

İlaç Geliştirme - Bugünü ve Yarını: Medisinal Kimyanın Rolü (*)

K.R. Freter

Çeviren: Akgül Yeşilada (**)

Medisinal Kimyanın ilaç geliştirme olayına katkısı iki şekilde olabilir: Model ilacın tespiti (lead detection) ve optimizasyon.

Model ilacın tespiti, yeni bir kimyasal bileşikte faydalı bir biyolojik özelliğin gözlenmesi olarak tanımlanabilir. Optimizasyon ise, bu bileşiğe ait yapı-etki ilişkisi bilgilerinin kazanılması, bu bilgilerin benzer yapıdaki ilaç grubuna uygulanması ve sonuçta optimal özelliklere sahip bir ilaç adayına ulaşılmıştır. Bunlar bileşiğin istenen biyolojik etkisine karşılık toksisite, stabilite, hazırlama kolaylığı gibi özellikleri olup, büyük bir problem yaratmazlar. Çünkü bu gibi sorunları çözümlenecek olanaklar başarı ile kullanılmaktadır (1). Daha geniş anlamıyla optimizasyon, bilinen ilaçları model olarak kullanmak suretiyle yeni ilaçların geliştirilmesidir denilebilir (analog tasarım araştırması). Günümüzde ortaya konan yeni kimyasal ürünlerin çoğu aşağıda sözü edilen "yeni model ilaçların tespiti" yönteminden hareketle geliştirilmemişlerdir. Bu ilaçlar daha çok benzer yapıdaki bilinen kimyasal

bileşiklerle kazanılan deneyim ve bilgileri birleştiren bir evrimin ürünüdür.

Medisinal kimyacı için zor olan, model ilacın tespitidir. Yeni ve ilginç model ilaçlara ulaşabilmek için yararlanılabilecek iki yöntem vardır: Tarama (screening) ve tasarım (design).

Tarama, gelişigüzel seçilmiş kimyasal bileşiklerin yararlı biyolojik etkiler bulmak amacıyla bir veya bir seri teste tabi tutulmasıdır. Burada başarı şansı, bileşiklerin sayısına, yapısal farklılıklarına, uygulanan tarama tekniklerinin güvenilirlik ve yeterliliğine bağlıdır.

İlaç tasarımı, bir veya birkaç kimyasal bileşiğin yapısını ilacın bilinen ve iyi anlaşılmalı bir biyolojik sistemle (örneğin reseptöre ligand olarak) istenen bir biçimde etkileşimini sağlayacak şekilde değiştirmeyi amaçlar.

Tarama ve tasarım metodlarının gelecekte ilaç geliştirme üzerindeki etkilerinin ne olacağı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Beklenen değişimi daha iyi değerlendirebilmek için

(*) K.R. Freter, Pharmaceutical Research 5, 397 (1988)'den çevirilmiştir.

(**) H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Ankara.

öncelikle günümüzde kullanıma sunulan ilaçların ne şekilde ortaya çıktığı incelenmelidir.

1985 Yılına ait Yeni Kimyasal Ürünler

Şekil 1'de, 1985 yılında FDA (Food and Drug Administration) tarafından pazarlanmasına izin verilmiş 30 yeni kimyasal üründen 23 tanesi görülmektedir. Bu bileşiklerin yapılarına bakıldığında, çoğunun bir evrim sonucu ortaya çıktığı görülür. Yani, bilinen biyolojik özelliklere sahip bilinen yapılarda, biyolojik özellikler profilini iyileştirmek amacıyla değişiklikler yapılmıştır. Örneğin, arilbenzodiazepinlerin SSS üzerine depresan etkilerinin olduğu bilinmektedir ve bu özellik bir çok ilaç için çıkış noktası olmuş, kuazepam ve midazolamın hipnotik ve anestetik özellikleri bu evrimin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır (2). Aynı şekilde, karakteristik ariloksihidroksipropil-izopropil (veya bütül) amin yapısına sahip olan betakazolol ve levobunololün beta adrenerjik bloker etkide olmaları tahmin edilebilir.

