

MEDİSİNAL KİMYA KAVRAMI İÇİNDE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN ANLAMI

Erdem BÜYÜKBİNGÖL (*)

Emin ŞENER (*)

ÖZET :

Yapı-aktivite ilişkilerinin medisinal kimya kavramı içinde yer alması bütünüyle yeni bir olay değildir. Moleküllerin biyolojik ortamlardaki davranışları hakkında bilgilerin birikmeye başlamasından ve moleküllerin yapıları ile uygunluk göstererek bir bilince sahip olduğu düşüncesi yerleşmeye başlamasından bu yana, yapı-aktivite ilişkileri kavramı giderek daha da iyi bir şekilde anlaşılmaya başlanmıştır. Bu konuda Hansch ve Fujita, çok sayıda moleküler grupları ele almak suretiyle çalışma alanlarını genişletmiş ve ilaçların biyolojik ortamdaki hareket biçimleri hakkında yorum yapmayı amaçlayan kantitatif yapı-aktivite ilişkilerini oluşturmuşlardır.

Zamanla kimyasal yapıların ve buna bağlı olarak da kimyasal özelliklerin etki yörelerine giden yolları moleküler bilince göre saptayabildikleri düşüncesi ortaya çıkmıştır. Bu yolu saptamada molekül üzerindeki süstitüentlerin ya da tüm molekülün lipofilik, elektronik ve sterik özellikleri söz konusu olmaktadır.

Yapı-aktivite kavramının hedefi, ilahtaki ve biyolojik ortamdaki değişimleri, aktivite mekanizmasındaki indirgenmiş ayrıntılar ile açıklamaya çalışmaktır. Matematiksel denklemler ve modeller, uygun yaklaşımlar içinde biyolojik aktiviteyi tahminde kullanılmaktadır.

Bu makalede, yapı-etki çalışmalarının, medisinal kimya kavramı içinde en önemli yeri tutan akılcı ilaç dizaynında, başlangıçtan gelişimine ve sonuçtaki yorumuna katkı sağlayabilecek bir malzeme olarak ele alınması amaçlanmıştır.

THE MEANING OF STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN THE MEDICINAL CHEMISTRY CONCEPT

SUMMARY :

The idea of including structure-activity considerations into the medicinal chemistry concept is not entirely new. Since the some informations have been accumulated on the essential behaviour of molecules in the biological media,

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan, Ankara.

one interesting thought of molecules have minds concinnity with their structures, the phenomenon of structure-activity relationship is becoming well recognized that Hansch and Fujita have extended these studies on a large number of molecular groups and established the quantitative structure-activity relationship (QSAR) system to perform predicting the mode of action of the drugs in the biological media.

Generally speaking, the chemical structures and hence the chemical properties of the compounds determine the way to activity site by the chemical conscious in which its dependence should be attributed of lipophylic, electronic and steric factors of the substituents or whole molecules.

It is the object of structure-activity relationship concept to describe the change in drug molecule and the biological media via reduced details in the mechanism of action. Mathematical equations and models are used to predict the biological activity in reasonable approaches.

In this article, we aimed the QSAR sturies in rational drug design which is one of the most important target of medicinal chemistry concept, as a tool for the beginning improvements and the lasting interpretation.

Dünya'da ilacın planlanmasıyla uğraşan, ilaç etkisini inceleyen bilim dalarında 1960 lardan bu yana, medisinal kimya kavramı ve buna bağlı olarak da yapı-etki ilişkilerinin hızla yaygınlaştığı görülmektedir. İlaçların esasını oluşturan kimyasal bileşiklerin, biyolojik ortam gizemleri içinde hangi bilince göre hareket halinde oldukları, yapıların ne gibi değişimlere uğradığı, biyolojik ortamı oluşturan moleküler yapılarda hangi değişimlere neden olduğu ve bu değişimlerin kendi moleküler yapısı ilişkisinin hangi boyutlarda ve hangi faktörlere bağımlı olduğu günümüzde en çok tartışılan ve üzerinde durulan konulardan birisidir.

İlaç molekülünü medisinal kimya kavramı içinde ele aldığımızda, bunun yapı-etki ilişkilerinden soyutlanamayacağı ortaya çıkmaktadır. Ele alınan kimyasal yapı grubu (endojen kaynaklı moleküller de olabilir ki, genelde dünya'da ağırlıklı olarak yapılan yapı-aktivite ilişkileri bu yöndedir) ve bileşiğin biyolojik potensi arasında bir ilişki kurularak gerektiğinde matematiksel ve istatistiksel yöntemleri kullanmak, yapı-aktivite kavramının özünü oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, artık günümüzde moleküllerin bilinci olduğu

varsayımını dile getirecek kadar etkin olmaya başlamıştır. Moleküler bir yapının biyolojik ortam derinliklerinde spesifik sayılabilecek bir etki yöresine (reseptör) ulaşması, bu kavramın geçerliliğini de büyük ölçüde yansıtmaktadır. Yapı-etki ilişkisinin ortaya koyduğu ve açıklamaya uğraştığı konuların başında bu moleküler bilincin nereden kaynaklandığı, yapı ile etki yöresi arasındaki iletişimin hangi faktörlere bağımlı olduğunu saptamak gelmektedir.

Moleküler bilincin, her moleküle özgü değişimler göstermesi, moleküller yapıların farklılığından kaynaklandığı gerçeğini karşımıza çıkarmaktadır. Bu durumda moleküler bilinci, moleküle oluşturan yapıdan soyutlamayacağımı za göre, bu özelliği veren kimyasal yapının özelliklerini ele alarak ve bunların kolay anlaşılabilirliğini sağlamak amacıyla matematiksel ifadeler biçimine dönüştürerek elde edilen parametrelerin, biyolojik aktivite ile olan ilişkisini incelemek gerekmektedir.

