الجمهورية العربية السورية
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

طلائع الأدوية: ثورة في تطوير العلاجات الموجهة لمكافحة الأمراض المزمنة والمعقدة

Prodrugs: A Revolution in the Development of Targeted Therapies to Combat Chronic and Complex Diseases

مشروع أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية:

إعداد الطالبات:

جويل عبد الله **ليلى جمعة**

آية الشيخ

إشراف الدكتور:

حسام الدين شحرور

2025-2024 م

الفهرس:

العنوان	رقم الصفحة
1. المقدمة:	5
2. التطور المستمر في تصميم طلائع الأدوية:	9
3. طلائع الأدوية المضادة للأورام:	12
4. طلائع الأدوية المضادة للبكتيريا:	18
5. طلائع الأدوية المضادة للفيروسات:	21
6. طلائع الأدوية الفعالة في الجهاز العصبي المركزي:	23
7. طلائع الأدوية المضادة للالتهاب:	28
8. طلائع الأدوية الهرمونية:	29
9. طلائع الأدوية في علاج مرض الخلايا المنجلية:	31
10. طلائع الأدوية المضادة للفطريات:	33
11. طلائع الأدوية في علاج ارتفاع ضغط الدم:	34
الاستبيان	36
الحالات السريرية	41
المراجع	44

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة الانكليزية	الاختصار	باللغة العربية
Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion	ADME	الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الاطراح
Food and Drug Administration	FDA	إدارة الغذاء والدواء
Polyethylene Glycol	PEG	البولي إيتيلين غليكول
Cannabidiol	CBD	الكانابيديول
Age-related Macular Degeneration	AMD	التنكس البقعي المرتبط بالعمر
Vascular Endothelial Growth Factor	VEGF	عامل نمو البطانة الوعائية
Epidermal Growth Factor Receptor	EGFR	مستقبل عامل نمو البشرة
Non-Small Cell Lung Cancer	NSCLC	سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة
Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy	ADEPT	علاج طليعة الدواء الأنزيمي المرتبط بجسم مضاد
Human Immunodeficiency Virus	HIV	فيروس نقص المناعة البشري
Zidovudine	AZT	زيدوفودين
Antiretroviral Therapy	ART	العلاج المضاد للفيروسات القهقرية
Acquired Immune Deficiency Syndrome	AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
Hepatitis C Virus	HCV	فيروس التهاب الكبد سي
Hepatitis B Virus	HBV	فيروس التهاب الكبد بي
Central Nervous System	CNS	الجهاز العصبي المركزي
Blood-Brain Barrier	BBB	الحاجز الدموي الدماغي
Tyrosine Kinase 2	TYK2	تيروزين كيناز 2
Monoamine Oxidase Inhibitor	MAOI	مثبط أكسيداز أحادي الأمين
Tricyclic Antidepressants	TCAs	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors	SSRIs	مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية
Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors	SNRIs	مثبطات امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	NSAIDs	أدوية مضادة للالتهاب غير ستيرويدية
Parathyroid Hormone	PTH	هرمون جارات الغدة الدرقية

جدول الاختصارات والمصطلحات:

باللغة العربية	الاختصار	باللغة الانكليزية
مرض الخلايا المنجلية	SCD	Sickle Cell Disease
الهيموغلوبين الجنيني	HbF	Fetal Hemoglobin
الهيستون دي استيلاز	HDAC	Histone Deacetylase
حاصرات قنوات الكالسيوم	CCBs	Calcium Channel Blockers
الأنزيم المحول للأنجيوتنسين	ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين	ARBs	Angiotensin II Receptor Blockers
ارتفاع ضغط الدم الرئوي الأولي	PAH	Pulmonary Arterial Hypertension

قائمة الأشكال:

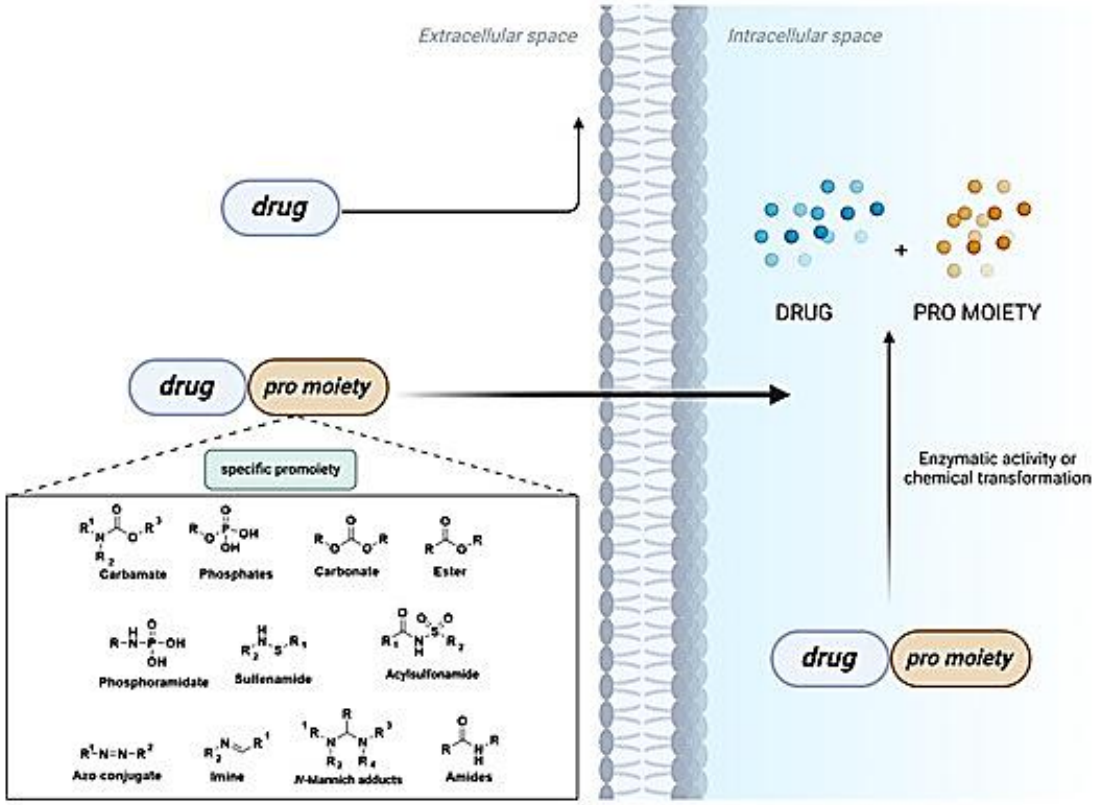
الشكل:	رقم الصفحة
الشكل (1): مخطط لطريقة عمل طليعة الدواء	6
الشكل (2): أمثلة على البنية الكيميائية لطلائع أدوية الكانابيديول	7
الشكل (3): التعقيد النسبي لهياكل الأدوية بمرور الوقت.	7
الشكل (4): أكثر المجموعات استخدامًا في دراسات طلائع الأدوية	9
الشكل (5): النسبة المئوية للدراسات السريرية التي تشمل طلائع الأدوية	10
الشكل (6): كمية الدراسات العلمية التي تضم مصطلح 'طليعة الدواء'	11
الشكل (7): مقارنة بين العلاجات الدوائية التقليدية والعلاجات باستخدام ربائط عالية الألفة	15
الشكل (8): مخطط اقتران الجسم المضاد بطليعة الدواء.	16
الشكل (9): ليبوزوم بروميتيل–ميتوميسين يحتوي على طبقة بولي إيتيلين غلايكول	17
الشكل (10): بنية بعض المضادات الحيوية من فئة طلائع الأدوية.	20
الشكل (11): البنى الكيميائية لبعض طلائع الأدوية المضادة للفيروسات.	23
الشكل (12): أمثلة على طلائع الأدوية المستخدمة في علاج أمراض الجهاز العصبي	27
الشكل (13): الصيغة الكيميائية ل ثنائي ميثيل فيومارات ومشتقه أحادي ميتيل فيومارات.	28
الشكل (14): البنى الكيميائية لطليعتي الدواء TransCon PTH وأونديكانوات التستوستيرون.	30
الشكل (15): طلائع الأدوية التي يتم تطويرها لعلاج ال SCD	33
الشكل (16): التركيب الكيميائي للفوسمانوجبيكس.	34

1. المقدمة:

لا تزال طلائع الأدوية (Prodrugs) حجرَ زاوية في الكيمياء الدوائية، حيث تُقدِّم استراتيجيةً مرنة لتطوير عوامل علاجية جديدة. تُوفِّر هذه الاستراتيجية في اكتشاف الأدوية حلاً فعَّالاً لتحسين الخصائص الفيزيوكيميائية للأدوية قيد التطوير، خصوصاً في معالجة التحديات التي يتم مواجهتها أثناء الانتقال من التجارب قبل السريرية إلى التجارب السريرية.

فبينما تُولِّد تقنيات اكتشاف الأدوية الحديثة –مثل الكيمياء التوافقية (combinatorial chemistry) والفحص عَالي الإنتاجية (high–throughput screening) – مركبات كيميائية جديدة ذات فعالية دوائية قوية، فإن العديد منها يظهر خصائص فيزيوكيميائية غير مثالية؛ مما يستدعي التعديل الكيميائي أو تغيير صياغة الدواء لضمان الحصول على الفعالية الكافية. وبالتالي، يُسهِّل منهج طلائع الأدوية تعزيزَ الخصائص الحركية الدوائية المتنوعة –بما يشمل الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح (ADME)– مع تحسين معدلات الانحلال (dissolution) والإلفة للدهون (lipophilicity)، دون تعديل الهدف الدوائي أو المؤشر العلاجي أو المساس بالفعالية الدوائية، كما يقدِّم نهجاً فعالاً لتجاوز عقبات تطوير الأدوية [1,2,3].

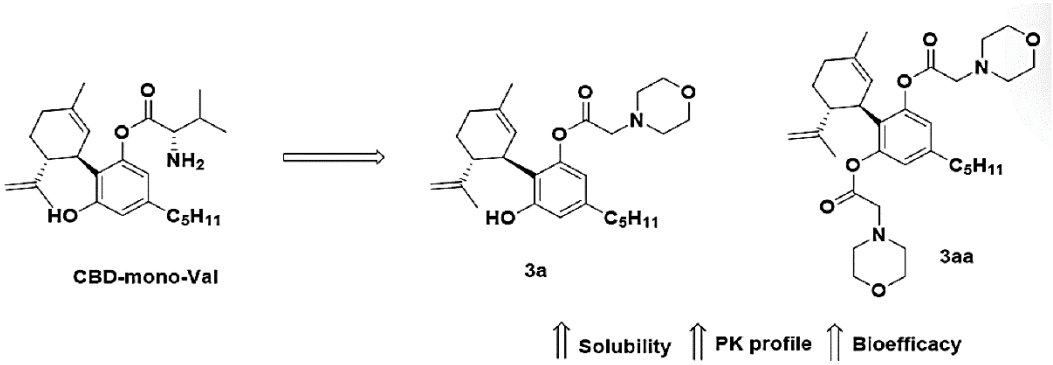
"بشكل عام، يُمكن تعريف طليعة الدواء على أنها جزيء خامل حيويًّا أو غير فعّال أي لا يملك خصائص دوائية، ويُفعَّل إنزيميًّا أو كيميائيًّا داخل الجسم البشري. من خلال دمج مجموعات وظيفية غير فعالة –مثل الفوسفات والإسترات والأميدات– تُحسِّن طلائع الأدوية الخصائصَ الكيميائية للأدوية الفعّالة (الشكل 1)، مما يزيد توافرها الحيوي ويُقلِّل التداخل الاستقلابي المحتمل. يخضع اختيار المجموعة القابلة للانفصال في طلائع الأدوية لتقييم دقيق بناءً على عوامل مثل النفاذية والذوبانية والتحلُّل المائي لتحقيق الأهداف الحركية الدوائية المطلوبة، والانتقائية لاستهداف أعضاء أو أنسجة محددة بفعالية. يُعد هذا الاختيار أمراً بالغ الأهمية في تحديد طليعة الدواء المرشحة الواعدة، حيث أن كل مجموعة قابلة للانفصال تُظهر خصائصَ فريدة. على سبيل المثال، يمكن استخدام مجموعات وظيفية مثل الكاربامات والأميدات بكفاءة للحدّ من الاستقلاب السريع [4,5,6].



الشكل (1): مخطط لطريقة عمل طليعة الدواء، يُبرز التعديلات الكيميائية الرئيسية المُصمَّمة لتحسين الخصائص الحركية الدوائية وتجاوز المعوقات الفيزيوكيميائية.

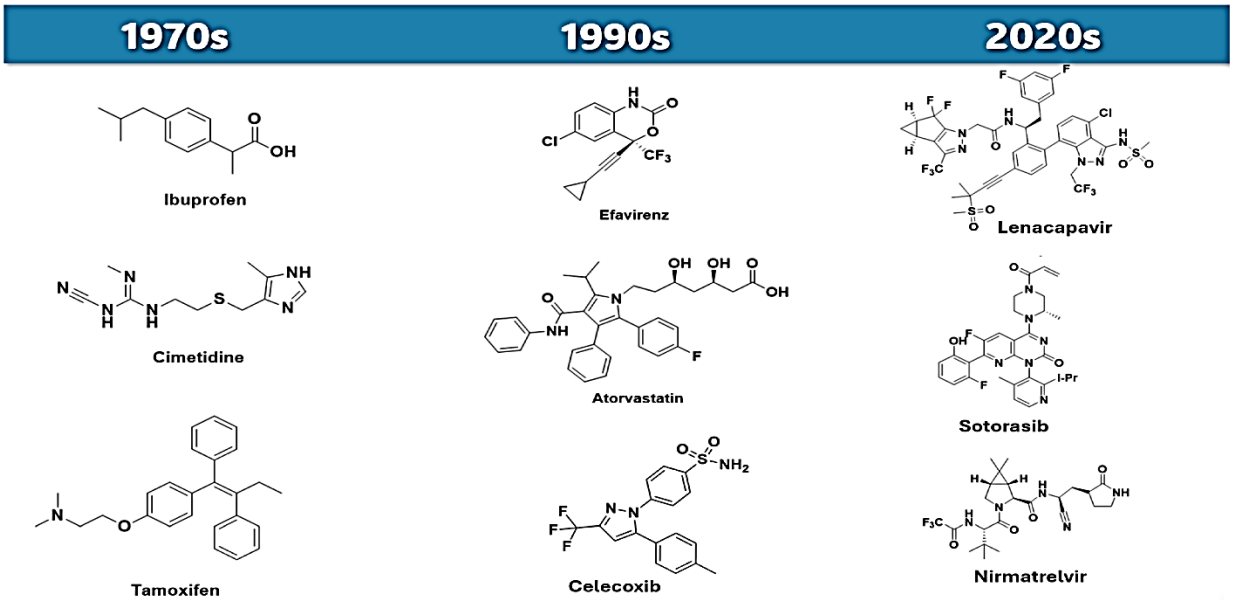
بين عامي 2008 و2018، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) على 30 دواءً على الأقل من طلائع الأدوية، تمثّل أكثر من 12٪ من إجمالي المركبات الكيميائية الجديدة صغيرة الجزيء المُعتمَدة في تلك الفترة [7].

بالإضافة لذلك، شهدت الفترة من 2014 إلى 2024 زيادة ملحوظة في براءات الاختراع العالمية الخاصة بطلائع الأدوية، بما يتوازى مع ارتفاع المنشورات العلمية التي ذكرت مصطلح "طليعة الدواء". خلال العقد الماضي، قُدِّم سنويًّا في المتوسط أكثر من 4,800 طلب براءة اختراع متعلق بطلائع الأدوية، إلى جانب نشر نحو 1,261 ورقة علمية سنويًّا تضمنت هذا المصطلح. هناك معدل نمو سنوي ثابت يبلغ حوالي 1٪ في الأبحاث المرتبطة بطلائع الأدوية. بحلول عام 2023، بلغ إجمالي براءات الاختراع الخاصة بطلائع الأدوية ذروة قياسية تاريخية بلغت 5,730 براءة اختراع.



الشكل (2): أمثلة على البنية الكيميائية لطلائع أدوية الكانابيديول (CBD) في المرحلة قبل السريرية.