Yeni kimyasal ürünlerden bazıları yine bu tekniğin ürünleridir, fakat beklenenin dışında bir etki göstermişlerdir. Örneğin, terfenidin (3) teorik olarak bütirofenonpiperidin grubu nöroleptiklerin içinde yer aldığı halde, sedatif etki göstermeyen ilk antihistaminik olması bakımından önem kazanmıştır.

Bu yeni ilaçların geliştirilme yöntemi ne kadar kesin, açık ve özenli olursa olsun Şekil 1'de görülen bileşiklerin belki de hiçbiri yukarıda

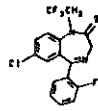
tanımlanan gelişigüzel tarama veya yeni tasarım yöntemlerinin sonucu değildir. Fakat, teknoloji ve temel bilimlerdeki gelişmelerin bu durumu değiştireceği ve 1990'larda birçok ilacın bu yeni yöntemlerden yararlanılarak geliştirileceği beklenmektedir. Bu gelişmelerin bir kısmından aşağıda bahsedilmektedir.

Gelecekteki Eğilimler

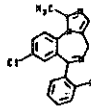
Peptit Kimyası

Bu alanda süregelen büyük gelişmenin gelecekte ilaç geliştirme olayına önemli katkıları olacağı açıktır. Klasik koruma ve eşleştirme (coupling) tekniklerinin mükemmelleştirilmesi; otomatik katı faz metodolojisi ve bunun HPLC ile kombine edilmesi, peptitlerin ve hatta düşük molekül ağırlıklı enzimlerin sentezine olanak verecektir ki, yakın tarihlere kadar bunun ancak biyomühendislik yoluyla gerçekleştirilebileceği düşünülmekteydi.

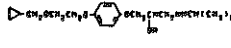
Bu gelişmelerin sonucu olarak, elde edilecek enzimler, nörotransmitterler, haberci moleküller veya bunların modifiye şekilleri yardımıyla ilaç geliştirme olayını daha rasyonel bir temele oturtmak mümkün olacaktır. Diğer peptitler ise, substratları ve reseptörleri incelemek, spesifite ve konformasyonları anlamak amacıyla kullanılabilirler. Ancak önemle belirtmek gerekir ki, modern peptit kimyası, büyük bir olasılıkla sadece çok ender durumlarda gerçek ilacı verebilecek, fakat gelecekte geliştirilecek olan ilaçların tasarımında önemli yararlar sağlayacaktır. Ayrıca, bu biyomoleküllerin *in vitro* tayinlerde kullanılabilmesi, model