Bugün için biyolojik aktiviteyi etkileyen ya da etkilediği iddia edilen sınırlı sayıda parametre vardır. Belki de çok uzun bir süre sonunda bile bu parametreler sınırlı olarak kalacaktır. Çünkü biyolojik sistemin karışıklığı, derinliği

ve birbirini etkileyen faktörlerin boyutları düşünülecek olursa, karşımıza sonsuz-a sonsuz matris formu çıkabilir. İşte medisinal kimya kavramı içinde yapı- etki ilişkilerini kullanarak bir yandan mekanizma ayrıntılarına inerken, diğer yandan da bu karşılıklı potalara oturtulan moleküler yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkileri yapılabildiğince basite indirgemek gerekliliği ile karşı karşıya kalmaktayız. Zaten yapı-etki ilişkilerindeki bilgi birikiminin bütünlüğü, olayın işleyiş mekanizmalarına girme yolunu açan faktörlerden birisidir. Bu bilgi birikimi bütünlüğüne tamamen ulaşmak mümkün olamayacağına göre, bu bütünlüğe doğru atılacak adımlar, günün koşullarında moleküler bilince biraz daha yaklaşmamıza fırsat verebilecektir. Yapı-etki ilişkisini bir takım basitlerden hareketle ele almak ve dolayısıyla her iki potadaki faktörleri ele-yerek ve bugüne kadar yapılanların ışığı altında ilerleme zorunluluğu orta-ya çıkmaktadır.

Biyolojik ortam karışıklığından kurtulmak için öncelikle basit bir etki biçimi seçilebilir. Örneğin, bir hipotansiyonun yaratılması, belki de yüzlerce değişik enzimatik olaylar sonucunda olmaktadır. Bu enzim sistemlerden bir tanesi seçilmek suretiyle, o enzim üzerindeki moleküler yapının etkisini araştırmak olaya hem spesifite kazandıracak bir ayrıntıyı ortaya koyacak, hem de basite indirgemede bizi bir yoruma ulaştıracaktır. (1)

Aynı işlem (hem ayrıntıya inmek, hem de basite indirgemek) fizikokimyasal parametreler ele alındığında da geçerlidir. Bir molekülü tanımlayan ve günümüzde bilinen bir takım moleküler karakterler söz konusudur. Fizikokimyasal parametrisasyon, şimdilik bu ana karakterleri ele alarak işlemeye çalışmaktadır ki, bunlar, 1) hidrofobisite, ya da lipofilisite adı altında tanımlanan ve molekülün suda ya da organik sıvılarla yağdaki çözünmesini belirleyen faktör, 2) elektronik özellikler; molekülün tümünde elektron dağılımı ya da

belli bir noktanın elektron yoğunluğu açısından önem kazanması, 3) uzaysal yapı; molekülün dallanmasından kaynaklanan çevresel girinti çıkıntılarının belirlenmesi ile uzayda molekülün göstermiş olduğu konformasyonel yapı tanımlayıcı faktör, olarak sıralanabilir.

Genelde bu üç ana karakteri tanımladığı savunulan çeşitli parametreler ileri sürülmüştür. Yapı-etki çalışırken bunlar arasından eleme yapmak ve olayı en anlamlı bir şekilde yansıtan özelliği bulmak, araştırmanın öngördüğü koşullardan bir tanesidir. Bunun yararı, ilaç dizaynı sırasında mümkün olduğunca işlevi akılcı temeller üzerine oturtabilmek ve dolayısıyla hata faktörlerini en düşük düzeylere indirgeyebilmektir. Kimyasal bir yapının ilaca dönüşmesi, birbirini etkileyen yüzlerce faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin optimum bir dizi içerisinde kullanılması, gereksiz olanların elenerek çeşitli sonuçlara ulaşılması gerekmektedir. İşte yapı-etki ilişkileri, medisinal kimyanın bilgi bütünlüğünde, olayın başlangıç ve sonuç basamaklarını oluşturmaktadır. Yukarıda sözü edilen üç ana karakterin bu nedenle titiz bir ayırma sokulması ve başlangıçta biyolojik aktivite boyutlarının ampirik olarak belirlenmesi gerekmektedir. Bu üç ana karakteri belirleyen ve genelde en çok kullanılan parametrelere örnekler verilmesi gerekirse, hidrofobik parametreler arasında partisiyon katsayısı ($\log P$ (2)), Hansch'ın π ve π^2 ile gösterilen aromatik substituent sabitelerini (2,3 4,5), retansiyon zamanı ile ilgili olan kromatografik parametre, R_m (6-11), ve çözünürlük için kullanılan parametreleri (12) sayabiliriz.

Elektronik özelliği veren parametreler olarak, pK_a , ΔpK_a gibi iyonizasyon sabitelerini (13), Hammett sabitesi (11, 14,15), rezonans etkisi (16, 17), alan etkisi (16-18) ve moleküler orbital hesaplamaları (19) kullanılabilir.

Molekülün sterik özellikleri ise, Taft'ın moleküller içi sterik etki parametresi, E_s (11), molar hacim, MV (11), molar refraktivite, MR (18), van der

Waal's çapı, r (19, 20) ve interatomik uzaklıklar (21) parametreleri ile özetlenebilir.

Yapı-etki ilişkileri aslında çok eskilere dayanmaktadır. 1870'li yıllarda Crum-Brown ve Fraser, biyolojik etkinin moleküllerin kimyasal yapısından kaynaklandığını, 1900 lü yıllarda ise Meyer ve Overton, bileşiklerin yağ ve su fazındaki dağılımına bağlı olarak bir gelişme gösterdiğini vurgulamışlardır (22). Bu tarihten hareketle hidrofobisitenin çok önemli bir faktör olarak ortaya çıkmasıyla düşünülen partiyon katsayısında, bir bileşiğin birbirleriyle karışmayan iki fazdaki (yağ/su) dağılımı, araştırmaların başlangıç in vitro denemelerini oluşturmuştur. Molekülün noniyonize şeklinin bir miktar sulu fazda çözünmesinden dolayı da bir düzeltme faktörüne gereksinim duyulmuş ve Fujita-Hansch tarafından sisteme iyonizasyon derecesini gösteren bir terim eklenmiştir (3). Böylece de görünür ve gerçek partiyon katsayıları gibi bir ayrıma gidilmiştir.

