

نقش ترکیبات طبیعی در کشف و توسعه داروها



ترجمه: احمد امامی

گروه مفردات پزشکی - دانشکده داروسازی دانشگاه اصفهان

مقدمه

این مقاله عهده‌دار بحث پیرامون نقش ارزنده ترکیبات طبیعی در روند کشف داروهای جدید به‌ویژه داروهای مؤثر در درمان انواع سرطان‌ها و عفونت‌ها می‌باشد. اگر چه متخصصین فرآورده‌های طبیعی همواره مدعی بوده‌اند که فرآورده‌های مذکور رکن اساسی بسیاری از داروهای موجود در بازار و همچنین داروهای تحت بررسی را تشکیل می‌دهند، لیکن تا زمانی که Morris و Farnsworth نتایج بررسی‌هایشان را بر روی اطلاعات ۱۵ ساله (۱۹۵۹ تا ۱۹۷۳) مأخوذ از کمیته ملی بررسی نسخ (National Prescription Audit) ایالات متحده منتشر نکرده بودند، دلایل چندان جامعی در تأیید ادعای مذکور وجود نداشت. بر اساس گزارش محققین مزبور بیش از ۲۵٪ نسخ تجویز شده در ایالات متحده طی سال ۱۹۷۳ حاوی ترکیبات فعال گیاهی بودند و نسخه‌های در بردارنده داروهای

بررسی تعداد و منابع داروهای ضد سرطان و ضد عفونت [که عمدتاً از نشریه سالانه Annual Reports of Medicinal Chemistry (سالهای ۱۹۸۴ تا ۱۹۹۵) استخراج گردیده‌اند] نشان دهنده آن است که بیش از ۶۰٪ داروهای مصوب و نیز ترکیبات نامزد مرحله قبل از اعلام به عنوان داروهای جدید (Pre - New Drug Application) طی سالهای ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵ (به استثنای ترکیبات بیولوژیک) دارای منشأ طبیعی می‌باشند.

می‌توان داروهای دارای منشأ طبیعی را به نحو ذیل دسته بندی نمود:

الف - ترکیبات طبیعی

ب - مشتقات نیمه صنعتی ترکیبات طبیعی

ج - ترکیبات صنعتی که با الگو گرفتن از ترکیبات طبیعی سنتز شده‌اند.

حاصل از میکروارگانیزم‌ها و حیوانات به ترتیب ۱۳/۳ و ۲/۷ درصد کل نسخ را شامل می‌شدند.

اخیراً نقش ترکیبات طبیعی حاصل از کلیه منابع فوق به طور جامع بررسی گردیده و حتی یک جلد کتاب به داروهای طبیعی ضد سرطان اختصاص یافته است. همچنین طی ده سال گذشته تألیفات بسیار جامعی در مورد داروهای گیاهی تدوین شده است.

بر اساس گزارش Farnsworth و همکارانش حداقل ۱۱۹ ترکیب مشتق از ۹۰ گونه گیاه وجود دارند که می‌توان آنها را بخشی از مهمترین داروهای مورد مصرف در یک یا چند کشور در نظر گرفت. لازم به ذکر است که ۷۷٪ ترکیبات مذکور از گیاهان مورد استفاده در طب سنتی حاصل شده بودند.

از دیگر شواهد حاکی از اهمیت فرآورده‌های طبیعی این واقعیت است که بیش از نیمی از پرفروشترین داروها (در آمریکا) طی سال ۱۹۹۱ در شمار ترکیبات طبیعی و یا مشتقات آنها می‌باشند.

اگر چه احیای گرایش به انجام پژوهش در زمینه مواد طبیعی به عنوان منبع مهم تهیه عوامل شیمی درمانی، طی ده سال گذشته حرکت عظیمی به شمار می‌آید، لیکن شواهد فعلی حاکی از آن است که با استقبال از روشهای جدید کشف دارو همچون دانش حاصل از تلفیق شیمی و طراحی مدل‌های ملکولی با استفاده از کامپیوتر، علاقه به پژوهش پیرامون ترکیبات طبیعی بار دیگر رو به افول خواهد نهاد. در این مقاله جهت ایجاد پایه‌های متقن‌تری در مورد مسئله اهمیت نقش فرآورده‌های طبیعی در روند کشف و توسعه داروها، اطلاعات

مربوط به داروهای جدید مصوب USFDA (the United States Food and Drug Administration) و سازمانهای مشابه در دیگر کشورها، از نشریه سالانه Annual Reports of Medicinal chemistry (سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴) استخراج و بررسی گردید. همچنین داده‌های حاصل از برخی منابع دیگر در مورد ترکیبات بالقوه دارویی ضد سرطان که تا پایان سال ۱۹۹۵ در مرحله Pre - NDA قرار داشتند، مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

مشاهدات

داروهای بررسی شده بر اساس منشاء آنها طبقه‌بندی گردیده و در دستجات ذیل قرار داده شدند:

B: ترکیبات بیولوژیک (واکسنها، منوکلونالها و سایر فرآورده‌های دارویی حاصل از پستانداران).

N: ترکیبات تغییر نیافته حاصل از منابع طبیعی.
ND: مشتقات تغییر یافته ترکیبات طبیعی (از قبیل مشتقات نیمه صناعی این گونه ترکیبات).

S: ترکیبات کاملاً صناعی
S*: ترکیبات صناعی که با استفاده از یک ترکیب طبیعی به عنوان الگو سنتز گردیده‌اند. تخصیص علامت S* به این گونه داروهای صناعی با توجه به مندرجات موجود در مآخذ مربوط به زمینه دانش شیمی دارویی صورت پذیرفته است.

