



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

اكتشاف وتصميم الدواء
Drug Discovery and Design

كيمياء صيدلانية (1) – محاضرة (3)



مراحل اكتشاف وتطوير الدواء

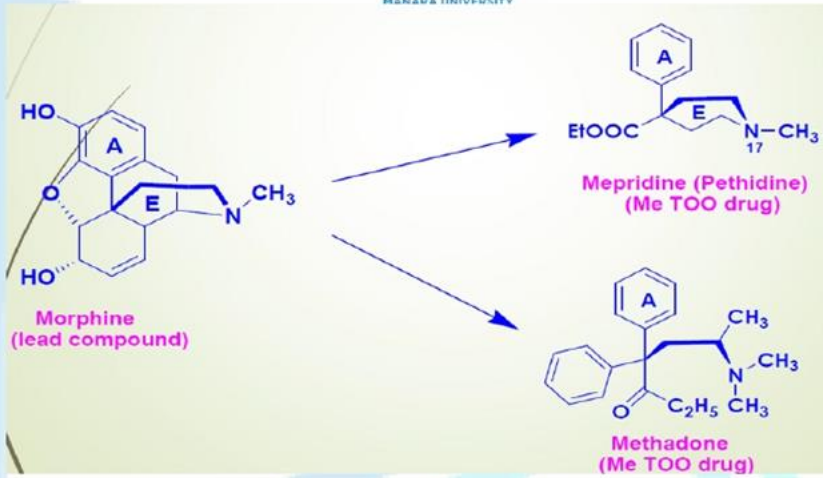
1. اختيار مرض
2. اختيار هدف دوائي
3. إيجاد مركب قائد: المركب القائد lead compound وهو الدواء الأول (prototype) من مجموعة ما والذي يظهر فعالية دوائية مرغوبة. قد تكون فعالية المركب القائد ليست بالمستوى المطلوب كما يمكن أن يكون له آثار جانبية غير مرغوبة ولكنه يضعنا على بداية الطريق في عملية تصميم الدواء وتطويره.
4. تعديل المركب القائد وتحسين تفاعله مع الهدف (هذا يتطلب معرفة كيفية تأثيره وارتباطه بالهدف) وحرائكه الدوائية (الامتصاص والاستقلاب والاطراح والسمية).
5. تحديد علاقة البنية بالفعالية والفرماكوفور
6. دراسة الاستقلاب
7. اختبارات السمية
8. الاصطناع والتصنيع
9. الاختبارات السريرية والتسويق

طرق إيجاد المركب القائد:

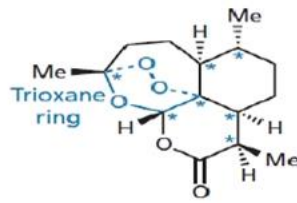
- 1- تحري المنتجات الطبيعية: تعد المنتجات الطبيعية مصدراً غنياً بالمركبات الفعالة بيولوجياً حيث تستخلص العديد من الأدوية الحالية بشكل مباشر من مصادر طبيعية أو يتم تطويرها انطلاقاً من مركبات قائدة مستحصلة من تلك المصادر. يعرف المركب المسؤول عن الفعالية بالجورم الفعال active principle، يمكن أن تخدم مثل هذه البنية كمركب قائد. إن معظم المنتجات الطبيعية الفعالة بيولوجياً هي عبارة عن مستقلبات ثانوية secondary metabolite ذات بنية معقدة مع العديد من مراكز عدم التناظر. وهذا التعقيد يجعل من اصطناعها أمراً صعباً فنلجأ إلى استخلاصها من مصادرها الطبيعية وهي عملية بطيئة ومكلفة وقليلة الكفاءة. نتيجة ذلك من المفيد عادة تصميم مضاهئات أبسط.
- لقد كانت النباتات على الدوام مصدراً غنياً بالمركبات القائدة (مورفين، كوكائين، الديجيتالات، توبوكورارين، كينين، نيكوتين، موسكارين)



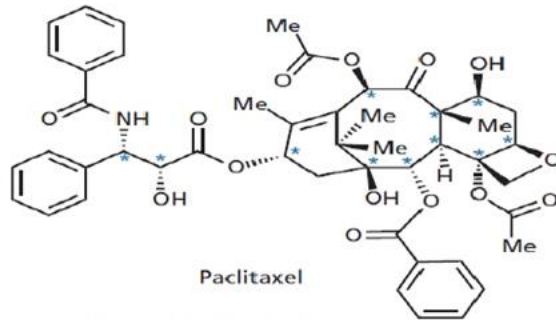
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



بعض المنتجات الطبيعية من مصدر نباتي والمستعملة كأدوية: Artemisinin, Paclitaxel

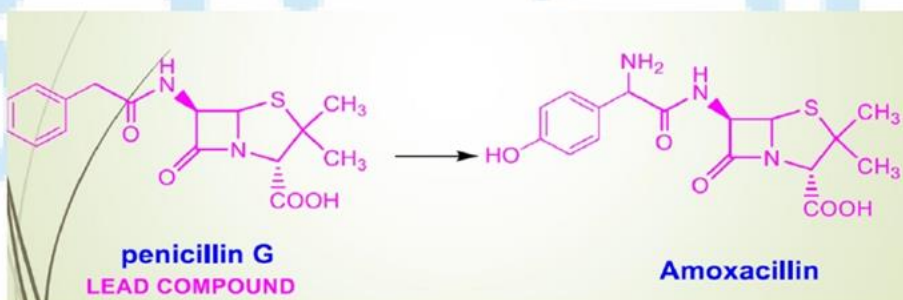


Artemisinin

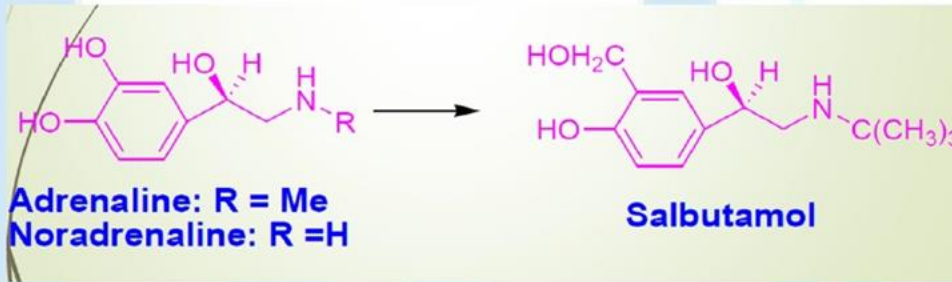


Paclitaxel

- تشكل الميكروبات كالجراثيم والفطريات مصادر غنية من مصادر الأدوية والمركبات القائدة. البنسيلين، لوفاستاتين (مستقلب فطري).



- 2- الطب الشعبي.
- 3- تحري المكتبات التخيلية "المكتبات".
- 4- الأدوية الموجودة "me too" "me better" \ تعزيز أثر جانبي.
- 5- الانطلاق من اللجين الطبيعي (اللجان الطبيعية للمستقبلات ، الركائز الطبيعية للإنزيمات، منتجات الإنزيمات كمرکبات قائدة).