Başlangıçta birdenbire ön plana çıkan ve günümüzde de hâla geçerliliğini koruyan hidrofobisite ya da lipofilisite faktörü, giderek spesifileşmiş ve Hansch tarafından da aromatik süstitüent parametresi şekline dönüştürülmüştür (2,3,18,23). Artık bu noktadan sonra, nonkovalant etkileşimde hidrofobisiteyi en geçerli bir şekilde π parametresi temsil etmeye başlamıştır. Bunun yanı sıra, biyolojik ortamın hücre içi-hücre dışı sıvılarını temsil eden in vitro çalışmalarda, ilacın ortamdaki partiyonu, kağıt (10, 11), ince tabaka (6-9), sıvı-sıvı (11) ve yüksek basınçlı sıvı(11) kromatografi yöntemleriyle de saptanabilmektedir. Çözünürlük ise, bileşiklerin su ve organik çözücülerdeki aynı ayrı çözünürlüklerine göre ele alınabilmekte ve parametrize edilmektedir (12).

Elektronik özellik için hemen hemen ilk araştırmayı Hamnett yapmış ve sigma (6) sabitesini ortaya koymuştur (14, 22). Bu sabiteden yararlanmak suretiyle. Taft, alifatik yapıları ele almış ve sigmanın molekülün indiktif ve rezo-

nans özellikleri için de fikir verebileceğini savunmuştur (22). Sigma ya da bundan türetilen benzeri parametreler (σ^+ , σ^-), süstitüent iyonizasyonu ve hidrojen bağı yapma özelliği hakkında da bilgi vermektedir (11,14). Rezonans ve alan etkileri ise, bir molekül üzerinde bulunan süstitüellerin moleküldeki indiktif ya da mezomerik olaylardan etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (16). Biyoizoster gruplar için birbirine yakın değerler ortaya çıkmaktadır. Örneğin, nitril, nitro ve asetil gruplarının rezonans ve alan etkileri birbirine çok yakındır (23, 24). Moleküllerin elektronik çehreleri, moleküler orbital (LND0, CNDO) hesaplanmaları ile daha ayrıntılı ve derinlemesine incelenmek suretiyle de ortaya konulmaktadır (19, 25, 26).

Kimyasal yapıların uzaysal görünümünün biyolojik aktiviteyi etkilemedeki rolünün anlaşılmasından bu yana, bu konuda yapılan çalışmalar küçümsenemeyecek kadar fazladır. Taft'ın önyak olduğu çalışmaları E_s parametresi (27) ortaya çıkmış ve günümüze kadar geçerliliğini sürdürerek, uzaysal etkinin öneminin benimsenmesinde rol oynamıştır. Molekül içi ve moleküller arası etkileşimde geçerliliğini koruyan bu parametre, Hansch'ın yapı-etki analiz sistemi içinde de yer almaktadır (18). Molekülün uzaysal özelliğini açıklamaya çalışan ve yapı-etki ilişkilerinde sıklıkla kullanılan bir diğer parametre de molar refraktivitedir (4, 28). Bu parametreden ayrıca bileşiklerin elektronik etkileri ve dipol-dipol etkileşimleri için de yararlanılmaktadır (29). Molar refraktivite, aromatik süstitüent sabitesi ile birlikte kullanıldığı zaman, molekülün spesifik bölgesini ortaya çıkarmada önemli etkinliği olabilmekte ve bu spesifik bölge tanımlayıcısı ile de reseptöre bağlanma deneyleri karakterize edilebilmektedir (28). Ayrıca bu iki parametrenin farmakofor (moleküldeki etkin fonksiyonel grup) ile aynı stereokimyasal ilişkide bulunan süstitüentlerin, ters ilişkide bulunanlardan ayrılması amacıyla da birlikte kullanıldığı görülmüştür (30,31)

Sübstitüentler arası uzaklıkların saptanması, bir ölçüde uzaysal etkinliğin içinde yer almaktadır (32). Örneğin, antilösemik etkili bileşiklerin hemen hemen hepsinin uzaysal boyutlarının aynı olduğu belirtilmektedir (33).

Yukarıda parametrelerinden bazıları kısaca özetlenen bu üç ana karakterin yanı sıra, son zamanlarda moleküler birleşim, yapısal bilgi içeriği ve negatif entropi gibi molekülün uzaysal yapısını, elektron yoğunluğu ve lipofilitesi ile ilişki kurarak aktarmaya çalışan teorik parametreler de türetilmiştir (34,35,36). Özellikle molekül içi bilgi aktarımının, temel spesifite gösteren ve purin, adenin yapısı taşıyan endojen moleküllerin içindeki bilgi aktarımı, bu parametreler yardımıyla gittikçe açıklığa kavuşmaktadır (37).

