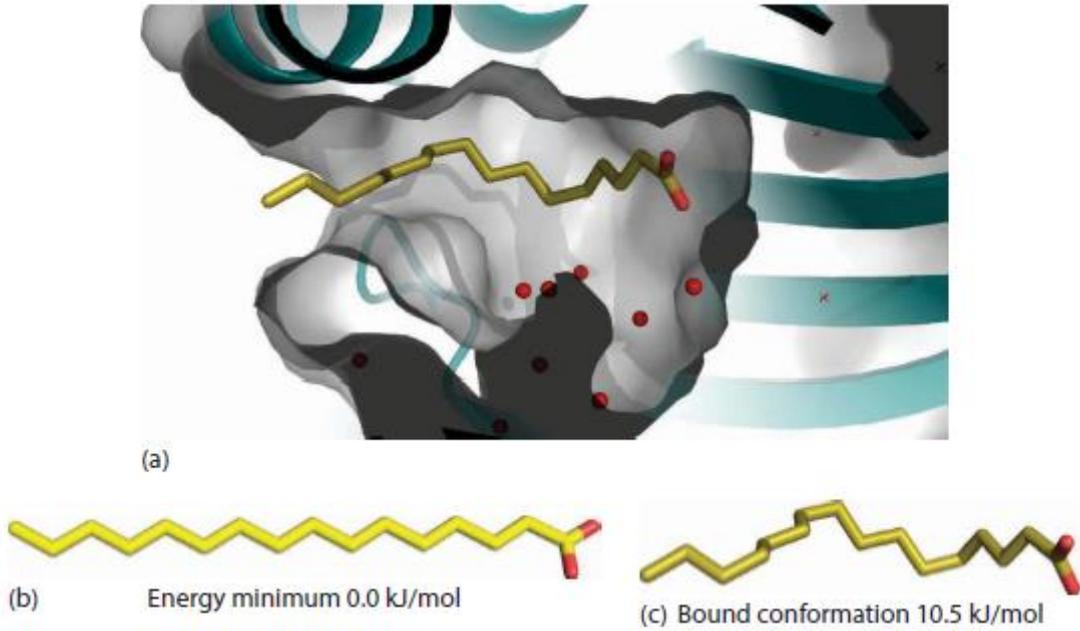
المجموعات الصلبة من الناحية الهيكلية تشمل الزمر غير مشبعة و الحلقات المشبعة . الأولى تشمل الإسترات والأميدات وكذلك الأنظمة المترافقة الأليفاتية والثانية تشمل الحلقات العطرية والمتغايرة . يمكن أن يوفر ارتباط هذه الهياكل الصلبة بالموقع المستهدف معلومات حول شكل هذا الموقع بالإضافة إلى طبيعة التفاعل بين الموقع والركيزة. علاوة على ذلك ، فإن حقيقة أن الهيكل جامد يعني أنه يمكن استبداله بهياكل صلبة بديلة من نفس الحجم والشكل لتكوين نظائرها. لاحظ الشكل التالي: تمثل المناطق المظلمة الأقسام الصلبة للجزيء.



التقييد Conformation

لا يكون شكل الركييزة في المحلول المائي بالضرورة هو نفس شكلها في الموقع الفعال وينعكس هذا الاختلاف في الطاقة بشكل مباشر في ألفة الربط. أظهرت دراسة الركائز في هياكل الأشعة السينية لمعقد ركييزة-موقع فعال يجند بالمقارنة مع طاقة الركييزة في الطور المائي (كما تم حسابه بالطرق الحسابية الحديثة) أن الركييزة بشكل عام لا ترتبط بالموقع الفعال في شكلها الأمثل (وهو أقل تشكيل للطاقة) كما في المحلول المائي. و كمثل على ذلك يفضل حمض البالمتيك التشكل المعروف (المتعرج) لسلسلة الهيدروكربون في محلول مائي ، لكنه يرتبط ببروتين الخلايا الشحمية بشكل مطوي إلى حد كبير. تم حساب الطاقة اللازمة لحمض البالمتيك لتشكيل الرابطة فكانت ١٠,٥ كيلو جول / مول. تعد الطاقة التوافقية الإضافية المفروضة لحدوث الترابط بين الركييزة و الموقع الفعال ضارة بثبات المعقد وبالتالي من الأهمية بمكان تجنب إدخال توافقية كبيرة

تشير الدراسات الطاقية الحديثة باستخدام الأشعة السينية أن الطاقة التوافقية الإضافية المفروضة على المركب يجب أن تكون أقل من ١٣ كيلو جول / مول. يمكن استخدام هذا كقاعدة عامة في تصميم الترابط. وفي هذا السياق من المهم ملاحظة أنه في حسابات الطاقة المطابقة تتم باستخدام خصائص الركييزة "في المرحلة المائية" كحالة مرجعية.

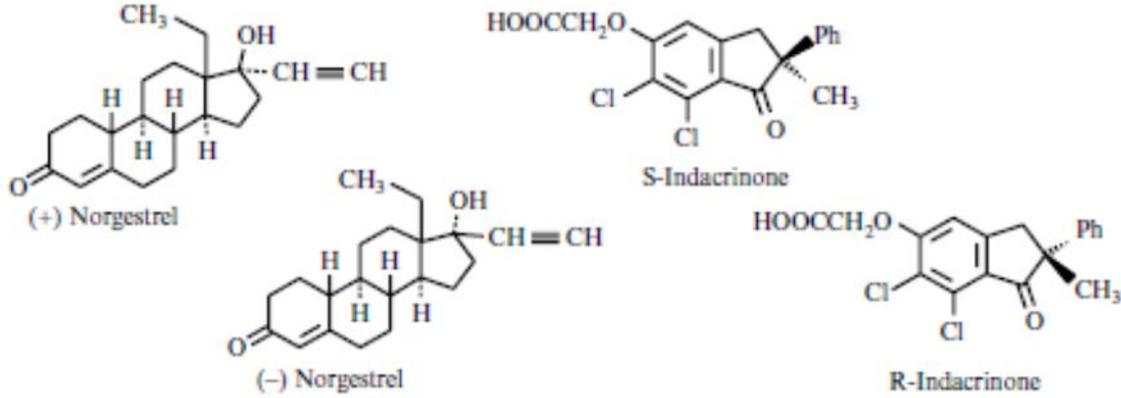


للتخلص من هذا الجهد الطاقى نقوم بعملية التقييد و تتمثل الطريقة الرئيسية لإحداث التقييد باستخدام البدائل الضخمة أو الهياكل غير المشبعة أو الأنظمة الحلقية. عادة ما تكون أنظمة الحلقة هي الاختيار الأكثر شيوعًا. في جميع الحالات، يجب اختيار الهياكل المستخدمة بعناية ، لأنه سيكون هناك دائمًا احتمال أن يمنع العائق الصارم ربط المركب بالهدف. ومع ذلك، إذا توفرت معلومات كافية ، فإن النمذجة الجزيئية يمكن أن تساعد بشكل كبير في اختيار الهياكل.