- 6- الاصطناع
- 7- تصميم المركبات القائدة بواسطة الحاسوب computer-aided drug design
- 8- الاكتشاف بالصدفة
- 9- البحث المحوسب في قواعد البيانات البنيوية computerized searching of structural database.
- 10- اكتشاف المركب القائد اعتمادا على الشدق fragment-based lead discovery.

مميزات المركبات القائدة

تملك بعض المركبات القائدة المعزولة من مصادر طبيعية فعالية كافية تؤهلها للاستعمال مباشرة وبدون آثار جانبية ذات أهمية، مثال ذلك مورفين، كينين، باكليتاكسيل.

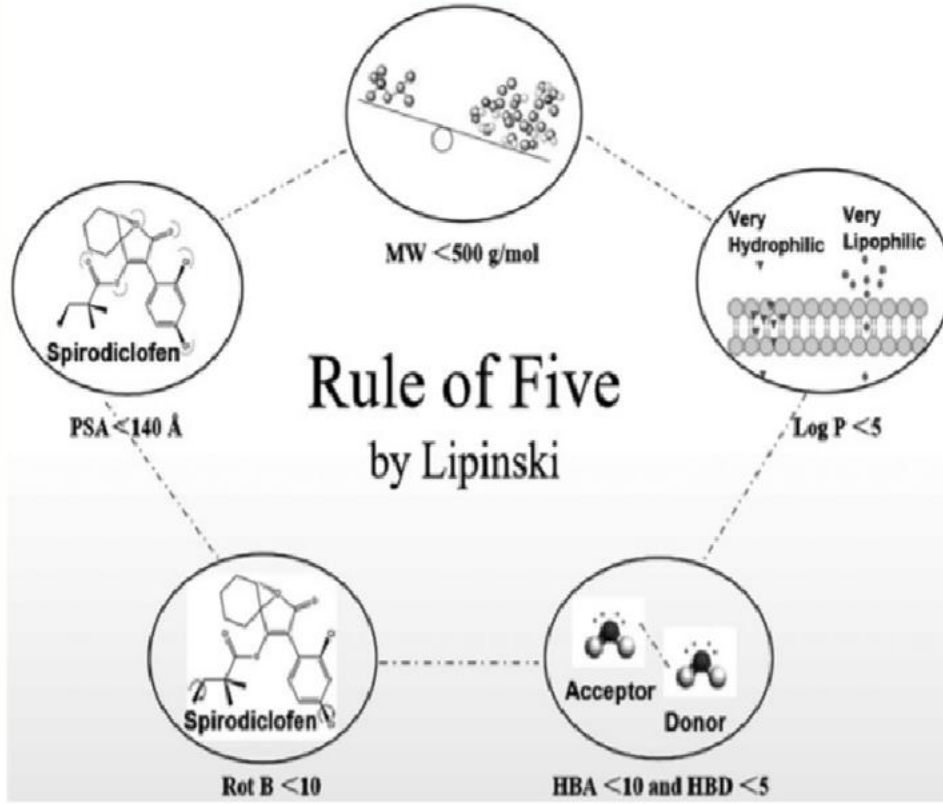
ولكن أغلب المركبات القائدة لها فعالية منخفضة وأو لها آثار جانبية غير مقبولة مما يستدعي إجراء تعديلات بنيوية عليها.

إذا كان الهدف تطوير مركب يعطى عن طريق الفم فهناك خواص معينة يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار. تتبع معظم الأدوية الفعالة عن طريق الفم إما إلى ما يعرف بقواعد ليبينسكي الخمسة Lipinski's rule of five.

قاعدة ليبينسكي: الوزن الجزيئي أقل من 500 غ\مول، ألا يزيد عدد HBA عن 10 ، ألا يزيد عدد HBD عن 5 ، ألا يزيد Log p عن 5، ألا تزيد مساحة السطح القطبي عن 150، ألا يزيد عدد الروابط القابلة للدوران عن 10.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



Visual scheme of the Rule of Five criteria: molecular weight (MW), polar surface area (PSA), rotatable bonds hydrogen bond acceptors (HBAs), hydrogen bond donors (HBDs), log *p*. (Revised from Chagas et al., 2018).

تحسين الدواء Drug Optimization

علاقة البنية بالتأثير خلال تحسين الدواء

تهدف علاقة البنية بالتأثير إلى تحديد أهمية مجموعات الارتباط ضمن بنية المركب القائد. كما تهدف إلى إيجاد مضامئات تتمتع بفعالية وانتقائية أفضل. تكتنف هذه العملية إجراء تعديلات على المركب القائد بغية تحديد إن كانت هذه التعديلات سوف تسيء أو تعود بالفائدة على فعاليته. هناك استراتيجيات مختلفة لإجراء التعديلات على بنية المركب القائد سيتم شرحها لاحقاً ضمن المحاضرة.

تحديد حامل الخاصية الدوائية Pharmacophore

الفارماكوفور = حامل الخاصية الدوائية. حالما نعرف المجموعات المهمة بالنسبة للفعالية يصبح من الممكن الانتقال إلى المرحلة التالية وهي الكشف عن حامل الخاصية الدوائية والذي يتلخص بمجموعات



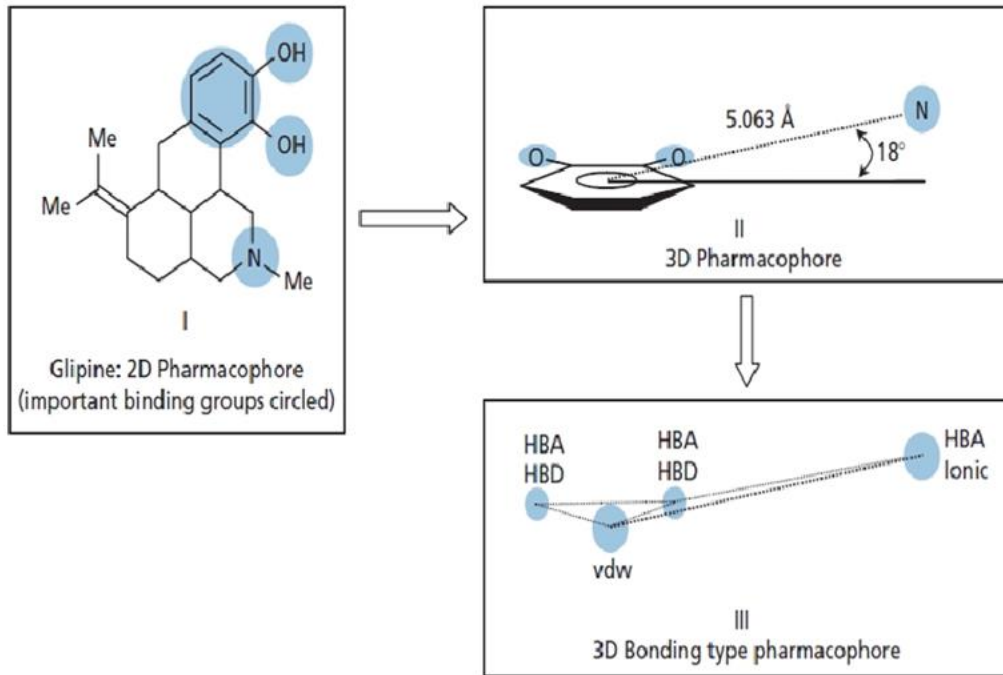
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الارتباط المهمة واللازمة للفعالية وأوضاعها النسبية في الفراغ مع الأخذ بعين الاعتبار أوضاعها بالنسبة لبعضها البعض.