Molekülün biyolojik ortama katkılarını araştırılırken, parametrik ve nonparametrik yöntemler geliştirilmiştir. Her iki tip yöntemin de bir takım avantaj ve dezavantajları vardır. Bunların bir indikatör değişken eklenmiş şekli de her zaman geçerli olmamaktadır (30). Buradan kaynaklanarak yapılan yapı-aktivite metodolojisinde iki-boyutlu model tanıma teknikleri, diskriminant analizleri, faktör analizleri ve daha da ileri gidilerek topografik analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Bütün bunlardan amaç, biyolojik aktivite-moleküler yapı ilişkisini en iyi biçimde tanımlayabilmektir. Dikkat edilirse bu derlemede parametrik yaklaşıma ağırlık verilmiştir, ancak hangi yöntemin seçilip kullanılacağı çalışılan konuya özgü olarak araştırmacıların yorumuna kalmış bir durumdur. Hansch'ın doğrusal serbest enerji modelinin protipinde (27) ortaya konulduğu şekliyle hidrofobik parametrenin ele alınıp doğrusal ilişki araştırıldığında ve bu ilişki bulunduğunda, lipofilite ne kadar artırırsa, biyolojik aktivitenin de artacağı ve dolayısıyla buna bağlı olarak ilacın kullanılma konsantrasyonunun düşeceği anlamına gelmemektedir. Bu görüş, gerçekten de, biyolojik ortam komponentleri arasındaki kinetik çalışmaya dayandırılarak ele alındığı zaman,

hidrofobisite arttıkça bir doyum noktasına gelindiğinin görülmesiyle ortaya konulmuştur (32). Bu da bizi, parabolik modelin varlığının tanınmasına götürmüştür. İşte biyolojik aktiviteyi yorumlarken ele alınan bu küçük örnek, biyolojik tepkimeyi tanımlamada yorumun, yardımcı sistemlerin ve dolayısıyla da yapı-aktivitenin etkinliğini ortaya koymaktadır. Burada aklımıza şöyle bir soru gelebilir, acaba biyolojik tepkimeyi tanımlanabilecek doğrusal ya da parabolik açıklamalardan farklı modellerin de varlığı mümkün müdür? Eğer hidrofobisite, türünün kökü ile de tanımlanabiliyorsa bunun mutlaka bir açıklanması olmalıdır.

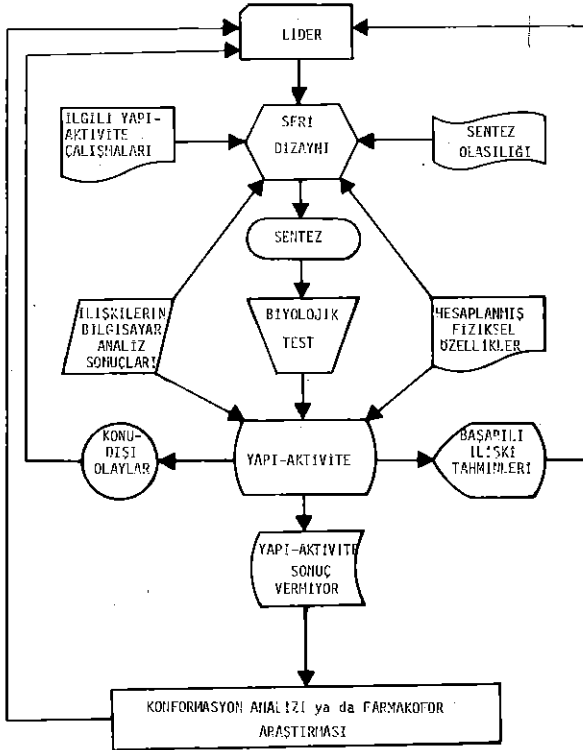
Yapı-aktivite yöntemleri, çeşitli kaynaklara yakınlığı, ucuzluğu ve kolaylığı nedenleriyle rahatlıkla ve güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi ile birlikte, bir yorumlama gücü de getirmektedir. Bir analog seride sübstitüentlerin her hangi bir özelliğinin değişimi diğer özelliklerinin değişiminden bağımsız olarak ele alınabilir (burada özelliklerin birbirini etkilemediği düşünülmektedir). Bunların optimum bir noktada toparlanabilmesi, yapı-etkinin amaçlarından birisidir. Bu konuda çalışan araştırmacıların genelde en fazla etki gösteren moleküle yöneldikleri görülmektedir. Bu da, araştırmanın rasyonel olmasını engelleyebilmektedir. Aslında amaç, en etkin bileşiği bulmak değil, spesifik, seçici ve çeşitli faktörlerin optimize edildiği ideal yapıyı saptayabilmektir. Burada yanıtlanması gereken iki soru karşımıza çıkmaktadır, 1) etkileşmenin mekanizması nedir, 2) bu etkileşimde sübstitüent etkisi nasıl parametrize edilmelidir? Bunların yanıtı medikal kimyacıların yapı-etki ilişkilerini değerlendirmesinde yatmaktadır. Yalnızca bir parametreye bağlı kalmak, örneğin benzen çekirdeği yerine piridin çekirdeğinin yer değiştirmesi ile oluşan yapıda hidrofobisitenin yanı sıra elektro-nik etkilerin de ağırlık kazanması, işlevi tamamlayıcı faktörlerde boşlukların kalmasına neden olacağından yeterli olmayabilir.

Molekülün reseptör ile etkileşmesinde ise, yapı-etkiyi ilgilendiren temelde iki görüş ağırlık kazanmıştır. Bunlardan birincisinde molekül üzerinde bir farmakofor grup vardır ve bu grup direkt olarak reseptör ile etkileşmeden sorumludur. Molekülün diğer aksesuar bölgelerinin modifiye edilmesi ilaç-reseptör etkileşmesinde esaslı bir değişiklik oluşturmaz, ancak bu tip modifikasyonlar, etkileşmenin şiddetini ayarlayabilir.

İkinci durumda da, molekül üzerindeki süstitüsyon aksesuar bölgede ise, analoglarının etki yöresine birbirleriyle kıyaslanabilir bir şekilde bağlanması ele alınarak yapı-etki çalışması yapılabilir ve etkileşmenin gücü kantitatif terimler halinde açıklanabilir (38).

Medisinal kimya kavramı içerisinde

önemli bir rolü olan yapı-etki ilişkilerinde başarılı sonuçlar almak ve bu konuda dünya literatüründe bir yerlere ulaşmak istendiği zaman, araştırmacıların ele aldıkları projeyi bilimsel bir diyalog içinde ortak olarak kurmaları ve yürütmeleri, doğuracağı verimli sonuçlar nedeniyle uygun çözümlerden birisidir. Gerek literatür ve gerekse yapılan çalışmalara bakıldığı zaman üzerinde çalışılabilecek pek çok konunun var olduğunu görmekteyiz. Yerinde kurulabilecek bir ekip çalışması ile de endüstriye katkısı olabilecek projelere yönelmek mümkündür. Amerika Birleşik Devlet'lerinde medisinal kimya dalında eğitim ve araştırmada öngörülen bir akış şeması (30) bu yazı kapsamına alınmış ve Şek. 1'de gösterilmiştir.