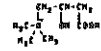
Quazepam



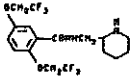
Midazolam



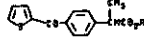
Betaksolol



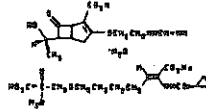
L-Karnitin



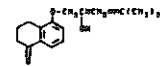
Flekainit



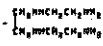
Suprofen



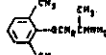
Primaksin



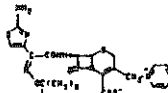
Levobunonol



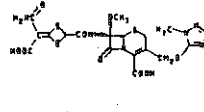
Trientir



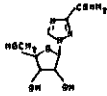
Meksiletin



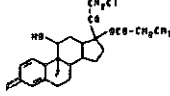
Seftazidim



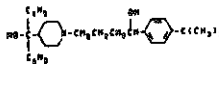
Sefotetar



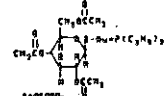
Ribavirin



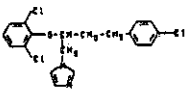
Kloostasöl



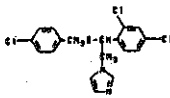
Terfenadin



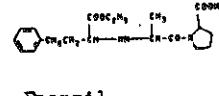
Oranofin



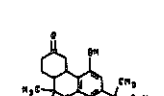
Butokonzol



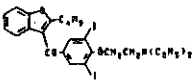
Sulkonazol



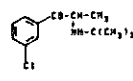
Enapril



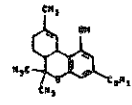
Nabilon



Amiodaron

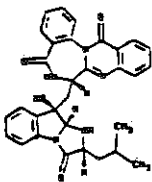


Bupropion

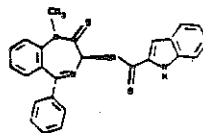


Dronabinol

Şekil 1. 1985 yılında FDA tarafından onaylanan yeni bileşikler



Asperlisin



L-364,725

Şekil 2.

ilacın tespitinde diğerk bir kaynak olan tarama yönteminde de etkin olacaktır.

Moleküler Biyoloji

Bu derlemenin amacı, bu günün bilimine yeni bir şekil vermiş olan rekombinant DNA teknikleri veya biyomühendisliğin ne olduğunu açıklamak değil, fakat bu disiplinin gelecekte ilaç geliştirme olayına etkisinin ne olacağına değerlendirmesini yapmaktır.

Bu yöntemle üretilen ilk ilaçlar, örneğin insülin halen piyasada bulunmaktadır. Bazıları geliştirilme evresindedir, bazıları ise yakın bir gelecekte tedavi alanına girecektir: örneğin kardiyak enfarktüs tedavisinde doku plazminojen aktivatörünün kullanılması. Fakat 1950'lerde gördüğümüz gibi, bu yapıda çok sayıda yeni ilacın geliştirilebilmesini beklememek gerekir. Çünkü ilaç geliştirmede bu moleküllerle çalışmanın getirdiği sınırlamalar gözardı edilemez. Bunlardan ilki ve en önemlisi, peptit ve proteinlerin mide-barsak kanalı enzimlerinin hidrolizine karşı dayanıksız olmaları, dolayısıyla oral kullanımdan çok, enjektabl olarak kullanılmalarının gerekmesidir. İkinci olarak, saflık ve kararlılık gereksinimi gelir. Bunlar sentetik ilaçlar için de sorun yaratır. Fakat biyomühendislik ürünleri için problem daha da büyüktür. Ayrıca benzer yapıda yüksek moleküllerle kontaminasyon, antijenite, tersiyer yapı, glikozilasyon derecesi, vs. uğraşılacak diğerk problemlerdir. Bu durum uygulama dezavantajı ile birlikte biyolojik kaynaklardan kazanılan peptit ve proteinlerin gelecekte sadece çok önemli bir kaç endikasyon

dışında ilaç olarak kullanılamayacaklarını tahmin için yeterlidir. Fakat bu kaynaklardan yeni ürünlerin kazanılabilmesi tıpkı peptit kimyasındaki gelişmeler gibi rasyonel ilaç tasarımı üzerinde büyük bir etken olacaktır. Gerçekten her iki metodoloji birbiri ile yarışmaktadır ve artık modern ilaç araştırma kuruluşları bu disiplinlerin önemli yararları olduğunu kabul etmişlerdir.

Bilgisayar-Yardımlı İlaç Tasarımı

Gelecekte farmasötik alandaki araştırmaları etkileyecek üçüncü disiplin şüphesiz bilgisayar bilimidir. Bilgisayar-yardımlı ilaç tasarımı çok geniş bir uygulama alanını ifade eder. Bilgisayarlar bir taraftan kimyasal bileşik gruplarının fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik etkileri arasındaki korelasyonu ifade eden matematiksel işlemleri kolaylaştırırken, diğerk taraftan geliştirilmiş programlar yardımıyla ve NMR gibi fizikokimyasal tekniklerden kazanılan bilgilerden yararlanarak makromoleküllerin yeni konformasyonlarını ve sekonder yapılarını aydınlatmak mümkün olmaktadır. Ayrıca, bu yöntem sayesinde aktif şekillerin ve reseptör-ligand etkileşmesinin anlaşılabilmesi kolaylaşmakta, deneme-yanılma sentezlerinin sayısı azalmakta ve yeni sentezlenen bir bileşiğin istenen biyolojik özellikleri taşıma olasılığı artmaktadır.

