



Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων



Νικόλαος Ελευθεριάδης

Επίκουρος Καθηγητής
Εργαστήριο Βιοφυσικής Χημείας
Τομέας Βιοχημείας
Τμήμα Χημείας
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Γραφείο: Γ217

Εργαστήριο: Γ220

Email: n.eleftheriadis@uoc.gr

Website: <https://www.chemistry.uoc.gr/eleftheriadis/>



Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων



Κωνσταντίνος Νεοχωρίτης

Επίκουρος Καθηγητής
Εργαστήριο Οργανικής Χημείας
Τομέας Οργανικής Χημείας
Τμήμα Χημείας
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Γραφείο: Γ301

Εργαστήριο: A311

Email: kneochor@uoc.gr

Website: www.chemistry.uoc.gr/neochoritis



Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

NE

A. Εισαγωγή. Τι είναι φάρμακο;

B. Στόχοι φαρμάκων

1. Πρωτεϊνική δομή και λειτουργία
2. Ένζυμα: Δομή και λειτουργία
3. Τα ένζυμα ως φαρμακευτικοί στόχοι
4. Υποδοχείς: Δομή και λειτουργία
5. Οι υποδοχείς ως φαρμακευτικοί στόχοι
6. Υποδοχείς και μεταγωγή σήματος
7. Νουκλεϊκά οξέα: Δομή και λειτουργία
8. Νουκλεϊκά οξέα ως φαρμακευτικοί στόχοι
9. Φαρμακοκινητική και σχετικά θέματα

KN

Γ. Ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων

1. Εύρεση της ένωσης οδηγού
2. Βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων με τον στόχο
3. Βελτιστοποίηση της πρόσβασης στον στόχο
4. Η πορεία προς την έγκριση της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου

Δ. Εργαλεία για την ανακάλυψη και τον σχεδιασμό φαρμάκων

1. Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση
2. Υπολογιστική φαρμακευτική χημεία

NE + KN

E. Επιλεγμένα θέματα φαρμακευτικής χημείας

1. Αντιβακτηριακά φάρμακα
2. Αντιιικά φάρμακα
3. Αντικαρκινικά φάρμακα
4. Τα οπιοειδή αναλγητικά
5. Άλλα φάρμακα





Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων



<https://www.chemistry.uoc.gr/eclass/courses/CHEM-UNDER159/>

Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων

Κεφάλαιο 01

Φάρμακα και στόχοι φαρμάκων: μια επισκόπηση



Περιεχόμενα Κεφαλαίου

- 1.1 Τι είναι φάρμακο;
- 1.2 Στόχοι φαρμάκων
- 1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης
- 1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα
- 1.5 Ταξινόμηση φαρμάκων
- 1.6 Ονοματολογία φαρμάκων

1.1 Τι είναι φάρμακο;

Η φαρμακευτική χημεία περιλαμβάνει και τον σχεδιασμό και τη σύνθεση ενός φαρμακευτικού παράγοντα, ο οποίος έχει μια επιθυμητή επίδραση στο ανθρώπινο σώμα ή σε κάποιο άλλο ζωντανό σύστημα.

Μια τέτοια ένωση ονομάζεται φάρμακο.

Drug σημαίνει «φάρμακο» και «ναρκωτικό»

Υπάρχουν «καλά» και «κακά» φάρμακα;



1.1 Τι είναι φάρμακο;

Υπάρχουν «καλά» και «κακά» φάρμακα;



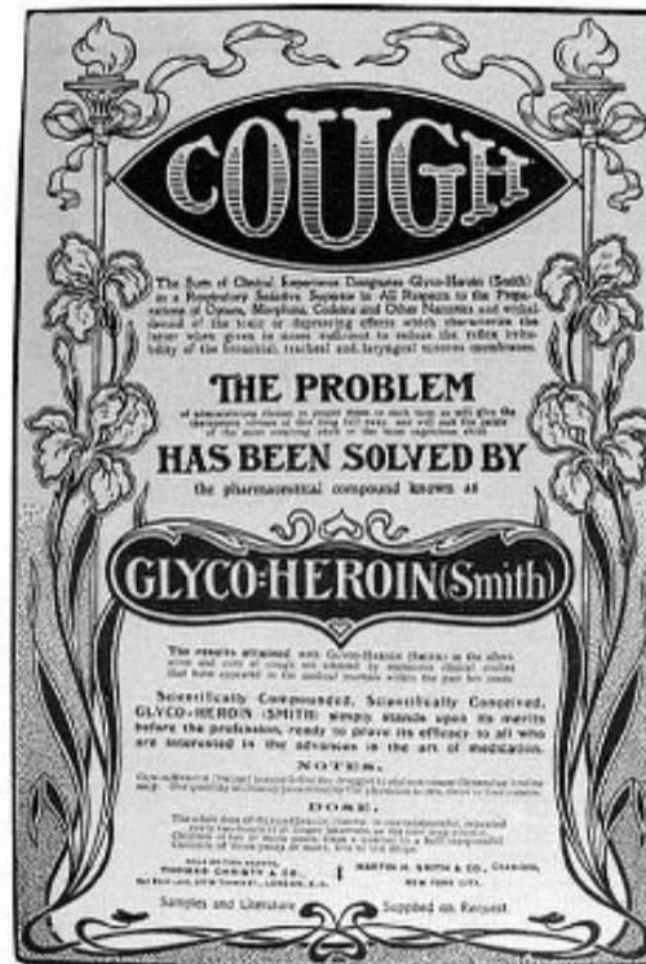
Ποια πιστεύεται είναι τα κριτήρια;

Σε ποια κατηγορία ανήκει η νικοτίνη ή η κάνναβη;



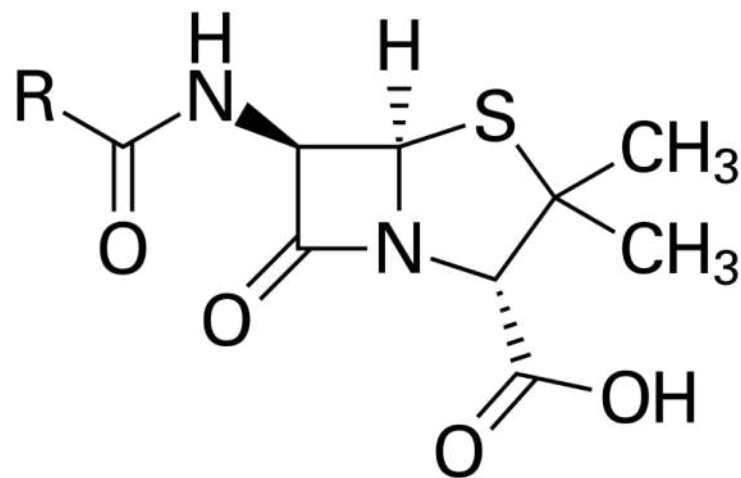
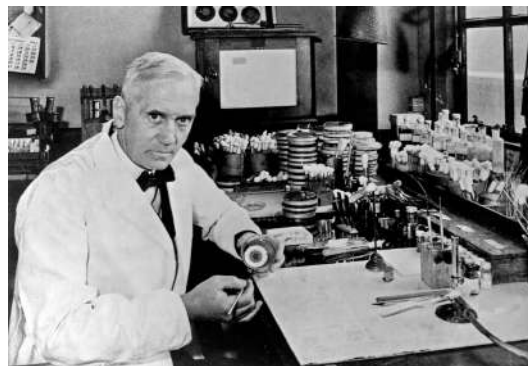
1.1 Τι είναι φάρμακο;

In 1898, Bayer & Co. introduced heroin as a pain reliever and cough suppressant

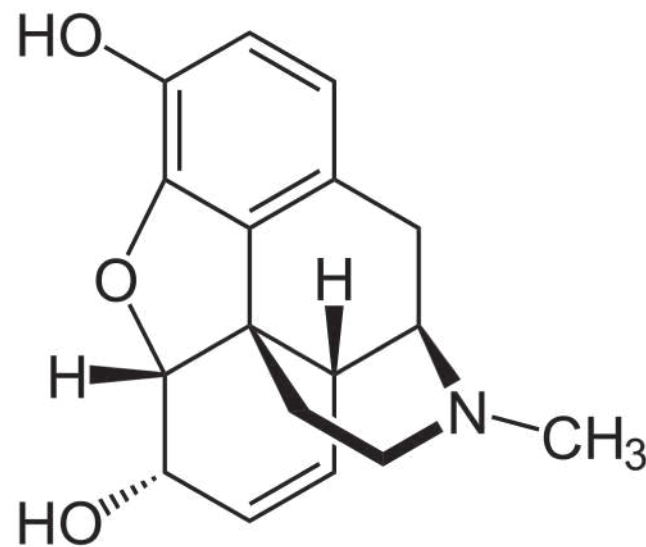


1.1 Τι είναι φάρμακο;

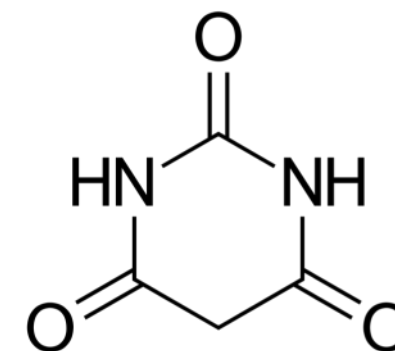
Ας εξετάσουμε τα «καλά» φάρμακα – Ιατρική



Πενικιλίνη



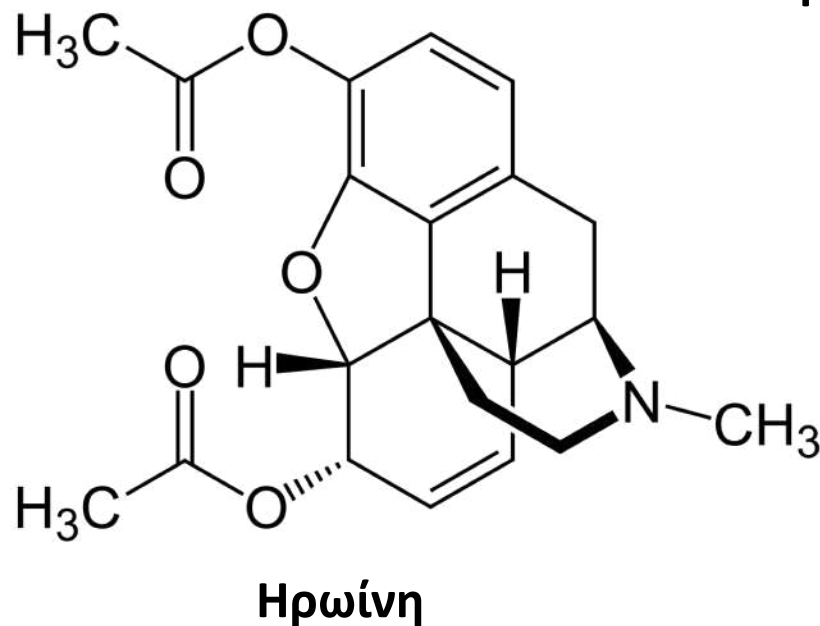
Μορφίνη



Βαρβιτουρικά

1.1 Τι είναι φάρμακο;

Τι συμβαίνει όμως με τα ναρκωτικά;