يمكن عزو جزء من هذا نجاح طلائع الأدوية إلى التقدم العلمي وتطوير تقنيات جديدة سهلت إيصال الدواء لأنسجة مستهدفة، مما يعالج تحديات الذوبانية والنفاذية والخصائص الحركية الدوائية. أدى اقتران طلائع الأدوية مع الأجسام المضادة والأجسام النانوية والبوليمرات وببتيدات الاختراق الخلوي والدهون والبولي إيتيلين غليكول (PEG) والكربوهيدرات إلى زيادة الاستخدامات المحتملة لهذه التقنية [8–12]. بالإضافة لذلك، شهدت الأعوام الأربعون الماضية زيادة كبيرة في تعقيد البنى الكيميائية للأدوية (الشكل 3)، نتج عنها مركبات ذات ذوبانية ونفاذية ضعيفتين. يُعد منهج طليعة الدواء أداة فعالة لتحسين الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المركبات، مما يمكنها من التقدم في التجارب السريرية.

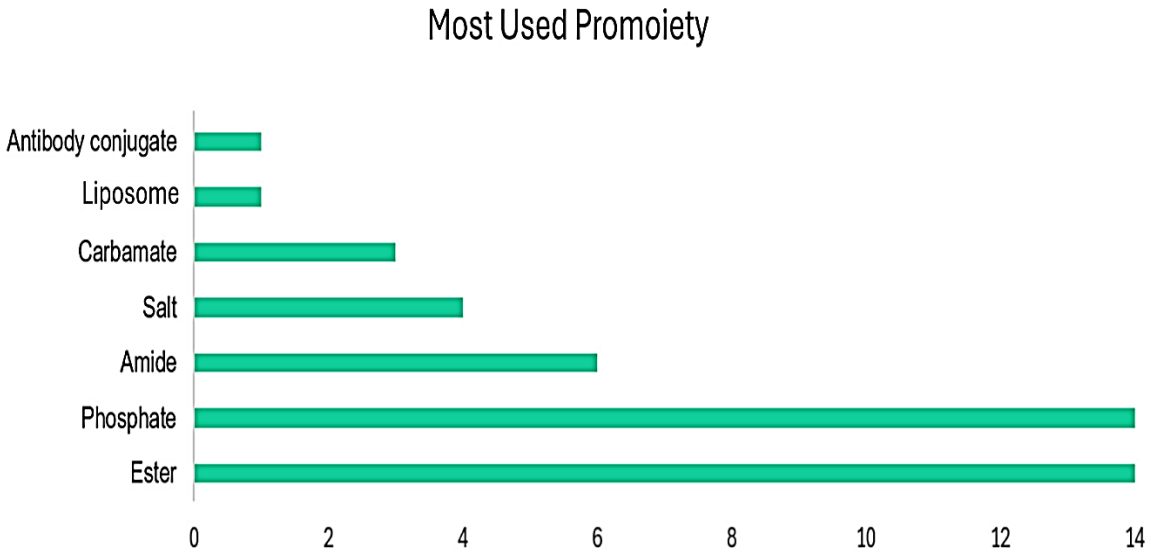


الشكل (3): التعقيد النسبي لهياكل الأدوية بمرور الوقت.

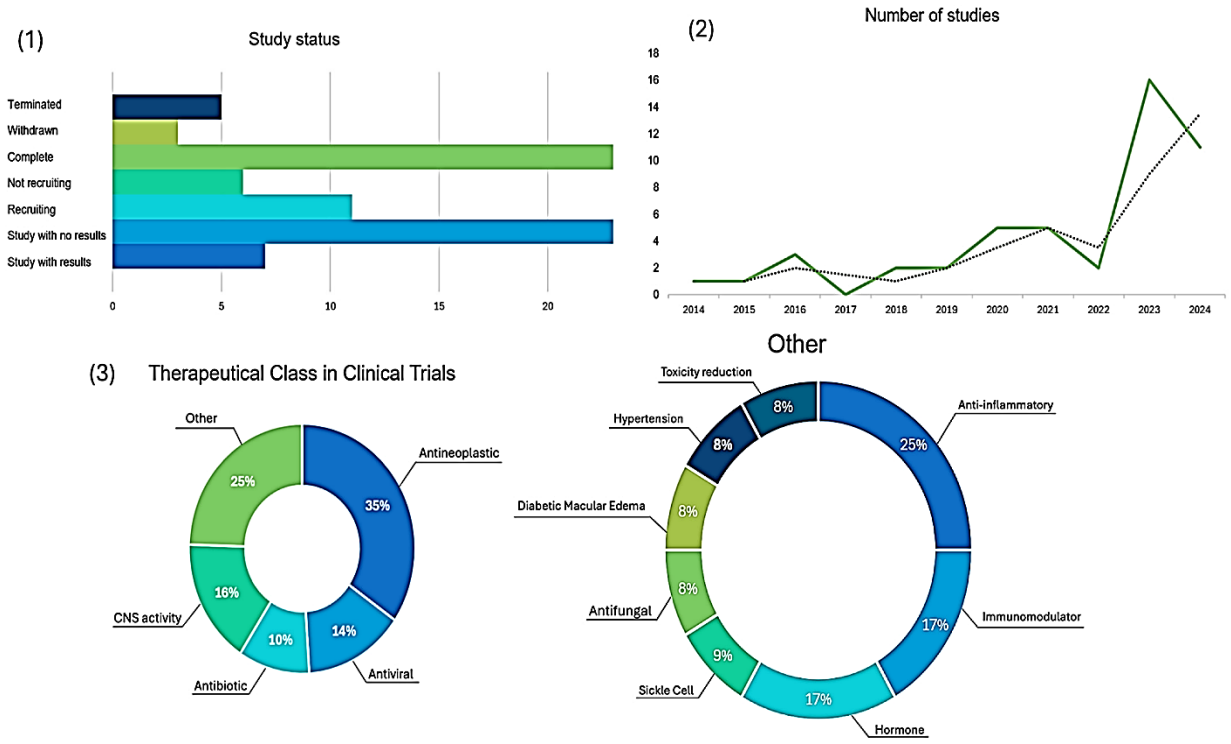
تقدم الأدبيات العلمية أمثلة لا تُحصى لاستخدام منهج طليعة الدواء لتحسين مركبات واعدة في الدراسات قبل السريرية والسريرية. من الأمثلة البارزة على ذلك في المرحلة قبل السريرية هو الكانابيديول (CBD). يوجد هذا المركب بتراكيز مختلفة في نبات القنب، ويُظهر تأثيرات واعدة في علاج الفصام والصرع ومتلازمة ريت والقلق واضطرابات النوم وغيرها. نظرًا لكونه جزيءً شديد الإلفة للدهون (قيمة logP = +6.6)، يخضع CBD بعد تناوله فمويًّا لاستقلاب أولي شديد، مما يؤدي إلى انخفاض توافره الحيوي (يتراوح بين 9 إلى 13٪) [13,14]. قام سينغ تشام وزملاؤه [15] بتصنيع طلائع أدوية مُشتقة من المورفولينيل–كانابيديول بذوبانية أفضل (تصل إلى 24 ضعفًا) وحرائك دوائية أفضل (منطقة تحت المنحنى AUC ng.g/mL تصل إلى 4.3 أضعاف) مقارنةً بمركب CBD الأصلي (الشكل 2). يُعد استخدام ملح البيسلفات الذائب في الماء واقترانه مع الحمض الأميني الفالين استراتيجيتين لتحسين ذوبانية CBD، وبالتالي تحقيق فعالية أكبر في علاج التهاب القولون التقرحي وأمراض الجلد الالتهابية المزمنة [16]. مثال آخر مثير للاهتمام هو دواء بيغابتانيب (Macugen®) المعتمد من FDA وهو طليعة دواء مُعَالجَة بالبولي إيتلين غليكول (PEG) ومقترنة ب أبتامير مُضاد لعامل نمو البطانة الوعائية (VEGF)، يُستخدم في علاج التنكس البقعي المرتبط بالعمر (AMD) [17]؛ وهو مرض شائع يصيب حوالي 50٪ من ضعاف البصر [18]. يعمل بيغابتانيب بربط VEGF–165 المسؤول عن زيادة التوعية الدموية في العين وزيادة نفاذية الأوعية البصرية. الأبتاميرات هي أوليغونوكليوتيدات من DNA أو RNA ترتبط ببروتينات محددة بنوعية عالية ولا تولد ردود فعل مناعية وهي صغيرة الحجم، مما يمنحها ميزة على الأجسام المضادة. لكن بسبب عدم استقرارها (عمر نصف أقل من دقيقة)، يجرى عليها تعديلات كيميائية مثل: استبدال مجموعة 2–هيدروكسيل في ريبوز البيريميدينات بمجموعة أمين أو فلور، واستبدال مجموعة 2′–هيدروكسيل في البيورينات بمجموعة 2′–أو–ميثيل [19]. يزيد اقتران PEG (وزن جزيئي 40 كيلودالتون) في موضع 5′–linked عند OMe من تثبيط VEGF بنسبة 83٪ ويُطيل العمر النصفي ووقت التماس العيني. يُوفر الاقتران مع PEG استقرارًا في بلازما البشر لمدة 18 ساعة، ويصل زمن البقاء في الخلط الزجاجي إلى 28 يومًا بعد جرعة 0.5 ملغ داخل الجسم الزجاجي [20]. أظهرت التجارب السريرية (تجربة VISION) أن إعطاء بيغابتانيب داخل الجسم الزجاجي قلل فقدان البصر بنسبة 50٪ في السنة الأولى وحافظ على استقرار الرؤية في السنة الثانية [21].

2. التطور المستمر في تصميم طلائع الأدوية:

يمكن مواجهة التحدي المتمثل في اكتشاف مركبات كيميائية جديدة بخصائص فيزيوكيميائية وحركية دوائية وتأثيرات دوائية مناسبة خلال عملية اكتشاف الأدوية، عبر عملية التحسين الجزيئي. سمحت التطورات الكبيرة في تقنيات تحديد والتحقق من الأهداف الجزيئية – استخدام تقنيات حديثة مثل التسلسل الجيني، علم المستقلبات، علم البروتينات، وعلم الصيدلة الجيني مؤخراً، إلى جانب النمذجة الجزيئية الحاسوبية (in silico) المدعومة بالذكاء الاصطناعي والفحص عالي الإنتاجية– بتطوير أسس علمية دقيقة لتصميم طلائع الأدوية. نتيجةً لهذه التطورات، تقدمت طلائع أدوية متنوعة إلى التجارب السريرية خلال العقد الماضي (الشكل 4 والشكل 5). يشمل التقدم الحديث تطوير طلائع أدوية موجَّهة بالمستقبِل (ligand–targeted prodrugs) لتحقيق انتقائية نسيجية، وطلائع أدوية نانوية (nanocarrier–based prodrugs) لتحسين التوافر الحيوي، وأنظمة التفعيل الأنزيمية الموجهة للأجسام المضادة (ADEPT: Antibody–Directed Enzyme Prodrug Therapy)، وطلائع أدوية تُفعَّل استجابةً لمنبهات حيوية (مثل تغيرات pHأو الإنزيمات).

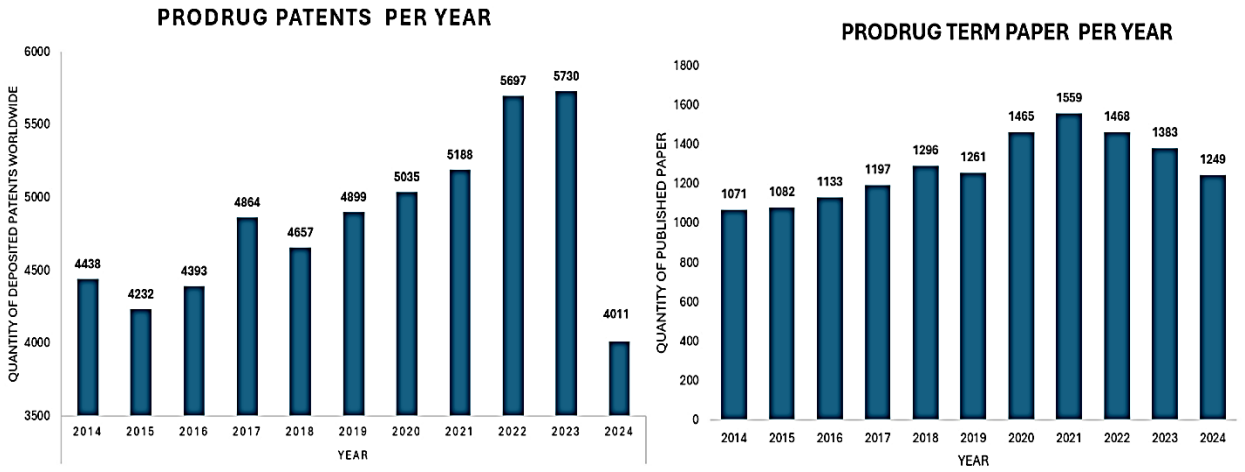


الشكل (4): أكثر المجموعات استخدامًا في دراسات طلائع الأدوية السريرية خلال العقد الماضي.



الشكل (5): (1) رسم بياني يوضح جميع الدراسات. (2) رسم بياني يعرض عدد الدراسات السريرية سنويًا خلال العقد الماضي (ممثلة بالخط الأخضر) واتجاهها الإحصائي (ممثلاً بالخط الأسود). (3) رسم بياني يُظهر النسبة المئوية للدراسات السريرية التي تشمل طلائع الأدوية حسب الفئة العلاجية.

"ازداد عدد الدراسات السريرية التي تشمل طلائع الأدوية بمتوسط سنوي قدره 8.9٪ منذ عام 2014. يُظهِر الشكل 6 نمو هذه الدراسات منذ 2018، حيث سُجِّلَت دراستان في 2018، و5 دراسات في 2020، و16 دراسة في 2023، و11 دراسة في 2024. من بين المركبات المُقيَّمة، ضمَّت 27٪ مجموعة إستر في بنيتها، وظهرت مجموعة فوسفات في 27٪. تمثل الأميدات والأملاح والكاربامات 12٪ و8٪ و6٪ على التوالي من طلائع الأدوية في التجارب السريرية. شملت دراسات أخرى استخدام الجسيمات الشحمية (liposomes) والمركبات المقترنة بأجسام مضادة (antibody conjugates). تُؤكِّد هذه النتائج تنوعَ وطبيعةَ البحث في طلائع الأدوية في السنوات الأخيرة، مسلطةً الضوء على الاتجاهات البارزة والتوجهات البنيوية في تطوير عوامل علاجية جديدة.



الشكل 6: كمية الدراسات العلمية التي تضم مصطلح 'طليعة الدواء' خلال العقد الماضي (يمين). كمية براءات اختراع طلائع الأدوية عالميًا (يسار).

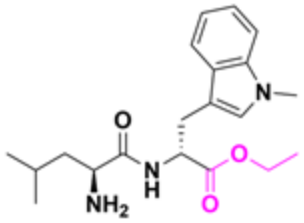
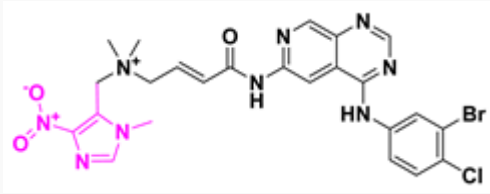
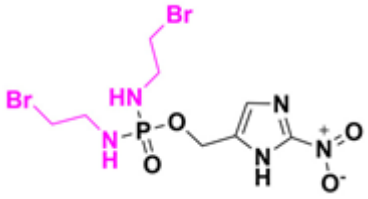
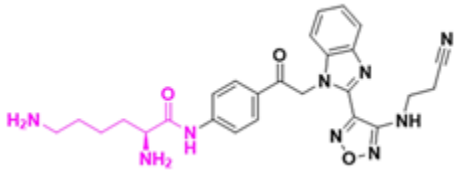
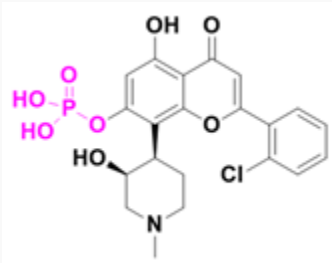
يخضع اختيار المجموعة المُعِدَّة (promoiety) للأهداف الحركية الدوائية للجزيء المصمم، خاصة فيما يتعلق بمعايير ADME (الامتصاص، التوزيع، الاستقلاب، الاطراح). تَمتلك كل مجموعة خصائص استقلابية فريدة. على سبيل المثال، تتحلل مجموعات الإستر والفوسفات بسرعة، مما يؤدي إلى ارتفاع معدل الاستقلاب. في المقابل، تُظهِر الأميدات والكاربامات استقرارًا أعلى ضد التحولات الأنزيمية، مما يُطيل من فترة استقلابها. يمكن للأملاح –نظرًا لطبيعتها الأيونية– تعزيز الذوبانية المائية دون الحاجة لحدوث تحويل أنزيمي، مما يجعلها ذات قيمة خاصة في اكتشاف الأدوية وفي التطبيقات السريرية. على عكس طلائع الأدوية التي تعتمد غالبًا على التفعيل الأنزيمي، تقدم الصيغ الملحية طريقة أخرى لتحسين الذوبانية والتوافر الحيوي. ومع ذلك، فإن طبيعة الأيونات المختلفة في تشكيل الملح –سواء كانت أحماضًا عضوية أو لاعضوية أو فلزات أو لافلزات– تؤثر بشكل كبير على الحرائك الدوائية لطليعة الدواء، بالتالي تؤثر على عمر النصف والذوبانية وبالتالي الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والاطراح. لذا يُعد اختيار المجموعة المناسبة أمراً شديد الأهمية لتحسين الخصائص الحركية الدوائية لطليعة الدواء. رغم الأهمية الكبيرة للأملاح في الكيمياء الدوائية، إلا أنها ليست بطبيعتها من طلائع الأدوية. ومع ذلك، تم تضمينها مجازاً بسبب إمكاناتها المهمة في تحسين الخصائص الحركية الدوائية أثناء تطوير أدوية جديدة.