FIGOR-1

Medisinal kimya, ilaç - biyolojik ortam araştırması yapan tüm disiplinlerle ortak noktaları olan bir bilim dalıdır. Yapı - aktiviteden maksimum yararın sağlanması, olayı hem bir bütün olarak, hem de gerekli küçük ayrıntıları bütünleştirebilme çabaları ile mümkündür. Bütünü istenilen ayrıntı düzeyine indirgiyebilmek, seçilen modellerin uyumluluğunu sağlamak, eğitimde ve araştırmada bu şekilde disipline edilmiş bir sistemi savunmak ve uygulamak medisinal kimyacınn amaçlarından biri olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1) SEYDEL, J.K., SCHAPER, K.J., "Quantitative Structure-activity Relationships as Applied to Enzyme Inhibitors", Ed. SANDLER, M., McMillian Press Ltd., 54, 1980.
- 2) LEO, A., HANSCH, C., ELKINS, D., "Partition Coefficients and Their Uses", *Chem. Rev.* 71, 525, 1971.
- 3) FUJITA, T., IWASA, J., HANSCH, C., "A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients", *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5175, 1964
- 4) HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KIM, K.H., NIKAITANI, D., LIEN, E.J., "Aromatic Substituent Constants for Structure-activity Correlations", *J. Med. Chem.*, 16, 1207, 1973.
- 5) HANSCH, C., ROCKWELL, S.D., JOW, P.Y.C., LEO, A., "Substituent Constants for Correlation Analysis", *J. Med. Chem.*, 20, 304, 1977.
- 6) BIAGI, G.L., BARBARO, A.M., GUERRA, M.C., FORTI, G.C., FRACASCO, M.E., "Relationship Between π and R_M Values of Sulfonamides", *J. Med. Chem.*, 17, 28, 1974.
- 7) TISCHLER, A.N., THOMPSON, F.M., LIBERTINI, L.J., CALVIN, M., "Rifamycine Derivatives as Inhibitors of Ribonucleic Function; Effect of Lipophylicity", *J. Med. Chem.*, 17, 948, 1974.
- 8) BIAGI, G.L., GANDOLF, O., GUERRA, M.C., BARBARO, A.M., CANTELLI-FORTI, G., " R_M Values of Phenols-Their Relationship with $\log P$ Values and Activity", *J. Med. Chem.*, 18, 868, 1975.
- 9) BARK, L.S., GRAHAM, R.J.T., "Studies in the Relationship Between Molecular Structure and Chromatographic Behaviour. Part 4: The Behaviour of Some Alkyl, etc.. Phenol Chromatographed by Reserved Phase Thin-layer Partion Chromatography", *J. Chromatogr.*, 23, 417, 1966.
- 10) MARCINKIEWICZ, S., GREEN, J., "Paper Chromatography and Chemical Structure. VII. The Separation of meta- and para-derivatives of Benzene", *J. Chromatogr.*, 10, 372, 1963.
- 11) CHU, K.C., "The Quantitative Analysis of Structure-activity Relationships", Ed. WOLFF, M.E., John Wiley-Interscience Pub., 10, 1980.
- 12) YAMAZAKI, M., KAKEYA, N., MORISHITA, T., KAMADA, A., AOKI, M., Biological Activity of Drugs. X. Relation of Structure to the Bacteriostatic Activity of Sulfonamides", *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 18, 702, 1970.
- 13) FUJITA, T., HANSCH, C., "Analysis of the Sulfonamide Drugs Using Substituent Constants", *J. Med. Chem.*, 10, 991, 1967.
- 14) JAFFE, H.H., "A Reexamination of the Hammett Equation", *Chem. Rev.*, 53, 191, 1953.
- 15) SCHERRER, R.A., HOWARD, S.M., "Use of Distribution Coefficients in Quantitative Structure-activity Relationships", *J. Med. Chem.*, 20, 53, 1977.
- 16) SWAIN, C.G., LUPTON, Jr., E.C., "Field and Resonance Components of Substituent Effects", *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4328 1968.
- 17) WILLIAMS, S.G., NORRINGTON, F.E., "Determination of Rational Weighting Factors for the Swain