التكوين Configuration

نظرًا لأن هذه الأيزومرات الفراغية لها أشكال مختلفة ، فإن الأيزومرات الفراغية النشطة بيولوجيًا ستظهر غالبًا اختلافات في قوتها و / أو أنشطتها . تكون هذه الاختلافات الدوائية مرجحة بشكل خاص عندما يقع مركز التناظر في موضع حرج في بنية الجزيء. نتيجة هذه الاختلافات هي أنه من الضروري الآن صنع واختبار كل الأيزومرات الفراغية الفردية للدواء بشكل منفصل ودراسة تأثيرها على النشاط الدوائي وهي ما تسمى بالتكوين. على سبيل المثال ، (-) نورجيستريل يتم امتصاصه بضعف معدل نورجيستريل (+) من

خلال الأغشية الشدقية والمهبلية. نصف عمر البلازما لـ S-indacrinone هو ٢-٥ ساعات بينما قيمة R isomer هي ١٠-١٢ ساعة.



الانحلالية وتطوير الأدوية

تلعب انحلالية المركبات الدوائية في الوسط المائي والأنسجة الدهنية في الجسم دوراً رئيسياً في امتصاصها ونقلها إلى مواقع عملها. للمرور من خلال الغشاء، يجب أن يظهر الدواء عادة درجة متوازنة من الذوبان في الماء وفي الدهون. غالباً ما تؤدي الدرجة المناسبة من الذوبان في الماء إلى تحسين توزيع الدواء داخل جهاز الدورة الدموية بالإضافة إلى تحسين عمله. يعمل الماء كمذيب خامل. كما أنه يجعل اختبار سمية الأدوية وتقييم التوافر البيولوجي وكذلك التطبيق السريري أسهل. يجب أن تذوب الأدوية التي يتم تناولها عن طريق الفم كمادة صلبة أو معلقة في سائل المعدة المائي (الذوبان) قبل أن يتم امتصاصها ونقلها عبر الدوران الجهازي إلى موقع عملها. معدل انحلال الدواء هو عامل رئيسي في التحكم في امتصاص هذا الدواء. وذلك لأن تركيز الدواء في السائل في تجويف الأمعاء هو أحد العوامل الرئيسية التي تحكم انتقال الدواء عبر أغشية الجهاز الهضمي (الجهاز الهضمي). بمجرد دخول الدواء إلى الدورة الدموية، إما عن طريق الامتصاص أو عن طريق الإعطاء الحقني، ستؤثر قابليته انحلاله في الماء على سهولة نقله إلى أجزاء الجسم المستهدفة. تتراكم الأدوية التي لا تذوب في الماء في طريقها إلى موقع تأثيرها، مما قد

يؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية وتلف الأعضاء. على سبيل المثال ، تميل العديد من السلفوناميدات ، مثل سلفاميثوكسازول ، إلى التبلور في الكلى ، مما قد يؤدي إلى تلف خطير في الكبد والكلى. من الممكن استخدام قابلية الانحلال الضعيفة في الماء في عمل الدواء. على سبيل المثال بيرانتيل إيمونات الذي يستخدم لعلاج الإصابة بالديدان الدبوسية والديدان الخطافية في الجهاز الهضمي غير قابل للذوبان في الماء. ضعيف الذوبان في الماء مما يعني أن الدواء يمتص بشكل سيئ من الأمعاء وبالتالي يتم الاحتفاظ بالجزء الأكبر من الجرعة في الجهاز الهضمي، موقع تأثير الدواء. يمكن أيضًا استخدام قابلية الانحلال المنخفضة في الماء لإنتاج الجرعات القابلة للمضغ وإخفاء الأدوية ذات المذاق المر ، لأن الطعم يعتمد بشكل أساسي على الجزء المحل بالماء. تعني أهمية قابلية الذوبان في الماء في عمل الدواء أن أحد أهداف تطوير الكيمياء الطبي لدواء جديد هو تطوير نظائر لها الدرجة المطلوبة من الذوبان في الماء.

بشكل عام كلما زادت نسبة المجموعات القطبية إلى العدد الإجمالي لذرات الكربون في الهيكل ، زاد ذوبان المركب في الماء. تميل المركبات العطرية إلى أن تكون أقل قابلية للانحلال في الماء من المركبات غير العطرية. باستخدام هذه القواعد العامة من الممكن تقييم قابلية الانحلال في الماء للمركبات ذات الهياكل الكربونية والهيدروجينية المماثلة.

ومع ذلك كلما كان الهيكل أكثر تعقيدًا ، قلت دقة هذه التقييمات. يمكن تحسين قابلية الانحلال في الماء لمركب رأس السلسلة من خلال: تكوين الملح وذلك بدمج مجموعات محبة للماء في بنيته ، خاصة تلك التي يمكن أن تحتوي على الهيدروجين ، أو استخدام أشكال جرعية خاصة.

العوامل الهيكلية التي تتحكم في قابلية ذوبان المركب للدهون هي عكس العوامل المسؤولة عن قابلية ذوبان المركب في الماء. وبالتالي يمكن تحسين قابلية الذوبان في الدهون عن طريق استبدال المجموعات القطبية بهياكل غير قطبية أو مجموعات ذات طبيعة أقل قطبية.

تكوين الملح

عادةً ما يحسن تكوين ملح من قابلية الذوبان في الماء سواء للأدوية الحمضية أو الأساسية لأن أملاح هذه الأدوية تنفصل في الماء لإنتاج أيونات:



عادةً ما يتم تحويل الأدوية الحمضية إلى أملاحها المعدنية أو الأمينية ، بينما تستخدم أملاح الأحماض العضوية عادةً للأدوية القلوية.

إذا كان الدواء شديد الذوبان في الماء ، فلن يذوب في الدهون وبالتالي لن ينتقل بسهولة عبر الأغشية الدهنية . ينتج عن هذا عادةً إما تقليل نشاطه أو زيادة الوقت اللازم لبدء عمله. وتجدر الإشارة أيضًا إلى أن وجود تركيز عالٍ من أيونات الكلوريد في المعدة سيقفل من قابلية ذوبان أملاح الكلوريد القابلة للذوبان بسبب تأثير الأيونات.