3. طلائع الأدوية المضادة للأورام:

يعتبر السرطان مرضٌ معقدٌ متعدد الأسباب يتميز بنمو الخلايا نموًا غير منضبط. يمكن للسرطان أن يصيب أي نسيج أو عضو تقريبًا، وينشأ عن اختلال الآليات الجزيئية التنظيمية الطبيعية التي تتحكم في انقسام الخلايا ونموها وموتها. يعد فهم السرطان عملية معقدة لارتباطه بتشابك عدد كبير من الآليات الجزيئية والمسارات الخلوية المتعددة [22]. ينشأ السرطان أساسًا من طفرات أو تغيرات جينية تمكن الخلايا من تجنب ضوابط النمو الطبيعية واكتساب خصائص الخباثة. يمكن لهذه التغيرات أن تؤثر على جينات متنوعة تشارك في تنظيم الدورة الخلوية، والموت المبرمج (apoptosis)، وإصلاح الحمض النووي، والمسارات الإشارية التي تتحكم في انتشار الخلايا وتمايزها. تلعب جينات متحورة مثل الجينات المسرطنة (مثل مستقبل عامل نمو البشرة – EGFR)، والجينات الكابحة للورم (مثل p53)، ومستقبلات الغشاء (مثل مستقبلات عامل نمو الأرومة الليفية) أدوارًا مهمة في تطور السرطان وشدته [23,24,25]. إضافةً إلى ذلك، تساهم التغيرات في التعديلات فوق الجينية (epigenetic) واختلالات بيئة الورم الدقيقة في تقدم السرطان وانتشاره، مؤثرةً أيضًا على العلاج. يمثل السرطان تحديًا صحيًا عالميًا كبيرًا، حيث يختلف معدل حدوثه وانتشاره عبر المناطق والسكان. وفقًا لمنظمة الصحة العالمية (WHO)، يعد السرطان أحد الأسباب الرئيسية للاعتلال والوفيات عالميًا، وهو مسؤول عن ملايين الوفيات سنويًا. تتأثر وبائيات السرطان بعوامل مثل العمر، ونمط الحياة (بما يشمل التدخين والعادات الغذائية والنشاط البدني)، والتعرض البيئي (كالإشعاع والمسرطنات)، والعوامل المعدية (مثل فيروسات الالتهاب الكبدي وفيروس الورم الحليمي البشري)، والاستعداد الجيني [26].

يظل علاج السرطان تحديًا صعبًا بسبب تغايره (heterogeneity)، مما يعني أن الأورام قد تختلف بشكل كبير حتى داخل النوع السرطاني ذاته. يُعزى ذلك إلى تفرد كل مريض وتعقد الآليات الجزيئية داخل كل ورم. يؤثر هذا التغاير على استجابة العلاج ويشكل عقبات في تطوير علاجات وأدوية فعالة. تشمل العلاجات التقليدية للسرطان الجراحة والعلاج الإشعاعي والكيميائي، ولكل منها فوائده وآثاره السلبية. تقدم الأساليب العلاجية الناشئة مثل العلاج المناعي والعلاج الجيني والطب الشخصي مؤخرًا مسارات واعدة، لكنها تواجه أيضًا تحديات كبيرة في التكلفة وإمكانية الحصول عليها بالإضافة إلى تطور المقاومة نحوها [27,28]. يبين الجدول 1 طلائع الأدوية المضادة للأورام ومرحلة التجارب السريرية لكل منها.

الجدول (1): طلائع الأدوية المضادة للأورام.

Prodrug (Moiety Group Is in Magenta)	Name	Condition	Phase	Promoiety
	Indoximod (NLG802)	Solid tumor	I	Ester
	Tarloxotinib hydrobromide	Solid tumors, head and neck cancers.	II	Bromide salt
	Evofosfamide	Solid tumors	I	Phosphamide
	CP506	Solid tumor	I/II	Hypoxia-activated prodrug
	Lisavandibulin (BAL101553)	Solid tumor/ Glioblastoma	I/II	Amide
	Alvocidib (TP1287)	CDK9 inhibitor/Advanced solid tumor	I	Phosphate

قد تنشأ مقاومة الأدوية المضادة للأورام بسبب آليات متنوعة داخل الخلايا السرطانية، مثل تعديل أهداف الأدوية، أو الإفراط في إنتاج مضخات إطراح الأدوية، أو تفعيل عمليات إزالة السمية، أو تقليل القابلية لموت الخلايا المبرمج (الاستماتة)، أو تعزيز إصلاح تلف الحمض النووي (DNA)، أو تغيير معدلات التكاثر. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تعزز التغيرات في البيئة الدقيقة للورم والاستجابات المناعية أيضًا ظهور المقاومة. غالبًا ما تستخدم الخلايا السرطانية استراتيجيات متعددة في آن واحد، كما أن الاختلافات بين الأورام تؤكد الحاجة إلى علاجات سرطان مخصصة لكل حالة [29].

ومع ذلك، فالهدف الرئيسي لعلاج السرطان هو القضاء على مجموعة محددة من الخلايا ووقف نموها غير المنضبط. يُتحقق هذا الأمر بشكل نموذجي عبر استخدام الأدوية التي تستهدف عمليات وآليات خلوية متنوعة. على سبيل المثال، غالبًا ما يتضمن العلاج المناعي والعلاج الدوائي استخدام بروتينات مؤشبة (مُعاد تركيبها) لسد المستقبلات الغشائية المسؤولة عن محفزات النمو. تتحول بعض طلائع الأدوية (Prodrugs)، مثل إيفوسفاميد (Evofosfamide) وأوبي-3424 (OBI3424) وسي بي-506 (CP506)، إلى صيغتها الفعالة عبر سلسلة معقدة من عمليات الارجاع/التفكك تحت ظروف نقص الأكسجين (البيئة ناقصة التأكسج) في الورم، لتقوم بعد ذلك بألكلة الحمض النووي (DNA).

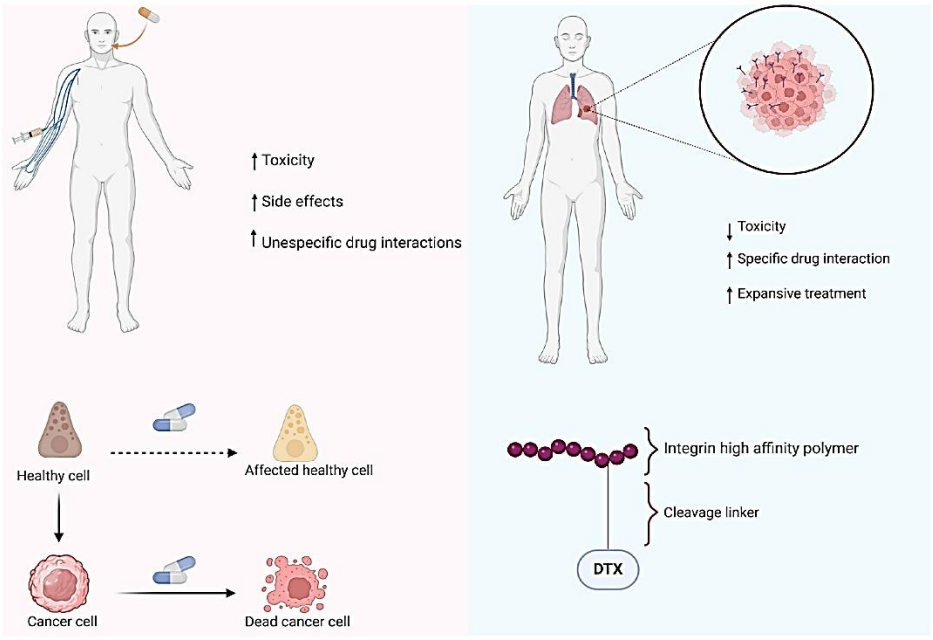
بالإضافة إلى ما سبق، تم تحديد مرشحَين جديدَين من الجزيئات الصغيرة، وهما حاليًّا قيد التجارب السريرية في مجال علاج السرطان. يُعد مركَّبا LAM003 وOBI-3424 من طلائع الأدوية (Prodrugs)، حيث دخل المركب الأول التجارب السريرية للمرحلة الأولى في عام 2020، بينما دخل المركب الثاني تجارب المرحلة الثانية في عام 2024. يعمل مركب LAM003 كمثبط قوي لبروتين الصدمة الحرارية 90 (Hsp90)، ويحتفظ بنشاطه المضاد لابيضاض الدم من خلال التأثير على خلايا اللوكيميا النقوية الحادة (AML) التي اكتسبت مقاومة لمثبطات كيناز FLT3 بسبب الطفرات الجينية [29].

بالإضافة إلى ذلك، يُعد مركب OBI-3424 من طلائع الأدوية (prodrug) عالية الانتقائية، حيث يتم تحويله بواسطة إنزيم (AKR1C3) إلى عامل ألكلة قوي للحمض النووي. دخل OBI-3424 مرحلة التجارب السريرية لعلاج سرطان الخلايا الكبدية وسرطان البروستات المقاوم، ويُمثل علاجًا جديدًا محتملاً لابيضاض الدم الليمفاوي.

يُعد OBI-3424 مركبًا من مشتقات النيتروفينيل يتضمن مجموعة ثلاثي إيثيلين فوسفوراميد المسؤولة عن ألكلة الحمض النووي (DNA alkylation) [30,31].

يلعب بروتين الصدمة الحرارية 90 (Hsp90) دورًا مهماً في تطور الورم وبقائه. تُثير مثبطات البروتين Hsp90اهتمامًا كبيرًا نظرًا للدور المحوري الذي يلعبه في نضج (maturation) وتمايز العديد من البروتينات المهمة لبقاء الخلية السرطانية ونموها [32].

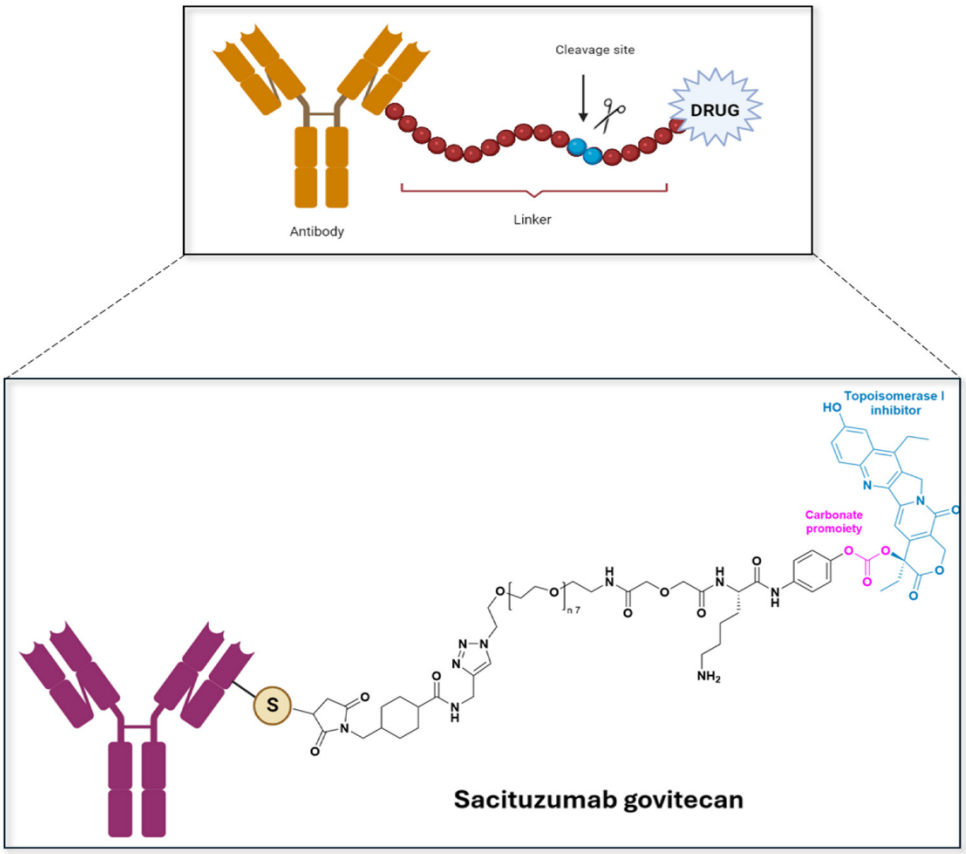
برز نوع آخر من طلائع الأدوية في السنوات الأخيرة هو طليعة الدواء الموجهة بالربيطة. في هذا النوع، يرتبط الجزيء الفعال بالربيطة (ligand) التي تمتلك إلفة عالية للارتباط بمستقبلات يعبَّر عنها في أمراض معينة. على سبيل المثال، مركب RS-0139 هو ناقل دوائي (delivery prodrug) صُمم لعلاج سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (non-small cell lung cancer / NSCLC)، ودخل التجارب السريرية للمرحلة الأولى عام 2021 تحت إشراف شركة RS Research. تمتلك هذه الطليعة ألفة عالية (high affinity) لمستقبلات الإنتجرين – التي يعبر عنها بشدة على الخلايا السرطانية – وهي مقترنة (conjugated) بعامل العلاج الكيميائي دوسيتاكسيل ، وهو عامل مضاد للأورام مشتق من الباكليتاكسيل (Taxol). يمكّن هذا التصميم من تقليل السمية (reduced toxicity) وزيادة النوعية (increased specificity) في العلاج.



الشكل (7): مقارنة بين العلاجات الدوائية التقليدية والعلاجات باستخدام ربائط عالية الألفة.

ضمن فئة طلائع الأدوية الموجهة بالهدف، تُحقق النوعية العالية عادةً من خلال إقتران الأدوية الشائعة بجسم مضاد (antibody)، والذي يعمل كناقل (vector) نحو الهدف (مثل الخلية السرطانية). كانت التحديات الرئيسية لنجاح هذا النظام تتمثل في إيصال الأدوية من المركب المقترن إلى داخل الخلايا السرطانية. لم تكن الجزيئات المقترنة في المراحل الأولى من طلائع الأدوية، حيث لم تكن قادرة على إيصال الدواء الفعّال.

كحل لهذه المشكلة، تم اقتراح نظام يُعرف باسم ADEPT (علاج طليعة الدواء الأنزيمي المرتبط بجسم مضاد) [34,33]. تعتمد هذه الطريقة على ربط إنزيم بجسم مضاد يستهدف مستضدًا مرتبطًا بالورم، مما يسمح للإنزيم بالتجمع داخل الورم. بعد أن يتم إطراح الإنزيم من مجرى الدم، يتم إعطاء طليعة دواء غير سامة. يقوم الإنزيم بعد ذلك بتنشيط (activates) طليعة الدواء داخل موقع الورم (at the tumor site)، محولاً إياها إلى عامل علاجي لقتل الخلايا السرطانية مع تقليل الضرر على الأنسجة السليمة.