Διαμορφίνη



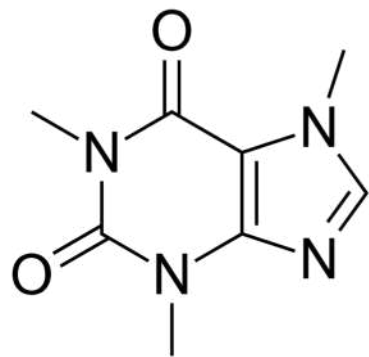
Χορηγείται σε ασθενείς που πεθαίνουν από καρκίνο

- Μειώνει τον πόνο
- Προκαλεί εφορία

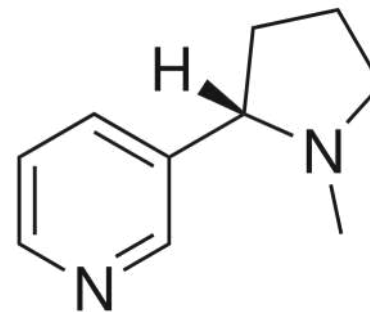
Όχι και τόσο κακό, έτσι;

1.1 Τι είναι φάρμακο;

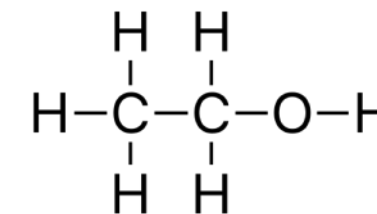
Καθημερινά «φάρμακα»



Καφεΐνη



Νικοτίνη



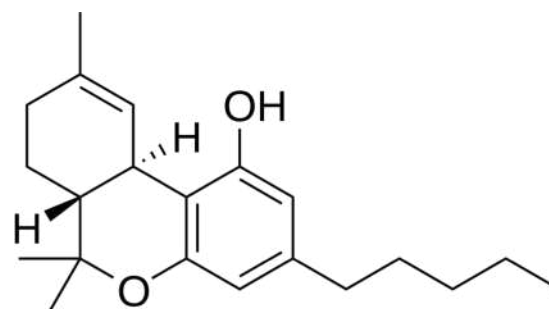
Αιθανόλη

1.1 Τι είναι φάρμακο;

Τα επίπεδα της δόσης μια ένωσης καθορίζουν εάν θα δρα ως φάρμακο ή δηλητήριο

Ο **θεραπευτικός δείκτης** αποτελεί ένα μέτρο των θετικών επιδράσεων κάποιου φαρμάκου σε χαμηλές δόσεις έναντι των αρνητικών επιδράσεών του σε υψηλές.

Ανακούφιση συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας

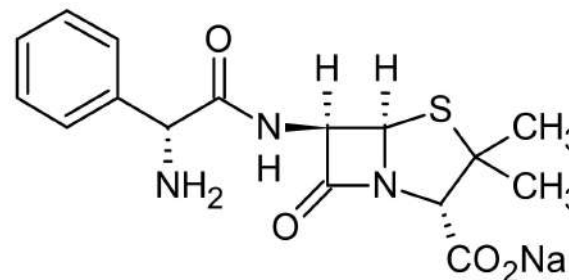


Ναβιξιμόλη

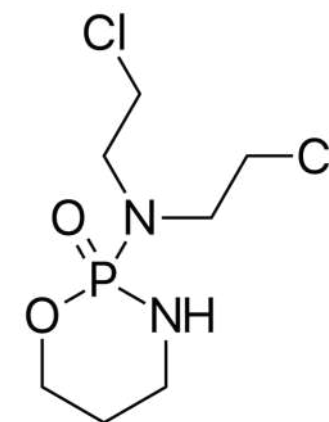


1.1 Τι είναι φάρμακο;

Η αρχή της **εκλεκτικής τοξικότητας** σημαίνει ότι χρήσιμα φάρμακα παρουσιάζουν τοξικότητα έναντι ξένων ή μη φυσιολογικών κυττάρων αλλά όχι έναντι των φυσιολογικών κυττάρων του ξενιστή.