إذا الفارماكوفور pharmacophore هو مجمل الخصائص الفراغية والالكترونية اللازمة لضمان تداخل أفضل مع الهدف لتحقيق استجابة بيولوجية.

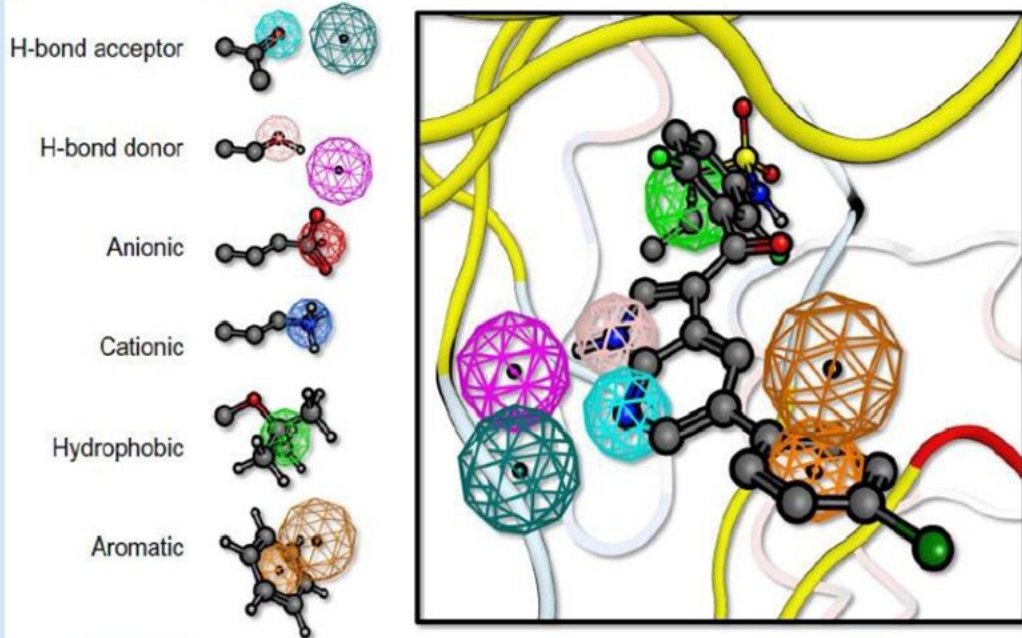
الأوكسوفور Auxophore هو المجموعات الباقية من المركب بعد تحديد الفارماكوفور والتي ليس لها علاقة بالفعالية الحيوية.

لها ادوار مختلفة: الحفاظ على المجموعات الفارماكوفورية في موضعها، التداخل مع موقع الارتباط في المستقبل وهو غير مستحب، اشغال حيز في المستقبل، تؤثر على خصائص الحركية الدوائية لكامل الجزيئة.

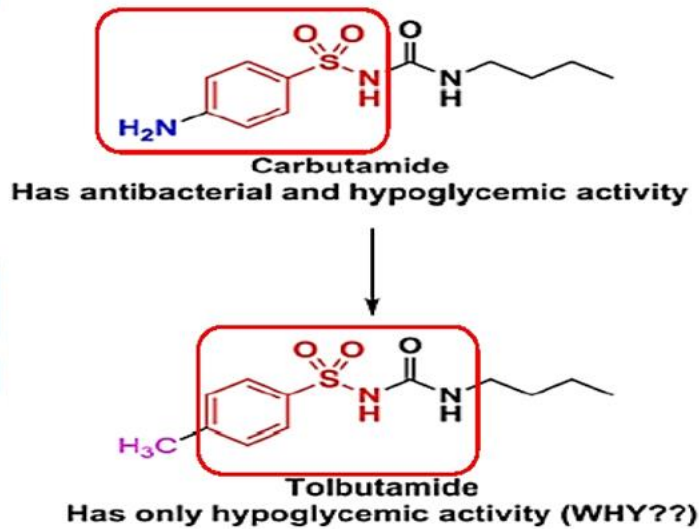


Pharmacophore for the fictitious structure glipine.

المنارة



مثال: مشتقات السلفوناميد بعضها له خواص مضادة للبكتريا وبعضها مدر وبعضها خافض لسكر الدم



الاختلاف في الفارماكوپور بين المركبين أدى إلى اختلاف الفعالية.

تحديد الفارماكوپور انطلاقاً من مواقع الارتباط في المستقبل الهدف:

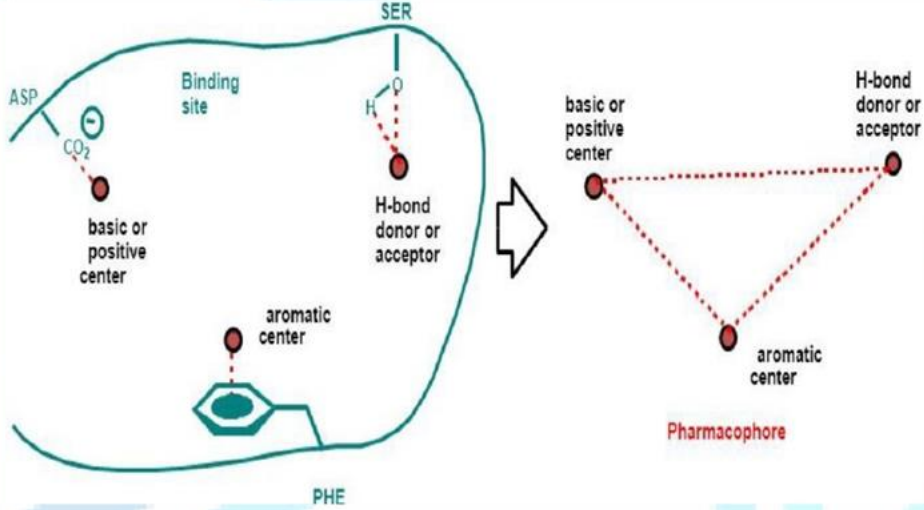
- ✓ يتم تحديد ثمالات الأحماض الأمينية المسؤولة عن الارتباط في موقع الارتباط.
- ✓ تحديد طبيعة الروابط التي تتشكل مع هذه الثمالات (هيدروجينية، أيونية...).



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

✓ تحديد مواقع مجموعات الارتباط والتي سترتبط مع الثمالات.

✓ الربط بين مجموعات الارتباط وتحديد الفارماكوفور.



استراتيجيات تحسين الدواء

حاليا يتم تحديد مجموعات الارتباط المهمة إضافة إلى تحديد الفارماكوفور للمركب القائد عندما يصبح من الممكن تخليق مضاهئات تحتوي على الفارماكوفور.

ماالهدف من هذا البحث عن مضاهئات جديدة؟

تحسين الامتصاص، تحسين التوافر الحيوي، تحسين الفعالية، تحسين الانتقائية، تقليل السمية، تقليل الآثار الجانبية، تحسين الحرائك الدوائية، زيادة الثبات.....