الشرجبات و مصادرها	الشرسبات و مصادرها
Sodium – sodium ion (Na ⁺)	Ethanoic acid – ethanoate (CH ₃ COO ⁻)
Calcium – calcium ion (Ca ²⁺)	Citric acid – citrate
Zinc – zinc ion (Zn ⁺²)	Lactic acid – lactate
Diethanolamine – R ₂ NH ₂ ⁺	Tartaric acid – tartrate
N-Methylglucamine – RNH ₂ ⁺ CH ₃	Hydrochloric acid – chloride (Cl ⁻)

Sulphuric acid – sulphate (SO_4^{2-})	2-Aminoethanol ($\text{HN}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)
Sulphuric acid – hydrogen sulphate (HSO_4^-)	

دمج المجموعات المحبة للماء في الهيكل المدروس

يمكن تقسيم مناقشة دمج المجموعات المحبة للماء في هيكل مركب رأس السلسلة بشكل ملائم إلى أربعة

مجالات عامة:

١. نوع المجموعة المراد إدخالها؛

٢. نوع الإدخال عكوس أو غير عكوس

٣. موقع الإدخال الكيميائي

٤. طريق الإدخال الكيميائي.

١. نوع المجموعة المراد إدخالها

ينتج عن دمج المجموعات القطبية ، مثل مجموعات الكحول والأمين والأميد وحمض الكربوكسيل وحمض

السلفونيك والفوسفور أو كسي أسيد ، زيادة الذوبان في الماء.

لن يؤدي إدخال المجموعات القطبية الضعيفة ، مثل إسترات حمض الكربوكسيل وهاليدات الأريل وهاليدات الألكيل ، إلى تحسين قابلية الذوبان في الماء بشكل كبير ويمكن أن يؤدي إلى تحسين قابلية الذوبان في الدهون.

إدخال مجموعة حمضية لا يغير طبيعة النشاط و لكن يغير الانحلالية

إدخال حلقة عطرية عادة ما يؤدي إلى نشاط مضاد للالتهابات

إدخال الأحماض الكربوكسيلية مع مجموعة ألفا الوظيفية قد تعمل كعوامل مخلبية

تغير المجموعات القلوية في طريقة عمل المركب المدروس، لأن القواعد غالبًا ما تتداخل مع الناقلات العصبية والعمليات البيولوجية التي تنطوي على الأمينات.

المجموعات غير المؤينة ليس لها عيوب المجموعات الحمضية والأساسية.

٢. نوع الإخال عكوس أم غير عكوس

المجموعات التي ترتبط مباشرة بالهيكل الكربوني لمركب رأس السلسلة بواسطة روابط C-C و C-O و C-N تكون مرتبطة بشكل غير عكوس.

يتم استقلاب المجموعات المرتبطة بمركب رأس السلسلة بواسطة روابط الإستر والأميد والفسفات والكبريتات والجليكوزيد لتعود وتشكل المركب الأساسي. تعمل المركبات التي تحتوي على هذا النوع من مجموعات الذوبان كطليعة دواء وبالتالي من المرجح أن يكون نشاطها هو نفسه نشاط مركب رأس السلسلة.

٣. موقع الإدخال الكيميائي

من أجل الحفاظ على نوع النشاط الذي يظهره المركب الرئيسي، يجب ربط المجموعة المحبة للماء بجزء من البنية غير مشترك في تفاعل الدواء مع المستقبلات.

يجب استخدام كواشف تساعد على تقديم المجموعة المحبة للماء بشكل يضمن أنها لا تتفاعل مع أو على مقربة من الجزء المرتبط بالمستقبل.

٤. طرق الإدخال

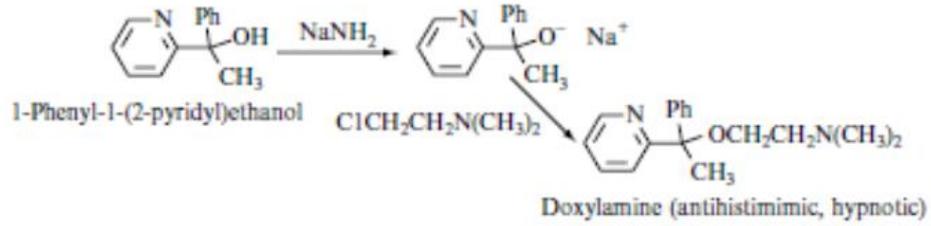
من الأفضل إدخال المجموعات المحبة للماء في بداية تخليق الدواء، على الرغم من أنه يمكن إدخالها في أي مرحلة.

الإدخال في البداية يجنب الباحث المشاكل التي قد تترتب على ذلك مثل تغير طبيعة تفاعل الركازة مع المستقبل. تتطلب العديد من مسارات الإدخال استخدام عوامل حماية يمنع التفاعلات غير المرغوب فيها إما للمجموعة المحبة للماء أو لهيكل مركب رأس السلسلة.

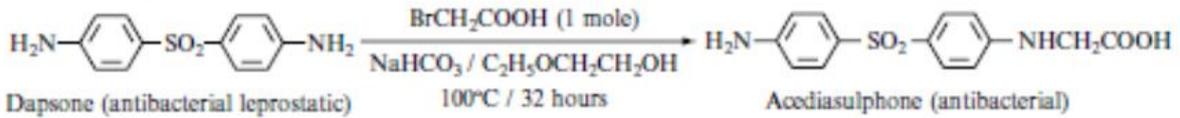
يظهر الشكل التالي أمثلة على الهياكل المحبة للماء والطرق المستخدمة لإدخالها في هياكل رأس السلسلة. تُستخدم ألكلة O وألكلة N وتفاعلات أستلة - O و أستلة - N لإدخال كل من المجموعات الحمضية والأساسية. تستخدم طرق الأستلة كلاً من كلوريد الحمض والأنهيدريد المناسبين.

ACID and BASIC GROUPS

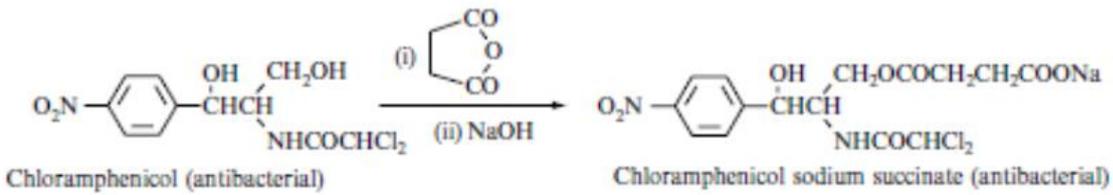
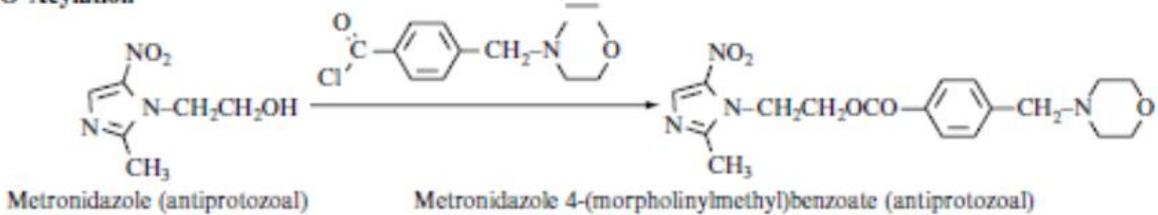
O-Alkylation