به عنوان نمونه مهار کننده‌های پپتیدی ACE (Angiotensin Converting Enzyme) از قبیل enalapril و captopril با الگو قرار دادن پپتیدهای دارای فعالیت بیولوژیکی (همچون teprotide) که در زهر گونه‌ای افعی (با نام علمی Bothrops

(jararaca) یافت می‌گردد سنتز شده‌اند، آدرنرژیکهای ضد آسم (از قبیل salbutamol و salmeterol) نیز با الهام از یک ترکیب گیاهی به نام ephedrine که در گیاه ریش بز (با نام علمی Ephedra sinica) یافت می‌گردد، ساخته شده‌اند. گیاه مذکور یکی از داروهای سنتی چین بوده و در این کشور به نام "Ma Huang" خوانده می‌شود. نوکلئوزیدها نیز نمونه‌هایی از ترکیبات طبیعی هستند که جهت سنتز داروهای صنعتی به عنوان الگو مورد استفاده قرار گرفته‌اند. mitox trone که یک داروی ضد سرطان است نیز با الگوبرداری از جنبه‌های کلیدی مربوط به آنتراسیکلینها و آنتراسن دی اونها که از گروه ترکیبات طبیعی می‌باشند، سنتز شده است.

نتایج

اطلاعات موجود در این مقاله به صورت نمودارهای ستونی و جداولی به شرح ذیل ارایه گردیده است:

■ داروهای جدیدالتصویب طی هر یک از سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴ (شکل و جدول شماره ۱).

■ داروهای ضد سرطان موجود در بازار آمریکا طی سال ۱۹۹۴ (شکل و جدول شماره ۲).

■ داروهای ضد سرطان موجود در مرحله Pre - NDA طی هر یک از سالهای ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵ (شکل و جدول شماره ۳).

■ داروهای ضد عفونت جدیدالتصویب طی هر یک از سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴ (شکل و جدول شماره ۴).

اطلاعات ارایه شده در نمودارها و جداول مذکور جهت تبیین نقش ارزنده ترکیبات طبیعی در روند کشف داروهای مؤثر در درمان

بیماریهای مختلف (شکل و جدول شماره ۱)، داروهای ضد سرطان (شکل و جدول شماره ۲)، داروهای ضد عفونت (شکل و جدول شماره ۴) مفید می‌باشد. به علاوه ساختمان‌های منتخبی از ترکیبات مورد بحث نیز در شکل شماره ۵ ارایه شده است.

در بین داروهای جدیدالتصویب طی هر یک از سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴ (جدول شماره ۱) داروهای دارای منشأ (ND, N) سهم عمده‌ای (۷۸٪) از داروهای ضد باکتری را به خود اختصاص می‌دهند، حال آن که طی همین دوره ۶۱٪ از ۳۱ داروی ضد سرطان (به استثنای فرآورده‌های بیولوژیک) در گروه داروهای طبیعی (ND, N) و یا داروهای صنعتی الگو گرفته از ترکیبات طبیعی (S*) قرار دارند.

همچنین اگر چه کلیه داروهای ضد درد، ضد افسردگی، آنتی هیستامین، ضد اضطراب، مقوی قلب، خواب آور و ضد قارچ معرفی شده طی مدت مذکور همگی کاملاً صنعتی بوده‌اند، لیکن تنها ۶۷/۵٪ از داروهای ضد التهاب عرضه شده طی همین دوران سنتز شده می‌باشند.

در بین ۵۲ داروی کاهنده فشار خون نیز ۵۲٪ کاملاً صنعتی بوده و ۴۸٪ باقی مانده با الهام از ترکیبات طبیعی سنتز شده بودند.

بیماریهایی که طی مدت مزبور برای آنها ۳ دارو و یا کمتر معرفی شده بود، در جدول شماره ۱ در گروه بیماریهای متفرقه قرار داده شدند و ۵۴٪ از داروهای ارایه شده جهت درمان آنها در دسته داروهای صنعتی قرار داشتند.

در بین ۸۷ داروی ضدسرطان جدیدالتصویب (جدول شماره ۲ به استثنای ۶ فرآورده بیولوژیک)، ۶۲٪ از دسته ترکیبات طبیعی و یا

disease indication*	origin of drug ^b					refs
	B	N	ND	S	S*	
analgesic				12		9-13, 16, 17
antiallergic			1	5		12, 13, 16, 18-20
antiarrhythmic				6	1	11, 13, 16, 17, 20
antibacterial		6	44	14		9-20
anticancer and adjuvants	6	4	11	12	4	9-20
anticonvulsant				5		11, 15, 16
antidepressant				16		9, 10, 12, 15-17, 20
antidiabetic		2		2		15, 16, 18, 20
antiemetic			1	3		16-18, 20
antifungal				16		9-14, 17-20
antiglaucoma			2	1	2	9, 11, 13, 14, 20
antihistamine				8		9, 12-14, 16, 17
antihypertensive				27	25	9-20
antiinflammatory	1		12	27		9-20
antithrombotic	2		3	5		10, 13, 14, 16, 17
antiulcer		1	9	11		10-16, 18-20
antiviral				3	7	13-15, 17-20
anxiolytic				7		10-13, 17
bronchodilator			2		4	12, 16
calcium regulator			1	4		12, 13, 15, 17
cardio stimulant				9		10, 14-16, 18, 20
hormone			4			10, 12, 13, 16
hypnotic				10		9-12, 14, 15, 19
hypcholesterolemic		2	1	1		9, 10, 13, 14
hypolipidemic		1		6		9, 11, 12, 20
immunostimulant	2	3	1	1		12, 13, 16, 17, 19, 20
immunosuppressant	1	2	1		1	9, 10, 12, 19, 20
miscellaneous ^c	16	8	26	62	2	9-20
muscle relaxant				5		9, 10, 17, 18
neuroleptic				4		10, 17, 19
nootropic		1	1	6		12-14, 16
platelet aggregation inhibitor			3	1		9, 18, 19
progestogen			4			9, 12, 13
TOTAL (520)	28	30	127	289	46	