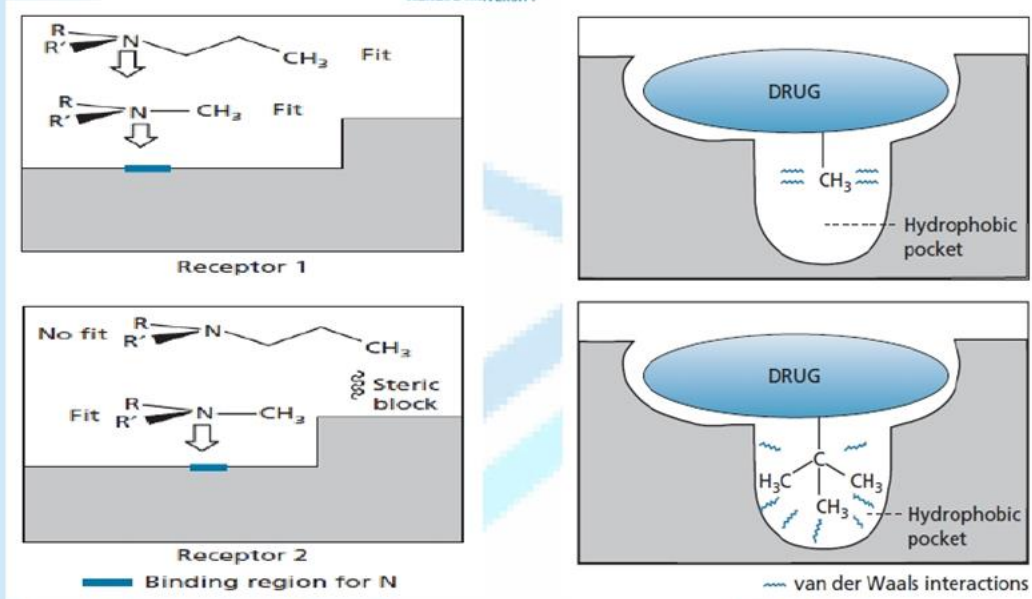
استراتيجيات في تصميم الدواء Drug optimization: strategies in drug design

1- تغيير المتبادلات Variation of substituents

▪ المتبادلات الألكيلية Alkyl substituents

يمكن تغيير المتبادلات الألكيلية لكل من الإيترات والأمينات و الإسترات والأميدات بسهولة واستبدالها بأخرى. ليس من السهل نزع متبادلات ألكيلية تعد جزءا من الهيكل الكربوني للجزيء.

يمكن تغيير طول وحجم مجموعة الألكيل وهذا قد يؤدي إلى زيادة الارتباط (بحال جيب كاره للماء في مقر الارتباط) او قد يعطي انتقائية أعلى بحال كان المتبادل الأكبر حجما قد منع ارتباط معين مع مستقبل غير مرغوبة وبالتالي قلت الآثار الجانبية. (مثال مضاهئات الأدرينالين).



■ المتبادلات العطرية Aromatic substituents

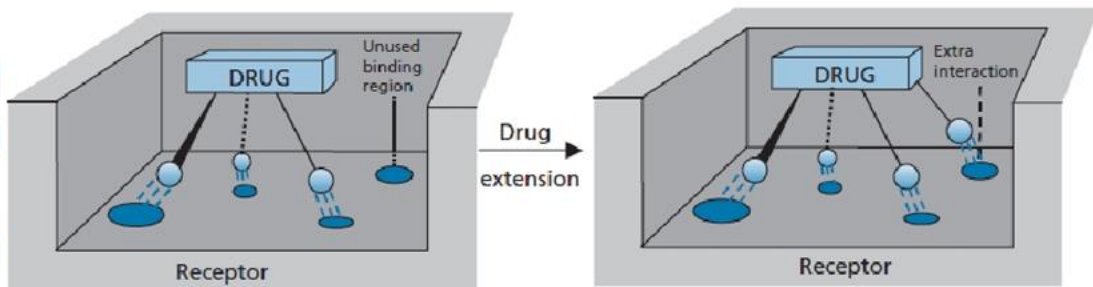
إذا كان الدواء يحتوي على حلقة عطرية عندما بالإمكان تغيير أماكن المتبادلات بغية إيجاد تأثيرات ارتباط أفضل مما يؤدي إلى زيادة الفعالية.

■ التأثيرات التآزرية Synergistic effects

عند القيام بتغيير المتبادلات يتم عادة تغيير متبادل واحد ولا تأخذ هذه الطريقة التأثير التآزري على الفعالية بعين الاعتبار. قد يتمتع متبادلان كل على حدة بخواص مسيئة للفعالية في حين أنهما يسهمان في تحسين الفعالية عند وجودهما سوياً.

2- توسيع البنية Extension of the structure

يمكن إضافة مجموعة وظيفية (كارهة للماء أو قطبية) على المركب القائد من أجل الحصول على ارتباطات إضافية مع الهدف. هذه الارتباطات الإضافية تؤدي إلى دواء ناهض أكثر فعالية أو تحول الدواء من ناهض إلى مناهض.



● Binding regions ● Binding groups

مثال: إنتاج مضامئات المورفين

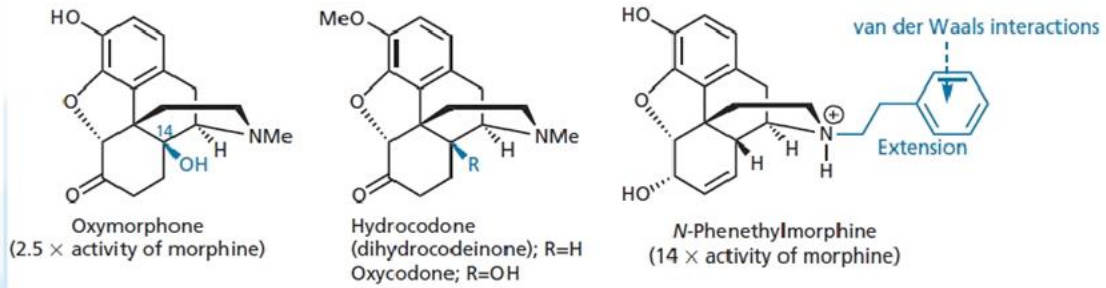
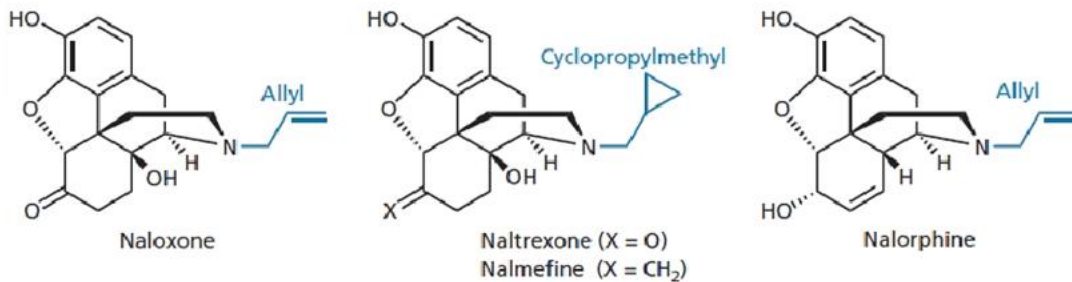


FIGURE 24.9 Extended analogues of morphine.