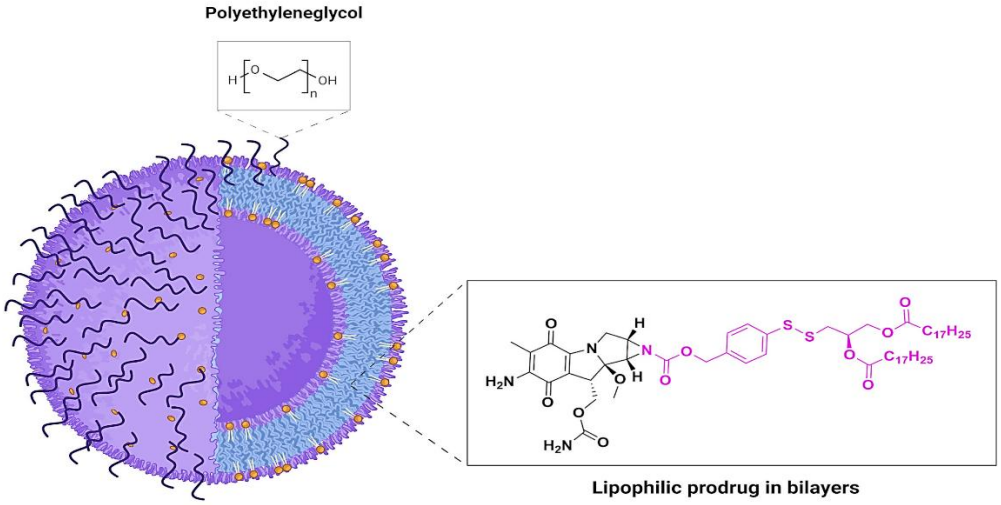


الشكل (8): مخطط اقتران الجسم المضاد بطليعة الدواء.

طوّرَ مؤخرًا مفهوم جديد لطليعة الدواء يُدعى بروميتيل–مايتومايسين (PROMITIL–mitomycin)، وهو طليعة دواء شحمية قائمة على الجسيمات الشحمية تحتوي على عقار مايتومايسين سي (mitomycin C) (الشكل 12). ينتمي هذا المركب – المُستخلَص من بكتيريا ستربتوميسيس سيسبيتوسوس إلى المنتجات الطبيعية الحاوية على الأزيريدين ذات النشاط الكبير المضاد للأورام (anti–tumor) والمضاد للبكتيريا.

آلية عمله تتضمن إحداث روابط متصالبة في الدنا، مما يعطل تخليق البروتينات وتكاثر الخلايا. ومع ذلك، فإن الاستخدام السريري للمايتومايسين ظل محدودًا بسبب ملف سميته (toxicity profile)، وخاصة تسببه في تثبيط نقي العظم وتلف الأنسجة خارج الهدف.

تستخدم الجسيمات الشحمية (liposomes) على نطاق واسع في أنظمة إيصال الأدوية الموجهة. حيث يمكنها تغليف العوامل محبة الماء والمحبة للدهون، مما يعزز استقرار الدواء وتوافره الحيوي وتحريره الموجه. تمت الموافقة على العديد من التركيبات الشحمية لعلاج السرطان، حيث تُحاط الأدوية عادةً ب لب مائي (aqueous core). تتضمن استراتيجية متقدمة في توصيل الجسيمات الشحمية: التعديل الكيميائي للأدوية لتحويلها إلى طلائع أدوية شحمية تندمج في الطبقة الثنائية الشحمية في الخلايا، مما يعزز بشكل أكبر الاستقرار واحتباس الدواء. على سبيل المثال، يُعد دوكسوروبيسين من أنجح الأدوية النانوية (nanomedicines) في علاج الأورام، حيث يُظهر فعالية مُعززة وسمية جهازية مُخفَّضة [35].



الشكل (9): ليبوزوم بروميتيل–ميتوميسين يحتوي على طبقة بولي إيتيلين غلايكول على سطحه وبنية كيميائية لطليعة الدواء ميتوميسين سي

4. طلائع الأدوية المضادة للبكتيريا:

تمثل المضادات الحيوية أدوية مهمة للصحة البشرية، حيث تُعد القدرة على تعطيل دورة حياة العامل الممرض بشكل نوعي عاملاً مهماً في تطوير علاجات آمنة. غيَّر اكتشاف البنسلين عام 1928 منهج التعامل مع العدوى البكتيرية، إذ يمكن لإعطاء هذا الدواء – الذي لا يزال مستخدمًا حتى اليوم – القضاء بشكل فعال على بعض الأمراض المعدية [36].

تمثل المضادات الحيوية مصطلحًا عامًا لمجموعة واسعة من المركبات التي تعمل بآليات عمل مختلفة، وتُصنَّف إلى فئات مثل: الأمينوغليكوزيدات، وبيتا–لاكتامات، والكينولونات، والغليكوببتيدات، والأوكسازوليدينونات، والسلفوناميدات، والتتراسايكلينات، والليبوببتيدات.

مع ذلك، تُعد إنزيمات بيتا–لاكتاماز (β–lactamases) – وهي مجموعة إنزيمات في الخلايا البكتيرية تحلمه رابطة الأميد في حلقة البيتا–لاكتام الموجودة في أدوية مثل البنسلين – آلية المقاومة الأساسية [37]. ومع ذلك، وبسبب أزمة مقاومة المضادات الحيوية، أصبح اكتشاف مركبات جديدة لمقاومة العدوى البكتيرية ضرورة ملحة [38]. تمثل تحديات مثل الحرائك الدوائية للمضادات الحيوية مشكلة كبيرة، نظرًا لأن الفئة الأساسية المتاحة من المضادات الحيوية – البيتا–لاكتامات والكاربابينيمات – حساسة لدرجة الحموضة المعدية. وهذا يستلزم استراتيجيات تعتمد على تعديلات جزيئية أو تعديلات في التكنولوجيا الصيدلانية، مثل إنتاج كبسولات مقاومة للأحماض للحصول على أدوية ذات توافر حيوي فموي [39].

أفاد ريدي وزملاؤه مؤخرًا عن مثبطات بيتا–لاكتاماز جديدة، مثل QPX7831. أظهر QPX7831 توافرًا حيويًّا فمويًّا بنسبة 100% في الرئيسيات غير البشرية وذوبانية في الماء تبلغ 10.6 مغ/مل. تُعد هذه الطليعة الدوائية إسترًا مشتقًا من حمض الآيزوبيوتيريك، وتنتمي إلى نفس فئة مثبطات بيتا–لاكتاماز مثل فابورباكتام. المركب حاليًّا ضمن التجارب السريرية [40].

بالمثل، يُعد SPR994 – وهو طليعة دواء تُعرف باسم تيربيبنيم (Terbipenem) – عبارة عن ملح مُؤستر بمجموعة بيفوكسيل أولية (pivoxil promoiety). طوّرته شركة غلاكسو سميث كلاين (GlaxoSmithKline) للتناول الفموي، وهو حاليًّا في التجارب السريرية للمرحلة الثالثة. تُستخدم هذه الطليعة الدوائية الجديدة لعلاج مضاعفات المسالك البولية المقاومة للكينولونات.

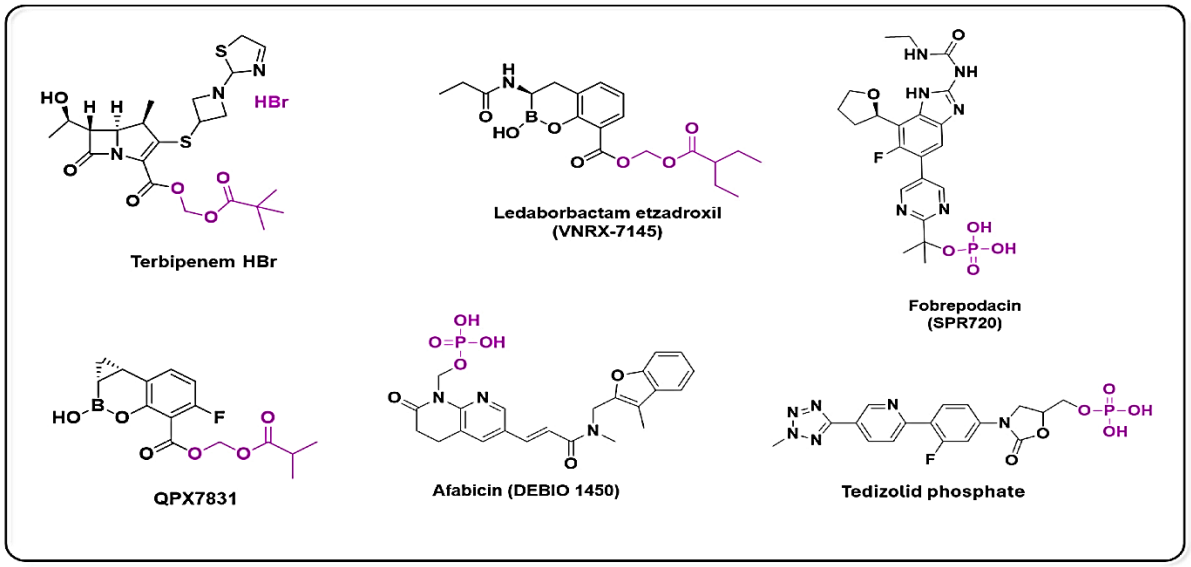
لوحظ شفاء سريري في 93.1% من المرضى المعالجين بطليعة الدواء السابقة [41]. يساعد إضافة مجموعات الإستر (ester groups) في تصميم طلائع الأدوية على تخطي الجوانب غير المرغوب فيها مثل التأين الحمضي (acid ionization) الذي يعيق عبور الأغشية الخلوية، وإدخال مجموعات تعزز الذوبانية. تستقلب الإسترات بسهولة بواسطة إنزيمات الإستراز في البلازما والأمعاء [42]. مجموعة أخرى تتفكك بسهولة بواسطة إنزيمات البلازما هي إسترات الفوسفات، التي يتم استخدامها على نطاق واسع في تطوير طلائع الأدوية، مع وجود أمثلة مهمة وهي فوسبروبوفول (fospropofol)، وفوسفلوكونازول (fosfluconazole). أجرى تالي وزملاؤه دراسة عن مثبط الجيراز البكتيري ((DNA gyrase (GyrB) من فئة البنزيميدازول الأميني الأول من نوعه – SPR720 أو فوبريبوداسين. تُعد هذه الطليعة الدوائية طليعة فوسفاتية صُممت لعلاج المرض الرئوي الفطري والسل الرئوي. قيمت دراسة المرحلة الأولى ست جرعات مختلفة تتراوح من 100 ملغ إلى 2 غ واستمرت التجربة لمدى 14 يومًا. استنتج العلماء أن طليعة الفوسفات الدوائية تحلمهت بالكامل إلى شكلها النشط بواسطة إنزيمات الفوسفاتاز القلوية [43]. طليعة فوسفاتية أخرى، أفابيسين (Afabicin) تخضع حاليًا للاختبار لعلاج عدوى المكورات العنقودية. تتمثل آلية عمل الدواء في تثبيط تخليق الأحماض الدهنية عن طريق تثبيط إنزيم FabI. يقدم DEBIO 1450 آلية عمل فريدة مع طيف مركّز يستهدف المكورات العنقودية، مما يجعله علاجًا استقصائيًا واعدًا للعدوى العنقودية المقاومة [45,44]. أفابيسين حاليًّا في التجارب السريرية للمرحلة الثانية.

أصبح تطوير ليدابورباكتام – وهو مثبط بيتا–لاكتاماز فَعّالٌ ومناسبٌ للتناول الفموي – ممكنًا بفضل تخليق طلائع الأدوية الإسترية. يُعد حماية حمض الكربوكسيل بواسطة مجموعة الإستر الأولية أداة مهمة تُستخدم على نطاق واسع في الكيمياء الدوائية؛ ومثال على ذلك الإنالابريل (Enalapril)، وهو دواء خافض للضغط ومثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ويتكون من الأحماض الأمينية إل–برولين (L–proline) وإل–ألانين (L–alanine). بعد التحويل الإنزيمي (enzymatic conversion)، يطلق إنالابريل شكله النشط الإنالابريلات.

يُمثل ليدابورباكتام طليعة دواء إسترية للبيفوكسيل. قام العلماء بتخليق طلائع أدوية إسترية مختلفة باستخدام مجموعات إسترية ألكيلية متنوعة؛ ومع ذلك، أظهرت طلائع أدوية البيفوكسيل أعلى توافر حيوي فموي. حاليًّا، مركب البيفوكسيل في التجارب السريرية للمرحلة الأولى [46].

من ناحية أخرى، يُعد QPX-7831 طليعة دواء مشتقة من إستر حمض البوتيريك لـ QPX7728. يُعد QPX7728 مثبطًا جديدًا لإنزيمات بيتا-لاكتاماز ذا طيف تثبيطي واسع، يشمل ليس فقط جميع إنزيمات الفئة A والفئة C من البكتيريا المعوية، بل أيضًا إنزيمات الفئة B المعدنية (class B metalloenzymes) مثل وإنزيمات الفئة D. بينما يبلغ التوافر الحيوي الفموي لهذا العامل 50% في الجرذان والكلاب، فإنه لا يتجاوز 20% في القرود. بدلاً من مواجهة الخطر المحتمل لانخفاض أو تباين التوافر الحيوي الفموي لـ QPX7728 في البشر، تم تطوير طليعة دواء تُظهر توافرًا حيويًا فمويًا مرتفعًا ومستمراً.

يُعد تيديزوليد (Tedizolid) المُسوّق باسم سيفيكسترو® (Sivextro®) طليعة دواء فوسفاتية معتمدة من هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) ومُحددة لعلاج العدوى المقاومة. دخل هذا المركب التجارب السريرية للمرحلة الأولى عام 2016 لتقييم سلامته عبر الفم والوريد لدى المرضى من عمر عامين إلى أقل من 12 عاماً. يعمل هذا الجزيء الصغير عن طريق تثبيط تخليق البروتين بواسطة الريبوسومات البكتيرية [47]. يحوي الدواء كل من ليدابورباكتام وQPX7728 وحمض الآيزوبيوتيريك كمجموعات أولية. أظهرت الدراسات قبل السريرية (preclinical studies) لهذه الأحماض العضوية أنها الخيارات الأكثر فعالية وسلامة، مع توافر حيوي يتراوح من جيد إلى ممتاز. يُحسّن استخدام الأحماض الكربوكسيلية قصيرة السلسلة الذوبانية في الماء، ويضمن توافراً حيوياً جيداً، ويسمح بالتفكك السهل للدواء.



الشكل (10): بنية بعض المضادات الحيوية من فئة طلائع الأدوية.

5. طلائع الأدوية المضادة للفيروسات:

منذ اكتشافها عام 1892، ظلت الفيروسات موضوعًا خلافيًا في المجتمع العلمي. لا يزال الجدل حول ما إذا كانت الفيروسات تُصنف ككائنات حية يُقسّم العلماء حتى اليوم. رغم هذا الغموض، شكلت الفيروسات تهديدًا خطيرًا ومستمرًا للصحة العامة، حيث حصدت العدوى الفيروسية ملايين الأرواح [48,49,50]. مثّل اكتشاف فيروس نقص المناعة البشري (HIV) عام 1983 تحديًا علميًا ومجتمعيًا كبيراً.

في عام 1987، أصبح زيدوفودين (AZT) أول دواء تُعتمده هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لعلاج فيروس HIV، مُعلنًا بدء عصر جديد في العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية. كمثبط لإنزيم النسخ العكسي، مهد زيدوفودين الطريق للعلاج بمضادات الفيروسات القهقرية (ART)، وهو نهج فعّال حوّل متلازمة نقص المناعة المكتسب (AIDS) من حالة قاتلة إلى مرض مزمن يمكن السيطرة عليه. اليوم، يتم علاج فيروس HIV بأدوية حديثة مثل تينوفوفير (tenofovir)، ودولوتغرافير (dolutegravir)، وإمتريسيتابين (emtricitabine)، التي توفر فعالية عالية وسلامة وسمّية منخفضة. ومع ذلك، يظل البحث عن عوامل مضادة جديدة للفيروسات القهقرية أمرًا شديد الأهمية.

في عام 2012، قدمت نوفيتسكا-سانس وزملاؤها [51] مركب BMS-663068 المعروف باسم فوستيمسافير وهو طليعة دواء يستهدف بروتين gp120 لفيروس HIV-1، مانعًا ارتباطه بخلايا T (+)CD4. بحلول عام 2018، تقدم فوستيمسافير إلى التجارب السريرية للمرحلة الثالثة لتقييم حرائكه الدوائية وسلامته، وأصبح الآن مُوصى به لعلاج فيروس HIV-1 [52].

بالمثل، دخل مركب MK-8510 – وهو طليعة دواء – التجارب السريرية للمرحلة الأولى عام 2023 في دراسة أجرتها شركة ميرك (Merck). تُقيّم دراسة سريرية للمرحلة الرابعة بقيادة شركة جيدونغ جيا حاليًا استخدام تينوفوفير ألافيناميد لعلاج تليف الكبد (liver fibrosis). يُعد TAF – وهو دواء من نظائر البيورين – مُعتمدًا بالفعل من قِبَل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) كطليعة دواء لتينوفوفير لعلاج فيروس HIV.