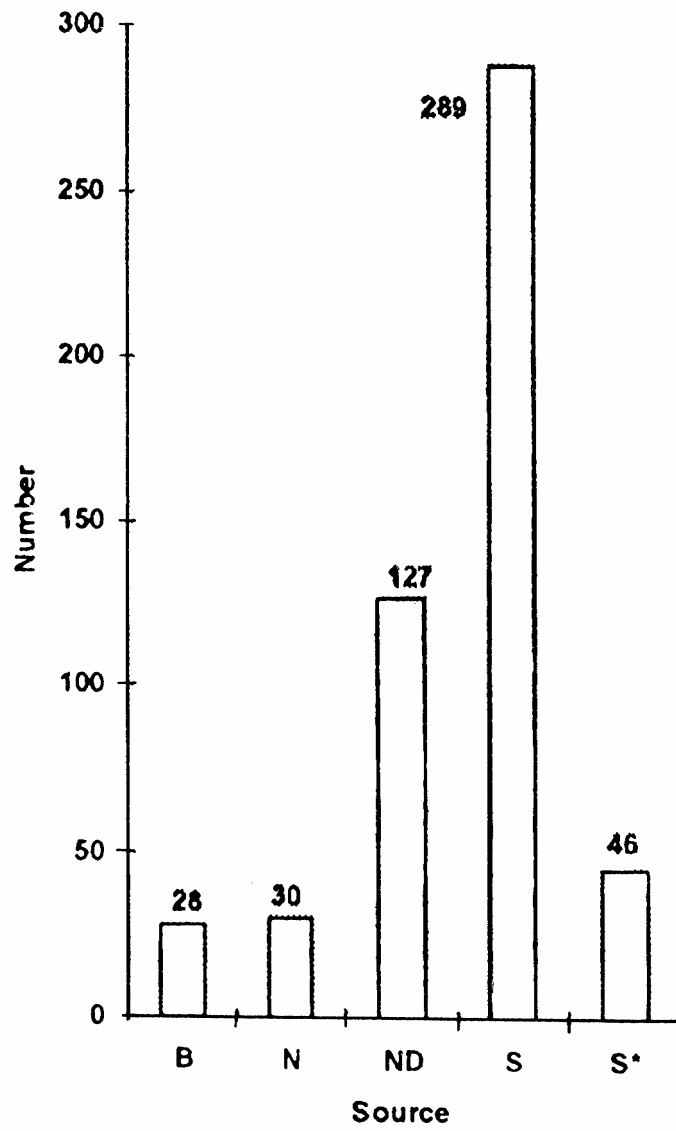
a- گزارش شده در مجلدات ۱۹ تا ۳۰ نشریه *Annual Reports of Medicinal Chemistry* (مآخذ شماره ۹ تا ۲۰) جزئیاتی از قبیل نام

ژنریک، دسته شیمیایی، سال معرفی و مأخذهای اختصاصی مربوط به هر یک از داروهای تازه مؤلفین مقاله موجود است.

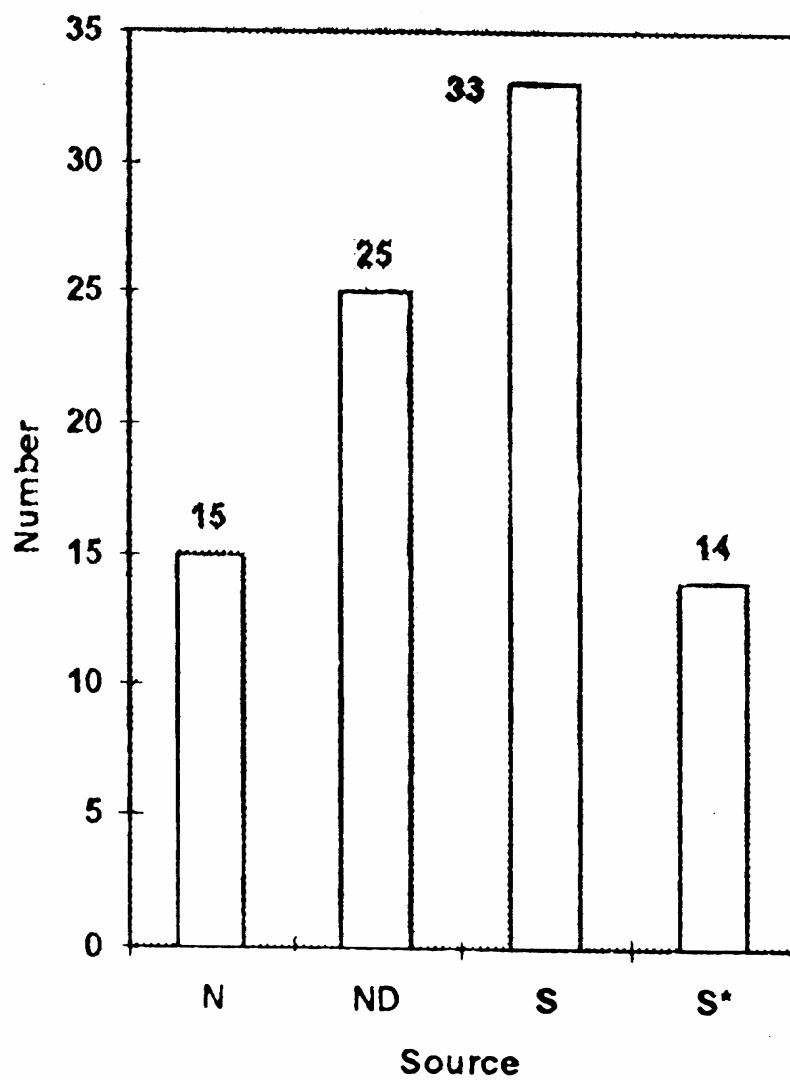
b-B = ترکیبات بیولوژیک، N = ترکیبات تغییر نیافته حاصل از منابع طبیعی، ND = مشتقات تغییر یافته ترکیبات طبیعی، S = ترکیبات کاملاً صنعتی، S* = ترکیبات صنعتی که با استفاده از یک ترکیب طبیعی به عنوان الگو سنتز گردیده‌اند.