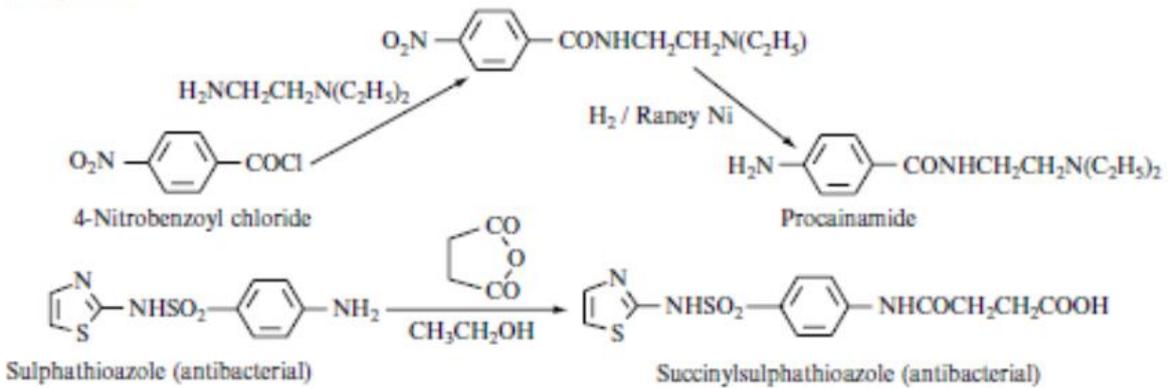
N-Alkylation



O-Acylation



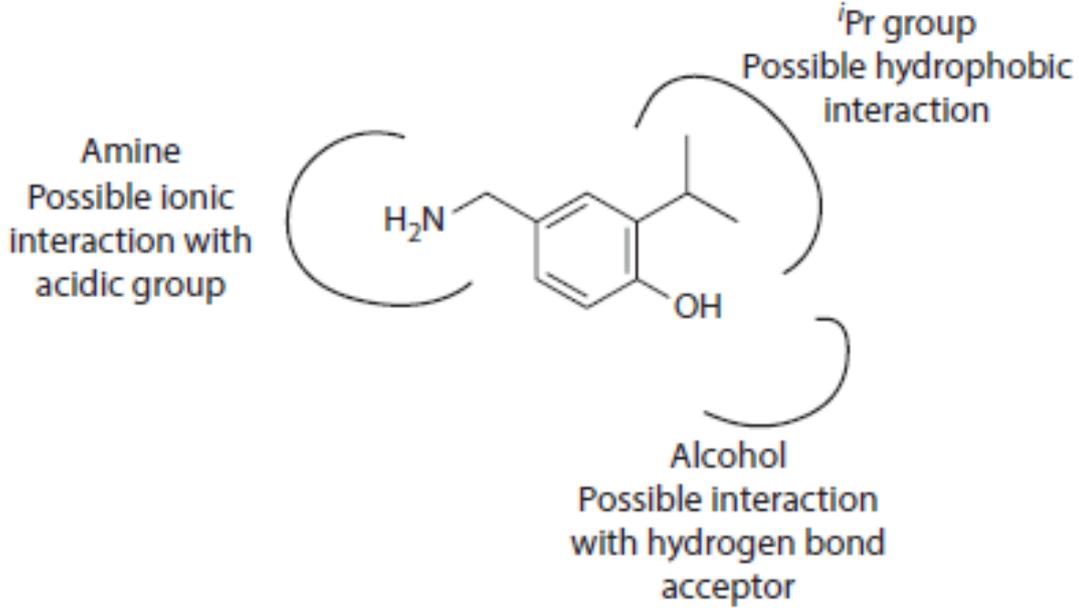
N-Acylation



Pharmacophore حامل العقار

أثناء عملية التطوير الدوائي يتم تحديد نموذج مبسط لموقع ارتباط الركازة مع البروتين المستهدف بشكل تقريبي عن طريق تحديد السمات الهيكلية الضرورية لحصول النشاط البيولوجي المدروس.

يُطلق على أبسط بنية من الهيكل البنوي اللازم لحدوث التأثير البيولوجي المطلوب اسم حامل العقاقير pharmacophore ، ويمكن استقراءه من خلال مقارنة عدد من الهياكل النشطة.



على سبيل المثال، بالنظر إلى المركب النشط الافتراضي في الشكل السابق يمكن افتراض أن المجموعة الأمينية قد تكون بروتونية وتشكل رابطة أيونية مع بقايا مشحونة في موقع الربط، قد تتفاعل مجموعة الأيزوبروبيل مع جيب كاره للماء، إلخ...

يتم تصحيح نموذج الفارماكوفور باستمرار مع الحصول على المزيد من بيانات معدل الامتصاص النوعي ويتم تطوير مركبات أكثر نشاطاً للتحقق من صحة النموذج وتناسبه.

علاقة البنية بالتأثير (SARS) Structure-Activity Relationships

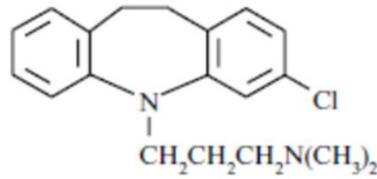
غالبًا ما تكون المركبات ذات الهياكل المماثلة لهياكل المواد النشطة دوائيًا نشطة مثله. قد يكون هذا النشاط مشابهًا لنشاط المركب الأصلي ولكنه يختلف في الفاعلية والآثار الجانبية غير المرغوب فيها أو يختلف تمامًا عن ذلك الذي أظهره المركب الأصلي. يشار إلى هذه الأنشطة ذات الصلة من الناحية الهيكلية عادة بعلاقة البنية بالتأثير. يمكن استخدام علاقة البنية بالتأثير لتحديد أجزاء هيكل المركب الرئيسي المسؤولة

عن كل من نشاطه الدوائي المستهدف، وكذلك تأثيراته الجانبية. يمكن استخدام هذه المعلومات لتطوير دواء جديد له نشاط متزايد ونشاط مختلف عن عقار موجود وآثار جانبية أقل غير مرغوب فيها. عادة ما يتم تحديد العلاقات بين البنية والتأثير من خلال إجراء تغييرات طفيفة على هيكل المركب القائد لإنتاج نظائر فعالة دوائيا له وتقييم تأثير هذه التغييرات الهيكلية على النشاط البيولوجي للمركب الدوائي. يمكن تصنيف هذه التغييرات بسهولة على أنها تغييرات في