Αμπικιλίνη

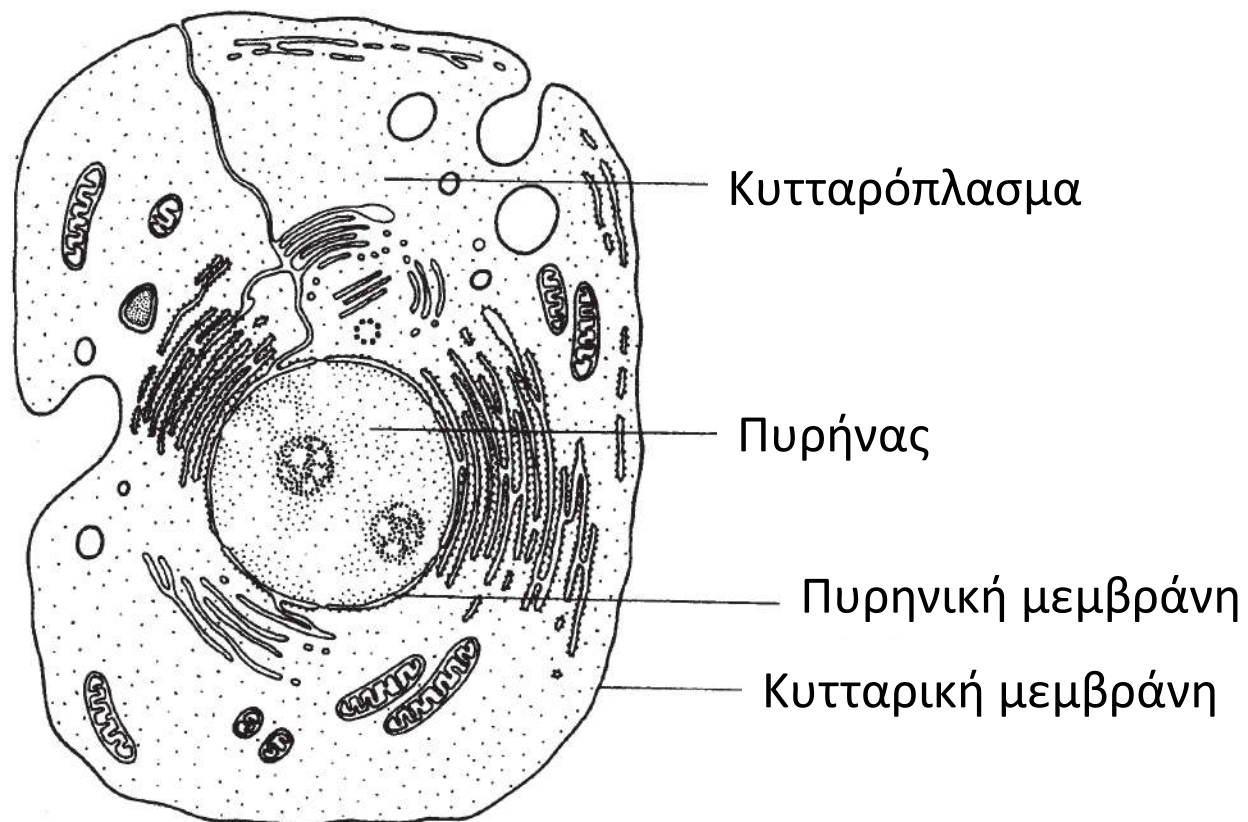


Κυκλοσποραμίδη

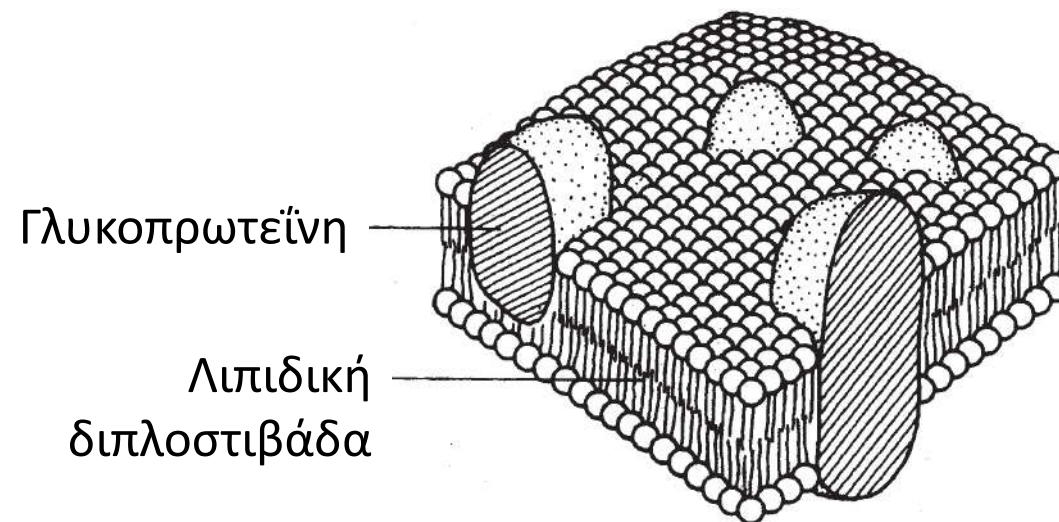


1.2 Στόχοι φαρμάκων

Κυτταρική δομή

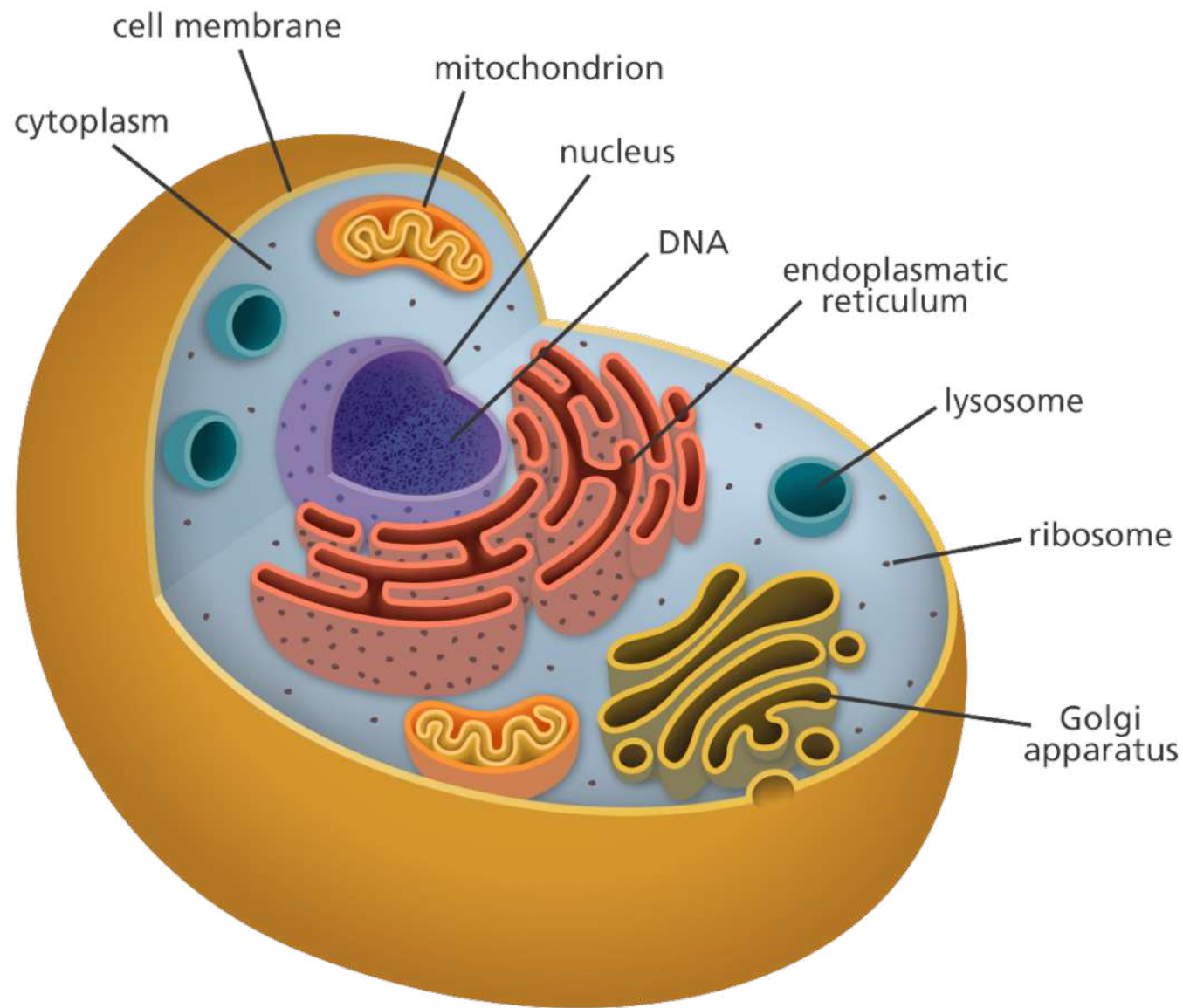


Κυτταρική μεμβράνη



1.2 Στόχοι φαρμάκων

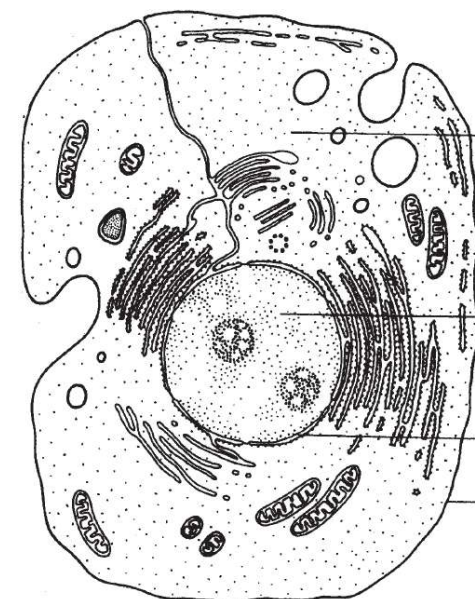
Κυτταρική δομή



1.2 Στόχοι φαρμάκων

Κυτταρική δομή

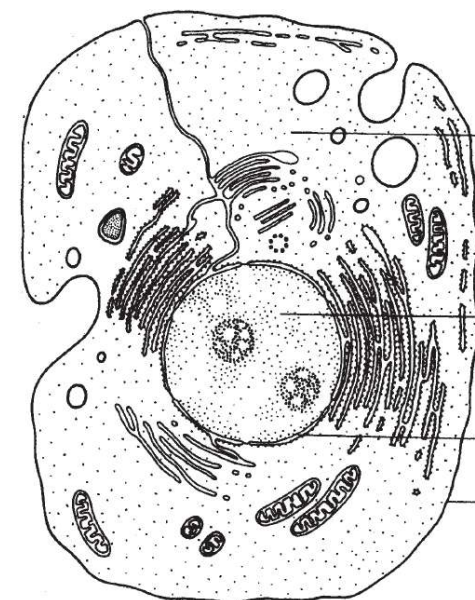
- Τα ανθρώπινα, τα ζωικά και τα φυτικά κύτταρα είναι **ευκαρυωτικά κύτταρα**
- Ο πυρήνας περιέχει τη γενετική πληροφορία για τη ζωή (DNA)
- Τα ρευστά συστατικά του κυττάρου είναι γνωστά ως **κυτταρόπλασμα**



1.2 Στόχοι φαρμάκων

Κυτταρική δομή

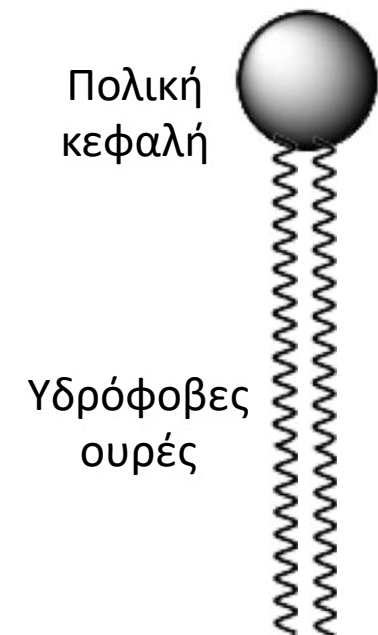
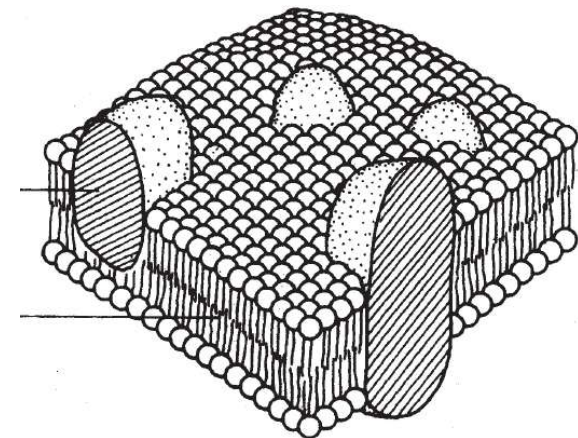
- Οι δομές μέσα στο κύτταρο είναι γνωστές ως **οργανίδια**
- Τα **μιτοχόνδρια** είναι η πηγή παραγωγής ενέργειας
- Τα **ριβοσώματα** είναι τα «εργοστάσια» παραγωγής πρωτεϊνών των κυττάρων
- Η σύνθεση πρωτεϊνών πραγματοποιείται στο αδρό **ενδοπλασματικό δίκτυο**



1.2 Στόχοι φαρμάκων

Κυτταρική μεμβράνη

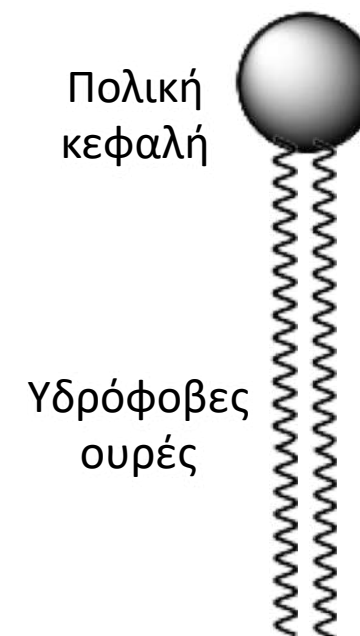
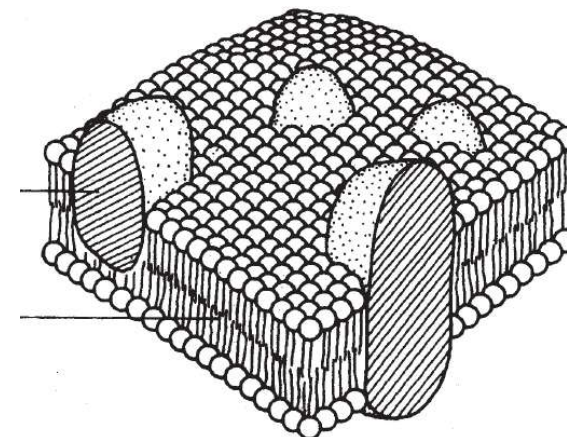
- Η κυτταρική μεμβράνη αποτελείται από μια **φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα**
- Οι υδρόφοβες ουρές αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με αλληλεπιδράσεις van der Waals και βρίσκονται μακριά από τα υδατικά περιβάλλοντα
- Οι πολικές κεφαλές αλληλεπιδρούν με το υδατικό περιβάλλον στην εσωτερική και εξωτερική επιφάνεια της μεμβράνης



1.2 Στόχοι φαρμάκων

Κυτταρική μεμβράνη

- Η κυτταρική μεμβράνη παρέχει ένα υδρόφοβο φράγμα γύρω από το κύτταρο, αποτρέποντας τη διέλευση νερού και πολικών μορίων
- Οι πρωτεΐνες ενσωματώνονται στην κυτταρική μεμβράνη (διάλυτοι ιόντων, υποδοχείς, ένζυμα και πρωτεΐνες μεταφορείς)



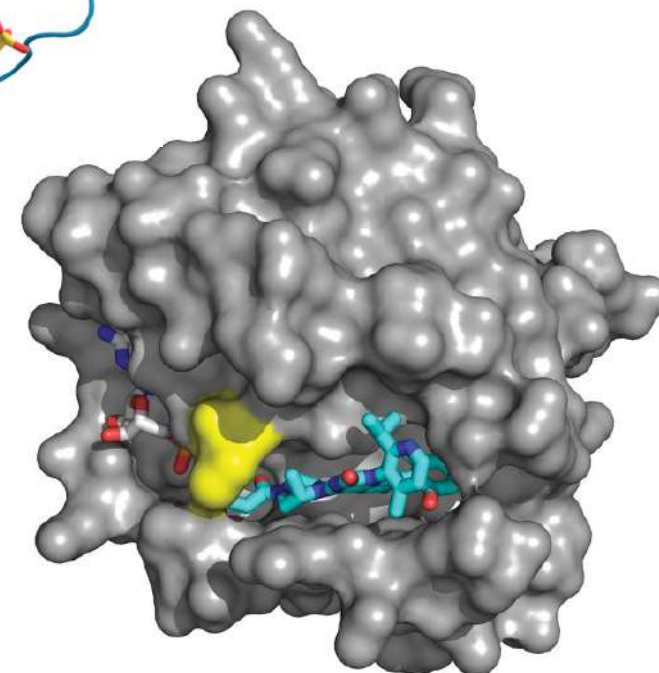
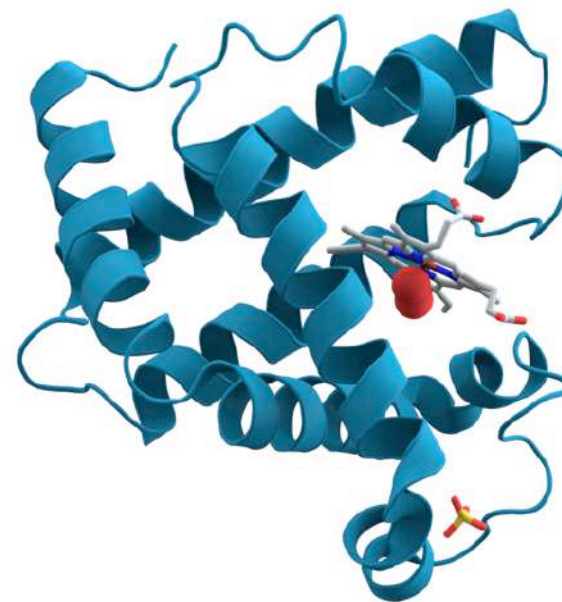
1.2 Στόχοι φαρμάκων

Στόχοι φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο

Είναι μεγάλα μόρια (**μακρομόρια**)

- Πρωτεΐνες (ένζυμα, υποδοχείς, πρωτεΐνες μεταφορείς)
- Νουκλεϊκά οξέα (DNA, RNA)

Τα φάρμακα είναι συνήθως πολύ μικρότερα από τους στόχους τους!