c- مراد مصرف متفرقه که طی سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴ سه داروی جدید (یا کمتر) برای آنها معرفی شده‌است و شامل داروهای: سقط کننده جنین، درمان کننده اعتیاد به الکل، مهار کننده‌های ۵-آلفا - ردوکتاز، درمان کننده آلزهايمر، آنابولیک، ضد جنون، بی‌هوش کننده، ضد آکنه، ضد آئزین، ضد آسم، ضد صفرا، ضد اعتقاد، ضد اسهال، ضد استروژن، ضد فولات، ضد جربی خون، ضد مالاریا، ضد میگرن، ضد تهوع، ضد انگل، ضد پارکینسونیسم، ضد حرکت دودی، ضد پروژسترون، ضد پرولاکتین، ضد هیپرتروفی پروستات، ضد پسروربازیس، ضد پسیکوز، ضد روماتیسم، ضد ترشح، گندزدا، ضد اسپاسم، ضد سرفه، آنتاگونیست بنزودیازپین، محرک قلب، محافظ قلب، مقوی قلب، منسج کننده عروق مغز، شلات کننده، صفراآور، طلادرمانی، افزایشنده حافظه، منسج کننده عروق تاجی قلب، درمان کننده سیستیک فیبروزیس، مدر، آنژیومی، افزایشنده حرکات دستگاه گوارش، درمان کننده بیماری گوشه، هورمون رشد، همثوباتی، ضد خونریزی، محافظ کبد، ضد هیپرالانیمی، ضد هیپرپرولاکتینمی، ضد فشارخون، ضد هیپوآمیوئیدی، ضد قند، ضد پرخواهی با دلایل ناشناخته، معتدل کننده دستگاه ایمن ساز بدن، مهار کننده بنا لاکتامان کاهنده فشار سطحی ریه، موکولیتیک، ضد مولتی پل اسکلوئوزیس، آنتاگونیست ترکیبات مخدر، ضد احتقان بینی، مسدود کننده عصبی - عضلانی، ضد استئوپوروز، ضد سینه پهلوی ناشی از *P. Carinii*، ضد بلوغ زودرس، مهار کننده پروتاز، محرک روانی، کاهش دهنده کشش سطحی دستگاه تنفس، حل کننده لخته، مؤثر بر دستگاه ادراری، منسج کننده عروق، محافظ عروق، التیام دهنده زخمها می‌باشند.

شکل شماره ۱ - داروهای تازه تصویب طی سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۳



generic name	ref	generic name	ref
Compound Source = B			
interferon, γ -la	18	filgrastim, recombinant	17
interleukin-2	15	narlograstim	20
pegaspargase	20	sargramostim	17
no. = 6			
Compound Source = N			
actinomycin D	38	paclitaxel	19
asparaginase	38	pentostatin	18
bleomycin	38	streptozocin	38
daunomycin	38	testosterone	38
doxorubicin	38	vinblastine	38
masoprocol	18	vincristine	38
mithramycin	38	angiotensin II	20
mitomycin c	38		
no. = 15			
Compound Source = ND			
cladribine	19	megestrol acetate	38
cytarabine ocfosfate	19	methylprednisolone	38
dromostanolone	38	methyltestosterone	38
epirubicin HCl	10	mitofosine	19
estramustine	38	pirarubicin	14
ethinyl estradiol	38	prednisolone	38
etoposide	38	prednisone	38
flouxymesterone	38	testolactone	38
formestane	19	triamcinolone	38
hydroxyprogesterone	38	vinorelbine	15
idarubicin hydrochloride	16	zinostatin stimalamer	20
irinotecan hydrochl-	20	leuprolide acetate	10
medroxyprogesterone acetate	38		
no. = 25			
Compound Source = S			
amsacrine-	13	levamisole	38
bisantrene hydrochloride	16	lomustine	38
bisulfan	38	lonidamine	13
camostat mesylate	11	mechlorethamine	38
carboplatin	12	melfalan	38
carmustine	38	mitotane	38
chlorambucil	38	nilutamide	13
chlorotrianisene-	38	pipobroman	38
cis-diamminedichloroplatinum	38	porfimer sodium	19
cyclophosphamide	38	procabazine	38
dacarbazine	38	ranimustine	13
diethylstilbestrol	38	sobuzoxane	20
flutamide	9	thiotepa	38
fotemustine	15	toremifene	15
hexamethylmelamine	38	triethylenemelamine	38
hydroxyurea	38	uracil mustard	38
ifosfamide	38		
no. = 33			
Compound Source = S*			
aminoglutethimide	38	goserelin acetate	38
cytosine arabinoside	38	leuprolide	38
doxifluridine	13	mercaptopurine	38
enocitabine	9	methotrexate	38
floxuridine	38	mitoxantrone HCl	10
fludarabine phosphate	17	tamoxifen	38
fluorouracil	38	thioguanine	38
no. = 14			