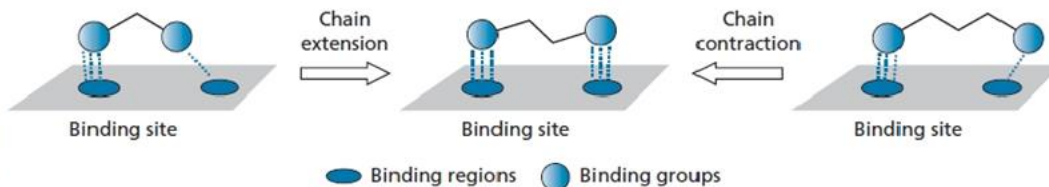


مناحضات للمورفين:



3- توسيع\تقليص السلسلة Chain extension/contraction

تملك بعض الأدوية مجموعتي ارتباط مهمتين متصلتين بسلسلة ومن الممكن أن يؤدي إطالة هذه السلسلة إلى ارتباط أفضل مع الهدف.

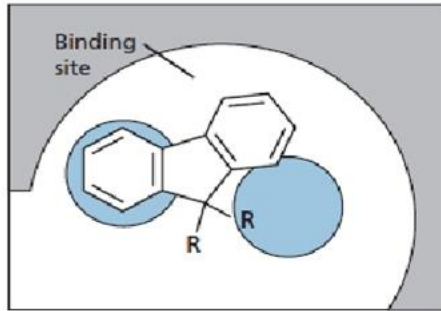


4- توسيع\تقليص الحلقة Ring expansion/contraction

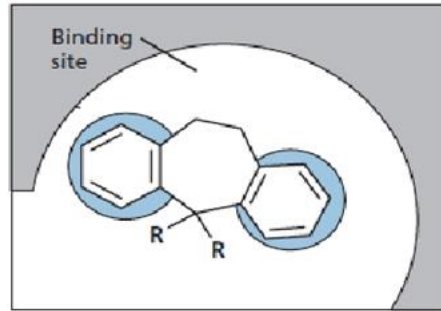
إذا امتلك الدواء حلقة واحدة أو أكثر ذات أهمية بالنسبة لعملية الارتباط فإن توسيع أو تقليص الحلقة قد يضع الحلقات الأخرى في أوضاع مختلفة بالنسبة لبعضها بعضا وقد يؤدي ذلك إلى نشوء تأثيرات أفضل.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



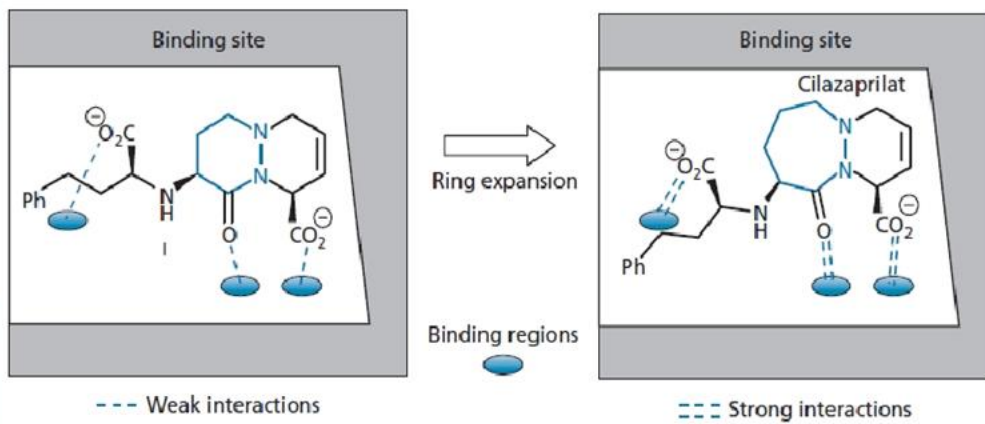
6,5,6 ring system has a poor interaction with both hydrophobic regions



6,7,6 ring system has the optimum interaction with both hydrophobic regions

 Hydrophobic binding regions

ويمكن أن يؤدي تغيير حجم الحلقة إلى تغيير أماكن المتبادلات لتحتل مناطق جيدة بالنسبة للارتباط.
مثال: عملية تطوير خافض الضغط cilazaprilat (مثبط الإنزيم المحول للإنجيوتنسين) حيث أن مجموعات الارتباط المهمة هي الكربوكسيلات والأميد.

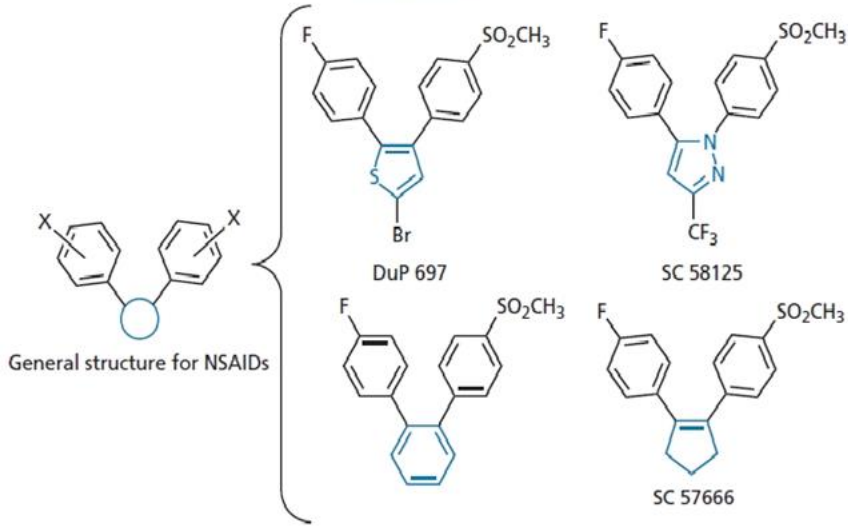


5- تغيير الحلقة Ring variations

إن الاستراتيجية المستعملة بالنسبة للمركبات الحاوية على حلقة عطرية أو متغايرة هي استبدال الحلقة الأصلية بعدد من الحلقات المتغايرة الأخرى والتي تختلف بالحجم أو بموضع الذرة المتغايرة. مثال: تطوير مضادات التهاب لستيروئيدية باستراتيجية me better أو me too.

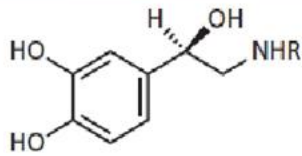


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

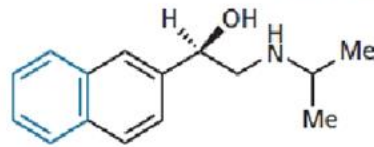


6- دمج الحلقات Ring fusions

قد يؤدي توسيع الحلقة عبر دمجها مع حلقة أخرى إلى زيادة التأثيرات أو زيادة الانتقائية. مثال: تطوير حاصرات بيتا انتقائية



R = Me Adrenaline
R = H Noradrenaline



Pronethalol

7- المتماثلات التجسيمية والمتماثلات التجسيمية الحيوية Isosteres and bioisosteres

المتماثلات التجسيمية Isosteres

هي ذرات أو مجموعة من الذرات تملك نفس التكافؤ الكيميائي وتظهر تشابهاً فيزيائياً أو كيميائياً.