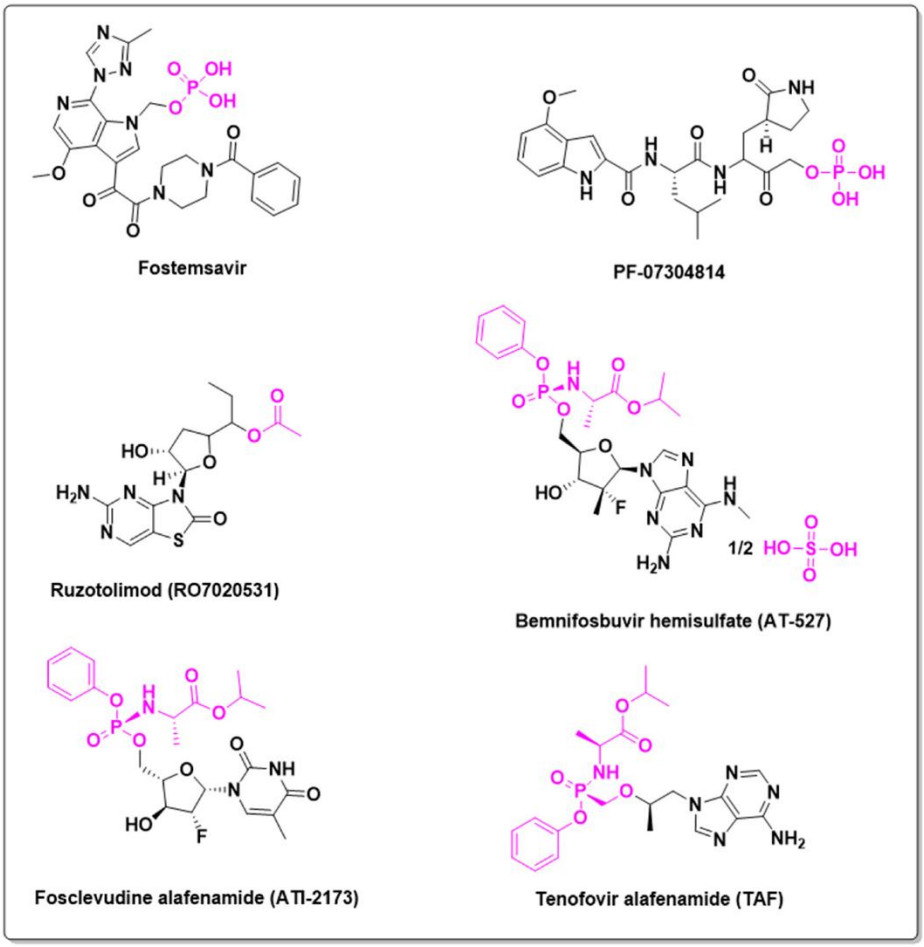
وبشكل مماثل، يُعد بيمنيفوسبوفير عاملًا مضادًا للفيروسات مُباشر المفعول وطليعة دواء نوكليوتيد البيورين يملك توافر حيوي فموي، ويُظهر فعالية محتملة ضد فيروسات الحمض النووي الريبي (RNA) المتنوعة. في شكله النشط، تُثبِّط طليعة الدواء بوليميراز الحمض النووي الريبي الفيروسي مما يؤدي إلى إنهاء نسخ الحمض النووي الريبي الفيروسي، وتثبيط تكاثر الحمض النووي الريبي الفيروسي.

يدخل هذا المركب حاليًا التجارب السريرية للمرحلة الثانية لعلاج عدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي سي (HCV) في دراسة أطلقتها شركة أتيا للأدوية (Atea Pharmaceuticals, Inc.) عام 2020.

يخضع مركب فوسكليفودين ألافيناميد – وهو طليعة دواء للدراسة حاليًا لآثاره على مرضى فيروس التهاب الكبد B (HBV)، حيث بدأت التجارب السريرية للمرحلة الأولى عام 2021 بواسطة شركة أنتيوس ثيرابيوتيكس (Antios Therapeutics, Inc.). تعمل هذه الطليعة الدوائية عن طريق تثبيط تخليق الدنا الفيروسي من. تهدف الدراسة إلى تقييم السلامة، والتحمل، والحرائك الدوائية، والنشاط المضاد للفيروسات لهذه الطليعة الدوائية الفوسفاتية.

أثار فيروس SARS–CoV–2 أزمة صحية عالمية عام 2020 ولا يزال منتشرًا. رغم السيطرة على جائحة كوفيد–19 (COVID–19) عبر التطعيم الجماعي (mass vaccination) – وهو إنجاز رئيسي في تكنولوجيا اللقاحات والبحث السريري – إلا أنه لا يوجد حتى الآن علاج دوائي متسق. يُعد باكسلوفيد® (Paxlovid® / nirmatrelvir) العلاج الوحيد المعتمد حاليًا من قِبَل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) للعدوى الشديدة بفيروس SARS–CoV–2. بالإضافة إلى ذلك، دخل مركب PF–07304814 – وهو طليعة دواء فوسفاتية طوّرته شركة فايزر (Pfizer Inc.) – التجارب السريرية للمرحلة الأولى عام 2021. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم السلامة والتحمل والحرائك الدوائية لجرعات فردية متصاعدة من الطليعة الدوائية لدى المشاركين البالغين الأصحاء [53].

يُظهر مركب روزوتوليمود – وهو مشتق ثيازولوبيريميدينون ذو خصائص ناهضة لمستقبل TLR7– نشاطًا محتملاً ضد كل من عدوى فيروس HBV وفيروس SARS–CoV–2. يُقيَّم حاليًا لدى مرضى العدوى المزمنة بفيروس HBV في دراسة ممولة من شركة هوفمان–لا روش. تشير النتائج الأولية إلى ملف حرائك دوائي مناسب، حيث كانت الجرعات التي لا تقل عن 100 ملغ آمنة وجيدة التحمل. لوحظت تأثيرات حرائك دوائية مستهدفة، حيث وصلت مستويات الاستجابة إلى مرحلة الثبات بين جرعات 140 ملغ و170 ملغ. ومع ذلك، هناك حاجة لمزيد من الدراسات [54].



الشكل (11): البنى الكيميائية لبعض طلائع الأدوية المضادة للفيروسات.

6. طلائع الأدوية الفعالة في الجهاز العصبي المركزي:

يعتبر الجهاز العصبي المركزي (CNS) عضو معقد للغاية وذو بنية فريدة، مما يشكل تحديات كبيرة في تطوير علاجات جديدة. يُنظَّم هذا الجهاز بشكل أساسي بواسطة جزيئات عصبية نشطة صغيرة تُسمى النواقل العصبية، التي تتحكم في جميع العمليات العصبية تقريبًا، بما في ذلك المشاعر والتحكم الحركي والتنظيم الذاتي والتعلم والوظائف الفيزيولوجية المتنوعة. بلغت القيمة السوقية العالمية لعلاجات اضطرابات الجهاز العصبي المركزي حوالي 50 مليار دولار أمريكي في عام 2001، وارتفعت إلى 169 مليار دولار في 2021، ومن المتوقع أن تنمو إلى 210 مليار دولار بحلول عام 2026 [55].

نظرًا لأهميته الكبيرة، يحظى الجهاز العصبي المركزي بحماية طبيعية بواسطة الحاجز الدموي الدماغي (BBB)، حيث يعمل بشكل انتقائي للغاية ومنظَّم بإحكام ويتحكم في انتقال المواد بين مجرى الدم ونُسيج الدماغ ويقيده [56]. وبالتالي، يُشكِّل الحاجز الدموي الدماغي عائقًا كبيرًا في اكتشاف الأدوية وتصميمها للعلاجات المستهدِفة للدماغ. يحدث اختراق الحاجز الدموي الدماغي من خلال آليتين رئيسيتين: النقل السلبي والنقل النشط. النقل السلبي، الذي يُعتبر غالبًا المسار الأكثر أهمية، يتأثر بشكل أساسي بمدى إلفة الدواء للدهون (قابلية الذوبان في الدهون). ومع ذلك، من الثابت الآن أن زيادة الإلفة للدهون غالبًا ما ترتبط بتحديات مثل ضعف الذوبانية، وانخفاض الاستقرار الاستقلابي، وارتفاع خطر الآثار غير المستهدِفة وغير النوعية، والتي قد تؤدي إلى حدوث آثار سُمية غير مرغوبة [57]. بالمقابل، يتم النقل النشط بواسطة مستقبلات الغشاء التي تتعرف على جزيئات محددة مثل الدوبامين والسيروتونين والغلوتامات [58]. تم استغلال هذه الميزة في اكتشاف الأدوية لتطوير أدوية مستهدِفة للجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك العوامل المضادة لمرض باركنسون ومرض ألزهايمر مثل ليفودوبا وكاربيدوبا، التي تتعرف عليها هذه المستقبلات وتنقلها عبر الحاجز الدموي الدماغي. نتيجة لذلك، تظل الأدوية الفعالة في الجهاز العصبي المركزي محط تركيز رئيسي في الصناعة الدوائية. على سبيل المثال، BMS-986465، وهو مثبط لإنزيم التيروزين كيناز 2 (TYK2) (متاح فمويًا)، قادر على اختراق الجهاز العصبي المركزي ويخضع حاليًا للتجارب السريرية في المرحلة الأولى لعلاج الالتهاب العصبي والتصلب المتعدد. هذه الدراسة، التي بدأت في فبراير 2024 تحت إشراف شركة بريستول مايرز سكويب، تشمل المستقلب النشط لـ BMS-986465، وهو مركب تم نزع الميتيل من حلقة التريازول الخاصة به. مثال آخر هو توريلوزول (Troriluzole)، وهو طليعة دواء للريلوزول (Rilutek®)، وهو قيد الدراسة لعلاج مرض ألزهايمر [59]، والورم الأرومي الدبقي [60]، واضطراب الوسواس القهري [61]. تتضمن آليته تثبيط قنوات الصوديوم ذات الجهد الكهربائي، وتقليل الغلوتامات في الفالق المشبكي عن طريق زيادة امتصاصه وتثبيط إطلاقه. التوريلوزول، وهو مشتق ثلاثي فلورو ميتوكسي بنزوتيازول، يحتوي على جزء بولي أميد قابل للانفصال يطيل عمر النصف ويعزز الذوبانية في الماء. السيلوسيبين والسيلوسين مركبان طبيعيان يوجدان بشكل رئيسي في الفطريات. نظرًا لتشابههما البنيوي مع السيروتونين، فإن لهما تأثيرات قوية على الدماغ. السيلوسيبين، وهو مشتق فوسفات طبيعي موجود في فطر Psilocybe cubensis (المعروف باسم الفطر السحري)، يتم استقلابه بسرعة بواسطة فوسفاتازات محددة إلى شكله النشط، السيلوسين.

هذه المركبات ذات تأثير مهلوس، حيث تعمل كناهضات لمستقبلات السيروتونين 5-HT2A. يعود استخدامها إلى حضارة الأزتيك، حيث تم استهلاكها في طقوس مقدسة في المكسيك وغواتيمالا [63]. على الرغم من منعها في العديد من البلدان، فقد أظهرت الدراسات الحديثة الفوائد العلاجية المحتملة لهذه المواد. في عام 2023، أجرت شركة Lobe Sciences Ltd تجربة سريرية من المرحلة الأولى لتقييم التوافر الحيوي والسلامة والتحمل والديناميكا الدوائية لـ 2 ملغ من ملح سيلوسيبين وسيلوسين. هدفت هذه الدراسة "الأولى على البشر" إلى تقييم تأثير المركبات على الحالة الذهنية وخصائصها المضادة للقلق.

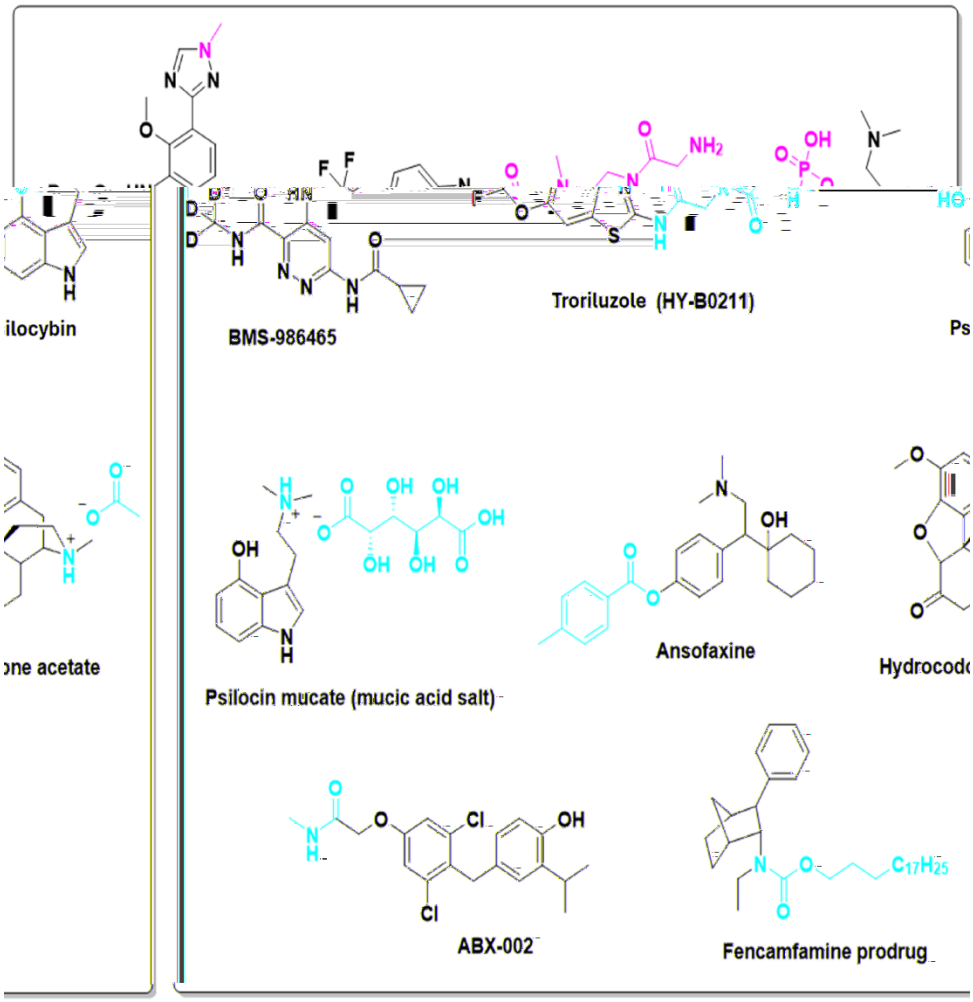
مضادات الاكتئاب هي أدوية تُستخدم لعلاج الاضطرابات الاكتئابية عن طريق تحقيق التوازن بين النواقل العصبية مثل السيروتونين والنورإبينفرين والدوبامين في الدماغ. كان أول مضاد اكتئاب مُعتمد في خمسينيات القرن العشرين هو الإيبرونيازيد (Marsilid®)، وهو مثبط أوكسيداز أحادي الأمين (MAOI). منذ ذلك الحين، تطورت فئات متعددة من مضادات الاكتئاب تشمل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCAs) (مثل أميتريبتيلين)، ومثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية (SSRIs) (مثل فلوكستين، سيرترالين)، ومثبطات استرداد السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs) (مثل فينلافاكسين، دولوكستين). تُعد مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية الأكثر انتشارًا في الوصفات الطبية نظرًا لفعاليتها وآثارها الجانبية الأقل مقارنة بالفئات الأقدم [64]. حديثًا، بدأ علاج دوائي جديد يُعرف باسم LY03005 (أو أنسوفاكسين / Ansofaxine Ruoxinlin®) تجارب سريرية في المرحلة الأولى عام 2014. تقدمت هذه الطليعة الدوائية – وهي إستر للفينلافاكسين – إلى المرحلة الثانية عام 2022 ثم المرحلة الثالثة عام 2023 تحت إشراف شركة لويي فارما. قيمت دراسات أجراها ويفينغ مي وزملاؤه في عامي 2022 و2023 سلامة وفعالية هذه الطليعة الدوائية [66,65]. وفي نوفمبر 2022، حصل تولوديسفينلافاكسين على الموافقة لعلاج الاكتئاب في الصين. في سياق علاج الاضطرابات الاكتئابية، بدأت طليعة دوائية أخرى هي ABX-002 (وهي طليعة دوائية من نوع ميثيل أميد) تجاربها السريرية في المرحلة الأولى عام 2023 وتقدمت إلى المرحلة الثانية عام 2024، تحت إشراف شركة أوتوبان ثيرابيوتيكس. يُعطى ABX-002 فمويًا وهو ناهض انتقائي وفعال لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية بيتا (TRβ) مع تعزيز استهدافه للدماغ. يظهر المركب تفاعلًا مع الأهداف في مناطق الدماغ المرتبطة بالاكتئاب مع تأثيرات محيطية منخفضة مقارنة بهرمون الغدة الدرقية الاصطناعي T3 عند جرعته العلاجية. الهدف من هذا المركب أن يكون علاجًا مساعدًا لاضطراب الاكتئاب الشديد، حيث يحتمل أن يعزز ويزيد تأثيرات مضادات الاكتئاب عبر تعزيز إشارات أحاديات الأمين في الدماغ.