generic name	ref	generic name	ref
Compound Source = B			
ACC-EL-2 (GT1/TH/IL-2)	28	MART-1 vaccine	28
ACC-TNF gene (Chiron)/TEL-IL-2	28	MoAb: 3A1,95-549,95-6-22	28
ACC-TNF gene (GT1)/TEL/IL-2	28	MoAb: 528	28
ADA TRND T-lymphs	28	MoAb: 90Y-T101	28
ADA TRND antibody CD	28	MoAb: B3,1B4M-DTPA)	28
alvac-CEA-vaccine	28	MoAb: B4bR immunotoxin	28
anti-CD3 Act. Lymphocytes	28	MoAb: bombesin (2A11)	28
anti-TAC(Fv)-PE38	27	MoAb: CC49 (Dow)	28
antineoplastons A10/AS2	28	MoAb: CC49/218sFv	28
auto CD3/CD8 ⁺ IL-1/IL-2	28	MoAb: COLL (Dow)	28
B7 transfected melanoma vaccine	28	MoAb: chimeric 14.18	26
CM-101	27	MoAb: D612 Abbott Bio	28
CSF-G (Amgen)	28	MoAb: HD37	28
CSF-GM (H/yeast)	28	MoAb: Lnm-1 immunotoxin	28
CSF-GM (Sandoz)	28	MoAb: Lu-CC49	28
CSF-GM (Schering)	28	MoAb: Lym-1*	28
carboxypeptidase G-2	27	MoAb: N901-bR immunotoxin	28
E2.3 & A27.15	27	MoAb: OKT (T cell)	28
erythropoietin (Ortho)	28	MoAb: R24	28
ID-KLH vaccine (KWAKS)	28	MoAb: R24/GM CSF(H)	28
ID-KLH/SAF-1	28	MoAb: T90V/11 in CC49	28
IFN: (Serono)	28	MoAb: 14G2A	28
IFN: Rec alpha 2(Schering)	28	MoAb: XomaZyme-H65 T-cell ricin	28
IFN: Rec gamma (Genentech)	28	N2-transduce TIL	28
IFN: Rec Hu Rec (Ber)	28	PBSC trans gene ADA	28
IFN: Rec leukocyte A (HLR)	28	PEG IL-2 (Chiron)	28
IL-1 Alpha (Dianippon)	28	PEG-asparaginase (K-H)	28
IL-1 Alpha (DiaVIL-2 (HLR))	28	PIXY (fusion protein)	27
IL-2/A-LAK (Chiron)	28	RAS detox vaccine	28
IL-2/LAK (Chiron)	28	R-GH/rh IGF-I	28
IL-2/LAK (HLR)	28	TGF-B2 (Celtrex)	28
IL-2/OT T-3-LAK (HLR)	28	TIL-SSTNF TRND 11	28
IL-2/TH (Cetus, biorecator exp)	28	TNF (Chiron)	28
IL-2/TIL (Chiron)	28	TNF (Genentech)	28
IL-2/TIL (HLR)	28	TNF (Knoll)	28
IL-3 (Sandoz)	28	TNF-transduced TIL (I)	28
IL-3 (Sz/w/GM-CSF)	28	TNF-transduced TIL (Chiron)	28
IL-4 (Schering)	28	TRND BM/PBSC w/SCF/DL-3/IL-6	28
IL-6 (Sandoz)	28	TRND BM/PBSC w/SCF/IL-3	28
IL-6 (Serono)	28	TRND TEL PBL - E1-2-TFN	28
LM1B-7 immunotoxin	28	vaccine/RAS-P53	28
LN6 vector: GIN vector: E1 2/TIL	28	vaccinia-CEA vaccine	28
MAGE-1 vaccine	28	xomazyme-H65	28
MAGE-3 vaccine	28	zoladex (LHRF)	28
no. = 88			
Compound Source = N			
15-deoxyspergualin	25	griolline	23
2,3-dihydroxybenzoic acid	23	gliotoxin	25
9-cis-retinoic acid	27	halichondrin B	27
acetoxycycloheximide	23	halomon	27
acicivir	38	homoharringtonine	38
aciacinomyacin	38	IST-622	22
aeropylamin-1	24	ipomeanol	27
bryostatin 1	27	jasplakinolide	27
calphostin C	23	L-alanosine	27
chaetomelic acid	25	manumycin	25
clerocidin	22	menogaril	38
cordycepin/deoxycoformycin	27	peptidinnamin E	25
cucurbitacin E	27	perillyl alcohol	27
cycloheximide	23	porfiromycin	38
didemnin B	38	pyrindamycins	22
dolastatin 10	27	rapamycin	22
dolastatin 11	27	rhizoxin	22
duocarmycin	22	saintopin	22
echinomycin	38	sangivamycin	23
ecteinasidin 743	27	terpentecin	22
elsamycin A	23	thymidine	28
fostricicn	23	trans-retinoic acid (ATRA)	28
fumagillin	24	UCN-01	27
geldanamycin	27	UCT4B	22
genistein	24	zarogozic acid	25
no. = 50			
Compound Source = ND			
13-cis-retinoic acid	26	ilmofosine	22
4'-I4'-deshydroxydoxorubicin	23	intolpicin	22

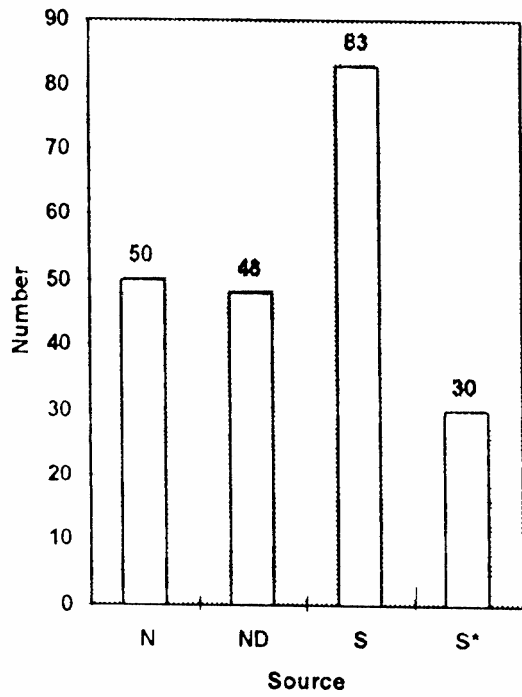
generic name	ref	generic name	ref
Compound Source = ND (Continued)			
4 HCR	26	KRN-8602	23
6-aminonicotinamide	27	KT6528	22
9-aminocamptothecin (9-AC)	28	KW2149	22
AGM-1470	24	LGD 1069	26
aphidicolin glycinate	23	LY188011	23
bizolesin	27	lavendustin A, methyl ester	24
breflate	27	lovastatin (mevacor)	28
butyric acid and tributyrin	27	NK611	22
CPT-11 (irinotecan)	28	PSC 833	27
DBD (dibromodulcitol)	28	pentosan	28
DX-52-1 (quinocarmycin analog)	27	photofrin II	28
datelliptin	22	relaccamycin analogue	27
depsipeptide	27	retelliptine	22
doxorubicin (liposomal)	27	SM-5887	23
ED-110	22	SUN4599	23
enedynes	22	spicamycin analogue	27
erbstatin (tyrphostin)	24	TNP-470	27
etopophos	22	taxotere	27
etretinate	26	thymopentin (thymopoietin)	28
FCE24517	22	topotecan (hycamptamine)	38
fenretinide	26	VM-26 (teniposide)	28
flavopiridol	27	VP-16	28
Compound Source = S			
10-EDAM/edatrexate	22	levamisole	28
1843U89	22	lomtrexol	22
AZQ (diaziquone)	28	MDR-1	28
aminothiadiazole (ATDA)	28	MECCNU (methyl-CCNU)	28
amonaftide	23	MGBG (methyl-G)	28
B-581	25	mafosfamide L-lysine	28
BSC	27	merbarone	23
BW502U	23	mesna	28
BW770U	23	methylglyoxal bis-guanylhydrazone	38
BW773U	23	N-methylformamide	38
BZA-2B	25	NC-190	23
BZA-5	25	ormaplatin	28
batracyclin	23	PALA	28
benzoylphenylureas	27	PCNU	28
β -cyclodextrin tetradecaSO ₂	24	PD 115934	22
CAI	27	PZDH (pyrazine)	22
CI 958	22	Pc-4	27
CI-980	27	penclomedine	27
CIHP (tiproplatin)	28	phenylacetic acid	27
CL 286,558	23	phenylbutyrate	26
CL 287,110	23	pibenzimol	38
CP-115,953	22	piroxafrone	38
CQS (chloroquin sulphoni-	28	pyrazinediazohydroxide	38
caracemide	38	pyrazoloacridine	38
carboxamideaminoimidazole	38	(R)-verapamil	28
chloroquininoxalinesulfonamide	38	SR-2508 (etamidazole)	28
clomesone	28	SR95325A	23
DDATHF	23	SU101	27
deazauridine	38	SarCNU	27
FPP-analogue 8	25	spirogermanium	38
FPP-analogue 9	25	spiromustine	38
GPA-1734	24	sulfonobenzoyl nitrostyrenes	24
GaNO ₃ (gallium nitrate)	28	sulofenur	28
HMBA	38	suramin	24
hepsulfam	27	temozolomide	27
hexamethylmelamine	28	terephthalamidine	38
hydrea (hydroxyurea)	28	teroxirone	38
ICRF 187	28	tetraplatin	27
ifosfamide	28	thiadiazole	38
L-731,734	25	triazinate (TZT)	28
L-731,735	25	WR-2721 (amifostine)	28
leucovorin (PO & IV)	28		
Compound Source = S*			
2-chlorodeoxyadenosine	27	fazarabine (Ara-AC)	38
6-MMPR (6-methylMP riboside)	28	gemcitabine	27
6-MT (PO & IV)	28	HDMTX	28
AZT (cancer)	28	ICI D1694	22
azacitidine	27	IUdR	28
azatoxin	22	LY231514	22
biantrazole	23	methylmercaptapurine riboside	38

