

# 7. BÖLÜM

## İLAÇ GELİŞTİRME ÇALIŞMALARINDA FARMAKOLOJİNİN ROLÜNE GENEL BİR BAKIŞ



İşıl ÖZAKCA GÜNDÜZ<sup>1</sup>

Farmakoloji canlı sistemlerde özellikle düzenleyici moleküllere bağlanarak ve fizyolojik prosesleri aktive ya da inhibe ederek kimyasal süreçlerle etkileşime giren maddeler ile ilgili bir bilim dalı olarak tanımlanabilir. Belirtilen maddeler, hastada belli süreçler üzerinde yararlı terapötik etki oluşturmak üzere ya da hastayı infekte eden organizmaların düzenleyici süreçleri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle uygulanan kimyasallar olabilmektedir. Bilinçli şekilde yapılan terapötik uygulamalar, hastalıkları önlemek, teşhis ve tedavi etmek için kullanılan maddelerin bilimi olarak tanımlanan tıbbi farmakolojinin esası olarak kabul edilebilir. Toksikoloji, bireysel hücrelerden insana ve kompleks ekosistemlere kadar canlı sistemler üzerine kimyasalların istenmeyen etkilerini inceleyen bir bilim dalı olarak tanımlanmakta ve farmakolojinin bir kolu olarak değerlendirilmektedir.

Tarih öncesi insanlar birçok bitki ve hayvan materyalinin yararlı ya da toksik etkilerini fark etmişlerdir. Kahve bitkisinin meyvelerini yedikten sonra gece boyunca hareket eden keçilerin davranışlarının takip edilerek kahvenin uyarıcı etkinliğinin farkedilmesi, belladonna alkaloidleri olan atropin ve skopolamin içeren mantarların veya ölümcül bitkilerin zehir olarak ya da gözbebeğini dilate etmek için kullanılması gibi birçok örnek verilebilir. İlk yazılı kayıtlarda, bugün hâlâ etkili olarak kabul edilen birkaç ilaç da dâhil olmak üzere, birçok ilacın listelendiği görülebilir. Son 1500 yılda, tıbbın akılcı yöntemlerle uygulanması konusunda girişimler olsa da, deney ve gözlem yapmadan tüm biyolojinin ve hastalıkların açıklanabileceğini iddia eden farklı düşünce sistemlerinin baskın olması

<sup>1</sup> Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD., ozakca@ankara.edu.tr

bir ilacın farklı fizyolojik ya da patolojik koşullarda farklı hücre, organ ya da sistemlerdeki etkilerinin değerlendirilmesi farmakolojinin en birincil özelliğidir. Bu açıdan farmakoloji, tasarlanan ve yürütülen deney ve analizler sonucu elde edilen tanımlayıcı veriyi farklı fizyolojik koşullarda ilaç etkisinin belirlenebilmesi için öngörülen veriye dönüştürülmesini sağlar. Özellikle öngörülebilir terapötik aktiviteye sahip yeni ilaçların tasarlanmasında, farklı koşullarda yeni molekülün olası etkilerinin değerlendirilebilmesi için farmakolojik analizler mutlaka uygun şekilde planlanarak yapılmalıdır. Belirtilen deneylerin tasarlanmasında en önemli çıkış noktası ilacın özellikleri ile terapötik açıdan hedeflenen endikasyon olmalıdır. Genetik, mühendislik, optik ve kimya alanlarındaki gelişmeler, farmakolojik yöntemlere de yeni bir bakış açısı getirmiş, farklı in vitro ve in vivo yaklaşımlar ile yeni aday moleküllerin seçiciliğinin ve etkinliğinin özellikle klinik öncesi dönemde daha iyi değerlendirilmesini sağlamıştır. Klinik öncesi elde edilen bulguların güçlü ve kesin olması, klinik çalışmaların öngörülen hedef doğrultusunda yürütülmesindeki en büyük dayanaktır.

## KAYNAKLAR

- Brunton L.L. (2011) *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Twelfth Edition)* McGraw-Hill.
- Enna S, Williams M, Ferkany J.W., ve ark., (2003) *Current protocols in pharmacology. Overview of Drug Discovery and Development*, Wiley and Sons.
- Heidempergher F, Pillan A, Pinciroli V, ve ark., Phenylimidazolidin-2-one derivatives as selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and refinement of the pharmacophore model for 5-HT<sub>3</sub> receptor binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 3369-3380, 1997.
- Katzung B.G., Trevor A.J. (2016) *Basic and Clinical Pharmacology (Thirteenth Edition)* McGraw-Hill.
- Kenakin T. The measurement of efficacy in the drug discovery agonists selection process. *Journal of Pharmacologic and Toxicologic Methods*, 42, 177-187, 1999.
- Kenakin T. (2012) *Pharmacology: The Chemical Control of Physiology*. Pharmacology in Drug Discovery içinde 1-18, Elsevier.
- Morfis M, Christopoulos A, Sexton PM. RAMPs: 5 years on, where to now? *Trends in Pharmacological Sciences*, 24, 596-601, 2003.
- Pinkert CA. Transgenic animal technology. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2002.
- Polites HG. Transgenic model applications to drug discovery. *International Journal of Experimental Pathology*, 77, 257-262, 1996.
- Rang, H.P. (2012) *Pharmacology: its role in drug discovery*. Raymond Hill (Ed.) *Drug Discovery and Development Technology in Transition* içinde 157-170, Elsevier.
- Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 122-131, 2003.
- Rudolph U, Moehler H. Genetically modified animals in pharmacological research: future trends. *European Journal of Pharmacology*, 375, 327-337, 1999.

- Owens J. Determining druggability. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6,187, 2007.
- Traxler P, Bold G, Frei J, ve ark., Use of a pharmacophore model for the design of EGF-R tyrosine kinase inhibitors: 4-(phenylamino)pyrazolo[3,4-d]pyrimidines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 3601-3616, 1997.
- Törnell J, Snaith M. Transgenic systems in drug discovery: from target identification to humanized mice. *Drug Discovery Today*, 7, 461-470, 2002.
- Vogel W.H. (2002) *Drug discovery and evaluation: pharmacological assays*. (Sixth Edition) Heidelberg: Springer-Verlag.
- Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83,1-16, 1984.
- Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacology and Therapeutics*, 88, 93-113, 2000.
- Yang D, Soulier J-L, Sicsic S, ve ark., New esters of 4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoic acid as potent agonists and antagonists for 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 608-621, 1997.