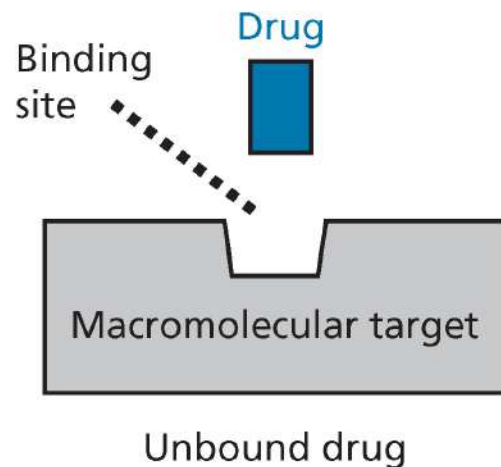


1.2 Στόχοι φαρμάκων

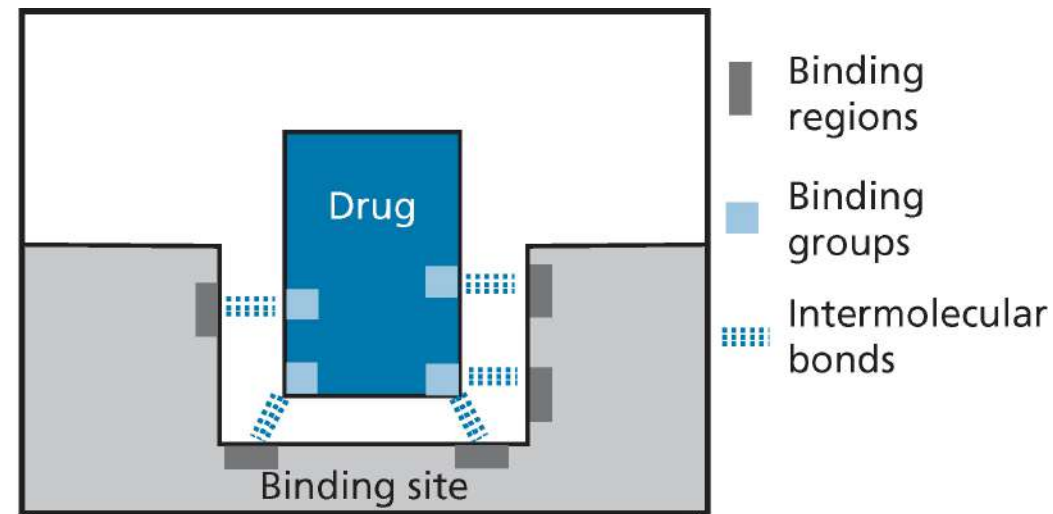
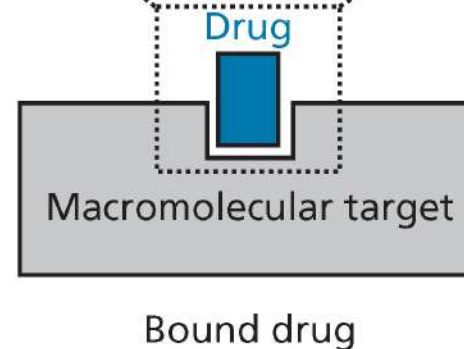
Τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τους στόχους τους με μέσω **θέσεων πρόσδεσης**

Οι θέσεις πρόσδεσης είναι υδρόφοβες κοιλότητες ή σχισμές στην επιφάνεια του μακρομορίου

Τα περισσότερα φάρμακα είναι σε ισορροπία μεταξύ της δέσμευσης και της αποδέσμευσης από τον στόχο τους



Induced fit
 \rightleftharpoons



1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

1. Ηλεκτροστατικοί ή ιοντικοί δεσμοί

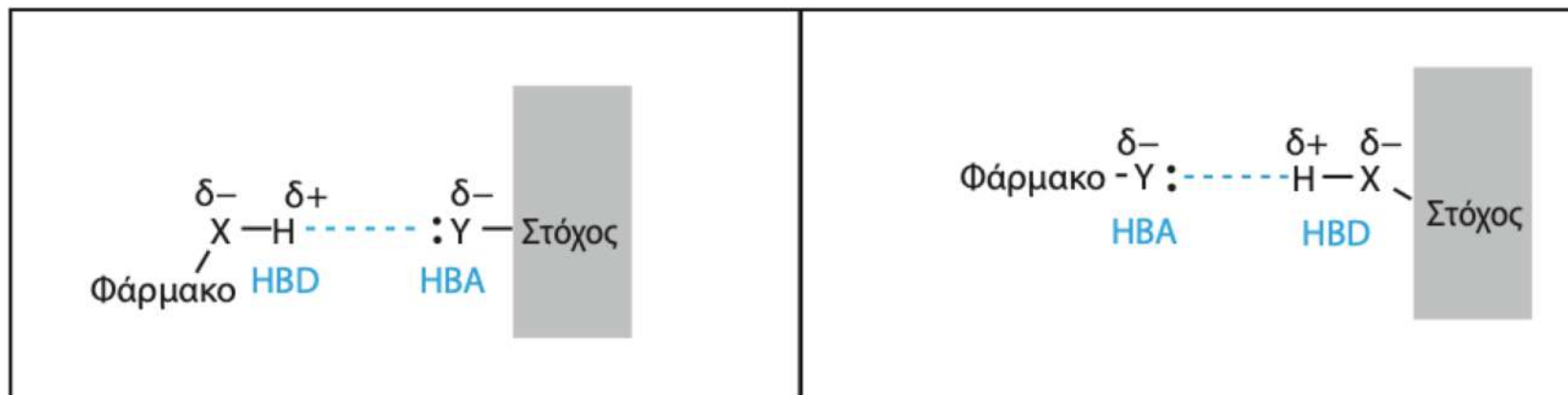
- Ο ισχυρότερος από όλους τους διαμοριακούς δεσμούς ($20-40 \text{ kJ mol}^{-1}$)
- Δημιουργούνται μεταξύ ομάδων με αντίθετα φορτία
- Η ισχύς των ιοντικών αλληλεπιδράσεων είναι αντιστρόφως ανάλογη της απόστασης μεταξύ των δύο φορτισμένων ατόμων



1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

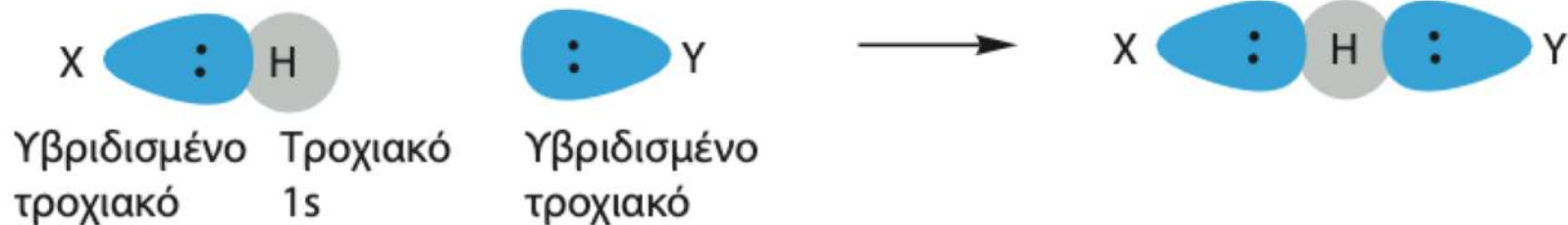
2. Δεσμοί υδρογόνου

- Πιο ασθενείς από τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις
- Ισχυρότεροι από τις αλληλεπιδράσεις van der Waals
- Ένας HB πραγματοποιείται μεταξύ ενός Η φτωχού σε e^- και ενός ηλεκτρονικά πλούσιου ετεροατόμου (N ή O)
- Το φτωχό σε e^- Η συνήθως συνδέεται στο ετεροάτομο (O ή N)

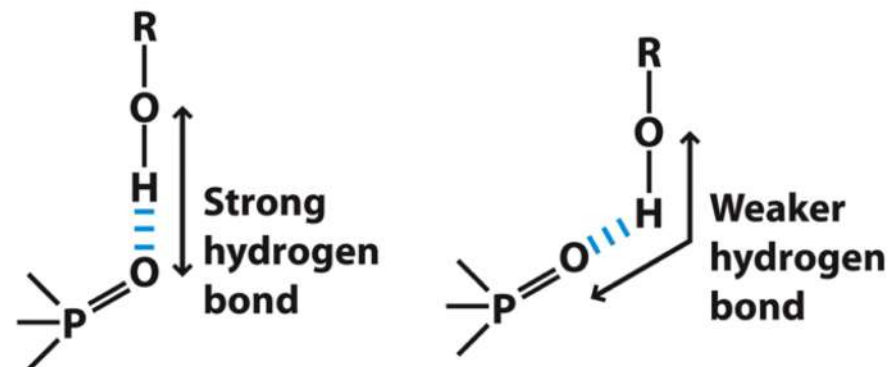


1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

2. Δεσμοί υδρογόνου



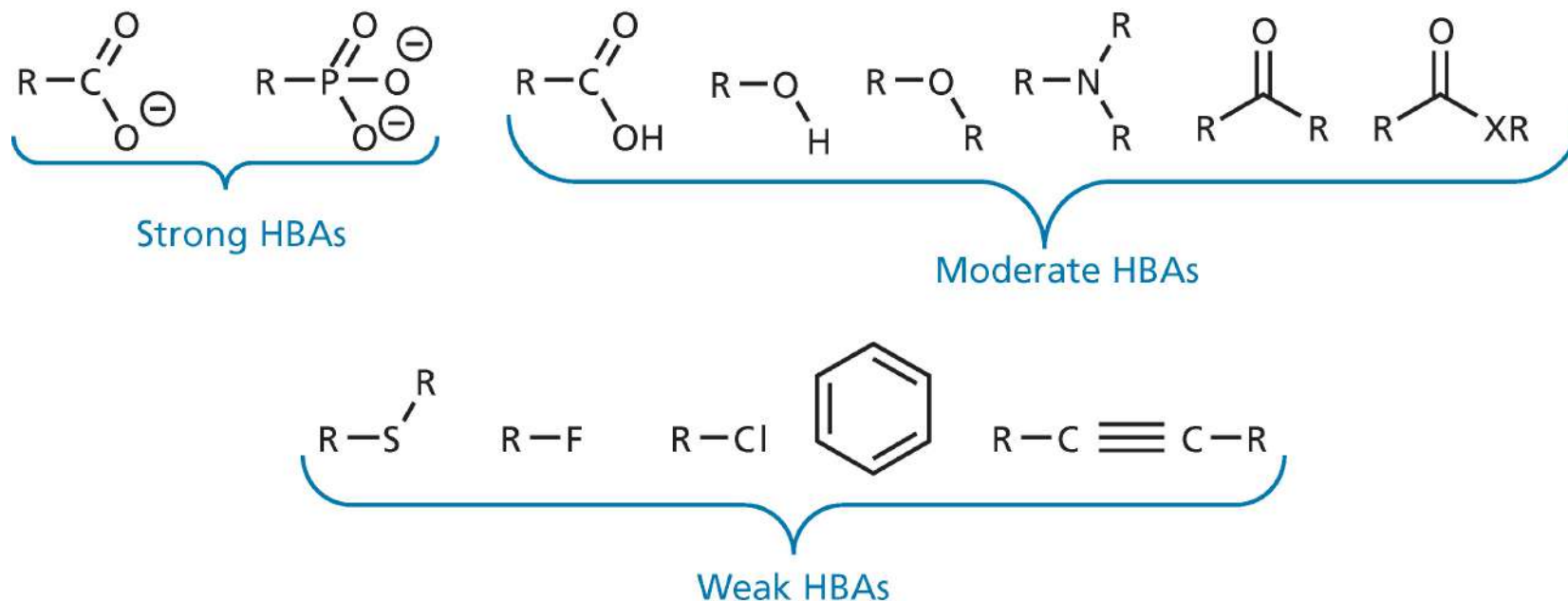
- Η αλληλεπίδραση περιλαμβάνει τροχιακά και είναι κατευθυντική
- Ο βέλτιστος προσανατολισμός αυτός όπου ο δεσμός X-H δείχνει κατευθείαν το μονήρες ζεύγος του ατόμου Y, έτσι ώστε τα X, H και Y να βρίσκονται μεταξύ τους σε ευθεία γραμμή 180°