- and Lupton Substituent Concepts, F an R, J. Am. Chem. Soc., 98, 508, 1976.
- 18) HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KIM, K.H., NIKAITANI, D., LIEN, E.J., "Aromatic Substituent Constants for Structure-activity Correlations", J. Med. Chem., 16, 1207, 1973.
 - 19) WOHL, A.J., "A Molecular Orbital Approach to Quantitative Drug Design", Ed. ARIENS, J. I., John Wiley-Interscience Pub., 381, 1969.
 - 20) KUTTER, E., HANSCH, C., "Steric Parameters in Drug Design. Monoamine Oxidase Inhibitors and Antihistamines", J. Med. Chem., 12, 647, 1969.
 - 21) CHARTON, M., "The Nature of Ortho Effect. II. Composition of the Taft Steric Parameters", J. Am. Chem. Soc., 91, 615, 1969.
 - 22) HANSCH, C., "On the Structure of Medicinal Chemistry", J. Med. Chem. 19, 1, 1976.
 - 23) HANSCH, C., UNGER, S. H., FORSYTHE, A.B., "Strategy in Drug Design: Cluster Analysis as an Aid in the Selection of Substituents", J. Med. Chem., 16, 1217, 1973.
 - 24) DUNN III, W.J., GREENBERG, M.J., CALLEJAS, S.S., "Use of Cluster Analysis in the Development of Structure-activity Relations for Antitumor Triazons", J. Med. Chem., 19, 1299, 1976.
 - 25) HOFFMAN, R.J., "An Extended Hückel Theory I. Hydrocarbons", J. Chem. Phys. 39, 1397, 1963.
 - 26) POPL, J.A., SANTRY, D.P., SEGAL, G.A., "Approximate Self and Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures", J. Chem. Phys., 43, S129, 1965.
 - 27) HANSCH, C., "Drug Design I", Ed. ARIENS, E.J., Academic Press, 1969.
 - 28) ŞENER, E., "5-Substitüe -2- (p-Substitübenzil) Benzoksozal Türevlerinin Sentezi, Yapı Aydınlatması ve Yapı-etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar", Doktora tezi, 1983.
 - 29) LEO, A., HANSCH, C., CHURCH, C., "Comparison of Parameters Currently Used in the Study of Structure-activity Relationships", J. Med. Chem. 12, 766, 1969.
 - 30) MARTIN, Y.C., "A Practitioner's Perspective of the Role of Quantitative Structure-activity Analysis in Medicinal Chemistry", 24, 229, 1981.
 - 31) LIEN, E.J., MIRANDA, J.F., ARIENS, E.J., "Quantitative Structure activity Correlation of Optical Isomers: A Molecular Basis for Pfeiffer's Rule", Mol. Pharmacol., 12, 598, 1976.
 - 32) VERLOOP, A., HOOGENSTRAATEN, W., TIPKER, J., "Drug Design VII", Ed. ARIENS, E.J., Academic Press, 1979.
 - 33) ZEE-CHENG, K.Y., CHENG, C.C., "Common Receptor Complement Feature Among Some Antileukemic Compounds", J. Pharm. Sci., 59, 1630, 1970
 - 34) KIER, L.B., HALL, L.H., MURRAY, W.J., RANDIC, M.J., "Molecular Connectivity. I. Relationship to Nonspecific Local Anesthesia", J. Pharm. Sci., 64, 1971, 1975.
 - 35) KIER, L.B., MURRAY, W.J., RANDIC, M., HALL, L.H., "Molecular Connectivity. V. Connectivity Series Concept Applied to Density", J. Pharm. Sci., 65, 1226, 1976.
 - 36) KIER, L.B., HALL, L.H., "Molecular Connectivity. VII. Specific Treatment of Hetero Atoms", J. Pharm. Sci., 65, 1806, 1976.
 - 37) SARKAR, R., ROY, A.B., SARKAR, P.K., "Topological Information Content of Genetic Molecules-I", Math. Biosci., 39, 299, 1978.
 - 38) SEYDEL, J.K., "Prediction of the in vitro Activity of Sulfonamides Synthesized from Simple Amines by Use of Electronic Data Obtained from the Simple Amines", J. Med. Chem., 14, 724, 1971.

nitrogliserin kaybı görülmektedir. En fazla kayıp ise ilacın ilk verilisinde olmaktadır. Kateter heparinlendiğinde ya da lidokain eklendiğinde veya ortam oda sıcaklığından vücut sıcaklığına çıkartıldığında kayıpta etkilenme olmaktadır. Yeni bir pulmoner arter kateterinde nitrogliserin verildiğinde ilk 25 dakika süreyle kardiyovasküler cevap dikkatlice izlenmelidir.

Loss of nitroglycerin to pulmonary artery delivery systems

Jacobi J./Dasta J.F./Reilley T.E./ et al - Critical Care Pharmacy Satellite, St. Elizabeth Hospital Medical Center, Lafayette, IN USA - AM. J. hosp. PHARM. 40/11 (1980-1982), 1983

Çeviren : Cem ÖZYURT
A.Ü. Ecz. Fak., Farmasötik
Teknoloji Bölümü

**SULU ÇÖZELTİ İÇİNDEKİ
SEFALOSPORİNLERİN
DAYANIKLILIĞI ÜZERİNDE
KARBONHİDRATLARIN VE
POLİHİDRİK ALKOLLERİN
ETKİLERİ :**

Sefaloridin, sefalotin ve sefalozin antibiyotiklerinin çeşitli karbonhidrat (glikoz, fruktoz, sükröz ve dekstranlar) içeren sulu çözeltilerde ya da polihidrik alkollerde (sorbitol, mannitol ve gliserol) parçalanma kinetikleri 35 C de ve pH 5-12 arasında çalışılmıştır. Parçalanma hızı pH > 6.5 durumunda olmak üzere sabit bir pH da % 15'lik konsantrasyonuna kadar hidroksil bileşiği ile doğrusal bir artma göstermiştir. Bileşiklerin parçalanma kinetik hızını artırıcı etkisi pH 11'e kadar hidroksil iyon aktivitesi ile direkt olarak onartılmıştır. pH 11'in üzerinde ise reaksiyonların hızı yükselen noktada sabit kalmaktadır.

Karbonhidratları ya da polihidrik alkollerini içeren çözeltiler içinde bulunan sefalosporinlerin maksimal dayanıklılığı pH 5-6.5 arasında olmaktadır.

Hidroksil bileşiklerinin reaksiyon kinetik hızını ayrıca etkilerinin sefalosporin beta-laktam yapısının, hidroksil gruplarından birinin proton iyonizasyonundan türemiş olan alkoksit iyonu tarafından nükleofilik reaksiyon mekanizması ile açılması şeklinde olduğu ileri sürülmektedir.