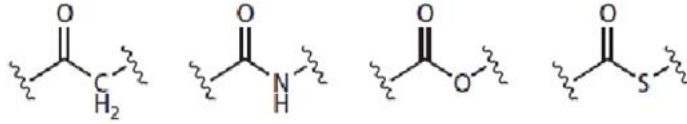
كثيراً ما استعملت الإيزوستيرات في تصميم الدواء بهدف تغيير خواص الجزيء بطريقة منهجية وعقلانية rational way وذلك فيما يتعلق بالحجم والقطبية والتوزيع الإلكتروني وتشكيل الروابط.

على سبيل المثال: تعد المجموعات SH, NH₂, CH₃ إيزوستيرات لمجموعة الهيدروكسيل، ويعد كل من S, NH, CH₂ إيزوستيرات لذرة الأكسجين.

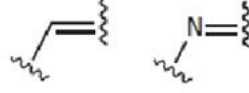
Drug design: optimizing target interactions

Univalent isosteres $\text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{F}, \text{Cl}, \text{SH}$
 $\text{Br}, \text{i-Pr}$
 $\text{I}, \text{t-Bu}$

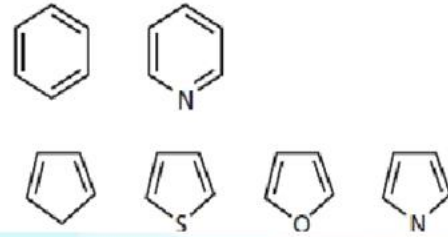
Bivalent isosteres $\text{CH}_2, \text{NH}, \text{O}, \text{S}$



Trivalent isosteres



Ring equivalents



المتماثلات التجسيمية الحيوية bioisosteres

البيوايزوستير هو مجموعة يمكن استخدامها لتحل محل مجموعة أخرى مع الحفاظ على الفعالية البيولوجية المرجوة.

"الايزوستيرات الحيوية عبارة عن مجموعات وظيفية أو جزيئات لها تمتلك خصائص كيميائية وفيزيائية متشابهة تنتج خصائص بيولوجية متشابهة إلى حد كبير"

من التغيرات الناتجة عن الاستبدال بايزوستير حيوي:

الحجم, الشكل, التوزيع الإلكتروني, الذوبانية في الدسم, الذوبانية في الماء, الروابط الهيدروجينية, pKa. يسمح اجراء الاستبدال بالايزستيرات الحيوية بإحداث تعديلات في الخواص الفيزيائية الكيميائية للمركبات الدوائية. قد نحتاج لاجراء عدة استبدالات للحصول على التغيير المطلوب. فعلى سبيل المثال: نتج عن الاستبدال بايزوستير حيوي خفض الليبوفيلية للمركب. هذا سوف يستلزم الاستبدال بمجموعة كارهة للماء في قسم آخر من الجزيئة الدوائية.

أمثلة عن الإيزوستيرات الحيوية:

TABLE 2.9 Classical Bioisosteres (Groups Within the Row Can Replace Each Other)

Monovalent bioisosteres

F, H
OH, NH
F, OH, NH or CH₃ for H
SH, OH
Cl, Br, CF₃

Divalent bioisosteres:

—C=S, —C=O, —C=NH, —C=C—

Trivalent atoms or groups:

—C=, —N=
—P=, —As=

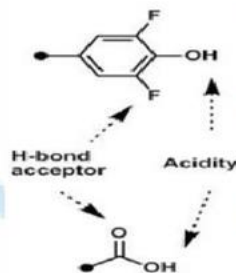
Tetrasubstituted atoms:

—N⁺, —C—, —P⁺, —As⁺

Ring equivalents:



- أدت الخصائص الفريدة للفلور إلى تطبيقه على نطاق واسع في تصميم الأدوية كإيزوستير للهيدروجين لأنه من المفترض أن يشغل نفس الحجم لكن الفلور أكثر كهربية ويغير الخواص الالكترونية للدواء. بما ان الفلور يمتلك كهربية عالية لذلك سيؤثر على الخواص الحمضية والقلوية للمجموعات الوظيفية (pKa).
- حلقي البروبان كإيزوستير حيوي للفينيل يخفض من الوزن الجزيئي ومن الخواص الكارهة للماء.
- 2,6- di fluorophenol إيزوستير حيوي للمجموعة الكربوكسيلية (محاكي حمضي محب للدم).

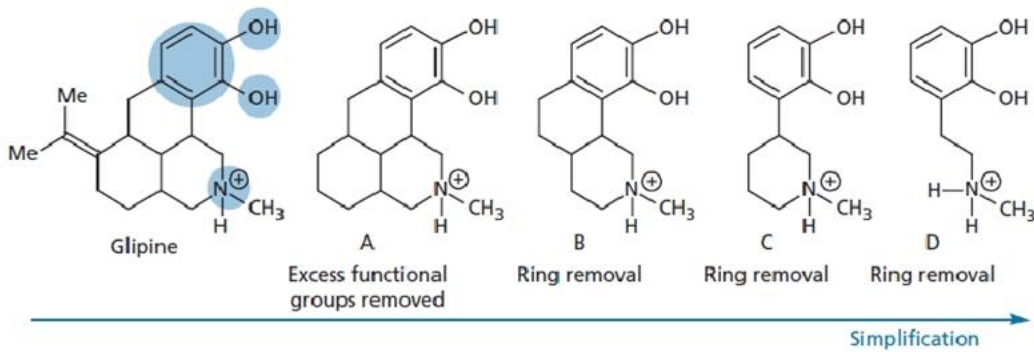




-8 تبسيط البنية Simplification of the structure

من الشائع تطبيق تبسيط البنية على أغلب المركبات القائدة المعقدة والمستحصلة من مصادر طبيعية حالما يتم تحديد الفارماكوفور.

مثال: مضامئات glipine



مثال: تبسيط بنية كوكائين إلى بروكائين

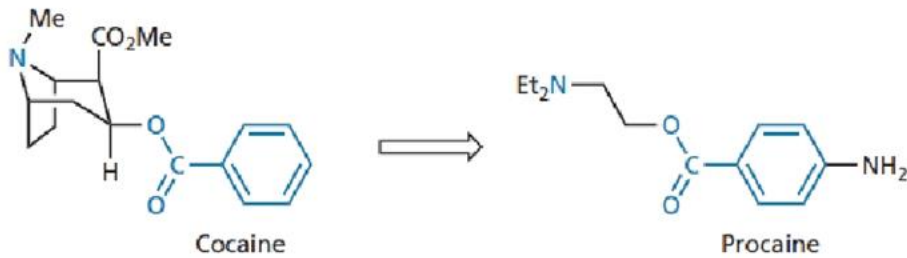


FIGURE 1 Simplification of cocaine (pharmacophore shown in colour).

-9 تصليب البنية Rigidification of the structure

يتم اتباع تقنية التصليب بهدف زيادة فعالية دواء ما أو إنقاص التأثيرات الجانبية. يمكن تصليب البنية من خلال حجز وتثبيت الروابط القابلة للدوران ضمن حلقة.