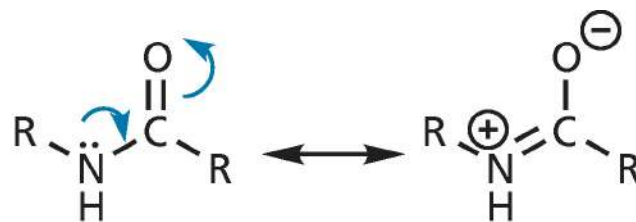
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

2. Δεσμοί υδρογόνου

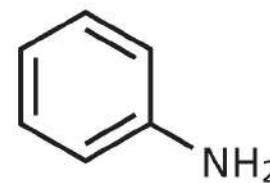
- Παραδείγματα HBA



Tertiary amine—good HBA



Amide—N acts as poor HBA

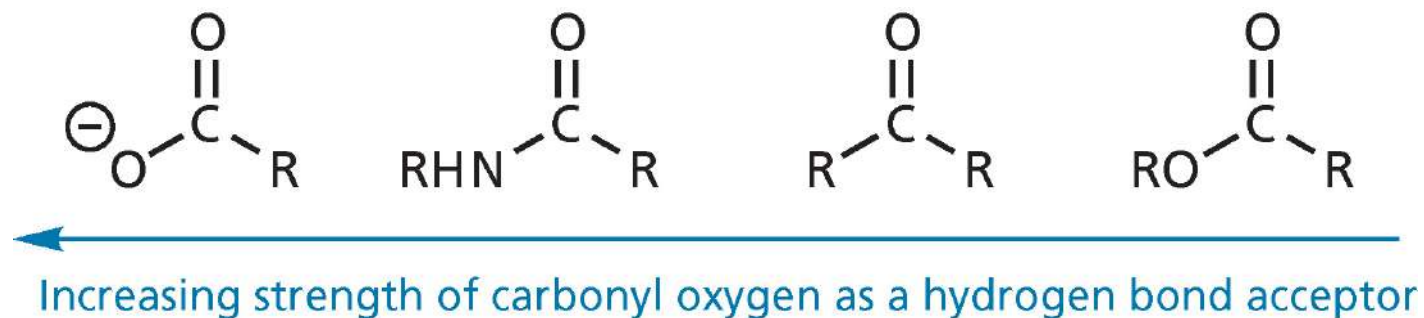


Aniline—N acts as poor HBA

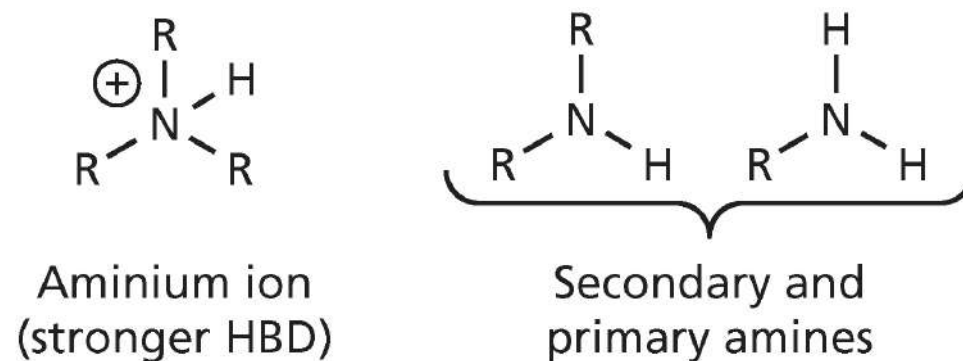
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

2. Δεσμοί υδρογόνου

- Παραδείγματα HBA





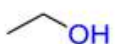
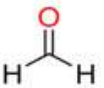
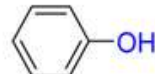

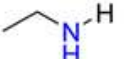
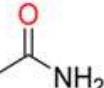
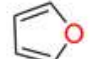
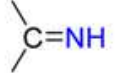

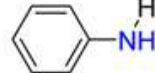



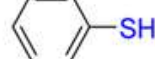

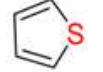
- Παραδείγματα HBD



1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

2. Δεσμοί υδρογόνου

- Παραδείγματα HBA, HBD

	Donor		Acceptor
wat	H-OH	wat	
meo	H ₃ C-OH	met	
eto		fad	
phy		act	
eta		ace	
mea	H ₂ C=NH	frn	
pri		cn	
aln		py	
ett		dms	
bnt		prt	
		tph	



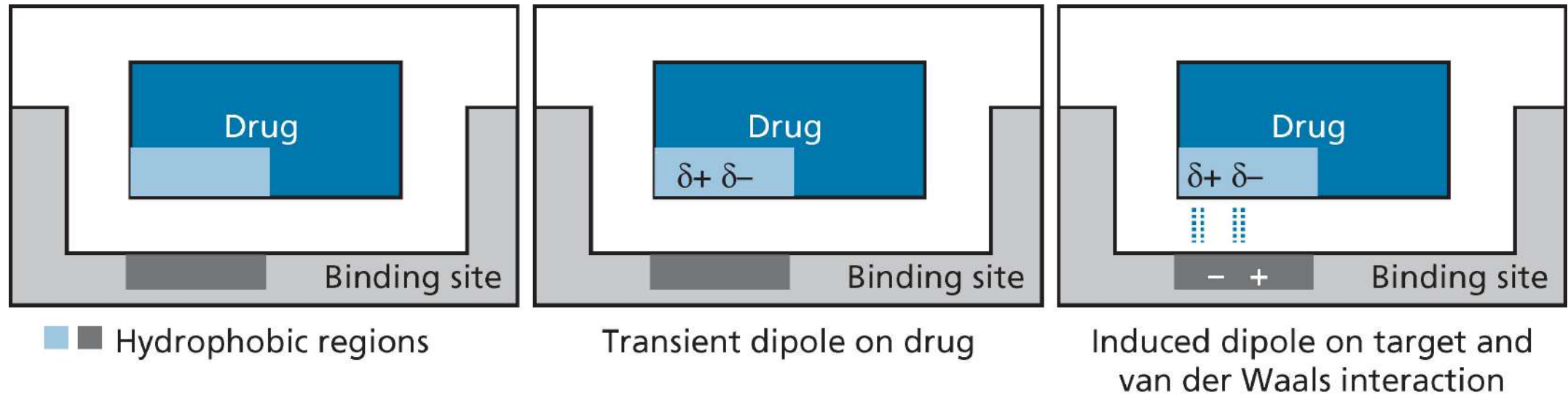
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

3. Αλληλεπιδράσεις Van der Waals

- Πολύ ασθενείς αλληλεπιδράσεις ($2-4 \text{ kJ mol}^{-1}$)
- Συμβαίνουν μεταξύ υδρόφοβων περιοχών του φαρμάκου και του στόχου
- Μεταβατικές περιοχές υψηλής και χαμηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας οδηγούν σε παροδικά δίπολα
- Οι αλληλεπιδράσεις μειώνονται ραγδαία όσο περισσότερο αυξάνεται η απόσταση
- Η συνολική συνεισφορά των αλληλεπιδράσεων van der Waals μπορεί να θεωρηθεί πολύ σημαντική για την πρόσδεση λόγω του (μεγάλου) αριθμού τέτοιων αλληλεπιδράσεων

1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

3. Αλληλεπιδράσεις Van der Waals



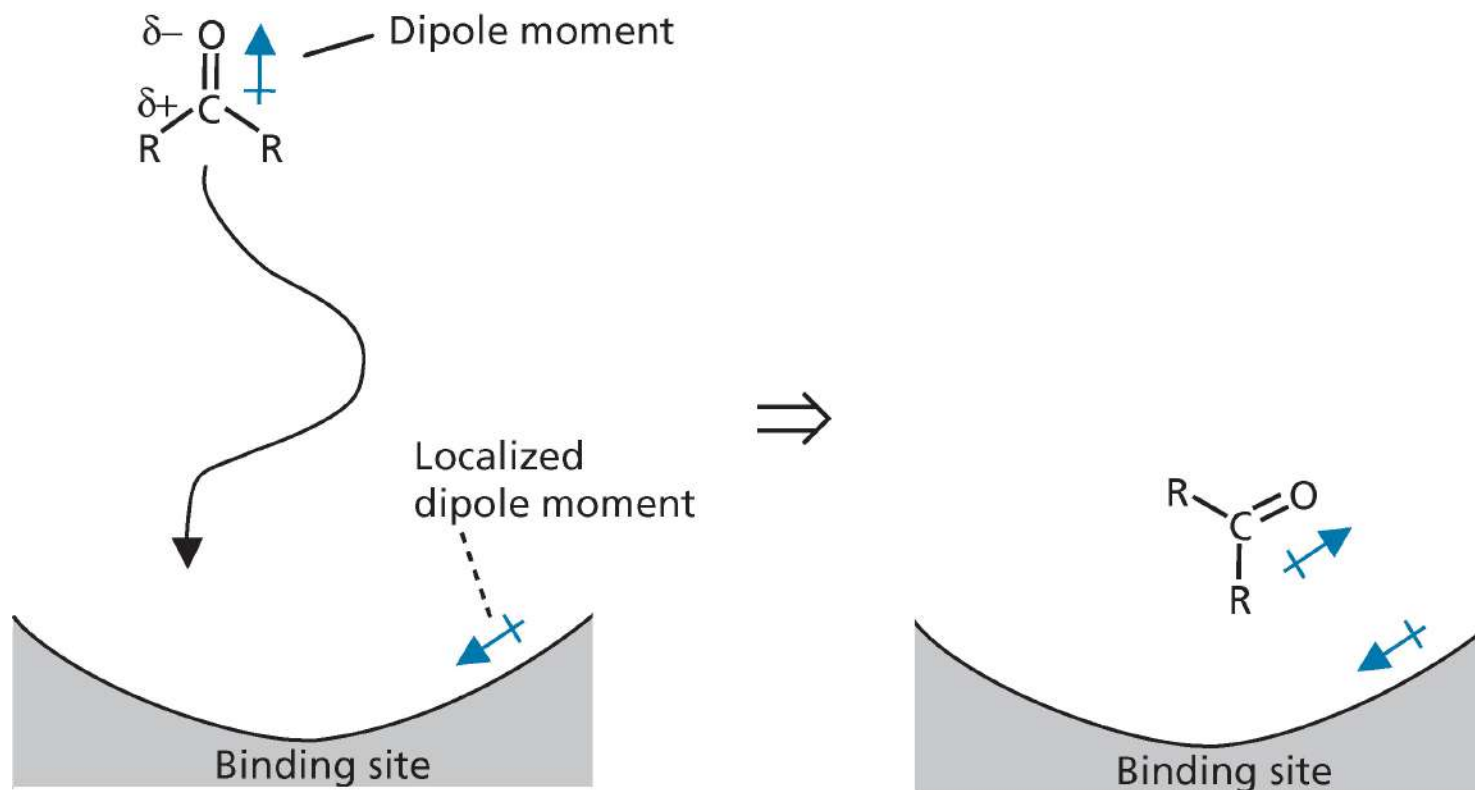
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

4. Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου

- Δύναται να προκύψουν αν το φάρμακο και η θέση πρόσδεσης έχουν διπολικές ροπές
- Τα δίπολα ευθυγραμμίζονται μεταξύ τους καθώς το φάρμακο εισέρχεται στη θέση πρόσδεσης
- Η διεύθυνση του διπόλου προσανατολίζει το μόριο μέσα στη θέση πρόσδεσης
- Ο προσανατολισμός είναι ευνοϊκός αν άλλες ομάδες πρόσδεσης λαμβάνουν σωστή θέση ως προς τις αντίστοιχες περιοχές πρόσδεσης
- Ο προσανατολισμός είναι επιβλαβής αν οι ομάδες πρόσδεσης δεν λαμβάνουν σωστή

1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

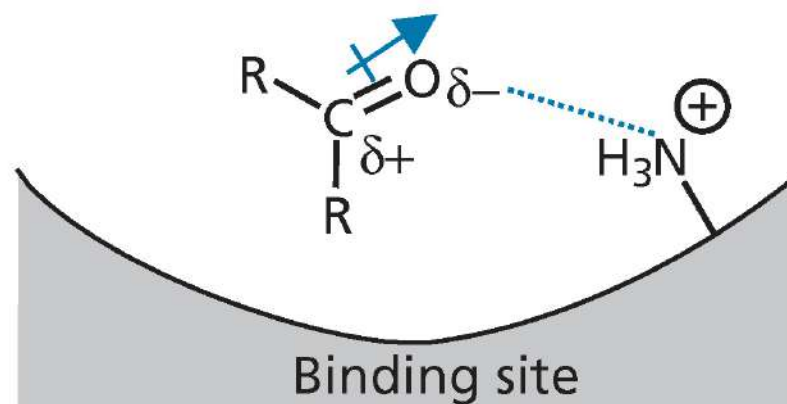
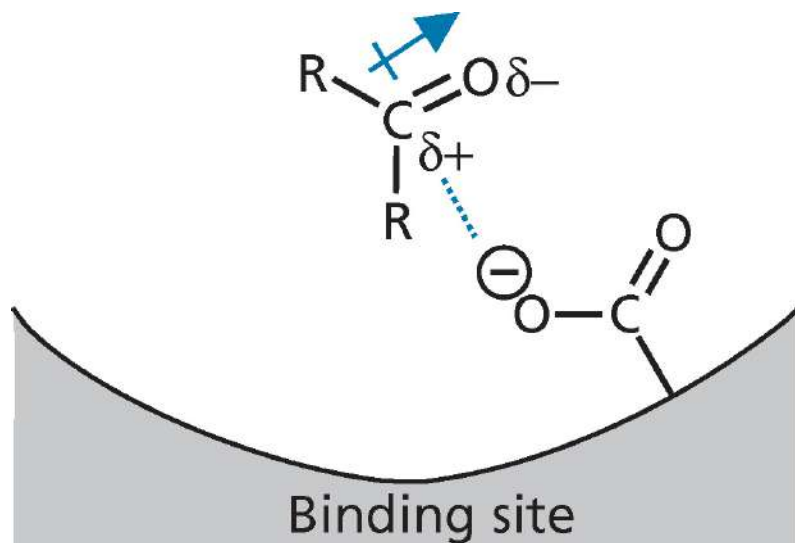
4. Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου



1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

5. Αλληλεπιδράσεις ιόντος-διπόλου

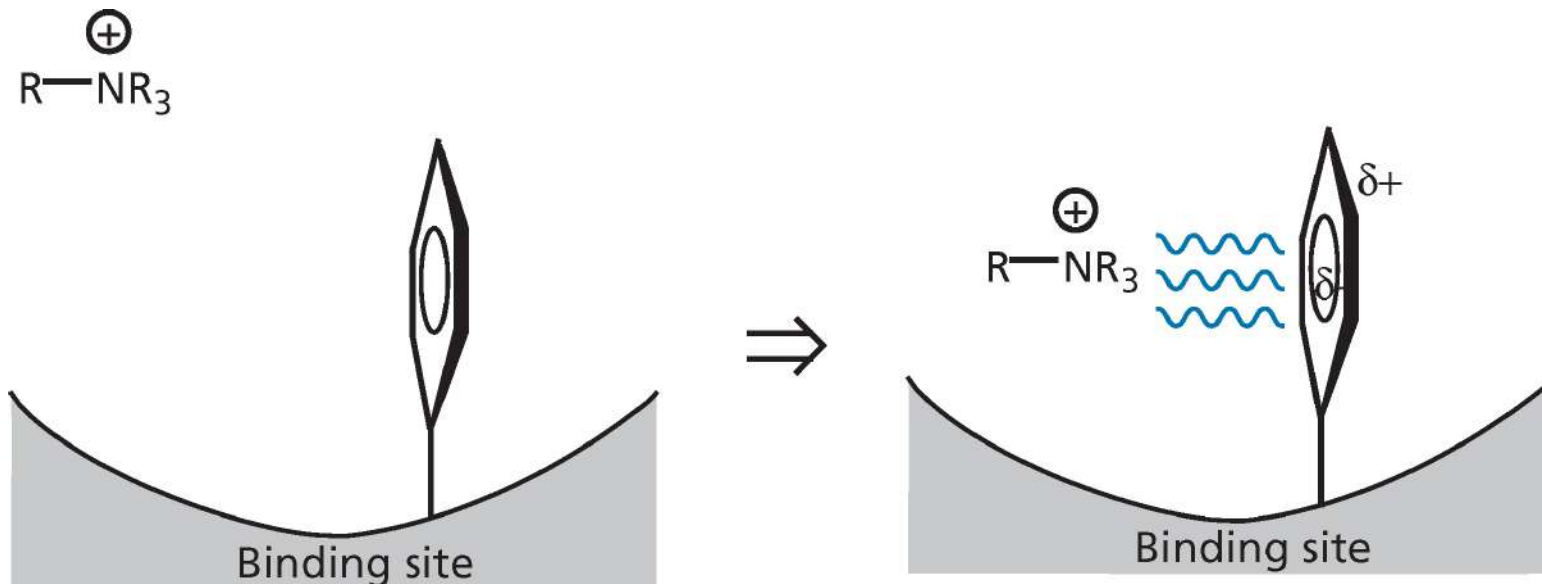
- Προκύπτουν όπου το φορτίο ενός μορίου αλληλεπιδρά με τη διπολική ροπή ενός άλλου μορίου
- Ισχυρότερη από την αλληλεπίδραση διπόλου-διπόλου



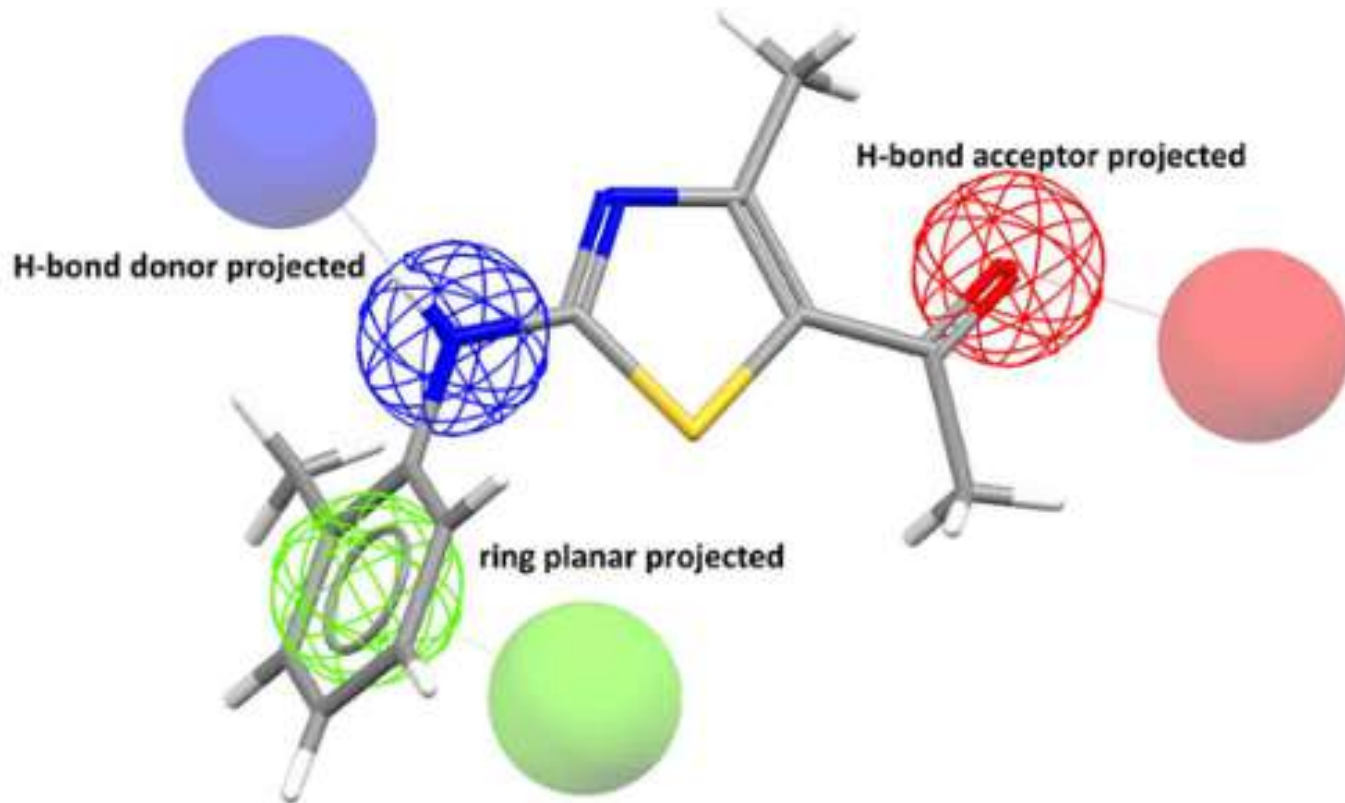
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