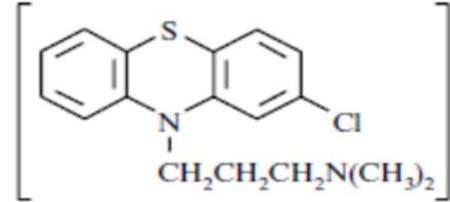
١. حجم وشكل الهيكل الكربوني

• تغيير عدد جذور الميثيل (CH₂) في السلاسل أو الحلقات

يؤدي إلى زيادة عدد جذور الميثيل في السلاسل يمكن أن يؤدي إلى تشكيل ميسيلات التي يمكن أن تقلل النشاط الدوائي للمركب. تغيير عدد جذور الميثيل في الحلقات قد يؤدي إلى تغيير في طبيعة النشاط الدوائي للمركب



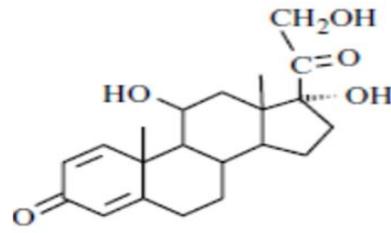
Clomipramine
(Antidepressant)



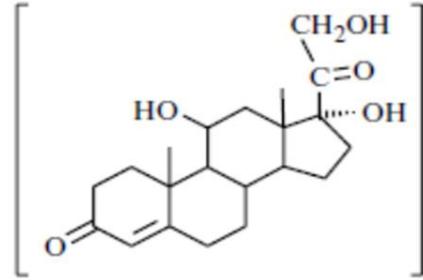
Chlorpromazine
(Antipsychotic)

• تغيير درجة عدم الإشباع

يؤدي إدخال رابطة مزدوجة إلى زيادة صلابة الهيكل وفي بعض الحالات احتمال وجود أيزومرات E و Z. إن تقليل الروابط المزدوجة يجعل الهيكل أكثر مرونة



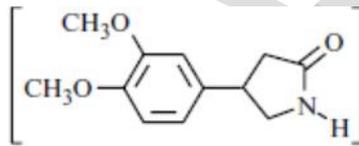
Prednisone (Potency $\times 30$) *Note.* No E isomer is possible in this example.



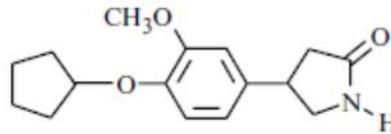
Cortisol (Anti-inflammatory)

• إضافة أو إزالة حلقات

قد يؤدي إدخال حلقة إلى ملء جيب كاره للماء في الهدف ، مما قد يحسن ارتباط الدواء بهدفه.

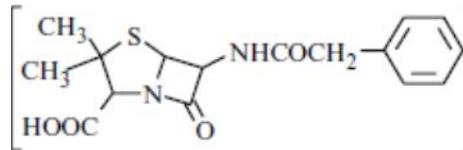


3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-butyrolactam (Antidepressant)

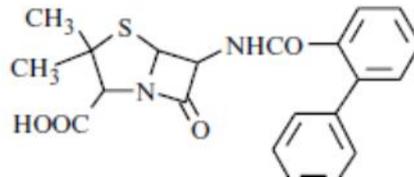


Rolipram (Potency $\times 10$)

إدخال حلقات أكبر يمكن أن يساهم في مقاومة الهجوم الأنزيمي.

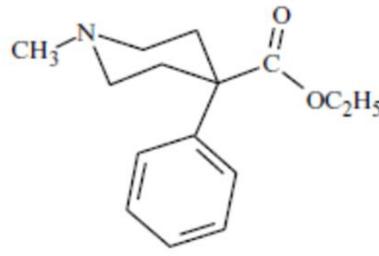


Benzylpenicillin (not β -lactamase resistant)

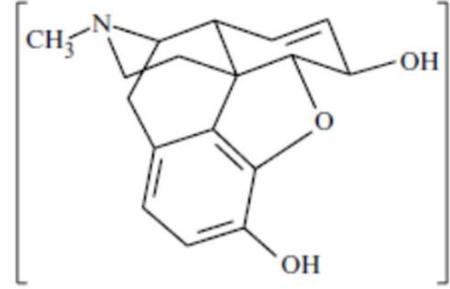


Diphenicillin (β -lactamase resistant)

إزالة الحلقات يؤدي لإنتاج نظائر من المركبات النشطة (ذات المصدر الطبيعي).



Pethidine (Narcotic analgesic)



Morphine (Narcotic analgesic)

٢. إدخال بدائل جديدة

سيؤدي إدخال مجموعة جديدة دائماً إلى نظائر ذات حجم وشكل مختلف عن المركب الرئيسي. و قد يقدم مركز مرن ينتج عنه تكوين إيزومرات ، والتي قد يكون لها أو ليس لها أنشطة دوائية مختلفة. قد يؤدي إدخال مجموعة جديدة إلى زيادة أو انخفاض معدل الاستقلاب و يمكن أن تغير أيضاً في مدة الفعالية وطبيعة أي آثار جانبية.

ملاحظات	التغيير المحتمل في الانحلالية	تأثيرها على الألفة للدسم	المجموعة الوظيفية المضافة
يحسن من امتصاص المركب ولكنه يجعل تحرره من الأغشية الخلوية أكثر صعوبة وبالتالي يؤثر على طبيعة ومعدل استقلابه. إدخال مجموعات الكيلية أكبر سيكون لها تأثيرات مشابهة.	انخفاض الانحلالية في الماء و زيادة الذوبان في الدهون.	زيادة الألفة للدسم	زمرة ميثيل

<p>يستخدم لتحسين سهولة اختراق الأغشية الخلوية. لكن مه ذلك هناك ميل غير محبذ للأدوية المهلجنة للتراكم في الأنسجة الخلوية الدهنية. يتم استبدالها أحياناً بمجموعات CF3 (تريفلوروميثيل) لأن لها نفس الحجم.</p>	<p>انخفاض الانحلالية في الماء. و زيادة الانحلالية في الدسم</p>	<p>زيادة الألفة للدسم</p>	<p>الفلور و الكلور</p>
<p>توفر هذه الزمرة مركزاً جديداً للهيدروجين، و الذي يمكن أن يؤثر على ارتباط الدواء بالموقع المستهدف. إن وجود هذه المجموعة يزيد من معدل استقلاب الدواء و اطراحه.غ</p>	<p>زيادة الانحلالية في الماء. و قلة الانحلالية في الدسم.</p>	<p>انخفاض الألفة للدسم</p>	<p>زمرة الهيدروكسيل</p>
<p>توفر مركز جديد للترابط الهيدروجيني و الذي يمكن أن يؤثر على ارتباط الدواء بالموقع المستهدف. لكن غالباً يتم تجنب إدخال الأمينات العطرية لأنها تكون سامة أو مسرطنة.</p>	<p>زيادة الانحلالية في الماء بسبب تكوين أملاح. و انخفاض الانحلالية في الدسم.</p>	<p>انخفاض الألفة للدسم</p>	<p>الزمر الأمينية</p>