الفينكامفامين (Fencamfamine) هو دواء أميني ظهر لأول مرة عبر شركة ميرك (Merck) في ستينيات القرن العشرين، ويعمل كناهض غير مباشر لمستقبلات الدوبامين D2. يحفز الدواء إفراز الدوبامين بشكل مشابه للأمفيتامينات، لكن بقوة أقل بكثير – تقارب عُشر قوة الديكسامفيتامين [68,67]. يُستخدم هذا الدواء أساسًا لعلاج التعب النهاري وصعوبة التركيز والخمول المصاحب للحالات الاكتئابية، وهو مناسب بشكل خاص للمرضى ذوي الأمراض المزمنة نظرًا لملامح سلامته الجيدة. ومع ذلك، فهو ممنوع لدى المصابين بأمراض قلبية مثل الذبحة الصدرية أو قصور القلب غير المعوض، أو الزرق، أو فرط النشاط، أو فرط الدرقية، أو من يتلقون علاجًا بمثبطات أوكسيداز أحادي الأمين.

المركب PRX-P4-003 هو طليعة دوائية كرباماتية عالية الإلفة للدهون مشتقة من الفينكامفامين، بدأت تجاربه السريرية في المرحلة الأولى عام 2021 لتقييم الديناميكا الدوائية للجرعات الصغيرة جدًا على متطوعين أصحاء. أجرت الدراسة شركة براكسيس بايو ريسيرش باستخدام 40 ميكروغرام من الفينكامفامين و100 ميكروغرام من طليعة دواء الفينكامفامين، كان الهدف المرجو من الدراسة توفير دواء يُتناول مرة يوميًا لعلاج اللامبالاة المصاحبة لمرض الزهايمر. تحديدًا، يهدف التصميم الجزيئي لـ PRX-P4-003 إلى توصيل أيزومر نشط من الفينكامفامين بتوافر حيوي عالي عبر الطريق الفموي، مما يميزه عن المنشطات المعتمدة حاليًا من قِبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA).

الأفيونيات (Opioids) هي فئة من الأدوية تُستخدم أساسًا لتسكين الألم، تعمل بالارتباط بمستقبلات μ الأفيونية في الدماغ والحبل الشوكي لتقليل الإحساس بالألم. تشمل هذه الفئة مركبات طبيعية مثل المورفين – المستخلص من نبات الخشخاش ويُعد أحد أقوى المسكنات المتاحة [69] – والذي استُخدم على نطاق واسع لعلاج الألم الحاد والمزمن، خاصة في حالات السرطان وما بعد الجراحة. الهيدروكودون (Hydrocodone) هو أفيون شبه اصطناعي مستخلص من الكودئين، يُوصف عادة للآلام المتوسطة إلى الشديدة وكمثبط للسعال. رغم فعاليته، يؤدي تناول الهيدروكودون لظهور مشاكل كبيرة نظرًا لإمكانية إدمانه وإساءة استخدامه العالية، مما يساهم بشكل ملحوظ في أزمة المواد الأفيونية. قد يؤدي الاستخدام طويل الأمد إلى تحمل الدواء، والإعتماد الجسدي عليه، واضطراب استخدام الأفيونيات. بالإضافة لذلك، يسبب تناول الجرعة الزائدة خطرًا كبيراً حيث قد تؤدي لتثبيط التنفس، ويُعد الإمساك تأثيرًا جانبيًا شائعًا للاستخدام المزمن للأفيونيات [70].

في عام 2022، بدأت شركة إليسيوم ثيرابيوتيكس (Elysium Therapeutics, Inc.) تجربة سريرية لتقييم السلامة، والتحمل، والديناميكا الدوائية لطلائع دواء الهيدروكودون التي تقلل من خطر تناول الجرعات الزائدة، مقارنةً بدواء الهيدروكودون المستخدم حالياً، بعد جرعات فموية وحيدة تم إعطائها لأشخاص بالغين أصحاء. شملت الدراسة التقييم في ظروف الصيام وعدم الصيام. استخدمت هذه الدراسة ملح الهيدروكودون أسيتات كطليعة دواء قيد الدراسة وكانت النتائج التي الحصول عليها مشجعة حيث انخفض الإدمان على الهيدروكودون وانخفضت آثاره الجانبية بشكل ملحوظ عندما استخدامه كطليعة دواء.

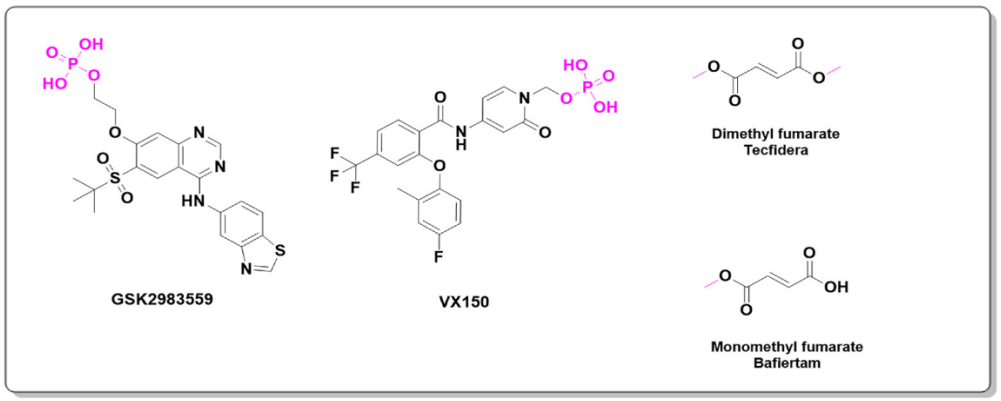


الشكل (12): أمثلة على طلائع الأدوية المستخدمة في علاج أمراض الجهاز العصبي المركزي.

7. طلائع الأدوية المضادة للالتهاب:

تُعد الأدوية المضادة للالتهاب من أكثر الأدوية استخدامًا حول العالم. كانت الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) جزءًا أساسيًا من الطب منذ اليونان القديمة [71]، حيث استُخدمت منقوعات لحاء أشجار الصفصاف (مصدر الساليسين) كمسكنات للألم. بعد أكثر من 5000 عام، في 1897، قام فيليكس هوفمان بتصنيع الأسبرين Aspirin®، وهو مشتق مُستَخلَص من حمض الساليسيليك. آلية عمل الأسبرين وغيره من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تتضمن تثبيط إنزيمي سيكلوأكسجيناز-1 (COX-1) وسيكلوأكسجيناز-2 (COX-2)، وهما إنزيمان رئيسيان في إنتاج البروستاغلاندينات المسؤولة عن الألم والحمى. ومع ذلك، تتميز بعض الحالات المرضية مثل السرطان والتهاب المفاصل الروماتويدي والحساسية بالالتهاب المزمن [72]. في 2020، قيَّمت دراسة سريرية من المرحلة الثانية فعالية وسلامة طليعة دوائية جديدة للتحكم في الألم المرتبط بالتهاب المفاصل العظمي وهي VX150، وهو مشتق بيريدين أميد، وهو مثبط شديد الانتقائية لقناة الصوديوم NaV1.8، يستخدم عبر الفم وقد أظهر نتائج واعدة في تخفيف الألم الحاد [73].

ثنائي ميثيل فيومارات (Tecfidera®) ومشتقه أحادي ميتيل فيومارات (Bafiertam™) هما طليعتان دوائيتان مشتقتان من حمض الفيوماريك [74]. قيَّمت دراسة سريرية من المرحلة الأولى التحمل المعدي المعوي لجرعات مكافئة حيويًا من هذه الطلائع الدوائية، وقارنت سلامتها وتحملها لدى أفراد أصحاء. تُستخدم هذه الأدوية لعلاج التصلب المتعدد (MS)، وتشير الدراسات قبل السريرية إلى أن آلية عملها تشمل الحماية العصبية والتنظيم المناعي، مما قد يساعد في التخفيف من أعراض التصلب المتعدد المستمرة [75].



الشكل (13): الصيغة الكيميائية ل ثنائي ميثيل فيومارات ومشتقه أحادي ميتيل فيومارات.

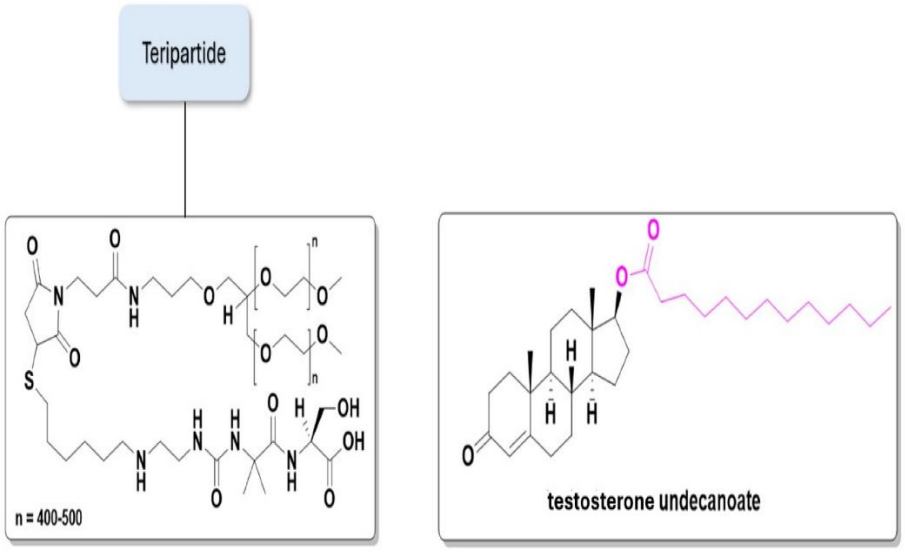
8. طلائع الأدوية الهرمونية:

الهرمونات هي فئة من الجزيئات الحيوية تتميز بتركيب أساسي يُعرف باسم الرباعي الحلقي الستيرويدي (Cyclopentanoperhydrophenanthrene). يُنتج هذا التركيب جزيئات حيوية متنوعة مثل التستوستيرون، والإستروجين، والكورتيزول، ومركبات نباتية مثل الصابونين [76]. نظرًا لتأثيراتها البيولوجية، تم تطوير أدوية وطلائع أدوية إما لتثبيط أو تنشيط مستقبلات الستيروئيدات. ومن الأمثلة البارزة: الستيرويدات الابتنائية الاصطناعية مثل بروبيونات التستوستيرون، وموانع الحمل الأنثوية مثل الإيثينيل إستراديول والليفونورجيستريل، والستيرويدات المضادة للالتهاب (الكورتيكوستيرويدات) مثل الديكساميثازون، والبيتاميثازون، والكورتيزون. يعد الاستخدام السريري للهرمونات ومشابهاتها أساسيًا لعلاج الاضطرابات المختلفة في الغدد الصماء، وعلاج نقص الهرمونات، ودعم الاحتياجات الصحية الإنجابية والاستقلابية. تُوصَف العلاجات الهرمونية مثل التستوستيرون والإستراديول بشكل شائع لحالات مثل قصور الغدد التناسلية (Hypogonadism)، وانقطاع الطمث (Menopause). يمكن تعزيز فعالية هذه العلاجات والتزام المرضى بها بشكل كبير باستخدام صيغ طلائع الأدوية.

تتمثل إحدى استراتيجيات طلائع الأدوية الفعالة في استخدام إسترات الأحماض الكربوكسيلية طويلة السلسلة، مثل: إنانثات التستوستيرون، وبروبيونات التستوستيرون، وآيزوكابروات التستوستيرون، وديكانوات التستوستيرون، وفاليرات الإستراديول، وسيبيونات الإستراديول. تسمح هذه الأشكال الإسترية من الهرمونات بالإطلاق الممتد والمنضبط، وعادةً ما تُعطى كـ حقن مُخزِّنة (Depot injections). عند الحقن، تطلق هذه المركبات الهرمون النشط ببطء مع مرور الوقت حيث يتم فصل مجموعة الإستر تدريجيًا في الجسم. تقلل هذه الطريقة الحاجة إلى الجرعات المتكررة، وتوفر تأثيرًا علاجيًا أكثر استقرارًا، وتعزز التزام المرضى. يمتد استخدام استراتيجية الحقن المخزنة باستخدام إسترات الأحماض الدهنية إلى ما هو أبعد من العلاج الهرموني، حيث تُطبَّق على فئات دوائية أخرى تستفيد من أجل تحقيق التحرر المنضبط. فعلى سبيل المثال، تستخدم مضادات الذهان مثل بالميتات الهالوبيريدول، والعوامل المضادة للالتهاب مثل بالميتات الديكساميتازون، والمضادات الحيوية مثل بالميتات الكلورامفينيكول، استراتيجيات مماثلة لطلائع الأدوية الإسترية. تعزز هذه الصيغ التوافر الحيوي، وتُطيل مدة التأثير، وتقلل تكرار الجرعات، مما يجعلها أدوات قيّمة في مجالات علاجية متعددة.

في عام 2019، أجرت شركة TesoRx Pharma دراسة سريرية في المرحلة الأولى/الثانية لتقييم الحرائك الدوائية لـ أونديكانوات التستوستيرون (Testosterone undecanoate) لدى ذكور مصابين بقصور الغدد التناسلية. تتضمن هذه الحالة إنتاجًا غير كافٍ للتستوستيرون، الضروري لنمو الذكور وتطورهم أثناء البلوغ، وقد يؤثر أيضًا على إنتاج الحيوانات المنوية. يُعد أونديكانوات التستوستيرون طليعة دواء تحتوي على سلسلة طويلة من حمض دهني (حمض الأونديسيليك)، صُممت للإطلاق الممتد.

بالمثل، في عام 2024، دخل بالوبيغ تيريباراتايد (Palopegteriparatide)، وهو طليعة دواء لهرمون الغدة الجار درقية (PTH 1–34)، في تجربة سريرية في المرحلة الثالثة متعددة المراكز لبحث سلامته وتحمله وفعاليته لدى البالغين المصابين بـ قصور الغدد جارات الدرقية، وهو اضطراب صماوي. يُعد تيريباراتايد (Teriparatide)، وهو نظير لهرمون جارات الغدة الدرقية البشري المؤشب، أساس هذا الدواء. يرتبط بالوبيغ تيريباراتايد ببولي إيتيلين غليكول ميثوكسي عبر رابطة قابلة للانفصال. أظهرت نتائج دراسة TransCon أن نسبة أعلى بكثير من المرضى حققت مستويات كالسيوم مصلية طبيعية مقارنةً مع الدواء الوهمي باستخدام TransCon PTH وتم الاستغناء عن العلاج التقليدي. وفي دراسة PaTH Forward، حافظ العلاج طويل الأمد بـ TransCon PTH على استجابة دائمة، حيث تخلى 93% من المرضى عن فيتامين D النشط وكانت مستويات الكالسيوم ضمن النطاق الطبيعي [78،77].



الشكل (14): البنى الكيميائية لطليعتي الدواء TransCon PTH وأونديكانوات التستوستيرون.

9. طلائع الأدوية في علاج مرض الخلايا المنجلية (Sickle Cell Disease):

مرض الخلايا المنجلية (SCD) هو اضطراب دموي وراثي يتميز بوجود هيموغلوبين غير طبيعي، وهو بروتين حيوي لنقل الأكسجين. يتسبب هذا الشذوذ في أن تصبح خلايا الدم الحمراء قاسية وتتخذ شكل هلالي أو منجلي، مما يؤدي إلى مضاعفات عديدة تشمل آلامًا شديدة، وفقر دم (أنيميا)، وتلفًا في الأعضاء، وزيادة القابلية للإصابة بالعدوى البكتيرية [79]. يؤثر مرض الخلايا المنجلية بشكل أساسي على الأفراد من أصول أفريقية، ومتوسطية، وشرق أوسطية، وهندية بسبب الاستعداد الوراثي. في الولايات المتحدة، هناك حوالي 100,000 شخص مصاب، معظمهم من أصل أفريقي [80].