5. Αλληλεπιδράσεις επαγόμενου διπόλου

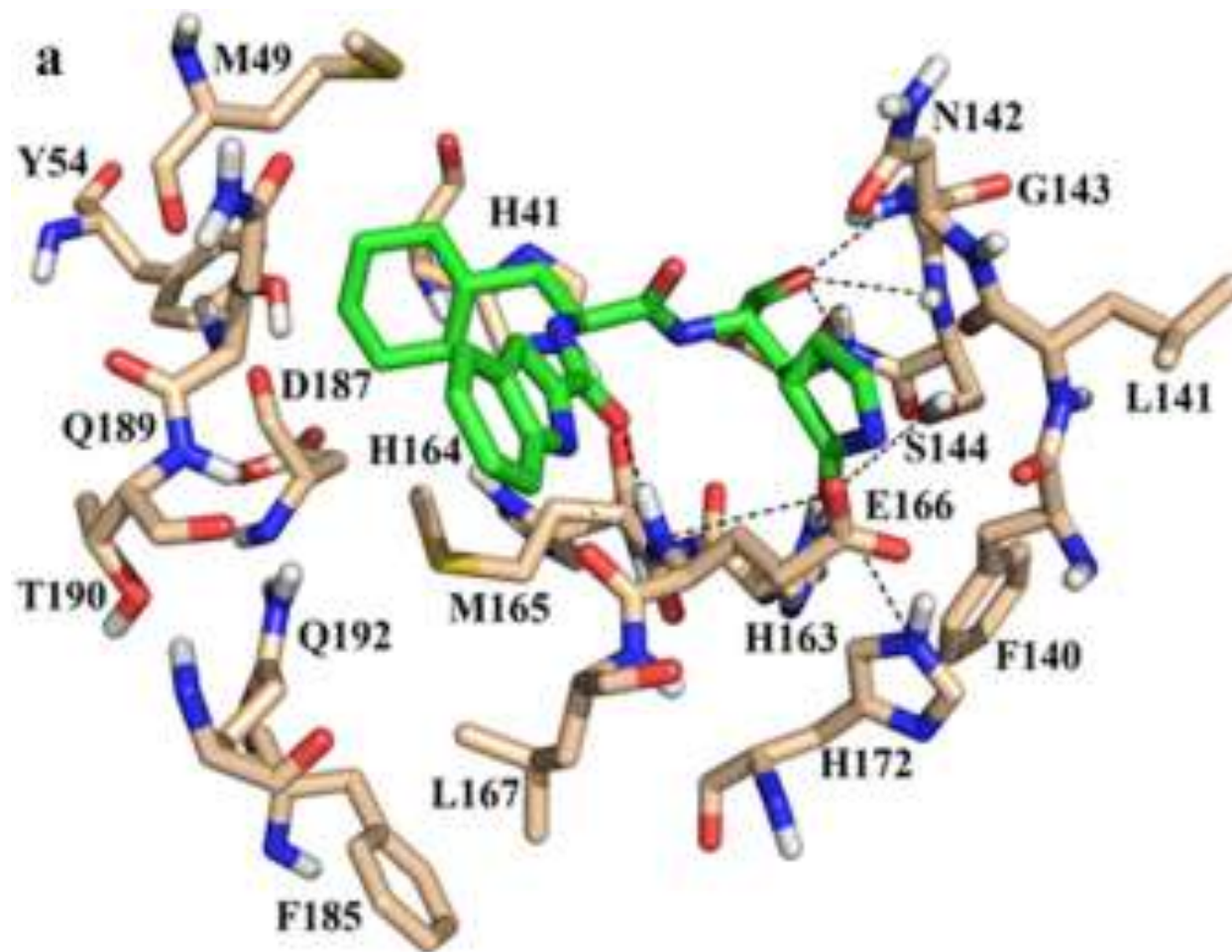
- Προκύπτουν όπου το φορτίο ενός μορίου επάγει ένα δίπολο από ένα άλλο μόριο
- Προκύπτουν μεταξύ τεταρτοταγούς ιόντος αμμωνίου και ενός αρωματικού δακτυλίου