مثال: ناقل عصبي افتراضي

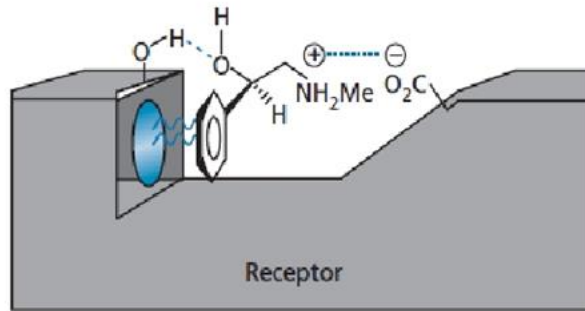


FIGURE 13.54 Active conformation of a hypothetical neurotransmitter.

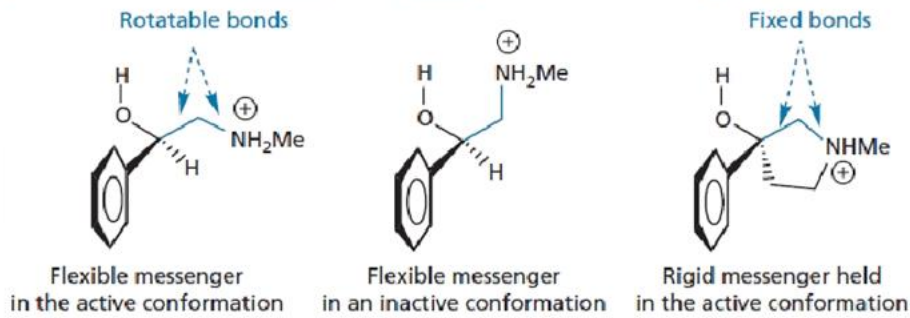
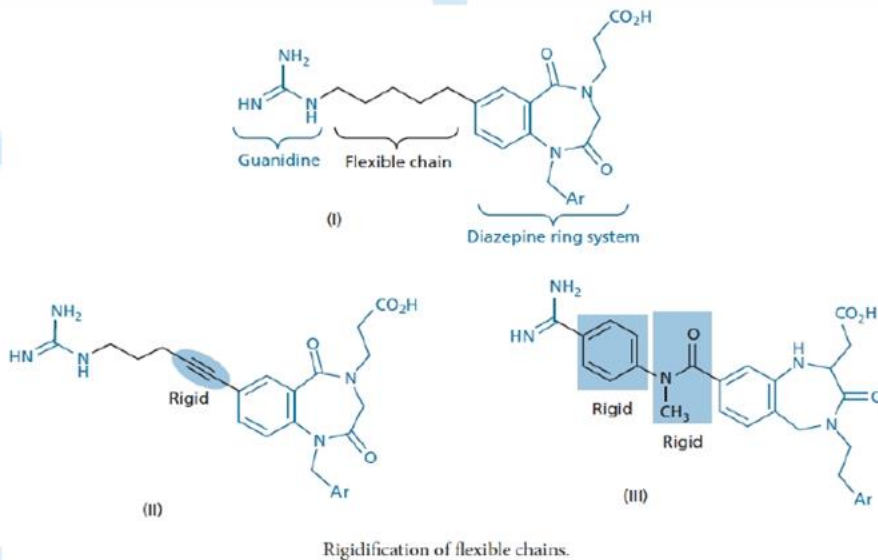


FIGURE 13.55 Rigidification of a molecule by locking rotatable bonds within a ring.

يمكن إدخال مجموعة وظيفية صلبة تؤدي إلى زيادة صلابة السلسلة التي تربط بين مجموعتين أخريتين
مثال: ديازيبين .



10- محصرات هينوية conformational blockers

إضافة متبادلات معينة تعيق الدوران وتعمل كconformational blockers

مثال: إضافة متبادل ميتلي لمنامض دوباميني يؤدي إلى انخفاض كبير في الألفة نتيجة التعارض التجسيمي (إعاقة فراغية) بين الميتيل والبروتون في الموقع أورثو على الحلقة المجاورة.

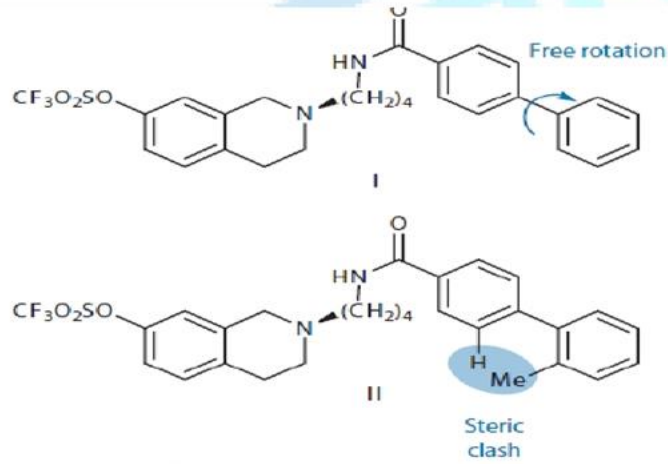


FIGURE 13.57 Introducing rigidity by conformational blocking.

11- تصميم الدواء المعتمد على البنية والنمذجة الجزيئية

Structure-based drug design and molecular modelling

يتم بلورة البروتين (الهدف الدوائي) مع اللجين ligand المعروف والمرتبط مع مقر الارتباط، عندها يتم استعمال تقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية لتحديد بنية المعقد والتي يمكن تحميلها على الحاسوب. يتم بعدها استعمال برنامج النمذجة الجزيئية molecular modelling لتحديد واستعراف مكان اللجين. وبالتالي اكتشاف مقر الارتباط. ويمكن من خلال قياس المسافات مابين ذرات اللجين والذرات المجاورة لها ضمن مقرات الارتباط وأن يتم تحديد تأثيرات الارتباط المهمة مابين اللجين ومقر الارتباط. ثم يتم حذف اللجين من مقر الارتباط حاسوبيا (in silico) ثم غرز المركبات القائدة الحديثة حاسوبيا لمعرفة مدى جودة انطباقهم. يعرف هذا الأسلوب بتصميم الدواء بالاعتماد على البنية structure-based drug design وبحال لم تكن بنية الجزيء الهدف معروفة يتم تصميم الدواء اعتمادا على اللجين ligand-based drug design.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

يمكن باستخدام الحاسوب البحث ضمن قواعد البيانات عن مركبات تحمل الخواص الدوائية (pharmacophore) بغية الحصول على مركبات فائدة.

