جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقررالنمذجة الجزيئية وتصميم الدواء
Molecular modeling and drug design

المحاضرة الثانية

اكتشاف الدواء Drug discovery (١)

أ. د عادل نوفل
٢٠٢٣--٢٠٢٤
حقوق الطبع محفوظة

لمحة عامة Overview

تاريخيا ، كان اكتشاف الدواء عبر استعراف identifying المكون الفعال active ingredient من الادوية الشعبية traditional remedies أو من موهبة اكتشاف الدواء بالصدفة serendipitous discovery.

تطورت عملية الاكتشاف عبر التحري عن الدواء في المركبات الكيميائية الموجودة في مكتبة chemical libraries المخزون العالمي للجزيئات المخلقة البسيطة synthetic small molecules أو المركبات ذات المنشأ الطبيعي natural products او المستخلصة extracts.

و يطلق على هذا الأسلوب في اكتشاف الدواء :

فارماكولوجيا تقليدية classical pharmacology او فارماكولوجيا قُدمانية

من الدواء إلى الهدف (Target) Drug to gene

لمحة عامة Overview

من خلال متوالية المَجين البشري human genome الذي سمح بالتنسيل السريع rapid cloning وتخليق synthesis كميات كبيرة من جزيئات البروتينات النقية , purified proteins وعزلها واعتبارها أهداف للأدوية Drug targets،

فقد أصبح من الشائع ممارسة استخدام ما يطلق عليه التحري ذو المردود العالي high throughput screening عن الدواء من بين عدد كبير من المركبات مقابل اهداف حيوية معزولة isolated biological target التي يفترض أن تمثل أو تكون امراض معدلة disease modifying.

و يطلق على هذا الأسلوب في اكتشاف الدواء :

Reverse Pharmacology فارماكولوجيا عكسية

From gene (target) to drug من الجين (الهدف)

لمحة عامة Overview

حاليا ، أصبح من الممكن للكيميائيون الدوائيين Medicinal chemists أن يكونوا قادرين على تصميم الدواء من خلال :

- البنية ثلاثية الأبعاد three-dimensional structure للهدف البيولوجي الحيوي biomolecular target الذي يطلق عليه تصميم الدواء المبني على أساس البنية أو تصميم الدواء بمساعدة الكوميوتر computer-aided drug design ، أو
- استخدام النمذجة الجُزيئية Molecular modeling أو
- التصميم بمساعدة الكومبيوتر Computer-aided design

وان يستعملوا تلك المعلومات من أجل تصميم بنية كيميائية مرشحة لأن تكون المركب القائد Lead compound.

مراحل اكتشاف وتصميم الدواء وتطويره

- I. اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد Drug discovery: finding a lead.
- II. تصمم الدواء Drug design.

i. توخي الأمثل في تآثرات الدواء مع الهدف Drug design: Optimizing target interactions.

ii. توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: Optimizing access to the target.

III. علاقة البنية – التأثير الكمية Quantitative Structure-Activity Relationship

IV. تطوير الدواء Drug development في الصناعات الصيدلانية .

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

اكتشاف الدواء في الزمن الماضي

في الماضي السحيق وحتى قبل القرن التاسع عشر كانت الأدوية عبارة عن أعشاب Herbs وجَروعات potions ونقوعات Infusions.

وفي منتصف القرن التاسع عشر كانت أولى الجهود الجدية في البحث عن الأدوية ترمي إلى عزل وتنقية "الجواهر الفعالة" Active Principle من الأعشاب والنباتات الطبية.

أدى نجاح هذه الجهود إلى ولادة العديد من الشركات الصيدلانية العالمية مثل شركة (Bayer –1863) المعروفة حتى أيامنا هذه.

ومنذ ذلك التاريخ فقد جرى الحصول على العديد من الأدوية ذات المنشأ الطبيعي naturally occurring drugs وجرى تحديد بنيتها Structure مثل المورفين Morphine من الأفيون Opium والكوكائين Cocaine من أوراق الكوكا والكينين Quinine من شجرة الكينا Cinchona.

وقد أطلقت هذه المنتجات الطبيعية البحوث العلمية في مجال تخليق المضاهئات Analogues لهذه المنتجات لأجل توخي الأمثل في الفعالية Activity optimization الفارماكولوجية زيادة على ما قدمته الطبيعة.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

الاكتشاف المرشد للدواء في الزمن الحاضر

تتميز عملية الاكتشاف المرشد للدواء في الزمن الحاضر بعدد من المراحل:

1. اختيار المرض Choose a disease.
2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target.
3. استعراف طريقة مقايسة بيولوجية Identify a bioassay.
4. إيجاد مركب قائد Finding a lead compound.
5. عزل وتنقية Isolate and purify.
6. تعيين البنية الكيميائية structure determination.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد Drug discovery: finding a lead

1. اختيار المرض Choose a disease

كيف تقرر الشركات الصيدلانية اختيار المرض الذي تخترع له الدواء؟ تتضمن الإجابة على ذلك أن تأخذ هذه الشركات بعين الاعتبار بعض العوامل الرئيسية:

(1) التركيز على الأمراض التي تحتاج إلى دواء جديد.

وهذا يتبدى من خلال معرفة المعلومات الدوائية الكاملة عن الأدوية المتوافرة في السوق التجاري وتأثيراتها الفارماكولوجية وحرائكها الدوائية والتأثيرات الجانبية لاستنتاج أين يكمن التحسين الممكن توفيره في الدواء المزمع إنتاجه، وهذا يتطلب المعرفة الكاملة حول التأثير الدوائي والأثار الضائرة (التأثيرات الجانبية) للأدوية الموجود. وقد يجد باحثوا هذه الشركات ضالتهم في البحث عن أدوية جديدة من مجموعة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs)، ومضادات حيوية لا تقاومها الجراثيم، والأدوية القلبية الوعائية، وأدوية السمنة، والسكري وغيرها.

(2)التركيز على الأمراض الأكثر شيوعا في العالم المتقدم developed world.

وذلك بسبب المقدرة الشرائية لسكان هذا العالم، حيث تكون أسعار هذه الأدوية مرتفعة. وقد يجد باحثوا شركات الأدوية ضالتهم في البحث عن أدوية جديدة وحسب الأفضلية لديهم في مجال أمراض الشقيقة migraine، الاكتئاب depression، القرحات ulcers، البدانة obesity، الزكام flu، السرطان والأمراض القلبية الوعائية.

اكتشاف الدواء Drug discovery

I. اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد Drug discovery: finding a lead

١. اختيار المرض Choose a disease

(3)التركيز على الأمراض الأكثر شيوعا في العالم النامي developing world والتي تؤثر على سكان العالم المتقدم:

مثل الملاريا – الأيدزAIDS – إيبولا EPOLA– Covid–19وغيرها من الأمراض المستجدة.

(4) التركيز على العوامل الاقتصادية بغية جني الأرباح.

وهنا تأتي أولوية الشركات الصيدلانية.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. Choose a drug target اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم

(١) Nature of Target تحديد طبيعة الأهداف:

حالما يتم استعراف المجال العلاجي، تكون الخطوة اللاحقة هي تحديد طبيعة الهدف الدوائي drug target وهو في أغلب الأحيان من طبيعة بروتينية فقد يكون مستقبلة receptorأو إنزيم enzymeأو حمض نووي nucleic acid أو قنوات أيونات Ions Channelأو بروتينات ناقلة للدواء Drug transport proteins.

ويمكن تلخيص ذلك على النحو الآتي:

- مستقبلات Receptors: يشار إلى الدواء إما ناهض Agonist ومثال ذلك ناهضات المستقبلات البيتا 2 agonist β2 adrenergic receptor أو مناهض Antagonist أو مُحصر ومثال ذلك محصرات المستقبلات البيتا (β blockers) β1–adrenoceptors 1 أو مثبط inhibitor. فمثلا ناهضات مستقبلات السيروتونين تفيد في معالجة الشقيقة migraine ومناهضات مستقبلات الدوبامين تفيد في معالجة الاكتئاب depression.
- إنزيمات Enzymes: ويكون تأثير الأدوية عليها إما تأثير عكوس reversible أو تأثير غير عكوس Irreversible
- حموض نووية Nucleic Acids: ويكون تأثير الأدوية عليها إما كعوامل مؤلكلة Alkylating agent أو مقتحمة Intercalation أو غير ذلك.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

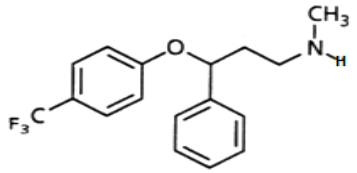
2. Choose a drug target اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم

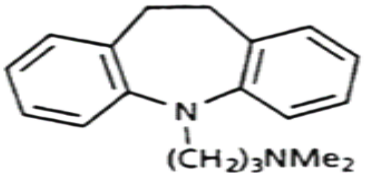
(١) Nature of Target تحديد طبيعة الأهداف:

- Ions Channel قنوات الأيونات: يشار إلى الأدوية عندئذ إما حاصرات قنوات الصوديوم (معظم أدوية الصرع ...) أو فاتحات قنوات البوتاسيوم k^+ opener مثل الديازوكسيد Diazoxide وهو من أدوية ارتفاع الضغط الدموي.

- البروتينات الناقلة للدواء Drug transport proteins: يشار إلى الأدوية عندئذ مثبطات القبط uptake inhibitors للنواقل العصبية أو مثبطات استرداد reuptake inhibitors هذه النواقل من الفالق المشبكي synapse مثل السيروتونين أو النورأدرينالين أو الدوبامين التي تثبط البروتين الحامل inhibiting the carrier protein لهذه النواقل.

وهنا قد يكون التثبيط انتقائياً مثل مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية selective serotonin uptake inhibitors (SSRIs) كالفلوكسيتين fluoxetine أو غير انتقائي مثل الإيميبرامين imipramine الذي يثبط البروتين الناقل للنور أدرينالين والسيروتونين معاً.





Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

(2) اكتشاف أهداف دوائية Discovering drug targets:

إذا كان أي دواء drugأو أي سم poison يسبب تأثيراً بيولوجيا فهذا يعني وجود هدف جزيئي molecular target ضمن الجسم لهذا الدواء أو السم يستطيع التآثر (الارتباط) interacts معه.

ففيما مضى، اعتمد اكتشاف أهداف الدواء على إيجاد الدواء أولاً. فقد كان العديد من الأدوية القديمة مثل مسكن الألم المورفين عبارة عن منتجات طبيعية مستخلصة من النباتات، وقد صدف أنها تآثرت مع هدف جزيئي في الجسم. اكتنفت مثل هذه الحالات على الصدفة coincidenceأكثر من كونها عملية تصميم design.

وقد تراوحت عملية اكتشاف الأهداف الدوائية بين النجاح والفشل hit and miss affair،
وقد اكتشف في السنوات الماضية المراسيل الكيميائية chemical messengers داخلية المنشأ في الجسم التي يطلق عليها اللجائن ligands والتي يقوم بعضها بالدور نفسه للدواء

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

(2) اكتشاف أهداف دوائية Discovering drug targets:

ففي سبعينات القرن الماضي جرى اكتشاف بيبتيدات وبروتينات تلعب دور مسكنات الألم داخلية المنشأ في الجسم مثل إنكيفالينات enkephalins وإندورفينات endorphins.

وعلى الرغم من ذلك، لم يجر استعراف إلا عدد قليل من مراسيل messengersالجسم، وذلك إما أنها توجد بكميات زهيدة أو لعدم إمكانية عزلها بسبب عمرها القصير، وهذا يعني وجود العديد من الأهداف ما زالت غير مكتشفة(٥٠٠ من اصل ٣٠٠٠٠ جين).
وقد ساهمت التكنولوجيا الجديدة على مستوى الجينات في كشف النقاب عن العدد المتزايد من البروتينات الجديدة التي تشكل أهدافاً دوائية في المستقبل(مستقبلات يتيمة).

وفي ظل غياب مركبات قائدة lead compounds تتآثر interactمع هذه الأهداف فقد عرفت هذه الأهداف بالمستقبلات اليتيمة orphan receptors. وهذا مما أدى إلى تطوير عمليات التخليق الكيميائي التراكبية combinatorial chemistry synthesis.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. Choose a drug target اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم

(3) النوعية والانتقائية نحو الأهداف بين الأنواع Target specificity and selectivity between species:

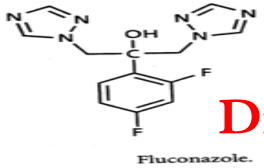
الدواء الأكثر انتقائية more selective هو الأقل إحداثاً للتأثيرات الجانبية less side effect.