Tarama Yöntemi

Yukarıda sözü edilen gelişmeler, rasyonel ilaç tasarımı için yeni olanaklar sağlamakta kalmayacak, klasik tarama yöntemiyle model ilaç tayininin canlandırılmasına da imkân

verecektir. İlaçla tedavi tarihinde tedavi amacıyla kullanılan doğal ürünler de "tarama" yoluyla bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde halen kullanımda olan 120 doğal ürün vardır (4) ve bir çok sentetik ilaç bunların modifikasyonlarıdır. Fakat endüstriyel düzeyde bu yöntem son on yıllık dönemde çok verimli olmamıştır. Bunun nedeni hayvan modelleri ile çalışmanın ağır yürütmesi nedeniyle yeni ve yapıları birbirine benzemeyen bileşiklerin değerlendirilemeyişidir. Bu durum günümüzde değişmiştir. Biyomühendislik ürünü veya sentetik enzimlerin, reseptörlerin, substratların ve inhibitörlerin sağlanması ve bilgisayarlı robotlarla kombine edilerek deney verilerinin bilgisayarlarla değerlendirilmesi çok sayıda bileşik hakkında biyokimyasal verinin toplanabilmesini sağlayacaktır.

Nitekim bu teknik ile yapılan çalışmaların sonuçları görülmeye başlanmıştır. Bunun güzel bir örneği, kolesistokinin enzimi inhibitörlerinin bulunması amacıyla fungal metabolitlerin taranması esnasında asperlisinin model ilaç olarak bulunmasıdır (5). Bunu, alfa-364718 adlı bileşiğin optimizasyonu takip etmiş ve gelecekte görmeyi ümit ettiğimiz bir ilaç geliştirme yöntemi başarı ile tamamlanmıştır (Şekil 2) (6).

Sonuç

Görülüyor ki, bizi ilaca götüren

biyokimyasal mekanizmayı henüz yeterince bilmemekteyiz. İlaç olmaya aday bileşiklerin deney hayvanlarındaki etkilerini gözlemek ve tedavi şekilleri önermek için farmakologlara her zaman ihtiyaç olacaktır. Fakat bahsedilen yeni teknikler sayesinde bu yolla değerlendirilmesi yapılan kimyasal bileşiklerin sayısının azalması ve kullanılan deney hayvanı sayısında önemli bir düşme olması beklenebilir. Teknolojideki bütün bu gelişmelere rağmen daha iyi ve güvenilir ilaçlara ulaşmak hâlâ çok zordur. İlaç araştırmacısının gelecekte iyi şansa ve sabıra ihtiyacı olacaktır.

LİTERATÜR

1. J.K. Seydel. Trends in Medicinal Chemistry. Edit. Mutschler, E., Winterfield, E., VCH, Weinheim, New York, 1987, pp. 83-103.
2. K.H. Weber. Nutzen and Gefahren der Therapie mit Benzodiazepinen. Edit. Borchard, V., Haring, C., Steinkopf, Darmstadt, 1986, pp. 14.
3. E.M. Sorkin, R.C. Heel. *Drugs* 29, 34-56 (1985).
4. N.R. Farnsworth. Personal commun.
5. R.S. Chang, V.J. Lotti, R.L. Monaghan, J. Birnbaum, E.O. Stapley, M.A. Goetz, G. Albers-Schonberg, A.A. Petchett, et al. *Science* 230, 177 (1985).
6. B.E. Evans, M.G. Bock, K.E. Rittle, R.M. Di Pardo, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 4918-4922 (1986).

Belli dost, belli olmayan işlerde belli olur.

ENNISS