The influence of carbohydrates and polyhydric alcohols on the stability of cephalosporins in aqueous solution

Bundgaard H.Larsen C. - Dep. Pharm. Chem. AD, R. Danish Sch. Pharm., DK-2100 Copenhagen, DNK - INT. J. PHARM. 16/3 (319-325), 1983

Çeviren : Erdem BÜYÜKBİNGÖL,
A.Ü., Ecz. Fak., Farmasötik
Kimya Anabilim Dalı

**SÜREKLİ PERİFERAL
VAZOPRESSİN İNFÜZYONU
SIRASINDA DERİDE
GANGREN GELİŞİMİ**

Portal hipertansiyonu düşürmek amacıyla beş hastaya infüzyon yolu ile verilen vazopressinin infüzyona başladıktan 18-24 saat içinde deride gangren belirtilerini geliştirdiği gözlemlenmiştir. Bu hastalardan dördü lokal tedavi uygulaması görüyordu ve bunların üçünde lezyonlar iyileşmişti, fakat dördüncü kişi ise varis hemorajisinden ölmüştür. Son kalan hasta ise yaralı yere deri eklemeye gereksinim göstermiş fakat operasyondan 48 saat sonra ölmüştür. Vazopressinin bu etkisinin mekanizması henüz açık değildir. Eğer vazopressinin infüzyonu sırasında deride renk uçması ve beyazlaşma görülürse kateter derhal bir vazodilatör ile yıkanarak ilacın vazokonstriktör etkisine karşı bir güç oluşturulmalıdır.

Developmental of cutaneous gangrene during continuous peripheral infusion of vasopressin

Anderson J.R./Johnston G.W.- Royal

Victoria Hospital, Belfast BT 12 6BA.
GBR - BR. MED. J. 287/6406 (1657-
1658), 1983

Çeviren : Erdem BÜYÜKBİNGÖL
A.Ü. Ecz. Fak., Farmasötik
Kimya Anabilim Dalı.

VIROİD : VİSUSLERDEN DE KÜÇÜK PATOJEN ?

Yaklaşık 20 yıl öncesine değin, bitki ve hastalıklarda görülen bütün enfeksiyoner hastalıkların, mantar, bakteri, riketsiya ve virüslerden kaynaklandığı düşünülürdü. Ancak bu arada bazı açıklamaya bekleyen olgularla karşılaşmıştır. Söz gelimi, patateslerde görülen bulaşıcı nitelikte bir hastalıkta patogenezen sorumlu mikroorganizma bulunamamıştır.

Geçen on yıl içinde, diferansiyel santrifuj gibi teknik gelişmelerin sağlanmasıyla virüslerin pürifiye edilebilmesi, virüslerden de küçük ve basit hastalık etkenlerinin olabileceği düşünülürken ilk kanıtların elde edilmesine olanak tanmıştır. Bu gün için, yaklaşık bir düzine yüksek bitki hastalığı etkeninin "viroid" olarak adlandırılan çıplak RNA molekülünden oluşmuş yapılar olduğu bilinmektedir. Bu yapılar, virüslerden farklı olarak protein kılıf taşımamaktadır. Ayrıca benzer biçimde, koyun ve keçilerin nörolojik hastalığı olan skrapie de hastalık etkeni olarak belirlenen yapıya ise "prion" adı verilmektedir. Prion bilinen tüm hastalık etkenlerinden farklı olarak DNA yada RNA içermeyen ve yalnızca esansiyel proteinden oluşmuş kılfatsız bir yapıdır.

Viroidlerden bir kısmının nükleotid dizilimi ve molekül ağırlıkları saptanmıştır. Buna karşın replikasyon, çoğalma ve patogenezi saptanmıştır. Buna karşın, replikasyon, çoğalma ve patogenezi üzerinde çok şey bilinmemektedir. Ancak, viroidlerin yardımcı bir virüse gereksinme duymaksızın çoğalabildikleri bulunmuştur.

Hayvan ve bitkilerdeki bu verilerin aksine, insanlarda bu tür hastalık etkenlerinin bulunduğu ilişkin bir ipucu yoktur. Bu konuda sağlanacak ilerlemeler, insanlarda görülen etiyojisi belirsiz bazı hastalıkların patogenezi ışık tutabilecek ve sağlığını (tedavisine) yeni boyutlar kazandırabilecek niteliktedir.

The Viroid - A. Subviral Pathogen T.O. Dienger
American Scientist 71 (5), 481-489,
1983

Özetleyen: Yusuf ÖZTÜRK

Ank. Üniv. Ecz. Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı

HİPERTANSİYONLU HASTALARDA PROPRANOLOL TEK VE ÇOKLU DOZLARININ DEĞİŞKEN BİRİNCİ-GEÇİŞ ELİMİNASYONU

Oral yoldan verilme üzere terk edilmiş propranolol hafif ve orta derecede hipertansiyona sahip oniki hasta üzerinde denenmiş ve her hastaya tek dozlar halinde 40,80 ve 160 mg/hk propranolol verilmiştir. Daha sonra bir seri halinde elde edilen kan örneklerinin hassas gaz kromatografik analitik tekniğini kullanmak suretiyle nicelikleri saptanmıştır. Oniki hastadan onuna propranolol dozlarından 40 mg olanı her altı saatte bir olmak üzere beş kez verildi. Birinci, ikinci, üçüncü ve beşinci dozların verilmesinden sonra kan örnekleri alınarak, kankonsantrasyonu-zaman profilleri altında kalan alandaki değişimler gözlemlenmiştir. Tüm hastalarda doğrusal olmayan ilk-geçiş etkisi (first-pass effect) olayına rastlanmamıştır. Propranololun tek dozları için tüm hastalarda KAA ile doz arasında doğrusal olmayan bir ilişki görülmüştür. Çoklu dozlarda da buna benzer ilişkiler gözlemlenmiştir. Öğleden sonra saat 2'yi takiben verilen dozlardan elde edilen kan değerlerinin beklenen farmokokinetik değerlerinden daha düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgular bize, propranolol kan düzeylerini izlemenin, bu ila-

cın terapötik konsantrasyonlarını öğrenmede en geçerli yollardan biri olduğu fikrini vermektedir.

Variable first-pass elimination of propranolol following single and multiple oral doses in hypertensive patients.