no. = 48

no. = 83

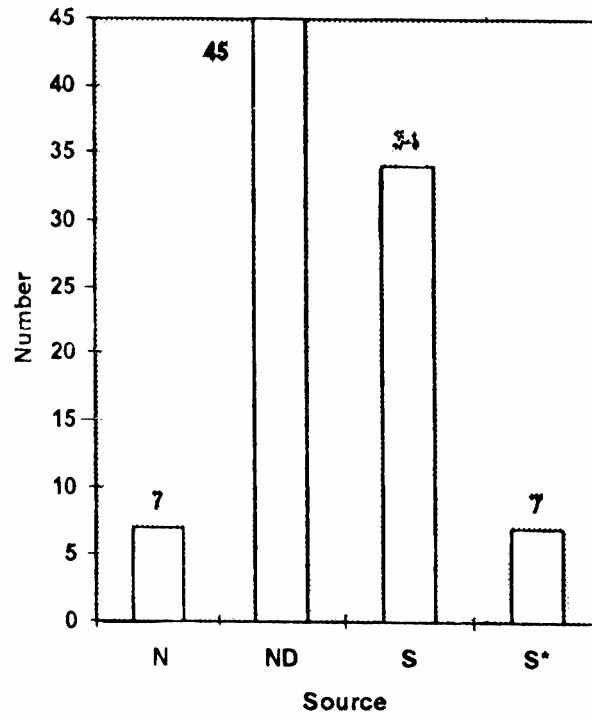
generic name	ref	generic name	ref
Compound Source = S* (Continued)			
bromodeoxyuridine (BUDR)	28	O6-benzylguanine	27
CPE-C	27	oxantazole	23
DFMO (difluoromethylornithine)	38	TMCA (trimethylcolchicine acid)	38
DHAC (dihydroazacytidine)	26	TNFX (trimetrexate)	38
dichloromethotrexate	38	thioguanine (6-TG)	38
DuP337	22	tiabuzin	38
DuP411	22	tricyribine phosphate	38
DuP942	22	uridine	27
			no. = 30

شکل شماره ۳- ترکیبات بالقوه دارویی ضد سرطان که طی هر یک از سالهای ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵ در مرحله Pre-NDA قرار داشته‌اند.

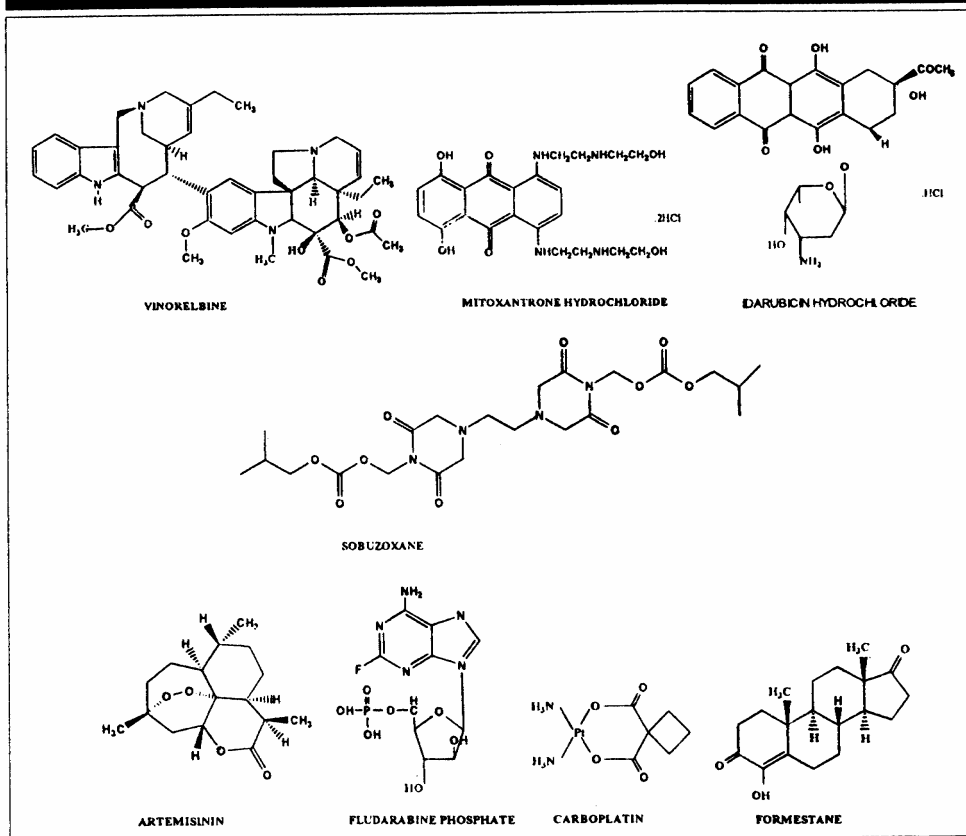


generic name	ref.no.	generic name	ref
Compound Source = N			
drug use = antibacterial			
RV-11	15	miokamycin	11
carumonam	14	mupirocin	11
isepamicin	14	teicoplanin	14
			no. = 6
Compound Source = ND			
drug use = antibacterial			
arbakacin	16	cefprozil	18
aspoxicillin	13	cefazidime	9
astromycin sulfate	11	ceftazam pivoxil	13
azithromycin	14	ceftibuten	18
aztreonam	10	cefuroxime axetil	13
cefbuperazone sodium	11	cefuzonam sodium	13
cefdinir	17	clarithromycin	16
cefditoren pivoxil	20	dirithromycin	19
cefepime	19	erythromycin acistrate	14
cefetamet pivoxil HCl	18	flomoxef sodium	14
cefixime	13	imipenem/cilastatin	11
cefenoxime HCl	9	lenampicilin HCl	13
cefminox sodium	13	loracarbef	18
cefodizime sodium	16	meropenem	20
cefonidic sodium	10	panipenem/betamipron	20
ceforanide	10	rifabutin	18
cefotetan disodium	10	rifapentine	14
cefotiam hexetil HCl	17	rifaximin	11
cefpirazole	13	rokitamycin	12
cefpiramide sodium	11	roxithromycin	13
cefpirome sulfate	18	sultamycillin tosylate	13
cefpodoxime proxetil	15	temocillin disodium	10
			no. = 44
Compound Source = S			
drug use = antibacterial			
brodimoprin	19	norfloxacin	9
ciprofloxacin	12	ofloxacin	11
enoxacin	12	pefloxacim mesylate	11
feroxacin	18	rufloxacin hydrochloride	13
levofloxacin	19	sparfloxacin	19
lomefloxacin	15	temafloxacin hydrochloride	17
nadifloxacin	19	tosufloxacin	16
			no. = 14
drug use = antifungal			
amorolfine hydrochloride	17	naftifine HCl	10
butenafine hydrochloride	18	neticonazole HCl	19
butoconazole	12	oxiconazole nitrate	9
clotrimazole HCl	12	sertaconazole nitrate	18
fonticonazole nitrate	13	sulconazole nitrate	11
fluconazole	14	terbinafine hydrochloride	17
itraconazole	14	terconazole	9
lanconazole	20	tioconazole	9
			no. = 16
Compound Source = N			
drug use = antimalarial			
artemisinin	13		
			no. = 1
Compound Source = ND			
drug use = antimalarial			
mefloquine HCl	11		
			no. = 1
Compound Source = S			
drug use = antimalarial			
halofantrine	14		
drug use = antiviral			
foscarnet sodium	15	rimantadine HCl	13
propagermanium	20		
			no. = 4
Compound Source = S*			
drug use = antiviral			
didanosine	17	stavudine	20
famciclovir	20	zalcitabine	18
ganciclovir	14	zidovudine	13
sorivudine	19		
			no. = 7

شکل شماره ۴ - داروهای ضد عفونت نازد تصویب طی سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴



شکل شماره ۵ - ساختمان برخی از داروهای جدید



ترکیبات سنتز شده با الهام از فرآورده‌های طبیعی می‌باشند. در بین این داروها ۱۴ ترکیب کاملاً طبیعی (۲ دارو با منشأ حیوانی، ۸ دارو با منشأ میکروبی، ۳ دارو با منشأ گیاهی و یک داروی استروئیدی)، ۲۵ ترکیب نیمه صنعتی (۱۴ ترکیب استروئیدی، ۲ نوکلئوزید، ۳ مشتق گیاهی، ۱ ترکیب کولینی و ۱ ترکیب پپتیدی) و ۱۴ ترکیب باقی مانده نیز در شمار ترکیبات سنتز شده با الهام از ترکیبات طبیعی (S*) می‌باشند.

در بین ۲۹۹ داروی ضد سرطان موجود در مرحله Pre - NDA (یعنی ترکیبات موجود در مرحله بالینی و یا مرحله قبل از آن) طی سالهای ۱۹۸۹ تا ۱۹۹۵ (جدول شماره ۳)، ۵۰ ترکیب طبیعی (۹ ترکیب دریایی، ۳۲ ترکیب میکروبی و ۹ ترکیب گیاهی) و ۴۸ ترکیب نیمه صنعتی (۲ نوکلئوزید، ۲ ترکیب حیوانی، ۲۴ ترکیب میکروبی و ۲۰ ترکیب گیاهی) وجود داشته، ۳۰ ترکیب در شمار ترکیبات صنعتی سنتز شده با الهام از ترکیبات طبیعی (S*) و ۸۸ ترکیب نیز از گروه فرآورده‌های بیولوژیکی می‌باشند. ۶۱٪ از داروهای مورد بحث (ضد سرطان) در گروه ترکیبات دارای منشأ طبیعی [به استثنای فرآورده‌های بیولوژیک (که تعداد قابل توجهی از آنها آنتی‌بادیهای مونوکلونال تغییر یافته بودند)] قرار داشتند.

در بین ۲۱۱ داروی ضد سرطان غیر بیولوژیکی Pre-NDA، ۶۴ دارو توسط کمیته سیاستگذاری مؤسسه ملی سرطان (National Cancer Institute's Decision Network Committee) ایالات متحده جهت انجام تحقیقات بالینی و پیش بالینی برگزیده شدند. ۱۵ ترکیب از ترکیبات گزینش شده طبیعی (۷ ترکیب

دریایی، ۴ ترکیب میکروبی و ۴ ترکیب گیاهی)، ۴ ترکیب در شمار ترکیبات صنعتی سنتز شده با الگوگیری از ترکیبات طبیعی (S*) و بقیه آنها در دسته ترکیبات کاملاً صنعتی بودند.

با توجه به آن که تعداد زیادی از ترکیبات ضد عفونت موجود در مرحله Per-NDA انحصاراً توسط برخی مؤسسات تجاری تهیه می‌گردند، اطلاعات موجود در مورد ماهیت آنها جهت ارایه در این مقاله کافی نیست. با این که در هر حال با استفاده از اطلاعات موجود درباره داروهای مصوب طی هر یک از سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۹۴ (مستخرج از Annual Reports of Medicinal Chemistry) این دسته از داروها (داروهای ضد عفونت) نیز مورد بررسی قرار گرفتند.

در بین ۹۳ داروی ضد عفونت جدیدالتصویب (جدول و شکل شماره ۴) ۷ داروی کاملاً طبیعی، ۴۵ داروی نیمه صنعتی، ۷ داروی صنعتی الگو گرفته از ترکیبات طبیعی (S*) بوده و به طور کلی ۶۳٪ از داروهای مذکور دارای منشأ طبیعی و غیر بیولوژیکی بوده‌اند.

بحث

مسئله رویا رویی با بیماریهای عفونی نوظهور و یا دیر آشنایی که مجدداً گریبان‌گیر بشر گردیده و هیچ‌گونه روش مناسبی جهت درمان آنها یافت نشده است و همچنین معضل مواجهه با گسترش مقاومت بسیاری از عوامل بیماری‌زا به داروهای رایج، لزوم تمرکز تحقیقات وسیع، سریع و پیگیر را جهت رفع بحرانهای مذکور می‌طلبد. فوریت مسئله مذکور با نگاهی گذرا به نشریه بیماریهای عفونی

منتشره توسط مرکز ملی بیماریهای عفونی (National Center for Infectious Disease) از مراکز وابسته به موسسه پیشگیری و کنترل بیماریها (Disease Control and Prevention) در ایالات متحده به خوبی روشن می‌گردد.

وضعیت مشابهی در مورد ضرورت توسعه و تهیه عوامل جدید شیمی درمانی سرطان علیه انواعی از این بیماری که در مقابل درمانهای رایج مقاومند، وجود دارد و لازم است به نحوی مناسب برگسترش روزافزون مقاومت به رژیمهای دارویی که در هنگام درمان بسیاری از تومورها مشاهده می‌گردد، غلبه نمود.

به علاوه شناسایی دستجات شیمیایی فعال و جدید که بتوان با استفاده از آنها به داروهای مؤثر دست یافت، ضرورتی فوری است و به نظر می‌رسد هنوز نیز همچون دهه‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ که آنتی بیوتیکهای 'معجزه‌گر' با استفاده از منابع طبیعی تهیه گردیدند، طبیعت، اولین و مهمترین منبع دستیابی به چنین ترکیبات ارزشمند می‌باشد.

به طور تخمین تنها ۵ تا ۱۵ درصد حدود ۲۵۰/۰۰۰ گونه گیاه عالی موجود در طبیعت از لحاظ وجود ترکیبات فعال مورد بررسی سیستماتیک قرار گرفته‌اند. از سوی دیگر به نظر می‌رسد که منابع دریایی نیز تا مدت‌های مدید قابل بهره‌برداری هستند.

اگر چه آکتینوماستها (Actinomycetes) به طور گسترده مورد پژوهش قرار گرفته و هنوز هم از عظیم‌ترین منابع متابولیت‌های جدید میکروبی به شمار می‌آیند، لیکن به نظر می‌رسد که توان استفاده از آنها و سایر منابع میکروبی به ویژه میکروبیهای موجود در محیط‌های بکر پایان‌ناپذیر باشد. می‌توان به موارد مذکور امکان پژوهش

پیرامون طراحی منطقی اقسام ساختمانهای جدید با الهام از متابولیت‌های حاصل از موجودات دستکاری شده توسط مهندسی ژنتیک را نیز افزود. تولید پلی‌کتیدهای باکتریایی نمونه ارزنده‌ای از این گونه موارد است.

دکتر Norman Farnsworth طی سر مقاله‌ای که تحت عنوان (منبعی کهن برای داروهای جدید) در مجله Pharmaceutical Technology (آگوست ۱۹۹۵) منتشر گردیده، دیدگاه خویش در مورد گستره داروهای طبیعی را چنین بیان نموده است: دنیای گیاهان در حقیقت حاوی ذخایر بهره‌برداری نشده‌ای از داروهای جدیدی است که دستیابی به آنها در شمار آمال سازمانهای پیشرفته و توسعه یافته است. از سوی دیگر بنا بر اظهار نظر دکتر Dennis Pirages سرپرست مرکز هاریسون، جهت برنامه ریزی برای آینده جهان (Harrison Center on the Future Global Agenda) که وابسته به دانشگاه Maryland می‌باشد: «بیماریهای عفونی بالقوه بزرگترین عامل مخاطره آفرین برای سلامت بشر در دنیای پس از جنگ سرد است».

با توجه به روند مداوم تهدید منابع متنوع زیستی و تخریب بوم‌های (ecosystems) آبی و خاکی و اثبات ارزش فرآورده‌های طبیعی در کشف داروها، می‌توان این مقاله را دلیلی محکم جهت توسعه و نه محدود سازی اکتشاف در طبیعت به عنوان منبع تهیه ترکیبات فعال جدید به شمار آورد.

منبع:

1. Gorond M. Cragg, D. Newman J. The role of Nafural Products in RFD. Natl. Prod J. 1997; 60: 52 - 60. اصل مقاله در دفتر ماهنامه دارویی رازی موجود می‌باشد. علاقمندان برای دریافت آن می‌توانند به مجله رازی مراجعه کنند.