يركز العلاج الحالي على تقليل الأعراض والوقاية من المضاعفات من خلال تسكين الآلام، ونقل الدم، والمضادات الحيوية. أثبت دواء هيدروكسي يوريا (Hydroxyurea)، الذي يعزز إنتاج الهيموغلوبين الجنيني (Fetal Hemoglobin – HbF)، فعاليته في تقليل الأعراض [81]. في الحالات الشديدة، تكون عمليات زرع نخاع العظم أو الخلايا الجذعية، وكذلك العلاج الجيني علاجات محتملة. من بين استراتيجيات اكتشاف أدوية جديدة لـ SCD، يعد تعزيز إنتاج الهيموغلوبين الجنيني (HbF) نهجًا مُثبتًا [82].

في عام 1978، وُجد أن بوتيرات الصوديوم (Sodium Butyrate) يزيد مستويات أستلة الهستونات (Histone Acetylation)، مما يؤدي إلى ارتفاع إنتاج الهيموغلوبين الجنيني. ومع ذلك، تطلبت حرائكه الدوائية غير المنتظمة تسريبًا مستمرًا بجرعات عالية (2000 ملغ/كغ/يوم)، مما أثار مخاوف بشأن تطبيقه السريري [83]. كما تمت دراسة أحماض دهنية قصيرة السلسلة أخرى، ومن بينها أظهر ثنائي ميثيل بيوتيرات تأثيرات واعدة في المختبر وفي الجسم الحي. كشفت التجارب السريرية عن زيادة طفيفة في HbF (0.2 غرام/ديسيلتر) ، لكن المركب أظهر حرائك دوائية غير منتظمة [84].

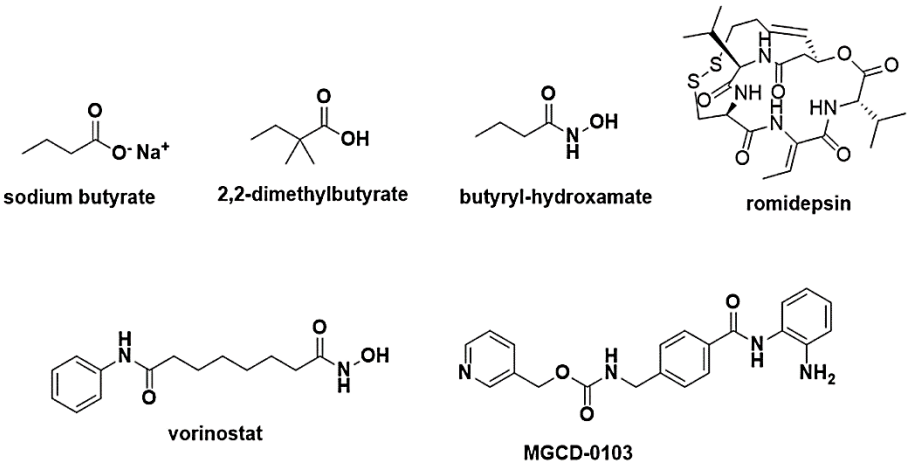
آلية عمل البوتيرات تتضمن تثبيطًا ضعيفًا لأنزيم نازع أستلة الهستونات (HDAC)، مما يؤثر على نسخ جين الغلوبين γ، والذي يحفز إنتاج الهيموغلوبين الجنيني. ومع ذلك، تخضع البوتيرات لاستقلاب من الطور الثاني (Phase II Metabolism) بسبب مجموعة الكربوكسيل، مما يؤدي إلى طرح الدواء بشكل سريع وتقليل فعاليته العلاجية. كما يعيق تأين مجموعة الكربوكسيل امتصاص الدواء، مما يحد من إمكاناته العلاجية.

إحدى الاستراتيجيات الشائعة للتغلب على ذلك تتضمن حجب المجموعات القابلة للتأين من خلال تصميم طلائع الأدوية. تم تصنيع مشتقات الهيدروكسامات (Hydroxamate Derivatives) لتحسين الحرائك الدوائية والحركية الدوائية الديناميكية. قام بوتيريل هيدروكسامات بتثبيط HDAC وزاد التعبير عن جين الغلوبين γ بما يصل إلى 5.5 أضعاف في المختبر. كما زادت جرعة مقدارها 500 ملغ/كغ/يوم مستويات HbF [85].

من المثير للاهتمام أن فورينوستات (Vorinostat)وهو مثبط لـ HDAC حصل على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 2006 لعلاج لِمْفُومَةُ الخَلاَيا التَّائِيَّةِ الجِلْدِيَّة لكنه قد حفز أيضًا التعبير عن جين الغلوبين γ. قام فورينوستات بتثبيط HDAC، وزاد التعبير عن الغلوبين γ بمقدار 2.5 ضعف في المختبر. أبلغت التجارب السريرية أن إعطاء جرعات 100–400 ملغ/يوم قد زادت من HbF بنسب تتراوح بين 4.6% إلى 20.5% [86].

طليعة دواء أخرى، روميديبسين (Romidepsin)، هي ببتيد حلقي تثبط HDAC بشكل غير انتقائي. يتم تفعيلها حيوياً داخل الجسم، محررة مجموعة تيول (Thiol) التي تثبط HDAC. زاد الروميديبسين من التعبير عن الغلوبين γ بمقدار 7.81 ضعف، وعزز مستويات أرومة الكرية الحمراء الجنينية (F–erythroblast) [87].

من بين مثبطات HDAC الانتقائية الواعدة مركب MGCD–0103، وهو مثبط لـ HDAC–1/–2، يحفز التعبير عن جين الغلوبين γ، مما يسلط الضوء على تثبيط HDAC الانتقائي كاستراتيجية قابلة للتطبيق لتطوير أدوية لمرض الخلايا المنجلية. أظهرت الدراسات قبل السريرية لـ ACY–957، وهو مثبط انتقائي آخر لـ HDAC، تأثيرات واعدة [88]. تلعب إنزيمات مثل HDAC، وميثيل ترانسفيراز الحمض النووي (DNA Methyltransferase – DNMT1) أدوارًا مهمة في التعبير عن جين الغلوبين γ. تحفز مثبطات DNMT مثل 5–أزاسيتيدين (Azacytidine–5) وديسيتابين (Decitabine) إنتاج HbF ولكنها تسبب آثارًا جانبية شديدة، بما في ذلك تثبيط نخاع العظم، مما يحد من استخدامها [89]. حسن استخدام طلائع الأدوية، مثل مركب S110، الثبات والفعالية. زاد S110 من إنتاج HbF بنسبة تصل إلى 60%، متفوقًا على ديسيتابين في الدراسات قبل السريرية [90].



الشكل (15): طلائع الأدوية التي يتم تطويرها لعلاج ال SCD

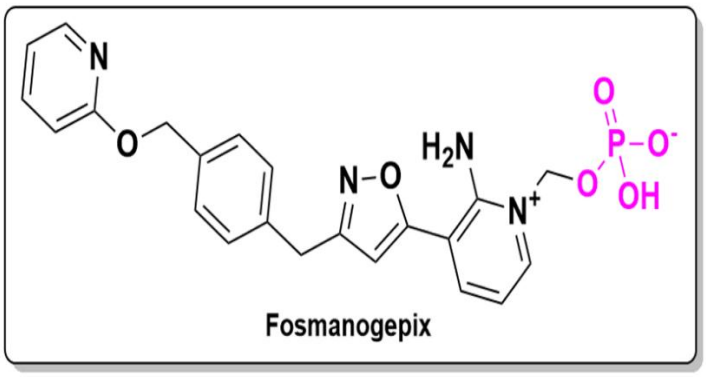
10. طلائع الأدوية المضادة للفطريات:

الفطريات كائنات حية يمكن أن تكون غير ضارة أو قد تكون ممرضة للإنسان. توجد على شكل عفن (Molds)، أو خمائر (Yeasts)، أو مزيج من الشكلين. تُصنف العدوى الفطرية إما على أنها أولية أو انتهازية ويمكن أن تكون موضعية أو جهازية. تؤثر العدوى الموضعية عادةً على مناطق مثل الجلد أو الفم أو المهبل، ويمكن أن تحدث لدى الأفراد الأصحاء وذوي المناعة الضعيفة. في المقابل، لا تؤثر العدوى الجهازية على الجلد فحسب بل تنتشر أيضًا إلى الأعضاء الداخلية وتظهر بشكل أساسي في المرضى ذوي المناعة الضعيفة. تعالج الأدوية المضادة للفطريات (Antimycotics) هذه العدوى عن طريق استهداف تراكيب فطرية فريدة تختلف عن تلك الموجودة في البشر أو البكتيريا. تتميز هذه الأدوية بتنوعها الهيكلي، وتشمل مجموعات فرعية مثل الأليل أمينات، والآزولات، والفلورو بيريميدينات [91].

فوسمانوجيبيكس (Fosmanogepix) هو طليعة دواء مضادة للفطريات مشتق من مانوجيبيكس (Manogepix) يملك فعالية واسعة الطيف ضد الخمائر مثل المُبْيَضَّة والمُتَكَيْسَة، وكذلك العفن، بما في ذلك الرشاشية المقاومة للآزول. يستهدف طليعة الدواء السابق الإنزيم Gwt1 مما يضعف سلامة الجدار الخلوي الفطري. نظرًا لفعاليتها ضد السلالات المقاومة للأدوية، فقد أظهرت نشاطًا ضد المُبْيَضَّة، والسيدوسبوريوم، وكذلك ضد الرشاشية الدخناء في حالات العدوى الرئوية.

يتميز فوسمانوجيبيكس بحرائك دوائية جيدة، مع توافر حيوي فموي (Oral Bioavailability) يزيد عن 90٪ وتوزيع جيد في الأنسجة، مما يجعله علاجًا واعدًا للعدوى الفطرية الغازية. على عكس العديد من مضادات الفطريات، لديه حد أدنى من التفاعلات الدوائية، مما يقدم خيارًا جديدًا لمكافحة الفطريات المقاومة [92].

تمت مقارنة المادة الفعالة لهذه الطليعة الدوائية، مانوجيبيكس، بأربعة أدوية مضادة للفطريات أخرى — كاسبوفنجين، فلوكونازول، بوساكونازول، وفوريكونازول — في دراسة مقارنة في المختبر على 90 عينة سريرية من المُبْيَضَّة. أظهر مانوجيبيكس نشاطًا وفعالية فائقة مقارنة بجميع الأدوية الأخرى [93]. يحتوي فوسمانوجيبيكس على مجموعة فوسفات إضافية على ذرة النيتروجين في الحلقة غير المتجانسة مقارنة بمكونه النشط، مانوجيبيكس. مثل الأدوية المضادة للبكتيريا، تتطلب مضادات الفطريات علاجات مبتكرة حيث توجد زيادة مثيرة للقلق في المقاومة للعلاجات المتاحة حاليًا.



الشكل (16): التركيب الكيميائي للفوسمانوجيبيكس.

11. طلائع الأدوية في علاج ارتفاع ضغط الدم:

يُعد ارتفاع ضغط الدم أحد أبرز عوامل الخطر المؤدية إلى أمراض القلب والأوعية الدموية، وهو يمثل عبئًا صحيًا واقتصاديًا عالميًا كبيرًا. وفقًا لمنظمة الصحة العالمية (WHO)، يصيب ارتفاع ضغط الدم حوالي 1.28 مليار شخص في جميع أنحاء العالم، فيما يظل قرابة 46% من الحالات غير مُشخَّصة [94]. وإذا تُرك دون علاج، يمكن أن يؤدي ارتفاع ضغط الدم إلى مضاعفات خطيرة تشمل أمراض القلب والأوعية الدموية والسكتة الدماغية والفشل الكلوي. يعاني العديد من المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم من وجود عوامل خطر متعددة لأمراض القلب والأوعية الدموية، يصاحبها غالبًا تلف عضوي أو مرض قلبي وعائي أو كلوي مُستقِر.

تشمل الفئات الرئيسية للأدوية الخافضة للضغط: حاصرات بيتا، وحاصرات قنوات الكالسيوم (CCBs)، ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE inhibitors)، ومدرات البول، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs). ظلت هذه الفئات حجر الزاوية في علاج ارتفاع ضغط الدم لفترة طويلة. ولتحسين التوافر الحيوي وإطالة مدة عمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، طُوِّرت عدة طلائع أدوية من نوع الإستر (ester prodrugs) مثل راميبريلات (ramiprilat) وكوينابريلات (quinalaprilat) وإيميدابريلات (imidaprilat)، والتي تقدم توافرًا حيويًا فمويًا أعلى من أشكالها الفعالة [95].

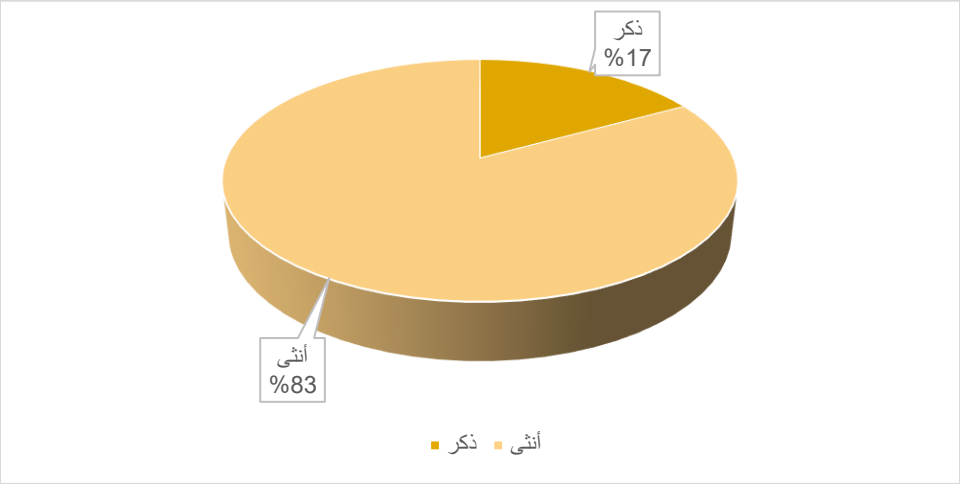
شهدت السنوات الأخيرة تقدمًا في تطوير أدوية القلب والأوعية الدموية أدى إلى ظهور أهداف علاجية جديدة لارتفاع ضغط الدم والحالات المرتبطة به. على سبيل المثال، برز دواء KAR5585 (روداتريستات إيثيل / rodatristat ethyl) كأول مثبط فموي واعد من فئته لإنزيم التربتوفان هيدروكسيليز 1 (TPH1). وهو قيد الدراسة حاليًا لعلاج ارتفاع ضغط الدم الرئوي (PAH)، وهي حالة تساهم فيها المستويات المرتفعة من السيروتونين في إعادة تشكيل الأوعية الدموية وزيادة الإصابة الرئوية [96]. في تجربة سريرية من المرحلة الأولى، تم تقييم حركية دواء KAR5585 من خلال جرعات متصاعدة مفردة ومتعددة لدى أفراد أصحاء. يهدف KAR5585، من خلال استهدافه تصنيع السيروتونين، إلى خفض مستويات السيروتونين في الأنسجة المحيطية، مما قد يخفف من أعراض ارتفاع ضغط الدم الرئوي (PAH).

من الناحية البنيوية، يحتوي KAR5585 على مجموعة إسترية تعزز نفاذيته للخلايا عن طريق منع نزع البروتون، مما يسهل اختراق غشاء الخلية. بمجرد دخوله الخلية، تخضع مجموعة الإستر للتحلل المائي، فتُطلِق الشكل الفعال للدواء. بالإضافة إلى ذلك، يتضمن KAR5585 مجموعة دي ازا سبيرو ديكان، والتي وجد أنها تملك فعالية في تثبيط إنزيم إيبوكسيد هيدرولاز، وهو نهج جديد لعلاج ارتفاع ضغط الدم [97].