تصميم الدواء: تحسين الوصول إلى الهدف

Drug design: optimizing access to the target

1- تحسين خواص الألفة للدهس والألفة للماء hydrophilic\hydrophobic properties

تؤثر خواص الدواء المتعلقة بحبه للدهس أو الماء بشكل حاسم على ذوبانية الدواء وامتصاصه وتوزعه وإفراغه. لا تتمكن الأدوية عالية القطبية من أو شديدة الألفة للماء من عبور الأغشية الخلوية للأمعاء بسهولة. ممكن الالتفاف على هذه المشكلة بإعطاء هذه الدوية حقنًا ولكن لا يمكن استخدامها ضد الأهداف داخل الخلايا بسبب عدم قدرتها على اجتياز الأغشية الخلوية. يمكن أن تكون عرضة للارتباط ببروتينات البلازما بسبب المجموعات القطبية وكذلك عرضة للدخول في تفاعلات الاقتران ضمن الطور الثاني للاستقلاب والإفراغ السريع. الأدوية شديدة الكره للماء بحال أخذت فمويًا سوف تذوب في القطيرات الدهنية داخل الأمعاء وبالتالي ستكون ضعيفة الامتصاص وبحال أخذت حقنًا ستكون ضعيفة الذوبان في الدم ويمكن أن تلتقط من قبل الأنسجة الدهنية وبالتالي تنخفض مستوياتها في الدم كما لوحظ أن تشكل المستقبلات السامة غالبًا مع الأدوية الكارمة للماء. كيف يمكن قياس الخاصية الكارمة لماء؟؟؟ مثلًا:

1-1- تقنيع المجموعات الوظيفية القطبية بهدف إنقاص القطبية Masking polar functional group to decrease polarity

2-1- إضافة أو نزع مجموعة قطبية لتغيير القطبية

3-1- تغيير المتبادلات الكارمة للماء بهدف تغيير القطبية Adding or removing polar functional groups to vary polarity

4-1- تغيير pKa المركب: تميل الأدوية ذات pKa خارج المجال 6-9 إلى التأين بقوة وبالتالي تكون ضعيفة الامتصاص وبالتالي يمكن تغيير قيمة pKa لتصبح ضمن المجال المطلوب وذلك بإضافة مجموعات مانحة أو ساحبة للإلكترونات.

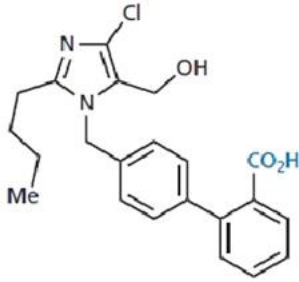
5-1- البيوييزوستيرات للمجموعات القطبية.

مثلًا مجموعة الكربوكسيل شديدة القطبية مما يعيق امتصاص أي دواء يحتوبها ولحل المشكلة ممكن تقنيع المجموعة على شكل طليعة دواء أسترية.

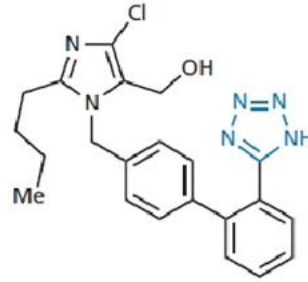
مثال: تطوير دواء لوزارتان

تبين أن بنية ثنائي الفينيل تثبط مستقبله الانجيوتنسين II وبالتالي من المحتمل أن تخفض الضغط وكان من الضروري إعطاء الدواء حقنًا بسبب امتصاصه الضعيف عبر جدار الأمعاء. أدى استبدال المجموعة الكربوكسيلية بحلقة تترازول إلى الحصول على مركب لوزارتان

Losartan



Structure I



Losartan

2- جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي أو الإنزيمي

- 1-2- الدروع الفراغية: مثلاً تتعرض الإسترات والأميدات بشكل خاص للحلمهة فتتم إضافة مجموعة ألكيلية ضخمة على مقربة من المجموعة الوظيفية بحيث تمنع حلمتها.
- 2-2- التأثيرات الالكترونية للبيوايزوستيرات: استبدال مجموعة الميثيل بمجموعة أمين وحصلنا على بنية أكثر ثباتاً.



FIGURE 14.6 Isosteric replacement of a methyl group with an amino group.

- 3-2- التعديلات الفراغية والالكترونية: تم استبدال المجموعة الاسترية في بروكائين بمجموعة أميدية أقل تفاعلية وعرضة للحلمهة كما أن مجموعتي الميثيل في المواقع أورثو يحمي المجموعة الكربونيلية من التعرض لهجوم النيكليوفيلات أو الإنزيمات.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

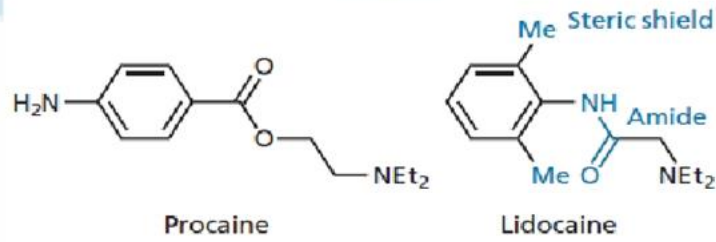


FIGURE 14.7 Steric and electronic modifications which make lidocaine a longer-lasting local anaesthetic compared with procaine.

4-2 نزع المجموعات الحساسة للاستقلاب أو استبدالها

5-2 زيحانات المجموعة :

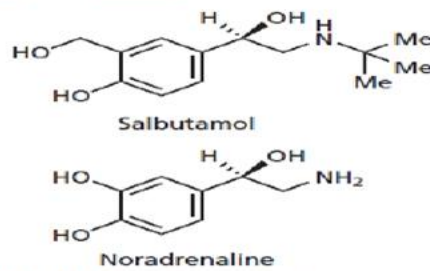


FIGURE 14.11 Salbutamol and noradrenaline.

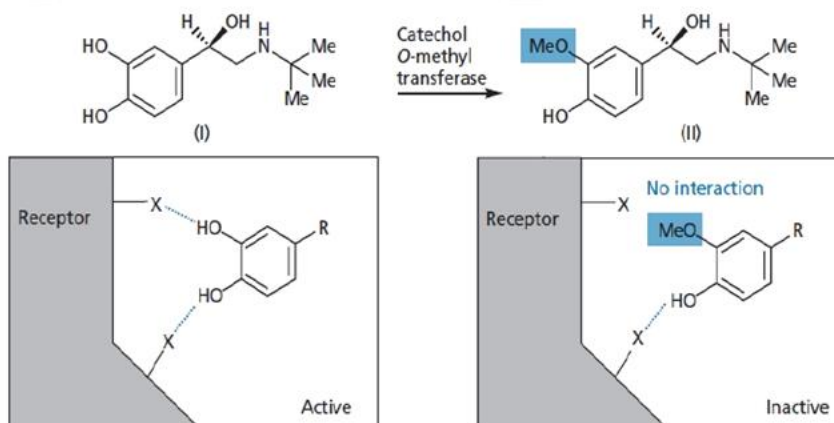


FIGURE 14.12 Metabolic methylation of a noradrenaline analogue. X denotes an electronegative atom.



جَامِعَة
الْمَنَارَة
MANARA UNIVERSITY

تم إبعاد مجموعة OH عن الحلقة العطرية بمجموعة ميتيل لمنع الاستقلاب وبنفس الوقت للحفاظ على الفعالية بحيث تبقى المجموعة الوظيفية القادرة على تشكيل الروابط الهيدروجينية اللازمة للفعالية.

3- جعل الأدوية أقل مقاومة للاستقلاب الدوائي: مثل إدخال مجموعات حساسة استقلابية مثل ميتيل أو مجموعة إستيرية. لأنه من المفيد أحياناً أن يقوم الدواء بعمله ثم ينتهي تأثيره خلال مدة زمنية معقولة كي لا يسبب تأثيرات جانبية طويلة الأمد أو تأثيرات سمية.

جَامِعَة
الْمَنَارَة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy