

αλληλεπιδρά με μια υδρόφοβη περιοχή της θέσης πρόσδεσης, τα μόρια νερού που βρίσκονταν γύρω τους είναι πλέον ελεύθερα, με αποτέλεσμα να διαταραχθεί η τάξη (Σχήμα 1.19). Αυτό οδηγεί σε αύξηση της εντροπίας και κέρδος στην ενέργεια πρόσδεσης.¹ Οι αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα έχουν μικρή ισχύ, 0,1-0,2 kJ mol⁻¹ για κάθε τετραγωνικό ångstrom υδρόφοβης επιφάνειας, συνολικά όμως μπορεί να είναι σημαντικές. Μερικές φορές, μια υδρόφοβη περιοχή του φαρμάκου μπορεί να μη βρίσκεται αρκετά κοντά σε μια υδρόφοβη περιοχή της θέσης πρόσδεσης και να υπάρχει νερό παγιδευμένο μεταξύ των δύο επιφανειών. Σε αυτή την περίπτωση, η αύξηση της εντροπίας δεν είναι τόσο σημαντική και αξίζει να σχεδιαστεί ένα φάρμακο που να εφαρμόζει καλύτερα στη θέση πρόσδεσης.

1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα

Φαρμακοδυναμική είναι η μελέτη του τρόπου με τον οποίο ένα φάρμακο προσδένεται στη θέση πρόσδεσης στην οποία στοχεύει, δίνοντας ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, μια ένωση ικανή να προσδένεται σε έναν συγκεκριμένο στόχο δεν αποτελεί απαραίτητα και χρήσιμο κλινικό παράγοντα ή φάρμακο. Σε αυτή την περίπτωση, το φάρμακο θα πρέπει όχι μόνο να προσδένεται στον στόχο του, αλλά χρειάζεται προηγουμένως να μπορεί να φτάσει σε αυτόν. Για ένα εκ του στόματος χορηγούμενο φάρμακο, αυτό το ταξίδι προς τον στόχο είναι μακρινό και υπάρχουν πολλοί κίνδυνοι που πρέπει να ξεπεραστούν. Το φάρμακο θα πρέπει να αντέξει τα οξέα του στομάχου και στη συνέχεια τα πεπτικά ένζυμα του εντέρου. Στη συνέχεια θα πρέπει να απορροφηθεί από το έντερο και να περάσει στην κυκλοφορία του αίματος· μετά θα πρέπει να επιβιώσει και στο ήπαρ, όπου υπάρχουν ένζυμα που θέλουν να το καταστρέψουν (μεταβολισμός φαρμάκων). Επίσης, θα πρέπει να κατανεμηθεί στο σώμα χωρίς να απορροφηθεί πλήρως από τον λιπώδη ιστό. Επιπλέον, το φάρμακο δεν θα πρέπει να αποβάλλεται πολύ γρήγορα από το σώμα, αφού σε αυτή την περίπτωση θα χρειάζονταν συχνές δόσεις για τη διατήρηση της δραστηριότητας. Από την άλλη πλευρά, δεν θα πρέπει να αποβάλλεται πολύ αργά· σε αυτή την περίπτωση, οι επιδράσεις του μπορεί να διαρκέσουν περισσότερο από τον επιθυμητό χρόνο. Η μελέτη του τρόπου με τον οποίο ένα φάρμακο απορροφάται, κατανέμεται, μεταβολίζεται και απεκκρίνεται ονομάζεται **φαρμακοκινητική** (pharmacokinetics) και είναι γνωστή ως ADME στη φαρμακευτική βιομηχανία (από τις αγγλικές λέξεις: absorption, distribution, metabolism, excretion, δηλαδή απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση). Θα μπορούσε κανείς απλώς να πει ότι η φαρμακοκινητική περιγράφει το «τι κάνει το σώμα στο φάρμακο», ενώ η φαρμακοδυναμική περιγράφει το «τι κάνει το φάρμακο στο σώμα».

Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους μπορεί ο φαρμακοχημικός να σχεδιάσει ένα φάρμακο για να βελτιώσει τις φαρμακοκινητικές του ιδιότητες, αλλά ο τρόπος με τον οποίο ένα φάρμακο μορφοποιείται και χορηγείται είναι εξίσου σημαντικά. Τα φάρμακα δεν αποτελούνται αποκλειστικά από τη φαρμακευτικά δραστική ουσία. Για παράδειγμα, ένα χάπι περιέχει πληθώρα χημικών τα οποία του προσδίδουν την απαραίτητη μορφή και σταθερότητα, αλλά και βοηθούν στη χορήγηση ή διάσπασή του στα επιθυμητά τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα.

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Τα φάρμακα δρουν σε μοριακούς στόχους που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες.
- Οι στόχοι των φαρμάκων είναι μακρομόρια που έχουν μια θέση πρόσδεσης στην οποία το φάρμακο εφαρμόζει και προσδένεται.
- Τα περισσότερα φάρμακα προσδένονται στους στόχους τους μέσω διαμοριακών δεσμών.
- Φαρμακοδυναμική είναι η μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τους στόχους τους και παράγουν ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα.
- Ηλεκτροστατικές ή ιοντικές αλληλεπιδράσεις δημιουργούνται μεταξύ ομάδων με αντίθετα φορτία.
- Οι δεσμοί υδρογόνου δημιουργούνται μεταξύ ενός ετεροατόμου με πλεόνασμα ηλεκτρονίων κι ενός υδρογόνου με έλλειμμα ηλεκτρονίων.
- Το υδρογόνο που συμμετέχει σε έναν δεσμό υδρογόνου ονομάζεται δότης δεσμού υδρογόνου. Το ηλεκτραρνητικό άτομο που αλληλεπιδρά με το υδρογόνο σε έναν δεσμό υδρογόνου ονομάζεται δέκτης δεσμού υδρογόνου.

1. Η ελεύθερη ενέργεια που λαμβάνεται λόγω της πρόσδεσης (ΔG) σχετίζεται με τη μεταβολή της εντροπίας (ΔS) μέσω της εξίσωσης $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$. Εάν η εντροπία αυξηθεί, η ΔS είναι θετική· αυτό κάνει τη ΔG πιο αρνητική. Όσο πιο αρνητική είναι η τιμή της ΔG , τόσο πιο πιθανό είναι να πραγματοποιηθεί η πρόσδεση.