1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

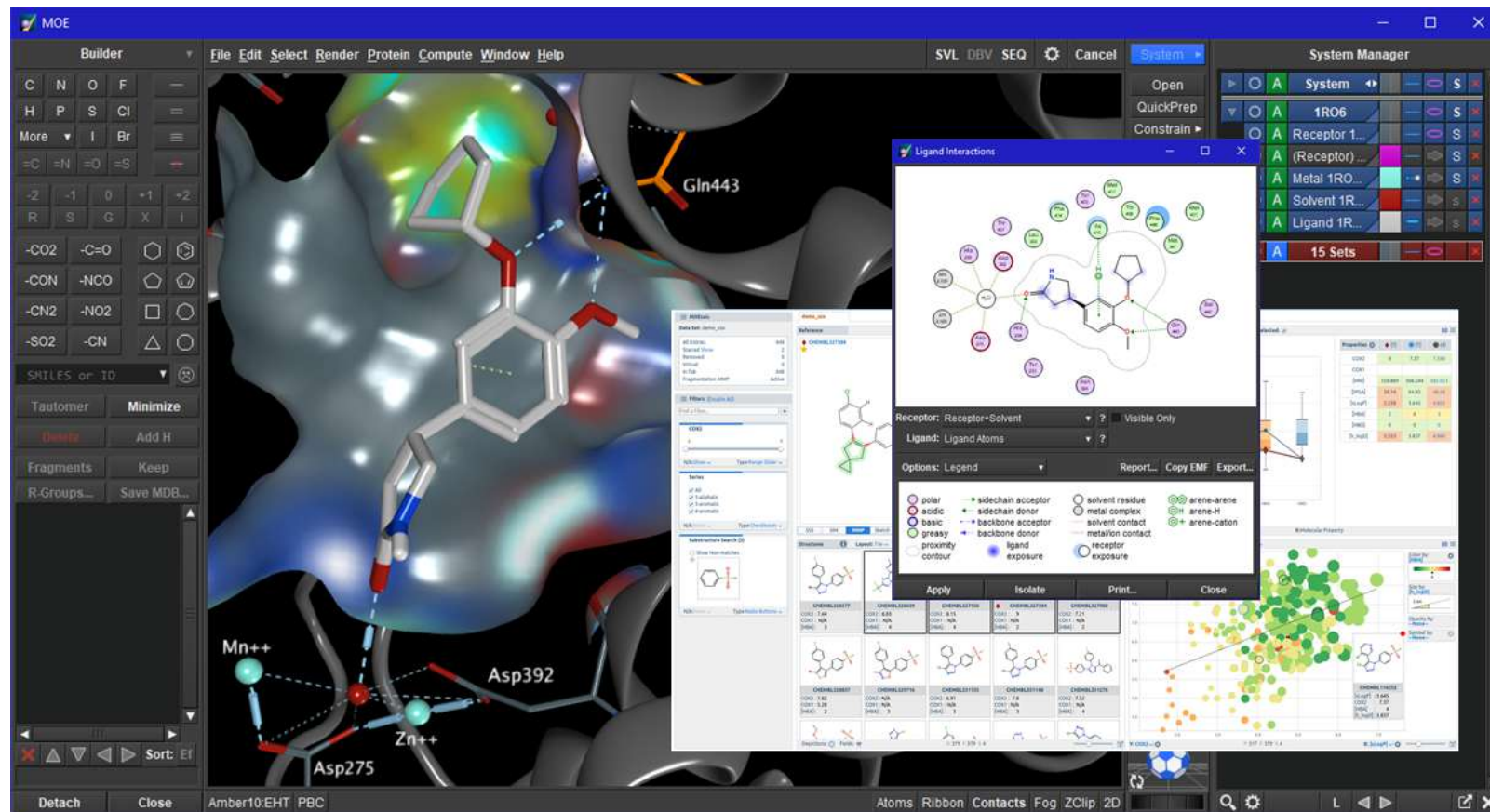


1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

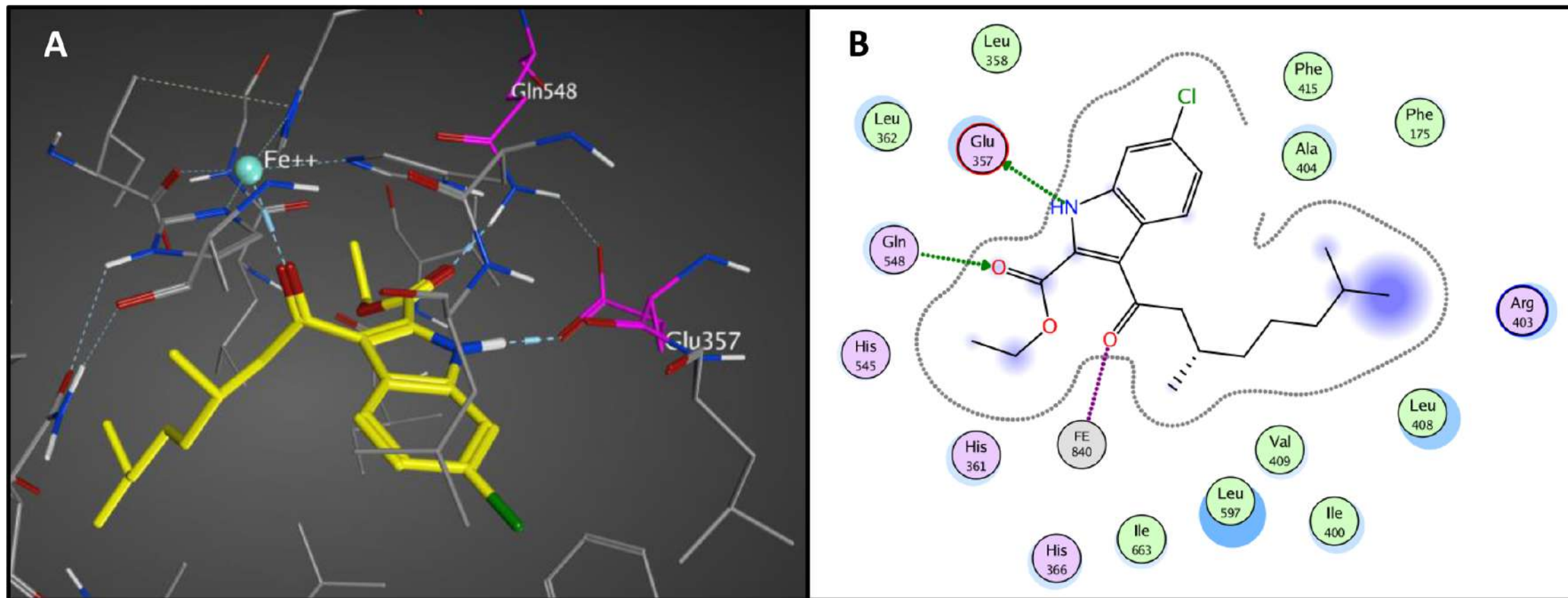


1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

MOE
MOLECULAR OPERATING ENVIRONMENT



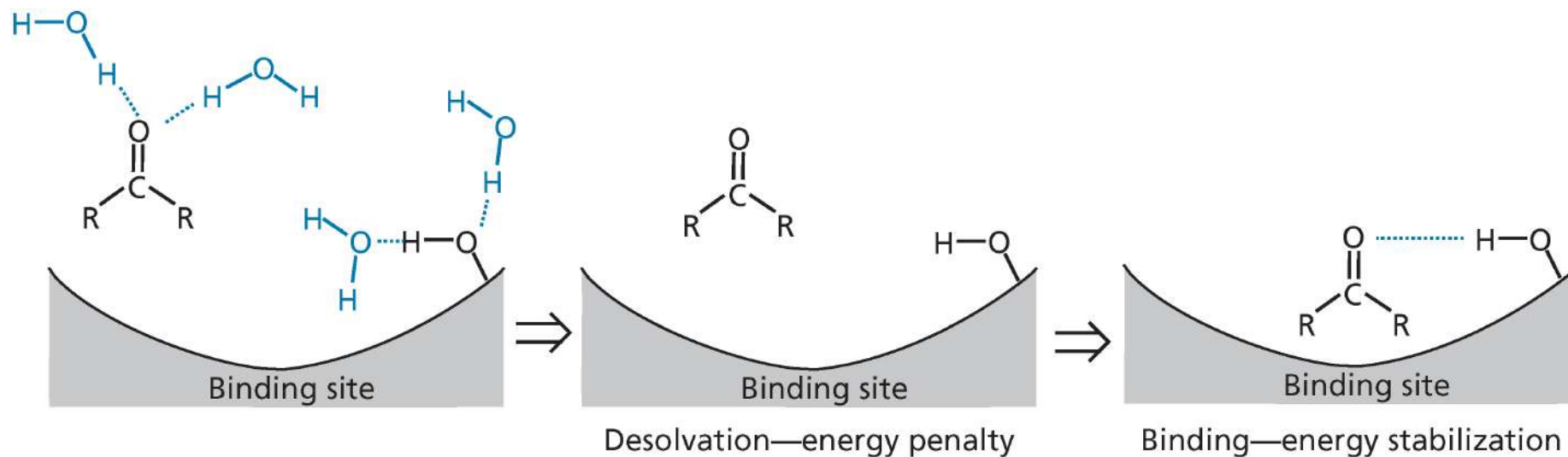
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης



1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

6. Ο ρόλος του νερού

- Οι πολικές περιοχές ενός φαρμάκου και του στόχου του επιδιαλυτώνονται πριν την αλληλεπίδραση
- Η αποδιαλύτωση είναι απαραίτητη και απαιτεί ενέργεια
- Η ενέργεια σταθεροποίησης που προκύπτει από την αλληλεπίδραση φαρμάκου-στόχου πρέπει να είναι μεγαλύτερη από το ενεργειακό κόστος που απαιτείται για την αποδιαλύτωση





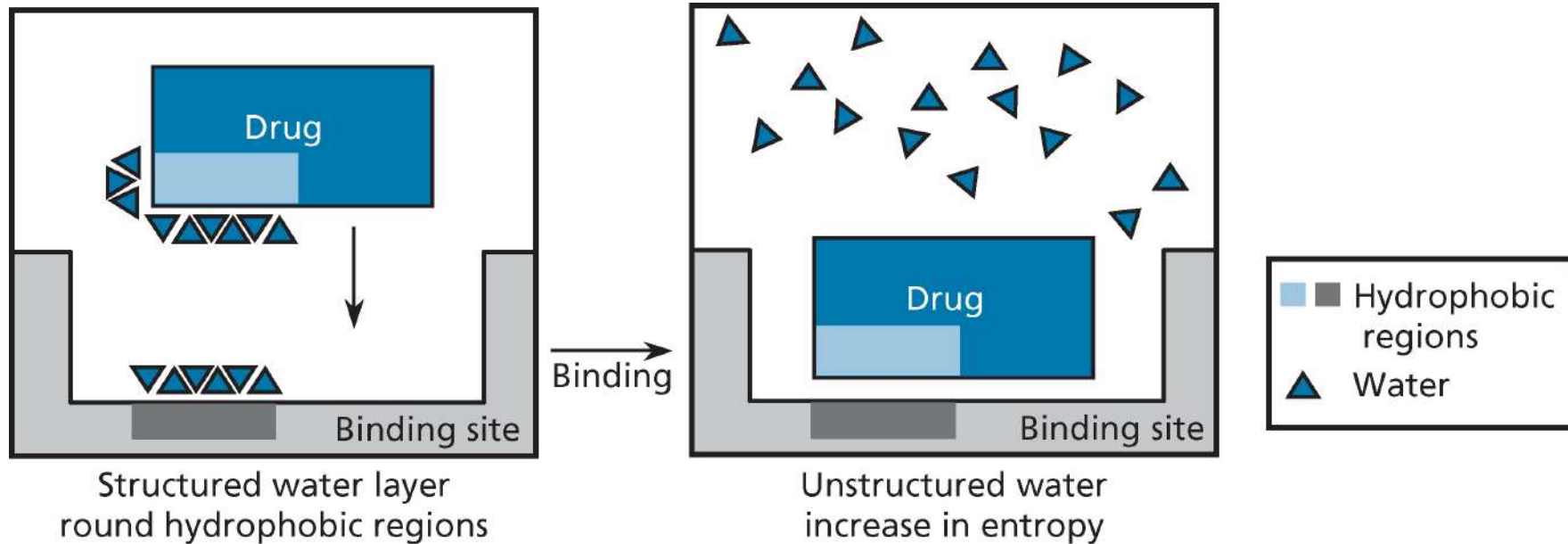
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

6. Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

- Οι υδρόφοβες περιοχές ενός φαρμάκου και του στόχου του δεν επιδιαλυτώνονται
- Μόρια νερού αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σχηματίζουν μια οργανωμένη στιβάδα νερού δίπλα στις υδρόφοβες περιοχές με αρνητική εντροπία
- Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ υδρόφοβων περιοχών ενός φαρμάκου και του στόχου «απελευθερώνουν» τα οργανωμένα (σε στιβάδα) μόρια νερού
- Οδηγούν σε αύξηση της εντροπίας
- Ωφελούν την ενέργεια πρόσδεσης

1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης

6. Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις



1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα

Η μελέτη με τον τρόπο με τον οποίο ένα φάρμακο απορροφάται, κατανέμεται, μεταβολίζεται και απεκκρίνεται ονομάζεται φαρμακοκινητική και είναι γνωστή ως:

ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion)

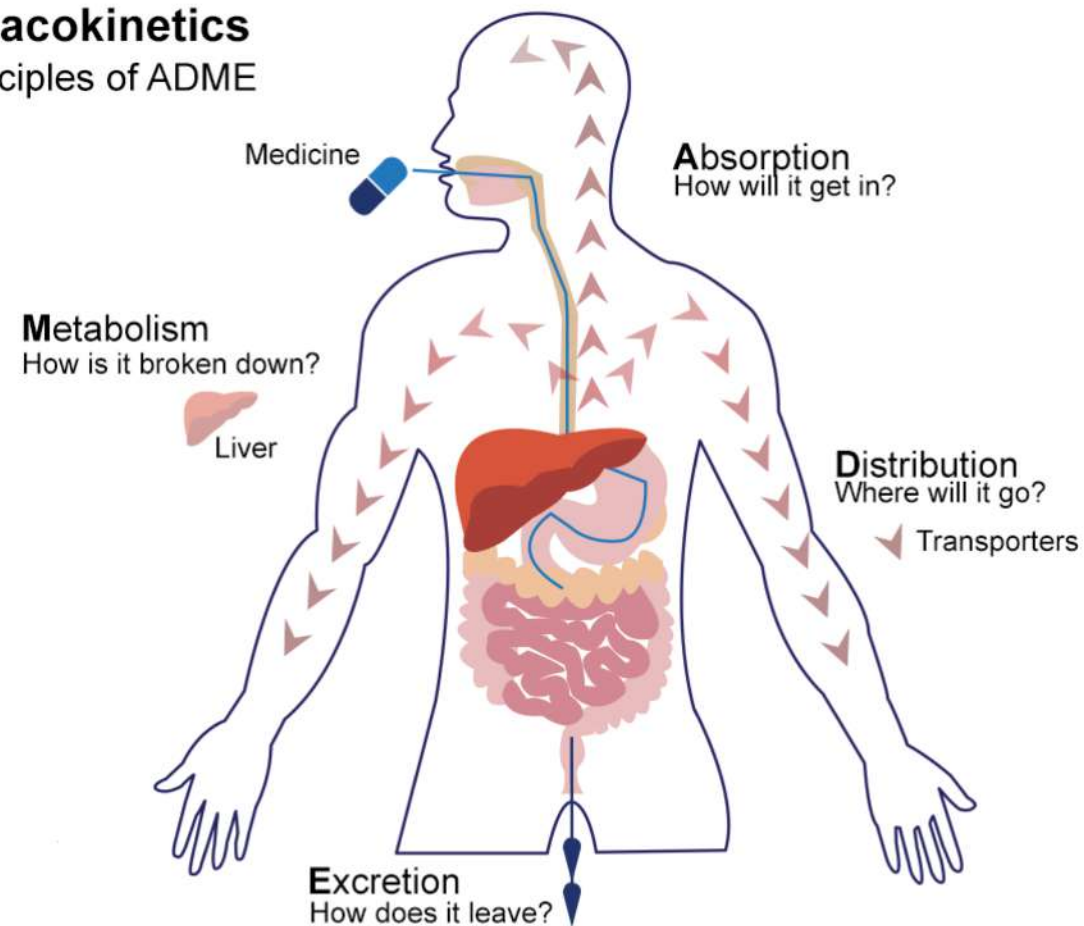


Φαρμακοκινητική: τι κάνει το σώμα στο φάρμακο

Φαρμακοδυναμική: τι κάνει το φάρμακο στο σώμα

Pharmacokinetics

The principles of ADME



1.5 Ταξινόμηση φαρμάκων

4 βασικοί τρόποι:

- Με βάση της φαρμακολογική τους επίδραση
π.χ. αναλγητικά, αντιψυχωσικά, αντιασθματικά, αντιβιοτικά
- Με βάση τη χημική δομή
π.χ. πενικιλίνη, βαρβιτουρικά, οπιοειδή, στεροειδή
- Με βάση το σύστημα στόχο
π.χ. στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και αλληλεπίδραση τους με πρωτεΐνη-στόχο
- Με βάση τον μοριακό στόχο
π.χ. αντιχολινεστεράσες, κινάσες

1.6 Ονοματολογία φαρμάκων

Σύνθεση ενώσεων σε ερευνητικό επίπεδο με την ελπίδα να φτάσει στην αγορά!

- Κατά τη σύνθεση των ενώσεων σε ερευνητικό επίπεδο, έχουν ονομασία με γράμματα και αριθμούς π.χ. Ro-8959, ABT-538 και MK-639
- Μετά από προ-κλινικές δοκιμές σε στόχους, οι υποσχόμενες ενώσεις μπορεί να πάρουν όνομα π.χ. σακουιναβίρη, ριτοναβίρη και ινδιναβίρη
- Αν τα φάρμακα είναι επιτυχή και λάβουν άδεια κυκλοφορίας, αποκτούν κατοχυρωμένη εμπορική ονομασία (με R ή TM)