Wargin W.A./Sawchuk r.J./McBride J.W./et a. - Div. Pharm. Sch. Pharm. Beard Hall. 200H Univ. North Carolina, Chapel Hill, NC 27514, USA - EUR. J. DRUG METAB. PHARMACOKINET. 7/3 (183-189), 1982

Çeviren : Demet BAYRAM,
A.Ü., Ecz. Fak., 3. Sınıf
Öğrencisi

AMPEROMETRİK TAYİN İLE
YÜKSEK PERFORMANSLI SIVI
KROMATOĞRAFİSİ
KULLANILARAK İNSAN
SERUMUNDAKİ FOLİNİK
ASİTİN ANALİZİ

Serumdaki folinik asit miktarının belirlenmesi ve ayırımını veren bir deney, elektrokimyasal tayin ile yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanmak suretiyle geçirildi. Dibazik amonyum fosfat ile muamele edilmiş C 18 minikolunu kullanılarak folinik asit serumdan ekstre edilmiştir. İlaç, kolondan 50 C de azot gazı akımı altında buharlaşmış metanol ile çekilerek alınmıştır. Hareketli fazı oluşturan pH 3.5 amonyum fosfat-metanol-asetonitril (93:4:3) tamponu dakikada 3 ml lik akış debisi ile pompalanmıştır. Geri çekilen insan serumuna eklenmiş folinik asit miktarı ise 101.11 ± 8.5 % olarak bulunmuştur. Konsantrasyonun bir fonksiyonu olan folinik asit pik yüksekliği 2.5×10^{-7} ile 2.5×10^{-6} M arasında doğrusallık göstermektedir. Bu çalışmada ne methotrexate ne de diğer indirgenmiş folatlar folinik asit analizine engel olmamıştır. Örnek hazırlaması ve analizi iki dakikalık örnek toplama süresi içinde tamamlanabilmektedir.

Analysis of folinik asit in human serum

using high-performance liquid chromatography with amperometric detection

Birmingham, B.K., Greene, D.S.,
Department of Pharmacy, College of
Pharmacy University of Rhode Island,
Kingston, RI 02881, USA
J. Pharm. Sci. 72 (11), 1306-1309,
1983

Çeviren : Fatma BÜYÜKSÖNMEZ
A.Ü., Ecz. Fak., 3. Sınıf
Öğrencisi.

İMİPRAMİNİN ENTERİK BAKTERİ
TARAFINDAN DEMETİLASYONU

Aerob ve anerob bakterilerin imipramini desipramine N-demetile etme yetenekleri araştırılmıştır. Üzerinde çalışılan bakterilerin hemen hemen yarısını insan gastrointestinal bölgesinde yaşadığı bilinmektedir. Bu bakterilerin imipramini desipramine N-demetile etme yeteneklerinde buldukları ortamın da anlamlı bir şekilde etkin olduğu ortaya konulmuştur.

Demethylation of imipramine by enteric bacteria.

Clark, A.M., Clinton, R.T., Baker, J.K.,
Hufford, C.D., Department of Pharmacognosy, Scholl of Pharmacy, Univ. of Mississippi, University, MS 38677, USA
J.Pharm. Sci. 72 (11), 1288-1290, 1983

Çeviren : Fatma BÜYÜKSÖNMEZ
A.Ü., Ecz. Fak., 3. Sınıf Öğrencisi.

AMIODARON : GEÇMİŞ ON YILLIK
DENEYİM

Amiodaron, can sıkıcı supraventriküler ve bazı ciddi ventriküler aritmilerin sağlığını (tedavisi) için kullanılan etkin bir ajandır. Özellikle paroksizmal atriyum fibrilasyonu, Wolf-Parkinson-White sendromuyla birlikte gelişen supraventriküler aritmilerde ve hipertrofik miyopati ile karışık ventriküler aritmilenmesinde etkindir. İvegen (akut) mi-

yokard enfarktüsündeki aritmilerin sağıl-tımındaki yeri hala kuşkuludur, ancak, refrakter ventriküler taşikardi ya da fib-rilasyonlu Amerikalı hastalarda etkin olarak bulunmuştur. Amiodaron'un artan kullanımıyla birlikte özellikle Birleşik Amerika ve Britanya'da yan etkiler bildirilmeye başlamış ve heriki yerde, bu arzulanamayan etkilerin doğurduğu değerlendirme eksikliği ele alınmıştır. Amiodaron ve dezasetilamiodaronun plazma derişimlerine ilişkin deneysel değerlerle ilgili kanıtlar artmaktadır. Şimdi, elimizde esaslı bir yan etkiye neden olmaksızın hastalarda yararlı biçimde uygulanabilen 0,5 - 1,5 mg/1'lik terapötik doz aralığı vardır. Plazma ilaç derişimleri, düşük plazma ilaç düzeyleri olan ve dolayısıyla yüksek doz uygulanması gereken düşük biyo-yararlılıklı hastaların tanımlanmasına yardımcı olabilmektedir. Amiodaron'un dezasetil metabolitine oranı sağıl-tıma uyum sağlayamayan hastaların tanım-

lanmasına da yardımcı olabilmektedir. Bununla birlikte, klinik değerlendirme verileri ve elektrokardiyografik izleme araçları ile birleştirildiğinde, minimum efektif idame dozunun belirlenmesinde plazma ilaç derişimleri çok daha kullanışlı biçime girmektedir. Bu ilaç ciddi ve yaşamsal tehlike gösteren aritmiler için verilebilmektedir. Ancak, hastalıkların artmasına olanak tanıyabilecek yüksek dozların körlenmesine kullanılmasından önemle sakınmak gerekir.

Amiodarone: The experience of the past decade

McKenna W.J./Rowland E./Krikler D.M.-
Royal Postgraduate Medical School,
London W12. OHS. GBR - BR. MED.
J. 287/6406 (1654-1656) ,1983

Çeviren : Yusuf ÖZTÜRK

Ank. Üniv. Ecz. Fak. Farma-
koloji Anabilim Dalı.