فمثلاً إن أفضل الأهداف الدوائية للأدوية المضادة للجراثيم هي الموجودة بالمكروب وغير الموجودة بالجسم.

- فالبنيسيلين يستهدف إنزيما مكتنفا في التخليق البيولوجي للجدار الخلوي الجرثومي bacterial cell wall biosynthesis، وبما أن الثدييات لا تملك جداراً خلوياً فإن مثل هذه الإنزيمات لا توجد في الخلايا البشرية مما يحد من التأثيرات الجانبية للبنسيلين عليها.

- والسلفوناميدات تثبط إنزيماً جرثومياً غير موجود في الخلايا البشرية.

- وكذلك، تثبط أدوية الإيدز إنزيم المنتسخة العكسية للفيروسات القهقرية retroviral reverse transcriptase الذي يعد إنزيما نوعياً بالعامل الممرض فيروس العوز المناعي البشري human immunodeficiency virus (HIV).



Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. Choose a drug target اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم

(3 النوعية والانتقائية نحو الأهداف بين الأنواع Target specificity and selectivity between species:

إضافة لما تقدم، يمكن تصميم أدوية تستهدف أهدافاً علاجية موجودة في كل من الخلايا البشرية والميكروبية، طالما تظهر انتقائية تجاه أهدافها الموجودة في الخلايا الجرثومية.

وهذا يمكن إنجازه عملياً، إذ أن الإنزيم الذي يتواسط التفاعل ضمن الخلية الجرثومية يختلف في بنيته على نحو واضح عن الإنزيم المكافئEquivalant له ضمن الخلية البشرية.

فمثلاً، يثبط الفلوكونازول fluconazole، دواء مضاداً للفطريات، إنزيم نزع الميثيل demethylase المكتنف في عملية التخليق البيولوجي للستيرويدات ضمن الخلايا الفطرية:

مع العلم أن هذا الإنزيم موجود أيضاً في الخلايا البشرية إلا أن الاختلافات البنيوية ما بن الإنزيمين تسمح على نحو كاف للدواء المضاد للفطريات بان يكون عالي النوعية والانتقائية نحو الإنزيم الفطري..

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. Choose a drug target اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم

(4)النوعية والانتقائية نحو الأهداف ضمن الجسم Target specificity and selectivity within the body:

تعد الانتقائية أيضاً امرأ هاما للأدوية التي تعمل على أهداف علاجية ضمن الجسم.
فمثلاً، يجب أن تقوم المثبطات الإنزيمية بتثبيط الإنزيم المستهدف انتقائياً دون سواه بين النظائر الإنزيمية isoezymes للإنزيم نفسه. و
كذلك، يجب على الناهضات/المناهضات للمستقبلات Receptor agonists/antagonists، في الحالة المثالية أن تتآثر interact مع نوع Kind محدد من المستقبلات (مثلاً، مع المستقبلات أدرينالية المفعول adrenergic receptor) بدلاً من تآثرها مع العديد من المستقبلات المختلفة(مثلا، كولينية الفعل)

وفي الحالة المثالية، يجب أن تظهر المثبطات الإنزيمية انتقائية ما بين مختلف النظائر الإنزيمية isoezymes لإنزيم معين. فمثلاً، هناك ثلاثة نظائر إنزيمية لإنزيم سينثاز إنزيم أكسيد النتريك nitric oxide synthase للإنزيم المسؤول عن تشكيل المرسال الكيميائي لأكسيد النتريك (أكسيد النيتروز) (NO)، وان تحضير مثبطات انتقائية لأحد هذه النظائر قد يكون مفيداً في معالجة الشلل الدماغي cerebral palsy وأمراض تنكسيه أخرى.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. Choose a drug target اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم

(4)النوعية والانتقائية نحو الأهداف ضمن الجسم Target specificity and selectivity within the body:

ومن جهة أخرى، يجب أن لا تظهر الناهضات أو المناهضات انتقائيتها فقط تجاه نوع Kindمن المستقبلات (مثلاً، المستقبلة أدرينالية المفعول adrenergic receptor) أو حتى تجاه نمط نوعي specific typeمن المستقبلات (مثلاً، المستقبلات أدرينالية المفعول من النمط البيتا β –adrenergic receptor)، بل يجب أن تظهر انتقائية تجاه نُميط subtype هذه المستقبلات (مثلاً، المستقبلات أدرينالية المفعول من النمط البيتا β_2).

وكذلك، هناك خمسة نُميطات لمستقبلات الدوبامين dopaminergic حيث تستهدف مضادات الذُهان antidepressants التقليدية نُميطين اثنين من هذه المستقبلات (D2 وD3).

وهناك بَيِّنات تفيد أن حصر (تثبيط) النُميط D2 هو المسؤول عن التأثيرات الجانبية الباركنسونية Parkinson لهذه الأدوية، لذلك يجري البحث عن مناهضات انتقائية تجاه النُميط D3.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

(5) أدوية استهدافية لأعضاء أو نسج نوعية Targeting drugs to specific organs and tissues:

- تسمح الأدوية الاستهدافية ضد نُميطات نوعية من المستقبلات أن تستهدف أعضاء نوعية specific organs أو نواحي نوعية من الدماغ brain. ذلك لان توزع نُميطات أي إنزيم في الجسم لا يكون على نحو متجانس وإنما بتراكيز مختلفة كل منها ضمن نسيج معين.

- فمثلاً، تكون المستقبلات أدرينالية المفعول من النمط البيتا الموجودة في القلب بالدرجة الأولى من النُميط β_1 بينما في الرئتين تكون المستقبلات أدرينالية المفعول من النمط β_2 هي السائدة.

- يعد هذا مفيداً من اجل تصميم أدوية تستهدف الرئتين وذات حد أدنى من التأثيرات الجانبية على القلب والعكس صحيح.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

(5) أدوية استهدافية لأعضاء أو نسج نوعية Targeting drugs to specific organs and tissues:

• يتصف العديد من الأمراض بوجود transmission fault خلل في الناقلية العصبية إلى نسيج معين أو داخل منطقة من الدماغ، مثال ذلك في داء باركنسون **Parkinson's disease**، إذ يكون النقل العصبي بواسطة الدوبامين Dopamine ضعيفاً داخل مناطق محددة من الدماغ رغم أن هذه العملية تتم بشكل طبيعي في أماكن أخرى.

• **يمكن أن يعطى دواء ما يحاكي الدوبامين في الدماغ**، لكن مثل هذا الدواء سوف يتصرف كهرمون hormone بدلاً من تصرفه كناقل عصبي neurotransmitter لأنه **يجب أن يجول في كل أنحاء الجسم حتى يصل إلى هدفه**. وهذا يعني أنه بإمكان الدواء تنشيط **جميع مستقبلات الدوبامين في الجسم وليس فقط تلك التي تعاني نقصاً في الدوبامين**.

• سوف يسبب مثل هذا الدواء الكثير من التأثيرات الجانبية، ومن هنا تنبع أهمية **جعل الدواء انتقائيا بقدر الإمكان تجاه نمط نوعي specific type من نُمَيطات subtype مستقبلات الدوبامين المتأثرة داخل الدماغ**.

• **وهذا الأمر يجعل الدواء أفضل استهدافا للمنطقة المتضررة ويقلل من التأثيرات الجانبية في أماكن أخرى من الجسم.**

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

(6)الطرق البديلة (المراوغات) Pitfalls:

يعد الجسم نظاماً شديد التعقيد، فهناك العديد من المراسيل messengers والمستقبلات receptors والإنزيمات enzymes المكتنفة في إنجاز أي من وظائفه.

فمثلاً، لا يوجد سبب واحد بسيط لارتفاع ضغط الدم، حيث يمكن للعديد من المستقبلات والإنزيمات أن تُستهدف لأجل معالجته. وهذا يشمل:

١) محصرات البيتا (β blockers) β1–adrenoceptors 1،

٢) قنوات الكالسيوم الأيونية (Calcium Antagonists) calcium ion channels،

٣) الإنزيم المحول للأنجيوتينسين (angiotensin-converting enzyme ACEI)،

٤) قنوات البوتاسيوم الأيونية (فاتحات قنوات البوتاسيوم الأيونية) potassium ion channels (potassium ion channels openers)،

٥) ومناهضات الأنجيوتينسين (angiotensin11 antagonist) 11.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

(6)الطرق البديلة (المراوغات) Pitfalls:

وبالتالي، **هناك أكثر من هدف واحد يمكن استهدافه لمعالجة مرض معين.**

مثلاً، تكتنف معظم الأدوية المستعملة حالياً **في معالجة الربو asthma**

توليفة combinationمن **أحد موسعات القصبات** bronchodilator(ناهض للمستقبلات β2)

وأحد الكورتيكوستيرويدات corticosteroid(الكورتيزون مثلاً).

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target

الطرق (6)البديلة (المراوغات) Pitfalls:

في بعض الحالات، قد تصبح الأدوية المصممة تجاه هدف نوعي في الخلية أقل فعالية مع مرور الزمن.

وبسبب أن الخلية تملك نظاماً شديد التعقيد من آليات توليد الإشارة signaling mechanisms،

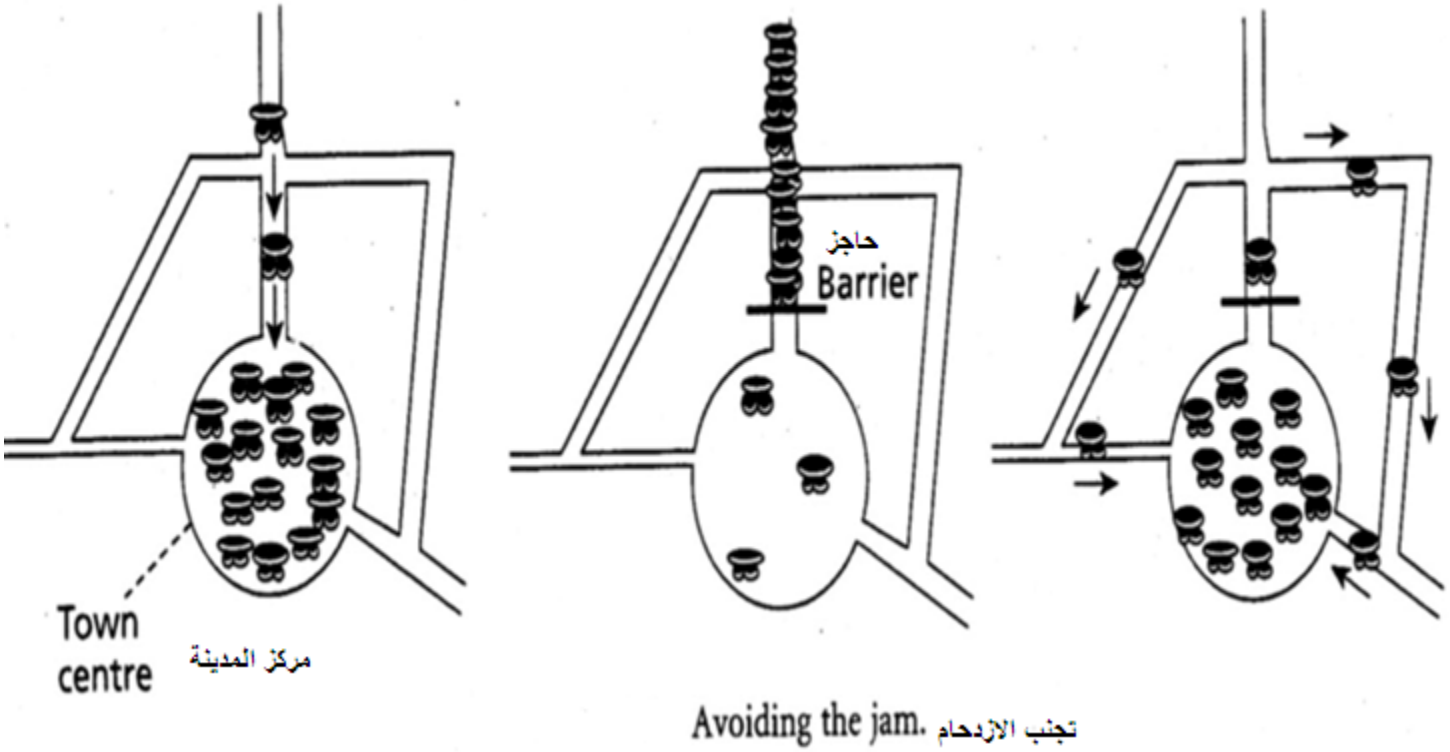
ولهذا فمن المحتمل تجاوز عملية حِصار **blockade** أحد أجزاء هذا النظام.

يمكن توضيح ذاك من خلال مقارنة إغلاق الطريق الرئيسي للمدينة في محاولة لمنع الازدحام ضمن مركز المدينة، إلا أنه مع مرور الوقت سوف يكتشف المنتقلون إلى المدينة يوميا طرقا بديلة للوصول إلى مركز المدينة مما يعيد الازدحام في وسط المدينة إلى سابق عهده، كما هو موضح بالشكل التالي:

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

2. اختيار الهدف (العضو المستهدف) في الجسم Choose a drug target



Avoiding the jam. تجنب الازدحام

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(١) Choice of bioassay اختيار طريقة مقايسة بيولوجية:

تعد طريقة مُقايَسَةُ الدواء بَيولوجيًّاً Bioassay أو الاختبارات الحيوية أمراً حاسماً لنجاح مشاريع البحوث الدوائية، إذ يجب أن تكون الطريقة:

١. بسيطة Simple –
٢. حساسة Sensitive –
٣. ذات دلالة Significant،

لأنه عادة ما يتم اختبار عدداً كبيراً من المركبات الجديدة، فمن غير الممكن في هذه المرحلة المبكرة اختبار الدواء على الإنسان. ولهذا يتم إجراء هذه الاختبارات في المختبر In vitro، أي على:

(١) الخلايا المعزولة isolated cells أو
(٢) الإنزيمات – الإيزوإنزيمات enzymes – isoezymes أو
(٣) أنماط – نُميطات المستقبلات المعزولة (receptors type –subtype) أو
(٤) إجراء هذه الاختبارات عند الأحياء *In vivo* (الحيوانات).

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(١) Choice of bioassay: اختيار طريقة مقايسة بيولوجية

وعلى نحو عام، تُفضل الاختبارات *In vitro* في المختبر على الاختبارات *In vivo* عند الأحياء لأنها :

١) أسهل إنجازاً و
٢) أسرع و
٣) أرخص تكلفة و
٤) أقل إثارة للجدل و
٥) يمكن إجراؤها أوتوماتيكيا (آلياً).

إلا أنه غالباً ما يتوجب علينا إجراء الاختبارات عند *In vivo* الأحياء بغية التحقق

- من امتلاك الأدوية للفعالة الفارماكولوجية المرغوبة،
- إضافة لأهمية هذه الاختبارات في رصد الحرائك الدوائية pharmacokinetics.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(١) Choice of bioassay: اختيار طريقة مقايسة بيولوجية

يتم تحديد وجهات مشاريع البحوث الدوائية تأسيساً على إيجاد أدوية تحقق أفضل توازن ما بين الفعالية المرغوبة الجيدة على الأهداف المرغوبة وأقل فعالية ممكنة تجاه الأهداف غير المرغوبة الأخرى.

وبهذه المحاكمة يمكن التقليل من احتمال هدر الملايين من الدولارات خلال تطوير دواء معين والذي إما قد يفشل في مرحلة التجارب السريرية أو أن يجري سحبه من السوق التجارية، إضافة إلى الدعاوى القضائية من قبل المتضررين من هذا الدواء – تعرف هذه الاستراتيجية

بـ "الذي يفشل سريعا يفشل رخيصاً fail fast fail cheap".

اكتشاف الدواء Drug discovery

I. اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد Drug discovery: finding a lead

3. استعراف طريقة مقايسة بيولوجية Identify a bioassay

(١) اختيار طريقة مقايسة بيولوجية Choice of bioassay:

- الاختبارات في المختبر In vitro tests

تُفضل الاختبارات في المختبر على الاختبارات عند الأحياء In vivo لأنها كما ذكرنا سابقاً:

١) أسهل إنجازاً و
٢) أسرع و
٣) أرخص تكلفة
٤) أقل إثارة للجدل
٥) ويمكن إجراؤها أوتوماتيكيا (آلياً).

فلا تجر هذه الاختبارات على الحيوانات إنما على نسج حية أو خلايا معزولة أو إنزيمات معينة. إذ يمكن اختبار المثبطات الإنزيمية enzyme inhibitors في محلول يحوي على إنزيمات نقية. حيث أمكن حالياً عزل الإنزيمات بنقاوة عالية باستعمال الهندسة الجينية genetic engineering.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(١) Choice of bioassay: اختيار طريقة مقايسة بيولوجية

- In vitro tests الاختبارات في المختبر

❑ كما يمكن اختبار agonists الناهضات أو antagonists المناهضات لمستقبلات معينة باستخدام أنسجه أو خلايا مغزولة تقوم بالتعبير عن هذه المستقبلات على سطحها..

❑ يجرى اختبار الأدوية المضادة للجراثيم في المختبر من خلال قياس مدى فعالية هذه الأدوية في تثبيط أو قتل الجراثيم في مستنبتاتها culture media..

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(١) اختيار طريقة مقايسة بيولوجية Choice of bioassay:

- **الاختبارات عند الإحياء In vivo tests**

على نحو عام، تجرى الاختبارات عند الأحياء In vivo tests **بغية التحقق من أمرين أساسيين،**

الأول هو التأكد فيما إذا كانت المركبات المجربة التي تتآثر interact مع الهدف النوعي تملك الفعالية الفارماكولوجية المرغوبة desired pharmacological activity،

والثاني هو رصد monitor حرائكها الدوائية pharmacokine

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(2) مَصْدوقِيَّة الاختبار Test validity:

- في بعض الأحيان تكون إجراءات مصدوقية الاختبار سهلة وواضحة clear-cut.

فمثلاً، يجري اختبار مضاد الجراثيم في المختبر in vitro من خلال قياس فعاليته المبيدة للخلايا الجرثومية kills bacterial cells.

وكذلك يمكن اختبار المخدر الموضعي local anesthetic في المختبر in vitro من خلال كيفية حصره لجهد الفعل blocks action potentials في نسيج عصبي معزول nerve tissue.

- في حالات أخرى، قد تكون إجراءات الاختبار اكثر صعوبة،

فمثلاً، كيف يمكن اختبار دواء مضاد للذُهان antipsychotic drug؟ إذ لا يوجد نموذج حيواني لهذا الاختبار animal model،

ولهذا، لا يوجد أي اختبار بسيط يمكن أجراؤه عند الأحياء In vivo. إن إحدى طرق تجاوز هذه العقبة تكمن في افتراض مستقبلة receptor أو مجموعة مستقبلات مُكْتَنَفة في حالة مرضية معينة، ومن ثم اختبارها في المختبر in vitro على أمل أن يملك الدواء الفعالية المرغوبة عند وصوله إلى التجارب السريرية.

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

3. Identify a bioassay استعراف طريقة مقايسة بيولوجية

(3)التحري ذو المردود العالي High–Throughput Screening (HTS):

إن تطور أجهزة الروبوت robot إضافة إلى جعل الاختبارات التي تجرى على الخلايا المعدلة جينيا genetically modified cells تصغيرية miniaturization في المختبر in vitro أدى إلى نشوء ما يعرف **بالتحري ذي المردود العالي (HTS)**، الذي يعد طريقة فعالة جداً في **استعراف ومقايسة** مركبات قائدة lead compounds جديدة محتملة.

تكْتَنِف هذه الطريقة :

إجراء تحري أتوماتيكي (آلي) بغية اختبار فعالية أعداد كبيرة من المركبات الكيميائية مقابل عدد كبير من الأهداف targets.

في الحالة النموذجية، يمكن اختبار عدة آلاف من المركبات الكيميائية في آن واحد عبر قرابة 30 – 50 اختبار كيميائي حيوي biochemical tests.

وإنه لمن الهام جداً أن تنتج هذه الاختبارات :

١. **أي تأثير قابل للقياس بسهولة easily measurable effect**
٢. **الذي يمكن كشفه detected**
٣. **وقياسه بشكل أتوماتيكي.**

يمكن أن يتمثل هذا التأثير:

١) **نمو خلوي cell growthأو**
٢) **تفاعل محفز بواسطة إنزيم enzyme–catalyzed reactionيؤدي إلى تبدل في اللون أو**
٣) **إزاحة لجائن ligandsموسومة بمواد مشعة عن مستقبلاتها.**

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقررالنمذجة الجزيئية وتصميم الدواء
Molecular modeling and drug design

المحاضرة الثالثة

اكتشاف الدواء Drug discovery (٢)

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

حالما يتم اختيار الهدف ونظام الاختبار testing system، ستكون المرحلة التالية هي إيحاد المركب القائد lead compound أي مركب يظهر الفعالية الفارماكولوجية المرغوبة.

قد لا تكون فعالية مثل هذا المركب بالمستوى المطلوب وقد يملك تأثيرات جانبية غير مرغوبة، لكن هذا المركب القائد يضعنا على بداية الطريق في عملية تصميم الدواء وتطويره.

ثمة العديد من السبل (٨) التي قد تؤدي إلى إيجاد المركب القائد التي سنتطرق إليها على النحو التالي:

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(1) Screening of natural products تحري المنتجات الطبيعية

تعد المنتجات الطبيعية مصدراً غنياً بالمركبات الفعالة بيولوجياً، حيث يستخلص العديد من الأدوية المستعملة حالياً بشكل مباشر من مصادر طبيعية أو يجري تطويرها ابتداء من مركبات قائدة مستحصل عليها من تلك المصادر.

إذ تملك المركبات من مصدر طبيعي شكلاً من أشكال الفعالية البيولوجية. ويعرف المركب المسؤول عن هذه الفعالية بالجوهر الفعال **active principle**، ويمكن أن تعد بنية هذا المركب كمركب قائد.

إن معظم **المنتجات الطبيعية** الفعالة بيولوجياً هي عبارة **عن**

a) مُسْتَقْلَبات ثانوية secondary metabolites

b) ذات بنية معقدة

c) مركبات تملك العديد من مراكز عدم التناظر asymmetric centers،

وما يميزها هو أنها مركبات حديثة كلياً. لكن لسوء الحظ إن **زيادة تعقيد بنية** هذه المركبات يجعل من تخليقها **synthesis** أمراً صعباً مما يضطرنا إلى اللجوء إلى استخلاصها من مصادرها الطبيعية. لكن **عملية الاستخلاص هي**

١) عملية بطيئة و

٢) مكلفة

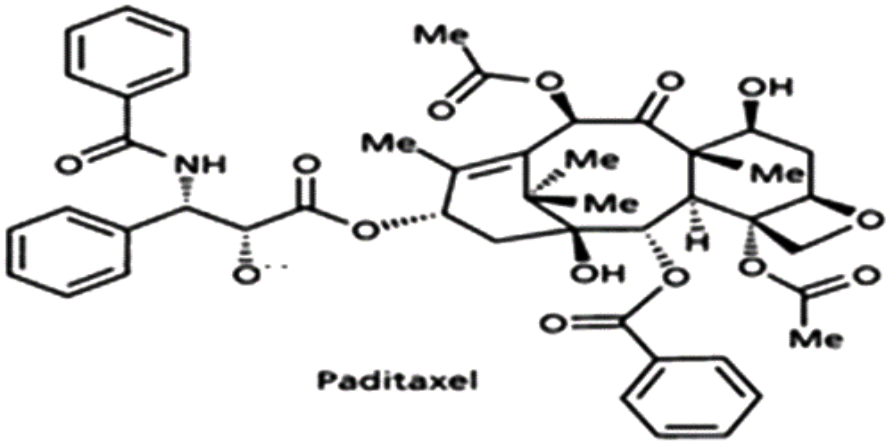
٣) وقليلة المردود، فمن المفيد تصميم مضاهئات **analogues** أبسط

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

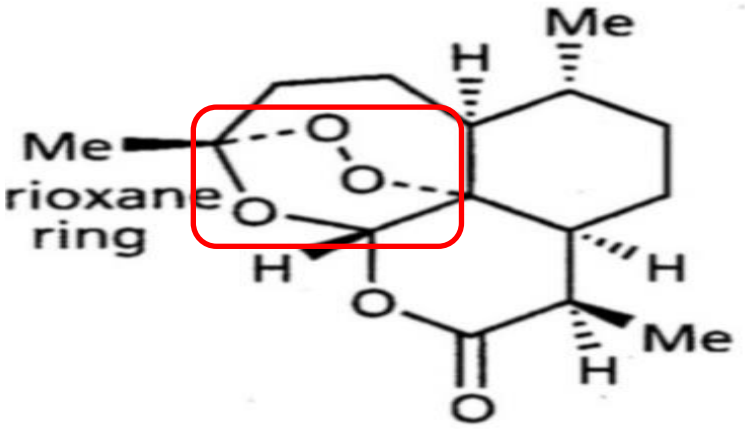
4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(١) Screening of natural products تحري المنتجات الطبيعية

يملك العديد من المنتجات الطبيعية بنى كيميائية جديدة كليا والتي لا يحلم أي كيميائي بتخليقها مثل دواء الارتيميزينين artemisinin الذي هو منتج طبيعي يحوي في بنيته حلقة تريوكسان، وهي حلقة هشة fragile غير مستقرة إطلاقاً. ويعد الارتيميزينين أحد المركبات الأكثر غرابة التي ظهرت في السنوات الحديثة الماضية (اللوحة 1.18)



Plant natural products as drugs.



Artemisinin

اللوحة 1.18: أدوية من منتجات طبيعية الارتيميزينين والباكليتاكسيل

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(١) Screening of natural products تحري المنتجات الطبيعية

a المملكة النباتية The plant kingdom:

كانت النباتات دائماً مصدراً غنياً للمركبات القائدة مثل المورفين من الأفيون opium – الكوكائين من أوراق الكوكا coca leaves– الديجوكسين من الديجيتال purple foxglove – الكينين من الكينا cincona،

حيث يستعمل العديد من هذه المركبات القائدة كما هي.

بينما تشكل مركبات أخرى قاعدة يتم الانطلاق منها لتخليق مركبات دوائية مثل تطوير المخدرات الموضعية كالبروكائين ابتداءاً من الكوكائين.

ولا تزل النباتات تشكل مصدراً واعداً للأدوية الجديدة، فمن الأدوية التي عزلت من النباتات حديثاً الدواء المضاد للسرطان الباكليتاكسيل Paclitaxel (تاكسول Taxol)، اللوحة (1.18)، المعزول من شجرة الطقسوس (Yew tree) Taxus، وكذلك الدواء المضاد للملاريا ارتيميزينين artemisinin المعزول من نبات صيني،

وكذلك الدواء المضاد لداء الزهايمر الغلانتامين galantamine المعزول من أزهار النرجس البري daffodils

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(١) Screening of natural products تحري المنتجات الطبيعية

b عالم المِكروبات (الأحياء الدقيقة) microbial world (microorganisms):

لقد أصبح تحري المكروبات أمراً شائع الانتشار بعد **اكتشاف البنيسيلين**.

وقد جمع الباحثون عينات من **التربة والماء من جميع أنحاء العالم لدراسة الذراري الجرثومية والفطرية الجديدة**، وقد أدى ذلك إلى جمع ترسانة كبيرة من المركبات والأدوية المضادة للجراثيم مثل **السيفالوسبورينات والأمينوغليكوزيدات التتراسيكلينات والريفامبيسينات والفانكوميسين والكلورامفينيكول** وغيرها.

وعلى الرغم من أن معظم الأدوية المستخرجة من المكروبات (الفطريات fungi بشكل خاص) قد استعملت بوصفها مضادات حيوية، **إلا أن بعض نواتج هذه المكروبات قد زودتنا بمركبات قائدة في مجالات علاجية أخرى**. وهناك أمثلة عديدة على ذلك مثل **المركب أسبيرليسين asperlicin**، الذي عزل من فطريات Aspergillus alliaceus، **يعد مناهضاً antagonist** حديثاً **لهرمون بيبتيدي يسمى كوليسيستوكينين** cholecystokinin (CCK) **المُكتنف في عملية التحكم بالشهية** control of appetite.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(١) Screening of natural products تحري المنتجات الطبيعية

b. عالم المِكروبات (الأحياء الدقيقة) microbial world (microorganisms):

تتضمن الأمثلة الأخرى **المستقلب الفطري** fungal metabolite **لوفاستاتين** lovastatin، الذي يمثل أول المركبات العلاجية من مجموعة الستاتينات statins الخافضة لمستويات الكوليستيرول،

وكذلك **المستقلب الفطري سيكلوسبورين** cyclosporine.الذي يجري استعماله بوصفه كابت للمناعة suppress the immune responseبعد عمليات زرع الأعضاء transplantation operations.

وكذلك الأمر مع مركب ليبستاتين Lipstatin الذي يثبط الليباز البنكرياسي pancreatic lipase والذي عزل من Streptomyces toxytricini ويعد المركب القائد للدواء المضاد للسمنة اورليستات Orlistat.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(١) Screening of natural products تحري المنتجات الطبيعية

c. Venoms and toxins السموم والذيفانات:

تعد السموم والذيفانات المستخرجة من حيوانات، ونباتات، وأفاعي، وعناكب، وعقارب، وحشرات ومكروبات microorganisms مواداً شديدة الفاعلية لأنها غالبا ما تتآثر على نحو نوعي specific interactions شديد مع هدف جُزَيْءٌ كِبْرَوِيّ؛ جُزَيْءٌ ضَخْم macro-molecular target في الجسم.

تستخدم السموم والذيفانات بوصفها مركبات قائدة لتطوير أدوية جديدة. فمثلاً، مركب تيبروتيد teprotide، هو مركب ببتيدي peptide معزول من سم الأفاعي البرازيلية Brazilian viper، كان المركب القائد lead compound لتطوير الأدوية الخافضة لضغط الدم cilazapril كالسيلازابريل والكابتوبريل captopril (راجع الفصل السابع عشر – مثبطات جملة الأنجيوتنسين).

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(2) Medical folklore الطب الشعبي

اعتمدت الحضارات القديمة في بقائها بشكل كبير **على** النَبيت المحلي local flora وحَيَوَانَاتُ المِنْطَقَة fauna. فقد جربوا مختلف أنواع التوت **berries** والأوراق **leaves** والجذور **roots** لكي يكتشفوا تأثيراتها.

ولذلك ادعى جميع المعالجين المحليين local healers والشامان Shaman في ذلك الزمن امتلاك العديد من المشروبات المتخمرة brews لغرض الاستعمالات الطبية.

١) فمثلاً، استُعمل جذر الراوند Rhubarb root **كمُسهل** purgative لعدة قرون، وقد دُعي في الصين بـ "الجنرال The General".

إن اكثر المواد أهمية في جذر **الراوند هي الانثراكينونات anthraquinones**، التي استخدمت **كمركبات قائدة في تصميم الدواء الملين دانترون** laxative dantron(اللوحة 2.18).

٢) **كما قدمت السجلات القديمة للطب الصيني أيضاً دليلاً على الدواء الحديث المضاد للملاريا** ارتيميزينين **artemisinin** (**اللوحة 1.18**).

٣) **وكذلك الأمر، فقد عرفت في مصر القديمة الخواص العلاجية لخشخاش الأفيون opium poppy** (الجوهر الفعال هو المورفين **morphine**)،

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(2) Medical folklore الطب الشعبي

٤) وفي اليونان القديمة عرفت نباتات الفصيلة الباذنجانية (الباذِنْجانِيَّات) plants Solanaceae(الجوهران الفعالان هما الأتروبين والهيوسين atropine and hyoscine) (اللوحة 2.18)،

٥) كما اشتهر في الهند نبات جذر الأفعى snakeroot plant (الجوهر الفعال هو ريزيربين reserpine) (اللوحة 2.18)،

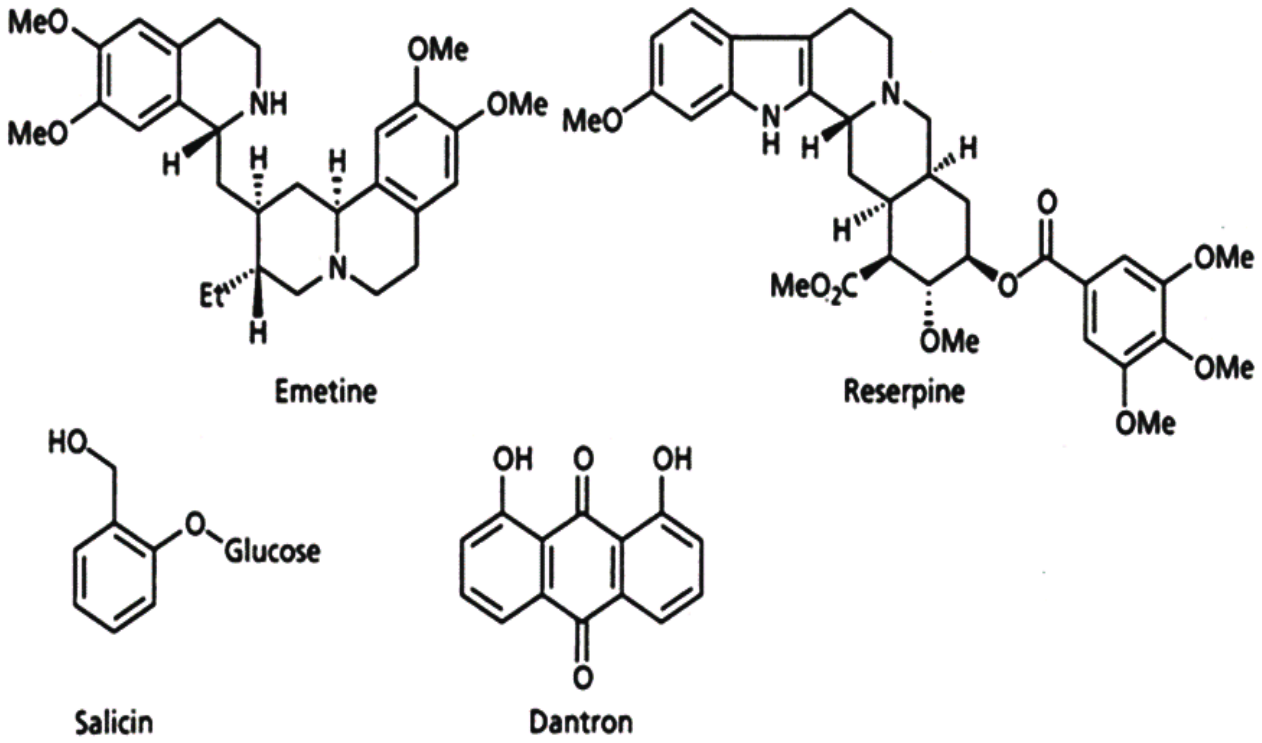
٦) وكذلك استعمل اختصاصيو الأعشاب الطبية البريطانيون في القرون الوسطى خلاصات أشجار لحاء الصفصاف willow tree (الجوهر الفعال هو ساليسين salicin) (اللوحة 2.18)، والديجيتال foxglove (الجوهر الفعال هو مركبات الديجيتال digitalis – مزيج من مركبات ديجيتوكسين digitoxin وديجيتونين digitoninوديجيتالين digitalin)،

٧) كما استعملت حضارة الأزتيك والمايا ztec and Mayan cultures في أمريكا الجنوبية خلاصات من شجيرات وأشجار متنوعة مثل جذر عرق الذهب ipecacuanha root (الجوهر الفعال هو ايميتين emetine) (اللوحة 2.18) وشجيرة الكوكا coca bush (الجوهر الفعال هو كوكائين cocaine)، ولحاء الكينا cinchona bark (الجوهر الفعال هو الكينين quinine) (اللوحة 2.18).

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(2) Medical folklore الطب الشعبي



Active compounds resulting from studies of herbs and potions.

اللوحة 2.18: الجواهر الفعالة من منشأ الطب الشعبي

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(3)تحري المخزون العالمي من المركبات التخليقية "المكتبات"Screening syntheticcompound "libraries"

تعد المركبات التي قامت الشركات الصيدلانية بتخليقها خلال السنوات الماضية مصدراً آخراً من مصادر المركبات القائدة.

وأن الغالبية الساحقة من هذه المركبات لم تدخل السوق التجارية، إلا أنها قد خُزنت في "مكتبات" المركبات "compound "libraries التي لم تزل إمكانية اختبار فعاليتها الفارماكولوجية ممكنة.

وفي غالب الأحيان تقوم الشركات الصيدلانية بتحري مركبات هذه المكتبات عند دراسة هدف دوائي جديد.

. هذا مع العلم، أنه يمكن للشركات الصيدلانية شراء مركبات من شركات أخرى لأجل اختبارها

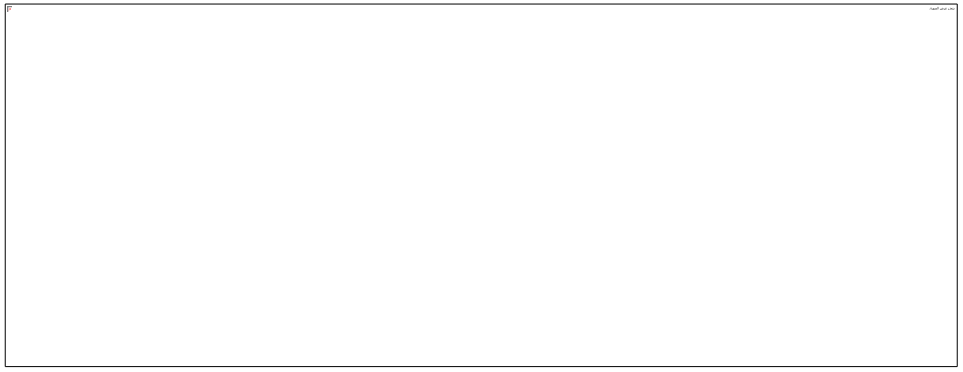
I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(3)تحري المخزون العالمي من المركبات التخليقية "المكتبات"Screening synthetic compound "libraries"

من الممكن أيضاً اختبار المركبات المتوسطة التخليقية testing synthetic intermediates. فمثلاً، جرى في خمسينات القرن العشرين تخليق واختبار مجموعة مركبات مشتقة من ثيوسيميكاربازون thiosemicarbazones كأدوية مضادة للسل، كان من بين هذه المركبات ايزونيكوتينالدهيد ثيوسيمي كاربازون isonicotinaldehyde thiosemicarbazone، حيث يكتنف تخليقه المركب الهيدرازييدي hydrazideالمعروف بـ الإيزونيازيد isoniazid (اللوحة 3.18)، الذي جرى استعماله كمركب متوسط في عملية التخليق.

وقد تبين لاحقا أن الإيزونيازيد يملك فعالية أكبر من البنية المستهدفة. وعلى نحو مماثل، تبين أن سلسلة من المركبات المتوسطة ذات بنية كينولين – 3 كاربوكساميد (اللوحة 3.18)، تملك فعالية مضادة للفيروسات.



اللوحة 3.18: المركبات الفعالة المكتشفة من المركبات المتوسطة التخليقية

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) الأدوية الموجودة في السوق Existing drugs

a. أدوية "أنا أيضاً" وأدوية "أنا افضل" "Me Too" and "Me Better" Drugs:

يستخدم العديد من الشركات الصيدلانية الأدوية الموطدة (المتداولة) established drugs من قبل منافسيها كمركبات قائدة lead compounds تعتمد عليها في تصميم designأدوية تمنحها موطئ قدم في المجال التسويقي نفسه.

تهدف هذه العملية إلى تعديل البنية الكيميائية بما يكفي :

١. لتجاوز قيود براءة الاختراع patent restrictions ونيلها

٢. مع الحفاظ على فعالية الدواء retains activity،

٣. وفي الحالة المِثالِيّة ideal، تحسين خواصه العلاجية. improved therapeutic properties.

فمثلاً، جرى استخدام الدواء الخافض لضغط الدم captopril كابتوبريل كمركب قائد من قبل العديد من الشركات لأجل إنتاج أدوية خافضة لضغط الدم خاصة بها (اللوحة 4.18).

على الرغم من الاستخفاف غالباً بأدوية "أنا أيضاً Me Too Drugs"، إلا أنها قد توفر في بعض الحالات تحسينات تجعلها افضل من الأدوية الأصلية (أدوية "أنا افضل Me Better Drugs"). وفي هذا المجال، تعد

- البنيسيلينات الحديثة أكثر انتقائية وفاعلية potent وثباتاً من البنيسيلينات الأصلية،
- كما تملك الستاتينات statins الجديدة الخافضة لمستويات الكوليستيرول في الدم خواصاً محسنة نسبة للقديمة منها

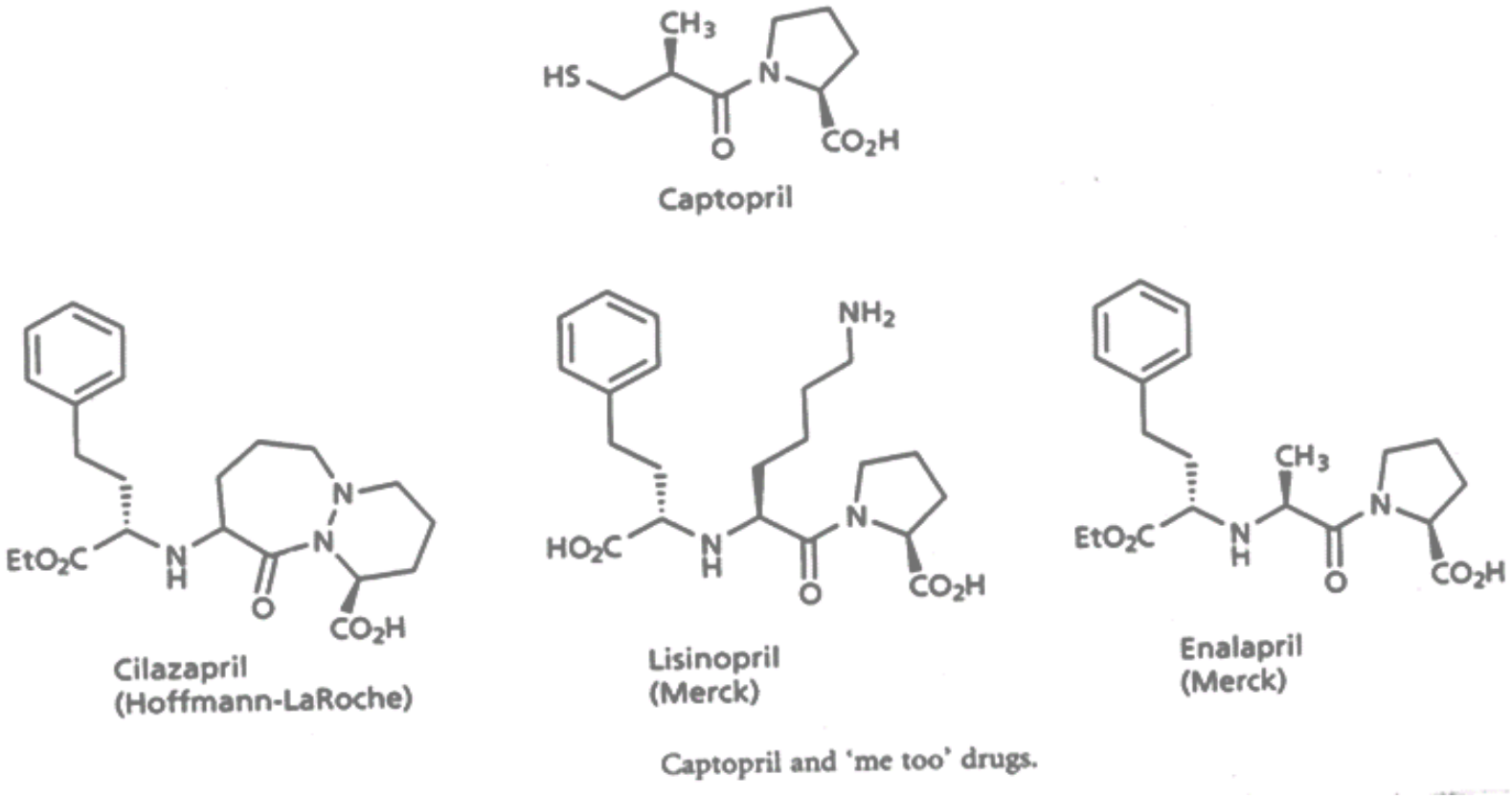
Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) الأدوية الموجودة في السوق Existing drugs

a.أدوية "أنا أيضاً" وأدوية "أنا افضل" "Me Too" and "Me Better" Drugs":



Captopril and 'me too' drugs.

اللوحة 4.18: الكابتوبريل وأدوية "أنا أيضاً" Me Too Drugs

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) الأدوية الموجودة في السوق Existing drugs

b. تعزيز تأثير جانبي Enhancing a side effect

قد يملك الدواء المتوافر تأثيراً جانبياً غير مرغوب، في مثل هذه الحالة، يمكن أن يلعب هذا الدواء دور المركب القائد اعتماداً على تأثيره الجانبي، حيث يصبح الهدف حينها :

١) تعزيز التأثير الجانبي المرغوب

٢) وإزالة الفعالية البيولوجية الرئيسة لهذا الدواء، وهذا ما يعرف بتوخي الأمثل للفعاليات الجانبية selective optimization of side activities.

فمثلاً، استُعملت معظم السلفونأميدات كأدوية مضادة للجراثيم، لكن سبب بعضها تأثيراً اختلاجياً convulsive ناجما عن خفض سكر الدم hypoglycemia، فيبدو واضحاً أن هذا التأثير الجانبي غير مرغوب في مضادات الجراثيم. إلا أنه من الممكن الاستفادة من الخواص الخافضة لغلوكوز الدم في معالجة الداء السكري.

لذلك، فقد جرت عملية تعديلات بنيوية structural modification على بنية السلفونأميدات المضادة للجراثيم ذات العلاقة بهدف التخلص من التأثير الجانبي وتعزيز الفعالية الخافضة لسكر الدم. وقد أدى ذلك إلى الحصول على الدواء الخافض للسكري التولبوتاميد tolbutamide (اللوحة 5.18).

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) الأدوية الموجودة في السوق Existing drugs

b.تعزيز تأثير جانبي Enhancing a side effect

في بعض الحالات، قد يكون التأثير الجانبي قوياً بما يكفي بحيث يمكن استعمال الدواء دون إجراء أي تعديلات على بنيته، فمثلاً، الدواء المضاد للعنانة anti–impotence سيلدينافيل sildenafil (Viagra) (اللوحة 5.18) قد جرى تصميمه على أساس أن يكون موسعاً للأوعية لمعالجة الذبحة الصدرية وارتفاع ضغط الدم. لكن لوحظ أثناء التجارب السريرية انه يؤثر كموسع أوعية في القَضيب penis بشكل أكثر فعالية منه على القلب مؤدياً إلى تزايد الوظيفة النعوضية erectile function. يستعمل هذا الدواء حالياً لمعالجة عُسر النعوظ الوظيفي erectile dysfunction والعَنانَة (العجز الجنسي) sexual impotence.

وهكذا، نجد مما سبق انه بالإمكان إعادة استخدام دواء مستعمل في أحد المجالات العلاجية كمركب قائد في مجال آخر

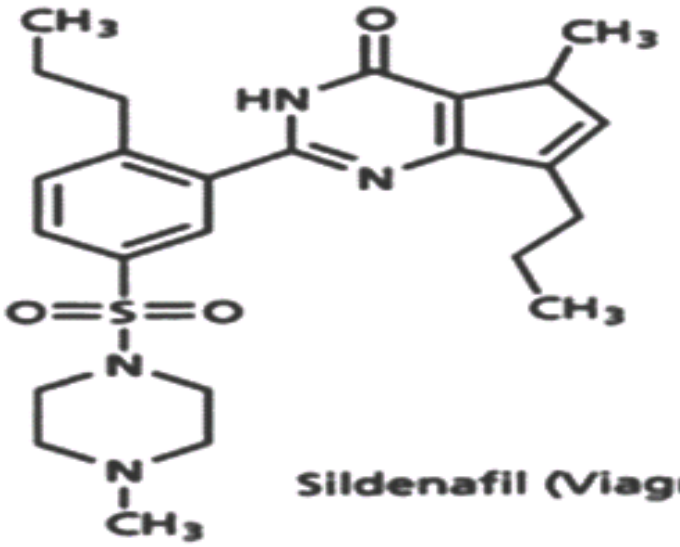
I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) الأدوية الموجودة في السوق Existing drugs

b.تعزيز تأثير جانبي Enhancing a side effect

Tolbutamide



Sildenafil (Viagra)

اللوحة 5.18: التولبوتاميد والسيلدينافيل

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) Existing drugs الأدوية الموجودة في السوق

b. Enhancing a side effect تعزيز تأثير جانبي

أمثلة أخرى حول مفهوم توخي الأمثل للفعاليات الجانبية **selective optimization of side activities**

- الكلوربرومازين Chlorpromazine(اللوحة 6.18)

يستعمل الكلوربرومازين في الطب النفسي بوصفه مضادا للذُهان **neuroleptic (antipsychotic)**، وقد جرى تطويره انطلاقا من دواء مضاد للهيستامين هو البروميثازين **promethazine**. قد يبدو ذلك مستغرباً، لكن من المعروف أن للبروميثازين تأثيراً جانبياً مهدئاً **sedative**،
وهذا مما جعل الاختصاصيين بالكيمياء الصيدلانية/ الدوائية العمل على تعديل بنيته بهدف تعزيز التأثير المهدئ على حساب التأثير المضاد للهيستامين (راجع الفصل السابع – الأدوية النفسية – مضادات الذهان).

- الكلوروثيازيد chlorothiazide (اللوحة 6.18)

وعلى نحو مماثل، جرى تطوير المدرات السلفونواميدية **sulfonamide diuretics** كمركب الكلوروثيازيد **chlorothiazide** انطلاقاً من ملاحظة أن التأثير المدر للسلفانيلاميد **sulfanilamide**(مضاد جراثيم) يعود إلى تأثيره المثبط لإنزيم الكربونيك أنهيدراز **carbonic anhydrase** عند استعماله بمقادير عالية (راجع الفصل الثامن –السلفاميدات المدرة).

Drug discovery اكتشاف الدواء

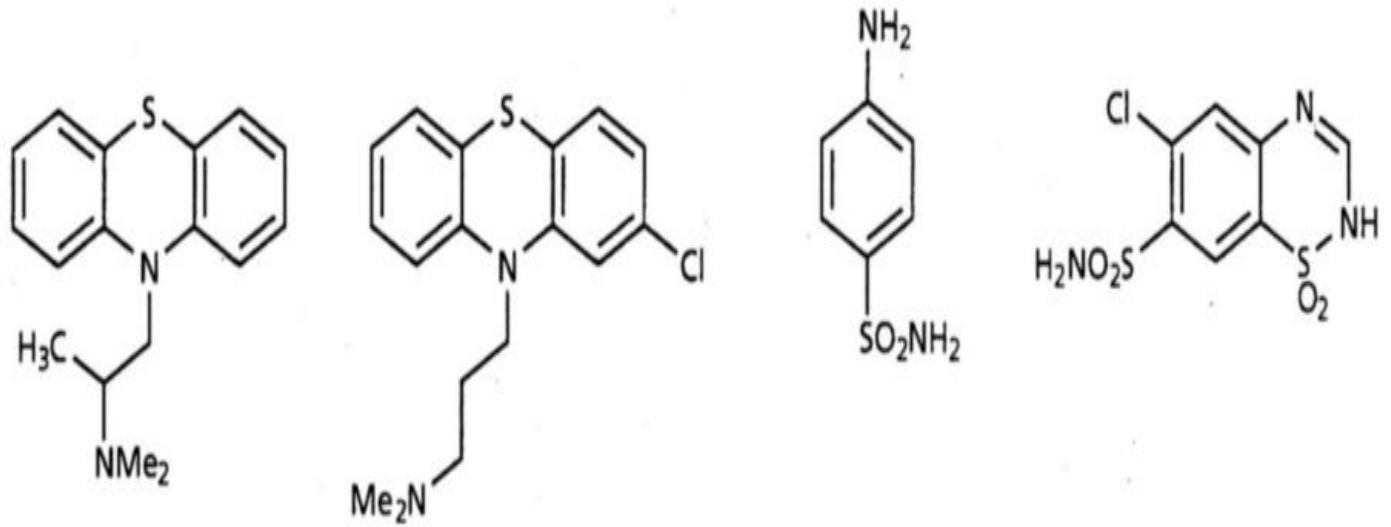
I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(4) الأدوية الموجودة في السوق Existing drugs

b. Enhancing a side effect تعزيز تأثير جانبي

أمثلة أخرى حول مفهوم توخي الأمثل للفعاليات الجانبية selective optimization of side activities



Drugs developed by enhancing a side effect.

اللوحة 6.18: أدوية جرى تطويرها من خلال تعزيز التأثير الجانبي لدواء آخر

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(5) الانطلاق من لَجين أو مُحوّر طبيعي بوصفه المركب القائد

Starting from the natural ligand or modulator as lead compound

a. Natural ligands for receptors اللَجائن الطبيعية للمستقبلات :

- في بعض الأحيان، يمكن أن تستخدم اللَجائن الطبيعية للمستقبلات المستهدفة دوائياً كمركبات قائدة.
- فقد شكلت النواقل العصبية الطبيعية كالأدرينالين والنورأدرينالين نقطة الانطلاق في تطوير ناهضات بيتا الأدرينالية adrenergic β–agonists مثل سالبوتامول salbutamol ودوبوتامين dobutamine وكزاموتيرول xamoterol،

- كما كان مركب 5–هيدروكسي تريبتامين، السيروتونين، 5–hydroxytryptamine (5–HT) نقطة الانطلاق في تطوير ناهضات المستقبلات 5–HT_1 agonist مثل مركب سوماتريبتان sumatriptan الذي يستعمل لمعالجة الشَّقيقَة؛ الصُّدَاعُ الشِّقِّي migraine headache (اللوحة 7.18).

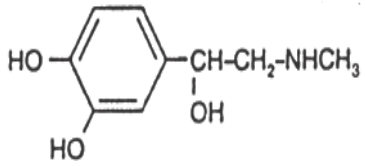
I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

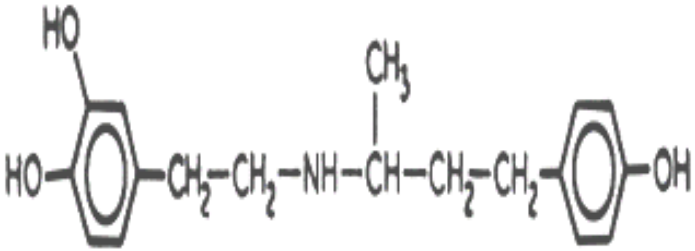
(5) الانطلاق من لَجين أو مُحوّر طبيعي بوصفه المركب القائد

Starting from the natural ligand or modulator as lead compound

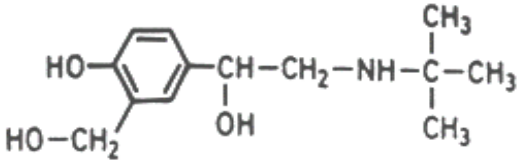
a. Natural ligands for receptors اللجائن الطبيعية للمستقبلات:



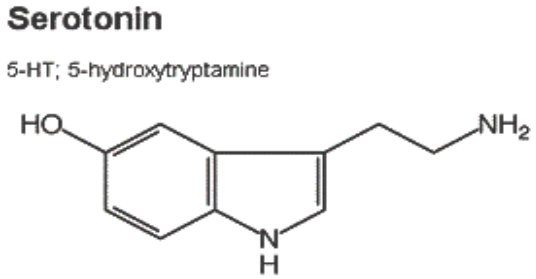
Noradrenaline

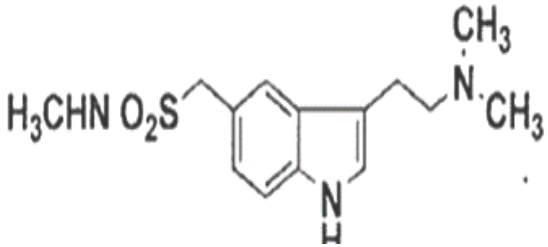


Dobutamine



Salbutamol





Sumatriptan

اللوحة 7.18: بعض اللجائن الطبيعية للمستقبلات Natural ligands for receptors

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

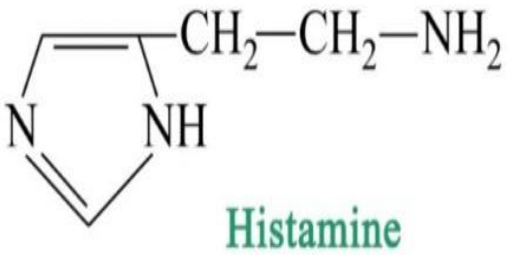
(5) الانطلاق من لَجين أو مُحوّر طبيعي بوصفه المركب القائد

Starting from the natural ligand or modulator as lead compound

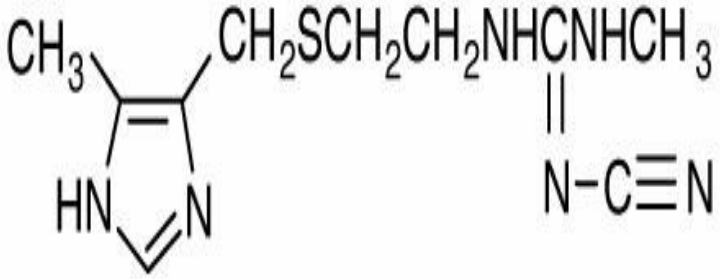
a. اللجائن الطبيعية للمستقبلات Natural ligands for receptors:

كما يمكن استخدام اللجائن الطبيعية للمستقبلات كمركبات قائدة في تصميم المناهضات **antagonists**.

فمثلاً، استخدم الهيستانين **histamine** كمركب قائد في عملية تطوير الدواء المناهض للمستقبلات (H_2 (histamine antagonist H_2) السيميتيدين **cimetidine**:



Histamine



cimetidine

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(5) الانطلاق من لَجين أو مُحوّر طبيعي بوصفه المركب القائد

Starting from the natural ligand or modulator as lead compound

a. اللجائن الطبيعية للمستقبلات Natural ligands for receptors:

- في بعض الحالات، يجري تحويل مركب ناهض إلى مناهض من خلال إدخال متبادلات إضافية على المركب القائد تسهم في زيادة ارتباطه مع المستقبلة، مثل الهيستامين والسيميتيدين الواردين أعلاه.

- وفي أحيان أخرى، تكون اللجائن الطبيعية غير معروفة، حيث تعرف مستقبلاتها بالمستقبلات اليتيمة **orphan receptor**، فيشكل البحث عن هذه اللجائن مشروع بحث بحد ذاته يؤسس في حال نجاحه لمجال جديد من مجالات تصميم الدواء.

- فقد أدى استعراف المستقبلات أفيونية المفعول **opioid receptors** للمورفين إلى البحث عن الأفيونيات داخلية المنشأ **endogenous opiates**(المسكنات الطبيعية **painkillers**) والتي قادت أخيراً إلى اكتشاف اللجائن الطبيعية مثل الإندورفينات **endorphins** والإنكيفالينات **enkephalins** والإندومورفينات **endomorphins** واستخدامها كمركبات قائدة (راجع الفصل الأول – مسكنات الألم المركزية).

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(5) الانطلاق من لَجين أو مُحوّر طبيعي بوصفه المركب القائد

Starting from the natural ligand or modulator as lead compound

b. المحوّرات الطبيعية بوصفها مركبات قائدة Natural modulators as lead compounds:

يتم التحكم بالعديد من الإنزيمات والمستقبلات في الجسم بشكل تفارغي **allosteric control**. حيث يمكن للمواد الطبيعية أو داخلية المنشأ (المحوّرات **modulator**) والتي تقوم بعملية التحكم أن تستخدم بوصفها مركبات قائدة. كانت هناك إشكالية حول وجود بعض المواد المسؤولة عن التحكم بأي إنزيم أو مُستقبلة دون أن تكون مثل هذه المواد معروفة تماماً. فمثلاً.

تعد البنزوديازيبينات **benzodiazepines** مركبات تخليقية تحور مستقبلات حمض غاما أمينو بوتيريك **amino γ –butyric acid (GABA)** وذلك من خلال ارتباطها مع مقر تفارغي **allosteric binding site**.

إذ كانت المحورات الطبيعية لهذه المقرات التفارغية غير معروفة في الوقت الذي جرى فيه تخليق البنزوديازيبينات. أما

فيما يخص البيبتيدات داخلية المنشأ التي تعرف بالديازيبينات الداخلية (إندوزيبينات **endozepines**) فانه منذ

اكتشافها تبين أنها ترتبط مع المقرات التفارغية نفسها التي ترتبط معها البنزوديازيبينات، وبالتالي فمن الممكن استخدامها

كمركبات قائدة بغية تصميم مركبات جديدة تملك فعالية البنزوديازيبينات نفسها

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(6) التخليق بالكيمياء التراكبية Combinatorial synthesis

- يعد التخليق بالكيمياء التراكبية عملية مؤتمتة تجري على الطور الصلب automated solid–phase
- تهدف إلى إنتاج أكبر عدد ممكن من البنى الكيميائية المختلفة فيما بينها وذلك خلال أقصر مدة زمنية ممكنة.
- يتم إجراء التفاعلات وفق مقاييس بالغة الصغر very small scale تتم غالبا بطريقة تؤدي إلى إنتاج أمزجة mixtures من المركبات ضمن كل وعاء من أوعية التفاعل.
- بمعنى أن التخليق بالكيمياء التراكبية يهدف إلى محاكاة أو تقليد ما تفعله النباتات mimic what plants وذلك باستعمال أجهزة تَّصْغيرِيّة اختصاصية specialist miniaturized equipments تعمل في الطور الصلب أو السائل أيضاً.
- أي إنتاج تَجْمِيْعَةٌ من المركبات الكيميائيةpool of chemicals، بحيث يمكن أن يكون أحدها مركباً قائداً.
- وقد تطور التخليق بالكيمياء التراكبية بسرعة كبيرة مما جعله يصبح فرعاً مستقلاً من فروع الكيمياء.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(7) تصميم المركبات القائدة بمساعدة الحاسوب Computer-aided design of lead compounds

تسهم معرفة مقرات الارتباط binding sites لهدف الدواء drug target في الجسم في تصميم مركبات قائدة جديدة موجهة للارتباط مع هذه المقرات.

ويجري ذلك في حال كانت الإنزيمات أو المستقبلات المدروسة قابلة للتبلور Crystallization، إذ يمكن تحديد بنية البروتين وتعيين مقر/مقرات الارتباط الخاص به باستخدام تقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية X-ray crystallography.

وباستخدام برامج برمجيات النمذجة الجزيئية Molecular modelling software programs الجاهزة، يمكن دراسة مقرات الارتباط Binding sites فيها ومن ثم تصميم جزيئات كيميائية تتناسب مع هذه المقرات وترتبط معها بهذا التصميم الجديد site-de novo design.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

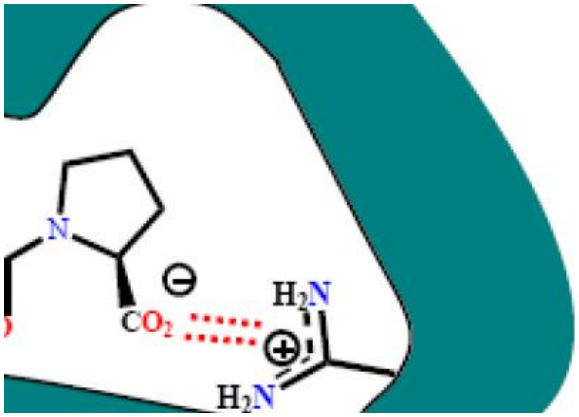
4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

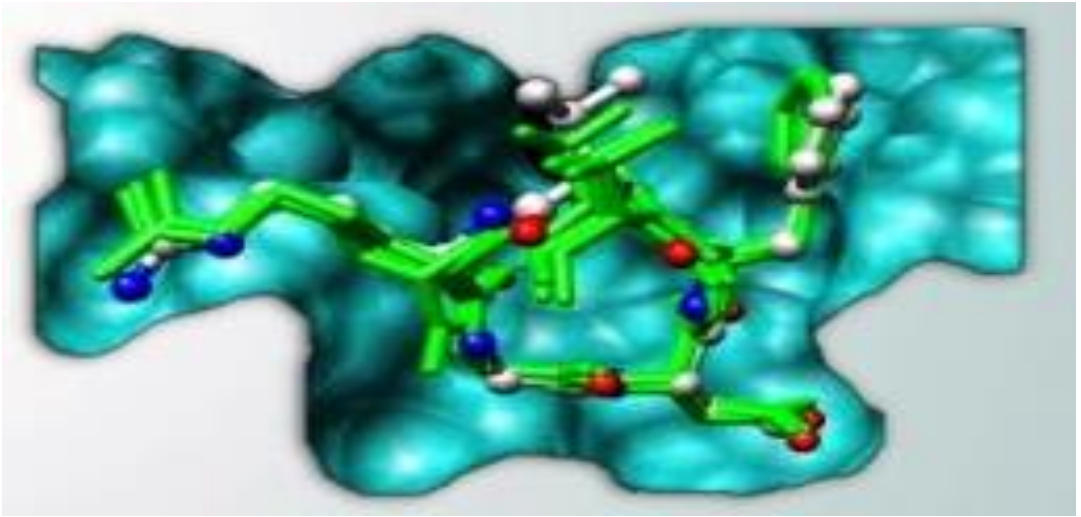
(7) Computer-aided design of lead compounds تصميم المركبات القائدة بمساعدة الحاسوب

في حالة عدم إمكانية بلورة هدف target الدواء في الجسم سواء كان بروتين proteine أو مستقبلة Receptor

فلا يمكن تحديد بنية Structure البروتين ومقرات الارتباط binding Sites بتقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية X-ray crystallography،

مع ذلك إذا جرى تحديد بنية أي بروتين مضاهئ analogue، فيمكن اعتبارها أساسا لتوليد نموذج كومبيوتري generating a computer model of the protein ليصبح المركب القائد.





Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) Serendipity and the prepared mind موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير)

غالباً ما يتم اكتشاف المركبات القائدة بمحض الصدفة **Serendipity**، لكن، لاتزال هناك حاجة تستدعي وجود شخص يتمتع بطبيعة فضولية أو ذهن مستنير **prepared mind** يدرك أهمية الاكتشافات عن طريق الصدفة وقادر على استغلال مثل هذه الأحداث.

فمثلاً يعد اكتشاف البنيسيلين **penicillin** والسيسبلاتين **cisplatin** مثالين عن هذه الأحداث،

لكن هناك العديد من الأمثلة الأخرى. ففي بعض الأحيان، تتمتع بعض البحوث العلمية التي يتم إنجازها بهدف تحسين خواص دواء معين بجوانب مفيدة غير متوقعة.

فمثلاً، يعد كل من البروبرانولول **propranolol** ومضاهئاته محصرات فعالة للمستقبلات البيتا (مناهضات المستقبلات البيتا الأدرينالية **adrenergic β blockers**). إضافة لذلك، فهي تتمتع بخواص أليفة للشحم **lipophilic**، لذا فإنها قادرة على عبور الحائل الدموي الدماغي (**BBB**) والتسبب بتأثيرات جانبية على مستوى الجهاز العصبي المركزي.

وفي محاولة للتغلب على ذلك، جرى تصميم مضاهئات أكثر ألفة للماء **hydrophilic** وذلك عبر تصغير حجم الحلقات العطرية ضمن الجزيء وإضافة مجموعة أميدية أليفة للماء.

وهكذا فقد جرى تخليق مركب براكتولول **practolol**. وكما هو متوقع، يملك المركب الجديد تأثيرات جانبية أقل على مستوى الجهاز العصبي المركزي لكن الأهم من ذلك تبين أن هذا المركب ذو تأثير مناهض أكثر انتقائية نحو المستقبلات البيتا الموجودة في القلب (**β1**) مما هو للمستقبلات الموجودة في أعضاء الجسم الأخرى –

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

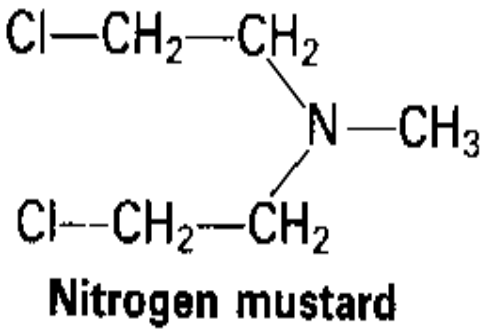
4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind

أمثلة أخرى عن الأدوية المكتشفة عن طريق موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح

Examples of Serendipity and the prepared mind

١. غاز الخردل الآزوتي Mustard gas



Nitrogen mustard

أدى انفجار باخرة أمريكية، أثناء الحرب العالمية الثانية، تحمل شحنة غاز الخردل الآزوتي في أحد موانئ إيطاليا إلى موت العديد من الذين استنشقوا الغاز. عند فحص الناجين لوحظ انخفاض المناعة لديهم بسبب نقص الكريات البيضاء leucocytesالذي نتج من تأثير استنشاق الغاز.

جرى لاحقاً استثمار هذا التأثير (بفضل العقل المتفتح) في استعمال هذا الغاز ومضاهئاته في معالجة ابيضاض الدم leukemia(مصائب قوم عند قوم فوائد)، راجع الفصل الخامس عشر: – أدوية السرطانات)

Drug discovery اكتشاف الدواء

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) Serendipity and the prepared mind موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير)

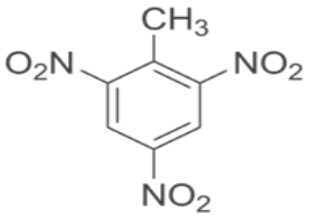
٢. ثلاثي نترو غليسيرين Trinitroglycerin

ثمة مثال آخر عن استثمار تأثيرات انفجار آخر في الصناعة في اكتشاف الأدوية هو ملاحظة أن استنشاق التري نتروتولوين trinitrotoluene (TNT) المستعمل في التفجيرات explosion يسبب صداعاً في الرأس لدى العمال الذين يعملون في صناعة المتَفَجِّرات،

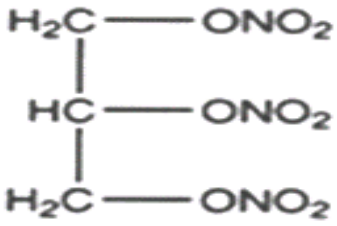
وسبب هذا الصداع ناجم عن توسع الأوعية في الدماغ dilatation of blood vessels in the brain بتأثير غاز هذا المركب.

وجهّت هذه الظاهرة (بفضل العقل المتفتح) نحو إمكانية توسيع الأوعية الدموية في القلب، وهكذا تم اكتشاف التري نتروغليسيرين trinitroglycerine في معالجة ألم الذبحة الصدرية Angina (الناجم عن تضيّق الأوعية القلبية) عند مرضى الأوعية القلبية (راجع الفصل السابع عشرّ: الأدوية القلبية الوعائية – أدوية الذبحة الصدرية).

- يعمل التري نتروغليسيرين كطليعة دواء لتشكيل اوكسيد النتريك nitric oxide الذي يسبب توسع الأوعية القلبية.



trinitrotoluene (TNT)



Nitroglycerin

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

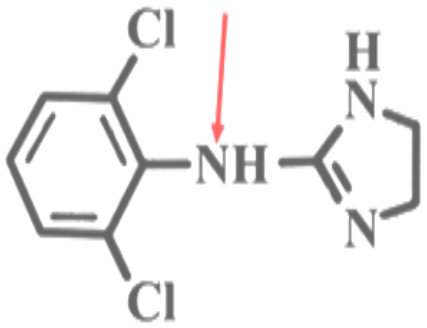
4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

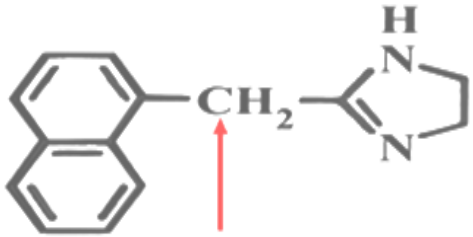
(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind

٣. الكلونيدين Clonidine

صُمم الكلونيدين Clonidin على أساس أن يكون مقبضاً للأوعية vasodilatorبالمضاهاة مع بنية النافازولين Naphazolineالمعروفة وذلك لإعطائه بشكل قطرات أنفية في حالة الزكام،

لكن عند التجارب السريرية لوحظ انخفاض في ضغط الدم! وهكذا أصبح يستعمل خافضاً لضغط الدم (راجع الفصل السابع عشر: الأدوية القلبية الوعائية –أدوية فاعلة مركزياً على الجُمْلَةُ الأدرينالِيُّة الألفا 2):





I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

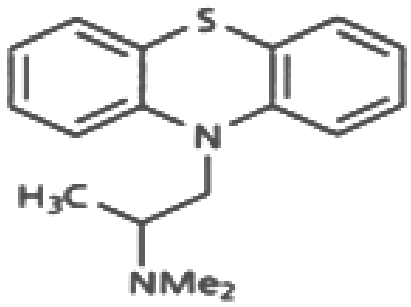
4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind

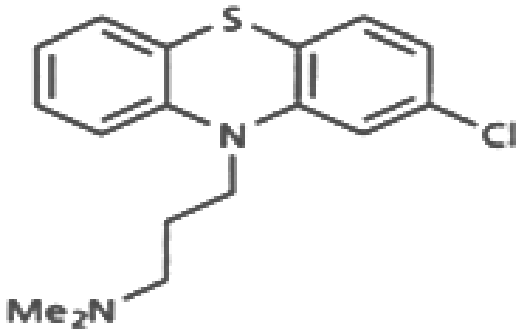
٤. إيميبرامين Imipramin

صُمم إيميبرامين على أساس أن يكون مضاهئاً Analogous للكلوربرومازين المضاد للذهان Antipsychotic من خلال علاقة البنية – التأثير (SAR)، لكن وجد انه يعطي تأثيراً معاكساً: مضاداً للاكتئاب ntidepressant،

وهذا مما قاد نحو اكتشاف سلسلة ثلاثيات الحلقات (TCAs) المضادة للاكتئاب (كلوميبرامين، اميتريبتيلين، نورتريبتيلين) :



Promethazine



Chlorpromazine

Imipramine

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

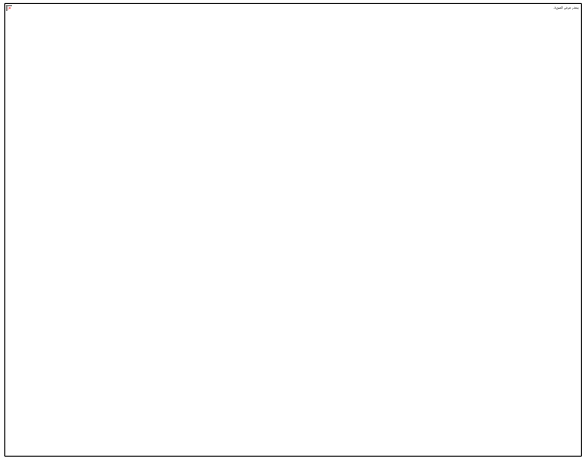
4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

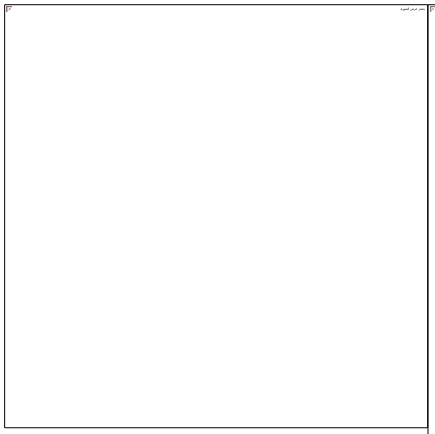
(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind

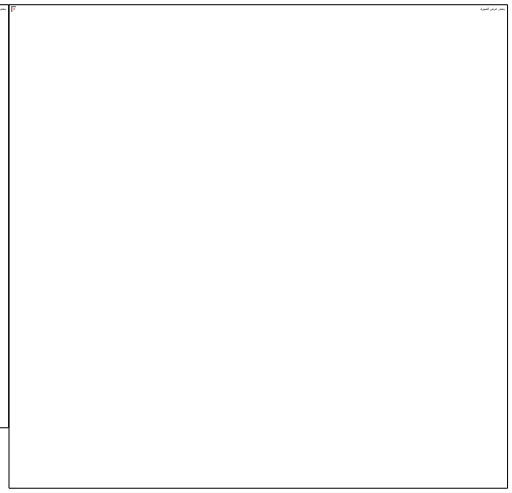
٥. إيبرونيازيد Iproniazid

جرى تطوير إيبرونيازيد على أساس أن يكون مضاهئاً analogue للايزونيازيد المضاد للسل antituberculosis، لكن لوحظ تنبيه عصبي (ارق insomnia) لدى المرضى الذين استعملوه بسبب تأثيره بانقاص مستويات إنزيم مونو أمين اوكسيداز (MAO).

ثم جرى تطوير سلسلة مشتقات الهيدرازين hydrazines المثبطة لإنزيم مونو أمين اوكسيداز (monoamine oxidase inhibitors (MAOIs المضادة للاكتئاب انطلاقاً من بنية الإيبرونيازيد



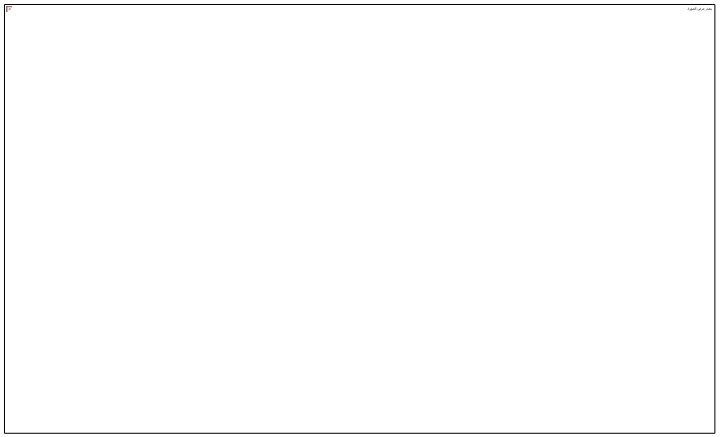




I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind



٦. أمينوغلوتيثيميد Aminoglutethimide

صُمم أمينوغلوتيثيميد على أساس أن يستعمل كدواء مضاد للصرع antiepileptic لكنة يستعمل حالياً مضاداً للأورام antineoplasic.

٧. سيلدينافيل (*Viagra* sildenafil)

صُمم سيلدينافيل على أساس أن يستعمل موسعاً للأوعية الدموية التاجية coronary vasodilator، لكنه يستعمل حالياً موسعاً للأوعية الدموية في القضيب لمعالجة عُسر النعوظ الوظيفي erectile dysfunction والعَنانَة (العجز الجنسي) sexual impotence (راجع أعلاه: تعزيز تأثير جانبي).

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind

٨. كلوربرومازين Chlorpromazine

جرى تخليق كلوربرومازين (راجع أعلاه: ايميبرامين) كمضاد هيستامين لأجل استعماله لمنع الصدمة الجراحية surgical shock، وقد وجد أنه يجعل المرضى مُسْتَرْخِيين ولامباليين relaxed and unconcerned. وهذا مما أدى إلى اختبار هذا الدواء عند المصابين بالاكتئاب الهَوَسِيّ manic depression حيث وجد انه يتمتع بتأثيرات مهدئة tranquillizing effects،

ولهذآ فقد كان أول الأدوية المضادة للذُهان (المهدئات العظمى major tranquillizers) المستعملة في معالجة الفُصام (schizophrenia راجع الفصل السابع – الأدوية النفسية).

٩. سيكلوسبورين Ciclosporin A

جرى الحصول على السيكلوسبورين من خلال دراسة هدفت إلى اكتشاف مضادات حيوية Antibioticsمن بعض مزارع الفطريات fungi Tolypocladium inflatum، حيث كان معروف أن الفطريات هي مصدر محتمل للمضادات الحيوية، ولوحظ أن له تأثير كابت للمناعة suppresses the immune system.

يستعمل الآن عند زرع الأعضاء organ transplantationوزرع نقي العظم لمنع رفض العضو المزروع prevent rejection

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

4. Finding a lead compound إيجاد مركب قائد

(8) موهبة الاكتشاف بالصدفة والعقل المنفتح (المستنير) Serendipity and the prepared mind

١٠. الفينكريستين والفينبلاستين Vincristine and vinblastine

تم اكتشافهما بالصدفة، المتزامنة مع العقل المنفتح، حين كان البحث عن دواء للسكّري Antidiabitic في نبات معروف شعبيا (Vinca roseaعِناقِيَّة) على أن يخفض سكر الدم،

وبعد عزل "الجوهر الفعال" vincristineالفينكريستين لوحظ انه ينقص عدد الكريات البيضاء leucocytes وهذا مما أدى إلى استعماله في معالجة داء هودجكين Hodgkin's lymphoma (أحد أشكال اللمفومة الخبيثة malignant lymphoma

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

5. عزل وتنقية Isolate and Purify

عندما يكون المركب القائد lead compound(أو الجوهر الفعال active principle) الذي حصلنا عليه سواء من مصدر طبيعي أو من عملية التخليق التراكبية موجود ضمن مزيج مع مركبات مختلفة،
عندها ستكون هناك حاجة إلى عزل وتنقية هذا المركب.
تعتمد سهولة هذه العملية بشكل كبير على كل :

١) من بنية الجوهر الفعال المعزول،
٢) وثباته،
٣) وكميته.

فمثلاً، لقد تمكن العالم فليمينغ Flemingمن تمييز جودة المضاد الحيوي البينيسيلين penicilline وملاحظة عدم سمية هذا المركب عند البشر، لكنه تغاضى disregardedعنه كدواء فعال سريرياً بسبب عدم مقدرته على تنقية هذا المركب،

إذ استطاع عزله في محلول مائي، لكنه عندما حاول التخلص من الماء تخرب الدواء. بقي الحال هكذا حتى جرى تطوير إجراءات مخبرية جديدة كالتجفيد freeze-drying والاستشراب chromatography وهذا مما سبب النجاح في عزل وتنقية البنيسيلين وغيره من المنتجات الطبيعية.

I. Drug discovery: finding a lead اكتشاف الدواء: إيجاد المركب القائد

6. تعيين البنية الكيميائية Structure Determination

- في بعض الأحيان، يصعب على الكيميائيين الدوائيين/الصيادلة المعاصرين تخيل مدى الصعوبة في تحديد البنية الكيميائية قبل تطور مطيافية الرنين النووي المغناطيسي NMR ومطيافية الأشعة تحت الحمراء IR spectroscopy.
- فالبنية الكيميائية التي يتطلب تحديدها أسبوعاً من العمل كانت تستغرق فيما مضى عقدين إلى ثلاثة عقود لإنجاز ذلك.
- فمثلاً، جرى إنجاز التحليل الميكروي microanalysis للكوليستيرول عام 1888 لأجل معرفة صيغته الجزيئية molecular formula، أما بنيته الكيميائية chemical structure لم يتم إثباتها بشكل كامل إلى أن جرت دراسته بواسطة تصوير البلورات بالأشعة السينية an X-ray crystallographic عام 1932.
- عندما لا تتوافر العينة اللازمة لإجراء التحليل بواسطة مطيافية الرنين النووي المغناطيسي، عندها يمكن الاستفادة من مطيافية الكتلة mass spectroscopy. كما أن طراز التشديف fragmentation pattern قادر على إعطاء مؤشرات مفيدة عن البنية الكيميائية، إلا أنه غير قادر على إثبات صحة البنية الكيميائية، في هذه الحالة يجب تخليق المركب المطلوب كلياً كإثبات نهائي في تعيين البنية الكيميائية.