<p>زيادة الانحلالية في الماء تكون عن طريق تشكيل الأملاح (داخل جسم الكائن الحي). مجموعة الكربوكسيل قد تؤدي إلى تشكيل مركب قائد جديد ذو فعالية دوائية مختلفة بينما لا يؤدي إدخال مجموعة سلفونيك إلى تغييرات من هذا النوع.</p>	<p>زيادة الانحلالية في الماء و انخفاض الانحلالية في الدم.</p>	<p>انخفاض الألفة للدم</p>	<p>الزمر الكربوكسيلية و السلفونية</p>
---	---	---------------------------	---------------------------------------

٣. الكيمياء الفراغية لمركب رأس السلسلة.

قد تُظهر المركبات التي تم تشكيلها عن طريق استبدال مجموعة بمجموعة جديدة تغييرات كيميائية أو تغييرات في الاستقلاب. يعتمد اختيار المجموعة على أهداف فريق التطوير. غالبًا ما يتم تصنيعه باستخدام مفهوم الأيزوستيرس *Isosteres* وهي مجموعات تظهر بعض أوجه التشابه في خواصها الكيميائية و / أو الفيزيائية ونتيجة لذلك قد تظهر خصائص حركية دوائية وديناميكية دوائية متشابهة. بمعنى آخر ، من المرجح أن يؤدي استبدال المركب بـ *Isostere* خاص به إلى تكوين نظير له نفس نوع الفعالية الدوائية للمركب رأس السلسلة. ومع ذلك ، لا يزال الحظ يلعب دورًا ، وقد يكون للتناظرية

المتساوية نوع نشاط مختلف تمامًا عن نشاطها الرئيسي لقد تم اكتشاف عدد كبير من الأدوية عن طريق

التبديل بين الـ Isosteres.

تم تعريف الأيزوستيرات الكلاسيكية Classical isosteres في الأصل من قبل إرنماير على أنها

ذرات وأيونات وجزيئات ذات أغلفة متطابقة من الالكترونات. تم استخدام المصطلح تقليديًا لوصف

المجموعات التي لها نفس عدد إلكترونات التكافؤ مثل CH_2 و NH و O و S أما حديثاً أصبح يشمل

وظائف أكبر كالتشابه من حيث الحجم الفراغي و / أو القطبية.

على سبيل المثال ، يمكن اعتبار الأوكسازول تماثلات لمجموعات الأميد بسبب حجمها المماثل وميلها

للعمل كمقبلات للرابطة H. على عكس الأميدات ، لن تعمل الأوكسازول كمانحين لرابطة الهيدروجين

وبالتالي فإن الاستبدال المتساوي للمجموعتين سيكون طريقة واحدة لتحديد أهمية مانح الرابطة H في

هذا الموضوع من الجزيء.

أما الأيزوستر الحيوي Bioisosteres عبارة عن مجموعات ذات هياكل متشابهة تظهر عادة أنشطة

بيولوجية مماثلة للمركب المدروس حيث تحل محله في مواقع الارتباط و بالتالي تحافظ على النشاط

البيولوجي للمركب. ونذكر من الأمثلة:

• الديوتيريوم هو إيزوستر للهيدروجين ولكن يتم استقلابه بشكل أبطأ نتيجة لتأثير النظائر الحركية.

وبالتالي ، فإن استبدال ذرة الهيدروجين بالديوتيريوم في فلودالانين المضاد للبكتيريا يحسن بشكل كبير

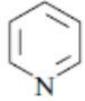
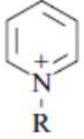
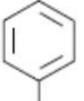
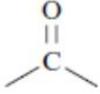
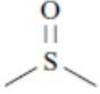
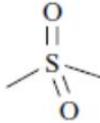
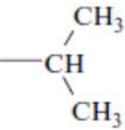
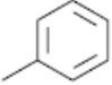
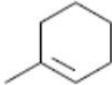
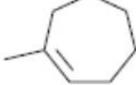
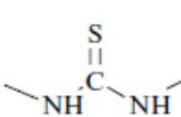
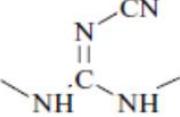
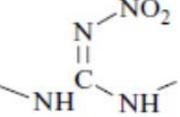
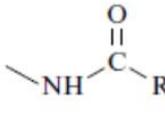
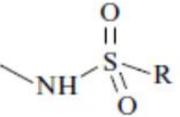
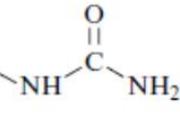
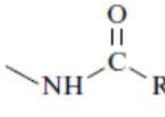
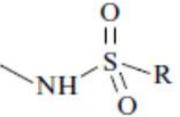
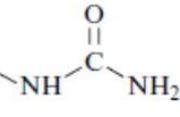
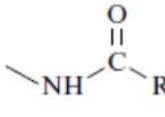
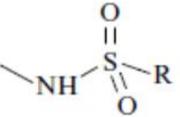
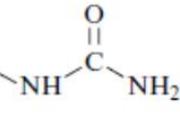
من عمر النصف في الجسم الحي.

• الفلور هو أيضا إيزوستر للهيدروجين ، اعتمادًا على موقعه في الجزيء يمكن أن يؤدي دمج الفلور

إلى زيادة أو تقليل قابلية الدهون للدواء بشكل كبير. تؤدي القوة الأكبر لرابطة $C-F$ أيضًا إلى زيادة

الاستقرار الأيضي.

- يمكن أن يؤدي استبدال حلقات الألكيل بحلقات متغايرة إلى تحسين قابلية الذوبان في الماء بشكل كبير وتقليل قابليته للاستقلاب . وبالمثل فإن سلاسل الإيثيلين جليكول تكون متساوية مع هيدروكربونات طويلة السلسلة ولكنها أكثر قابلية منها للذوبان في الأوساط المائية.

Classical isosteres	Bioisosteres
-CH ₃ , -NH ₂ , -OH, -F, -Cl	   
-Cl, -SH -PH ₂	  
-Br, Isopropyl 	  
-CH ₂ -, -NH-, -O-, -S-	  
-COCH ₂ R, -CONHR, -COOR, -COSR	  
-HC =, -N =	  
In rings: -CH = CH-, -S- -O-, -S-, -CH ₂ -, -NH- -CH =, -N-	  



تصميم أدوية الانفلونزا

أحد الأمثلة الأولى على تصميم الأدوية القائمة على البنية هو اكتشاف عقار زاناميفير (ريلينزا) المضاد للإنفلونزا. إلى جانب الاكتشاف اللاحق لعامل الأوسيلتاميفير المضاد للإنفلونزا الفموي (تاميفلو).

جامعة حماة – كلية الصيدلة كيمياء دوائية – سنة خامسة د. نهاوند حلبية

يوجد اثنان من الغلكوبروتينات ، وهما Hemagglutinin و Neuraminidase موجودين على سطح الفيروس يلعبان دور هام في دورة حياة الفيروس.

ويكون إنزيم النيورامينيداز مسؤول عن إطلاق بقايا حمض السياليك الطرفية على سطح الخلايا المضيفة وغلاف فيروس الإنفلونزا. تسهل هذه العملية إطلاق الفيروس المتكاثرون سطح الخلية المصابة. يؤدي تثبيط النيورامينيداز إلى ترك بقايا حمض السياليك غير مفككة مما يتسبب في تراكم الفيروس وتقليل كمية الفيروس الذي قد يصيب الخلايا الأخرى. وبالتالي ، فإن مثبطات إنزيم النيورامينيداز الانتقائية هي أدوية محتملة ضد الإنفلونزا.

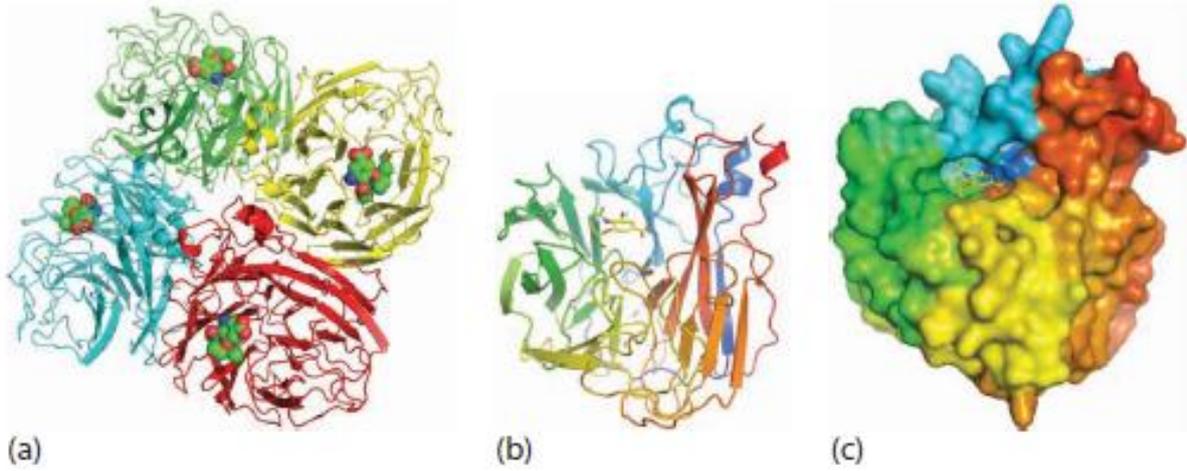
أسفر تحديد بنية ثلاثية الأبعاد للنيورامينيداز بواسطة علم البلورات بالأشعة السينية في عام ١٩٩١ عن طفرة معرفية من خلال اكتشاف مثبطات النيورامينيداز وهي مشابهات بنيوية لحمض السياليك.

وقد تبين أن النيورامينيداز مكون من مونيميرات أو تحت وحدات و كل مونيمير يحتوي على ستة صفائح بيتا ذات أربع خيوط مرتبة على شكل شفرات على مروحة. تم تحديد الموقع الفعال ويقع في تجويف عميق على سطح الأنزيم. يتكون الموقع الفعال بشكل أساسي من هياكل مشحونة وقطبية ، مما يعني أن الركازة أيضًا مركب قطبي.

يوضح الشكل هيكل ثلاثي الأبعاد لنورامينيداز فيروس الأنفلونزا

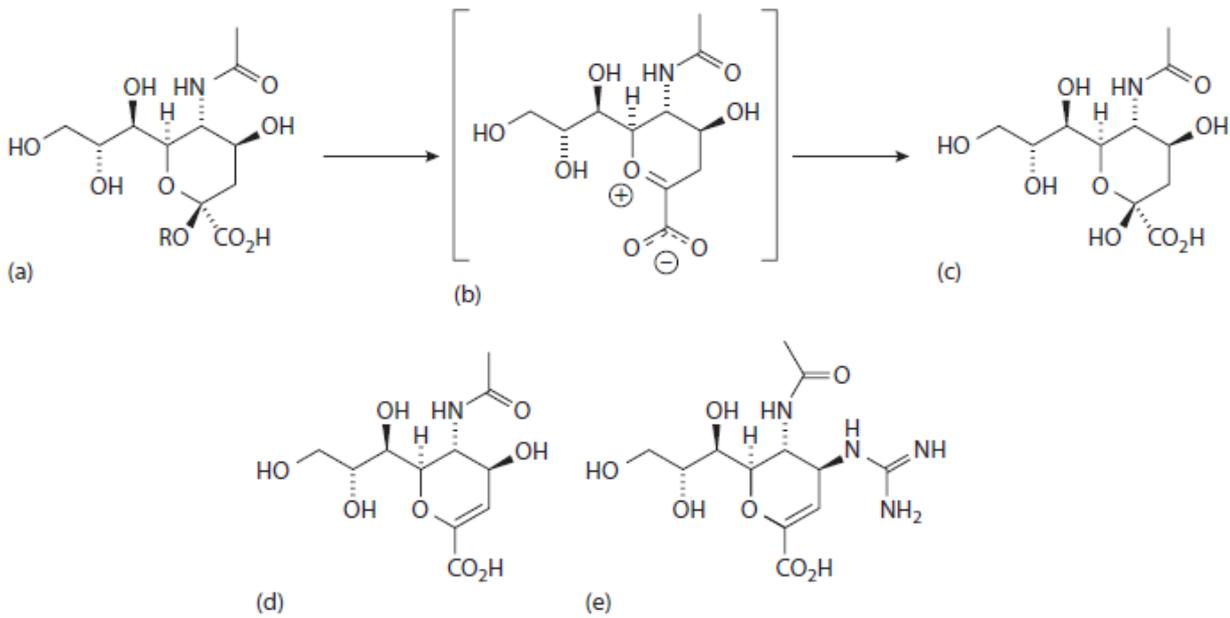
(أ) يتم عرض أربعة جزيئات مثبطة مرتبطة بالإنزيم كنماذج لملء الفراغ. (ب) نموذج عصا. (ج)

التمثيل الهيكل للنيورامينيداز.



تم اقتراح آلية التحلل المائي لأحد غلوكوبروتينات النيورامينيداز (a) لكي ينتج حمض السياليك (c) عبر

المرور بمرحلة انتقالية ومركب انتقالي (b)



حمض السياليك هو أيضاً مثبط ضعيف للنورامينيداز (1 ~ IC50 مم). تم تطوير المانع الضعيف غير

الانتقائي 2-deoxy-2,3-didehydro-d-Nacetylneuraminic acid

جامعة حماة – كلية الصيدلة كيمياء دوائية – سنة خامسة د. نهاوند حلبية

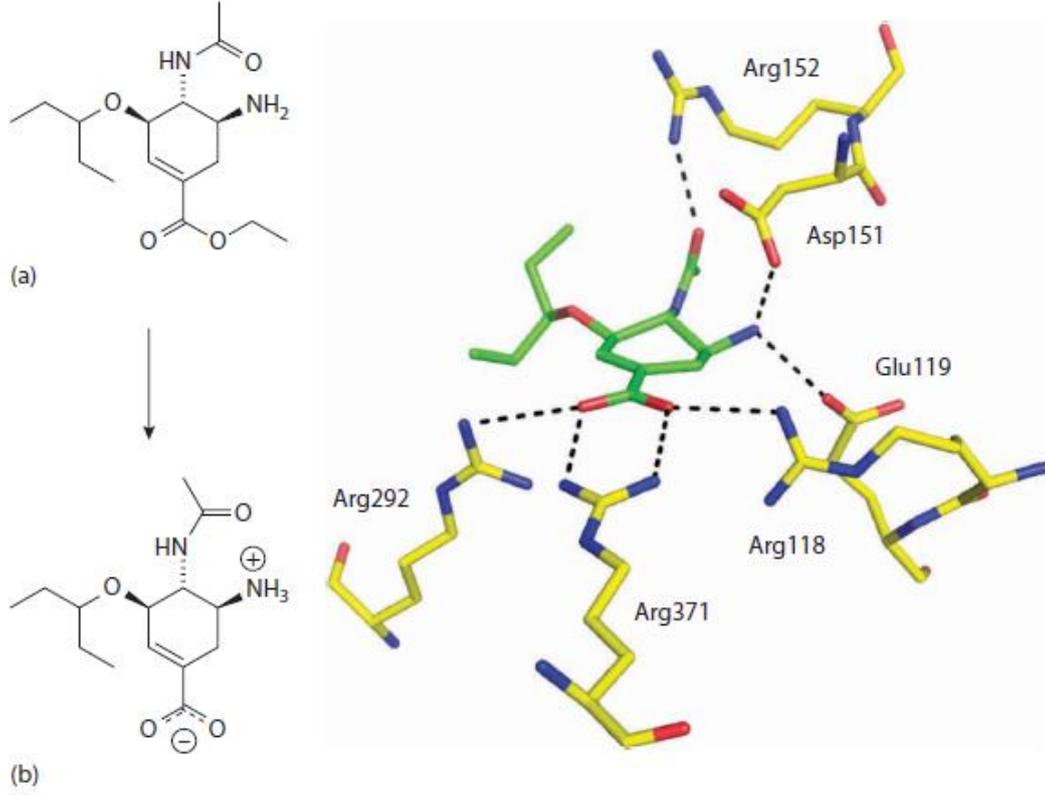
أو اختصاراً DANA (d) باعتباره نظيراً لحمض السياليك يشبه الحالة الانتقالية للعملية الأنزيمية
(IC50 = 1-10 ميكرومتر).

استناداً إلى بنية المعقد (أنزيم-ركازة) النورامينيداز - حمض السياليك ، والمعقد مع DANA والدراسات
الحسابية باستخدام برنامج GRID الذي يحدد مواقع الربط الأكثر الملائمة في الموقع الفعال
للمجموعات الوظيفية المختلفة ، تم إثبات أن استبدال مجموعة الهيدروكسيل في الموضع الرابع على
DANA من قبل مجموعة amino أو guanidinyل من شأنه أن يعزز ارتباطه بالموقع الفعال. تم
التنبؤ بأنه يمكن الحصول على زيادة كبيرة في الارتباط عن طريق إدخال مجموعة أمينية لأن المركب
الملحي قد تم تشكيله على سلسلة جانبية سالبة الشحنة في الإنزيم. كان الاستبدال الإضافي للمجموعة
الأمينية بمجموعة guanidinyل الأكثر قلوية أسفر عن مثبط ربط أقوى بسبب تكوين جسور الملح إلى
سلسلتين جانبيتين سالبة الشحنة في الإنزيم كما كان متوقعاً. تم تسمية المشابه البنيوي ٤-
guanidinyل باسم (zanamivir) وكان أول مثبط للنورامينيداز تمت الموافقة عليه لعلاج الأنفلونزا
لدى البشر. يتم تسويقه تحت الاسم التجاري ريلينزا.

أظهر التوافر الحيوي المنخفض عن طريق الفم والإطراح السريع للزاناميفير بوضوح أن هناك حاجة
إلى مزيد من التحسينات من أجل الحصول على دواء ناجح مضاد للإنفلونزا. بناءً على الهياكل ثلاثية
الأبعاد للعديد من مثبطات النورامينيداز والدراسات المستندة إلى الكمبيوتر ، تم استنتاج خصائص
الموقع الفعال وبالتالي خصائص الركازة المثبطة له بشكلها الأمثل.

تم استبدال حلقة البيرانوز بحلقة بنزين. أظهرت المثبطات مع حلقة البيرانوز التي تم استبدالها بالبنزن
تقارباً واعدة ، ومن خلال إدخال المزيد من المركبات المحبة للدهون أظهر المركب توافراً حيوياً عن
طريق الفم أفضل بشكل ملحوظ. في الشكل النهائي للدواء النشط 1nM ~ IC50 نانومتر، تتبنى الحلقة
الكربونية الحلقية التشكل نصف القارب ، وتشارك جميع البدائل القطبية في الترابط الهيدروجيني
بالمواقع القطبية في موقع النورامينيداز النشط. تم تسمية إستر الإيثيل باسم أوسيلتاميفير وملح الفوسفات

الخاص به (طليعة دواء ١٠) كأول مثبط للنيورامينيداز يتم تناوله عن طريق الفم ويتم تسويقه تحت الاسم التجاري تاميفلو.



(أ) أوسيلتاميفير (ملح فوسفات أوسيلتاميفير = تاميفلو) و (ب) المكون النشط الذي يتكون عند انقسام الإستر. على اليمين شبكة روابط هيدروجينية تربط المركب الفعال أو الركيزة في الموقع الفعال للإنزيم الهدف وهو النيوروأمينيداز.