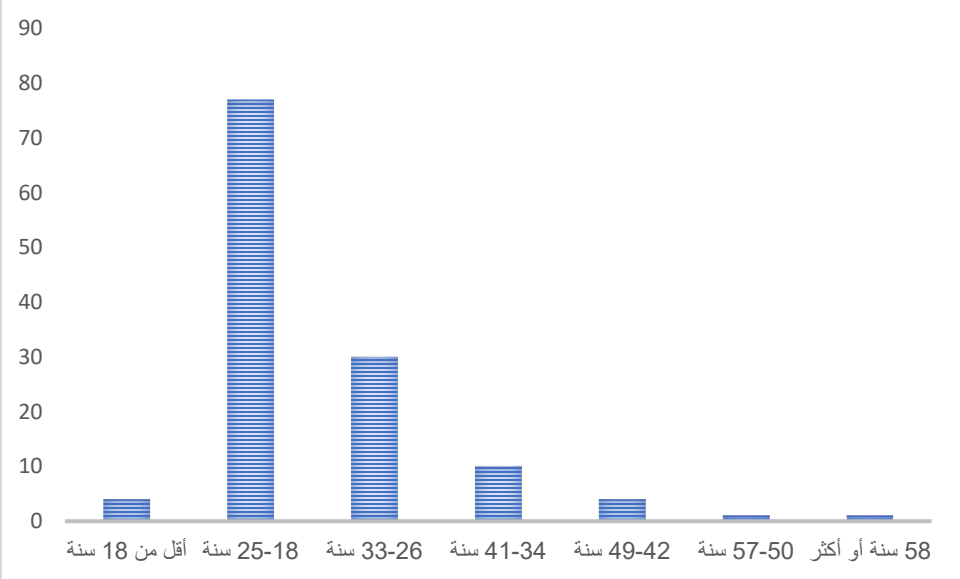
الاستبيان:

تم إنشاء هذا الاستبيان من أجل معرفة مدى انتشار مجموعة من الأمراض وهل العلاجات الحالية لهذه الأمراض فعالة ولا تسبب آثار جانبية خطيرة، وهل هناك حاجة لابتكار طرق جديدة في العلاج مثل الطرق القائمة على طلائع الأدوية. بلغ عدد المشاركين بالاستبيان 162 شخصاً وكانت النتائج كالتالي:

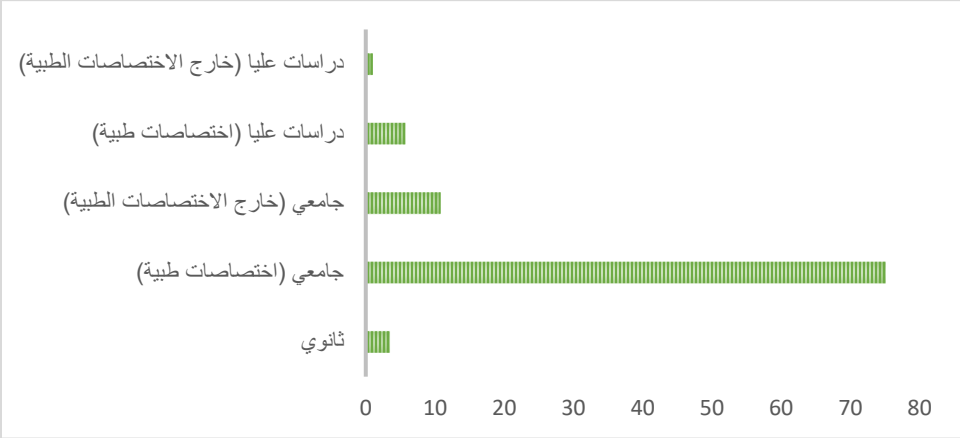
1. تقسيم عينة الاستبيان حسب الجنس:



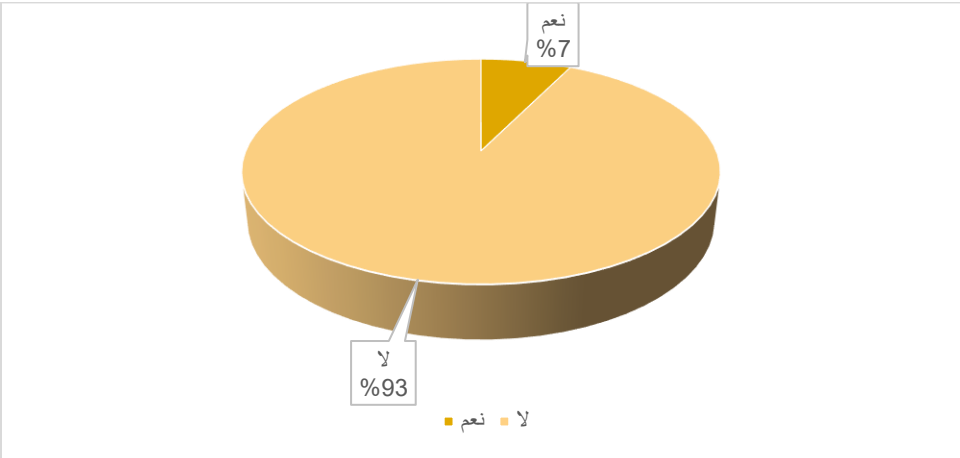
2. تقسيم عينة الاستبيان حسب العمر:



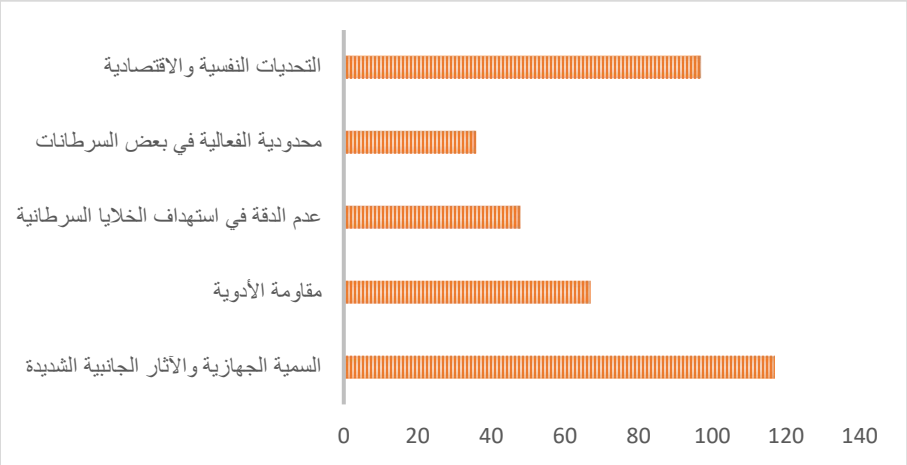
3. تقسيم عينة الاستبيان حسب الدرجة التعليمية:



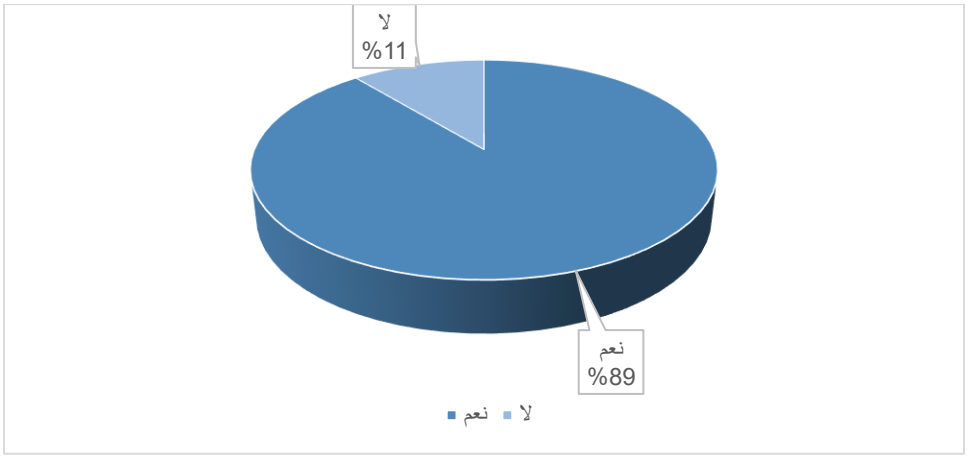
4. هل أحد الأشخاص المحيطين بك مصاب بمرض السرطان؟



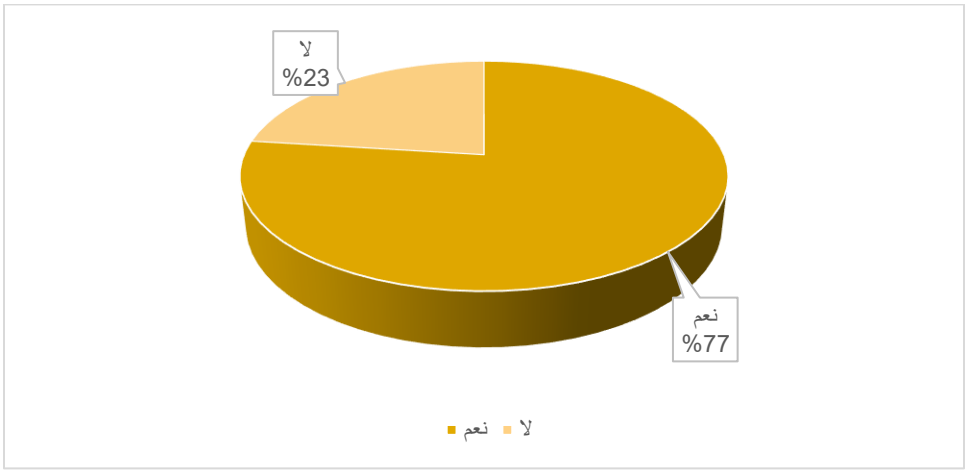
5. برأيك ما هي مشاكل العلاجات التقليدية للسرطان (مثل العلاج الإشعاعي، العلاج الكيميائي..)؟



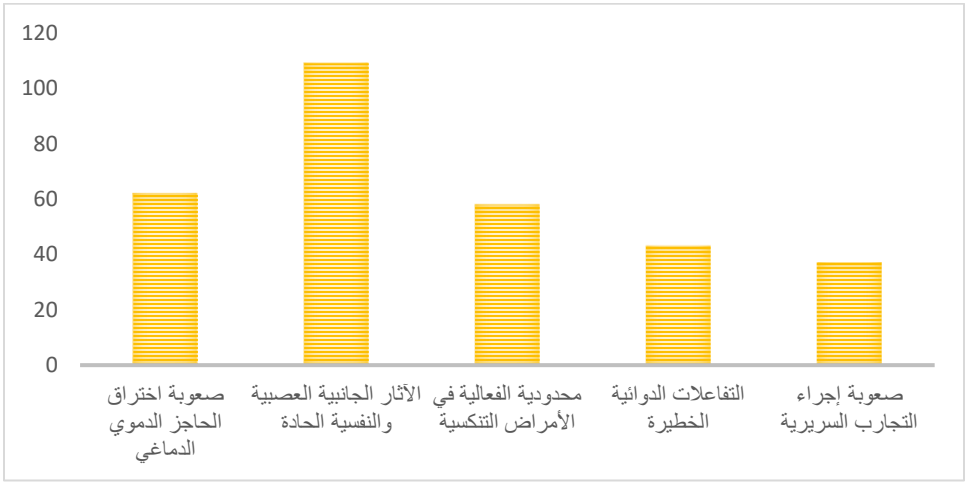
6. هل سمعت من قبل عن مقاومة الصادات الحيوية؟



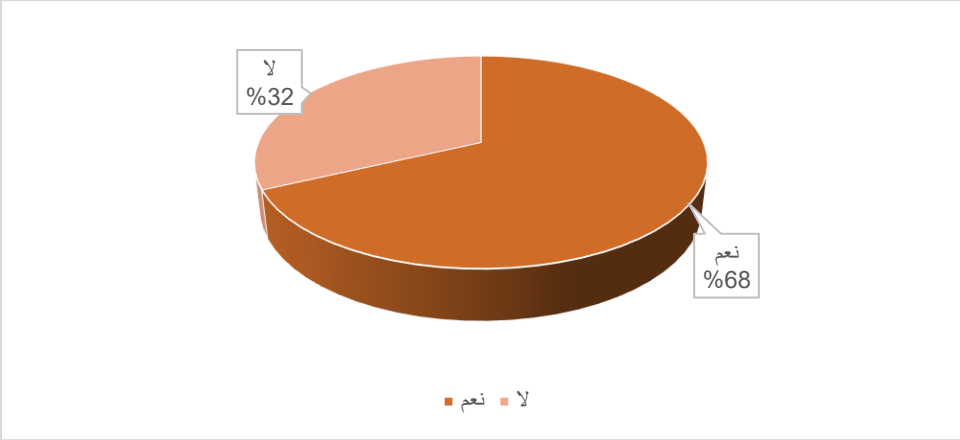
7. هل تعتقد أنه هناك حاجة لتطوير طرق جديدة من أجل زيادة فعالية الصادات الحيوية؟



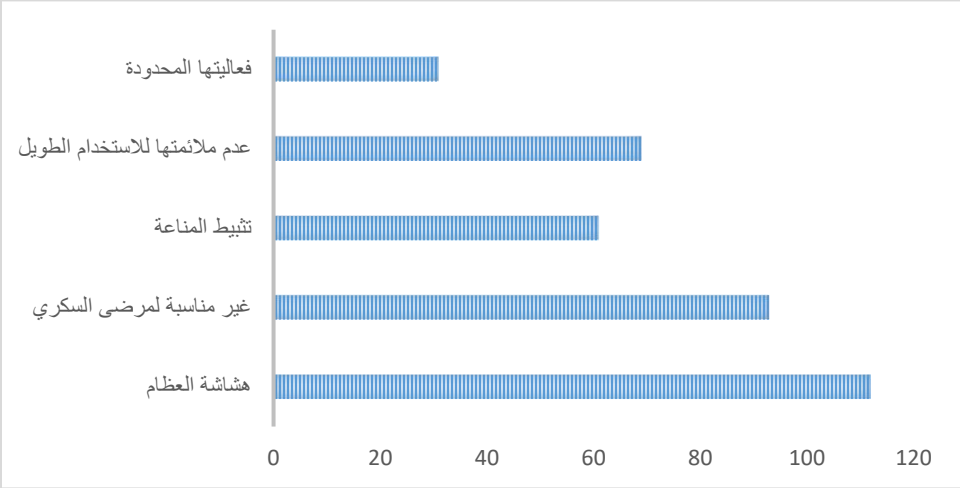
8. برأيك ما هي أبرز مشاكل الأدوية العصبية (مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان...)؟



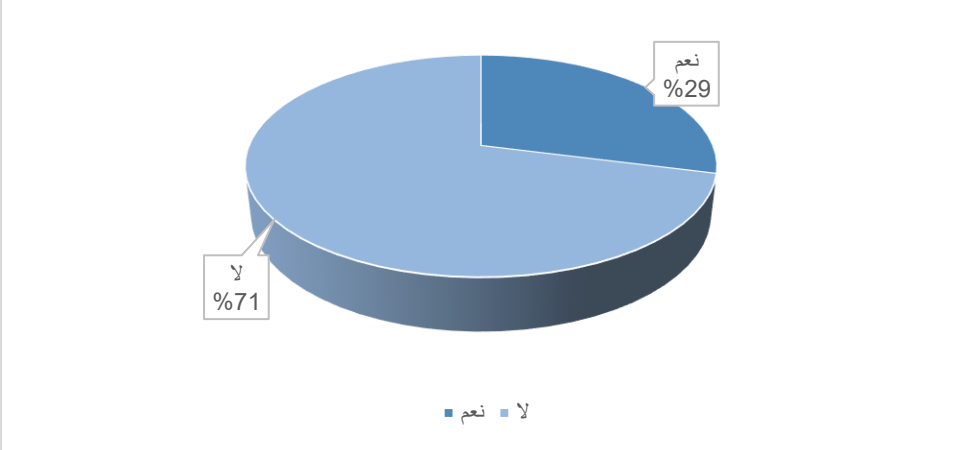
9. برأيك هل هناك حاجة لتطوير أدوية جديدة مضادة للالتهاب لتقليل الآثار الجانبية الناجمة عنها؟



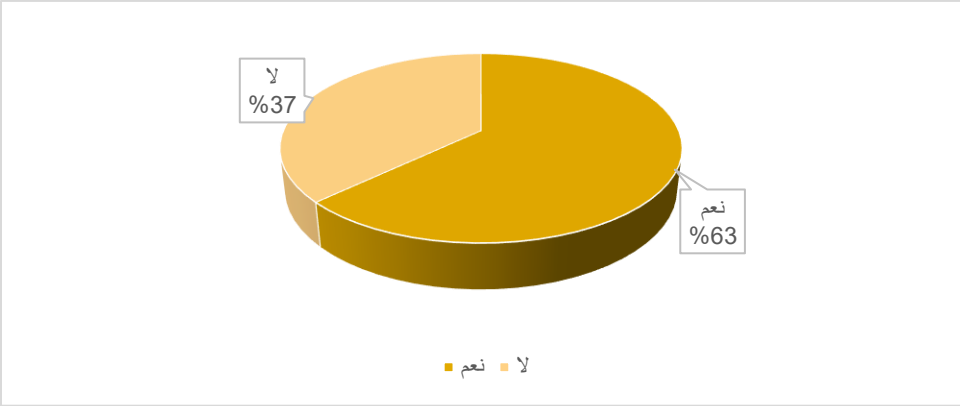
10. برأيك ما هي أبرز الآثار الجانبية الناجمة عن الأدوية المضادة للالتهاب (الكورتيكوستيروئيدات)؟



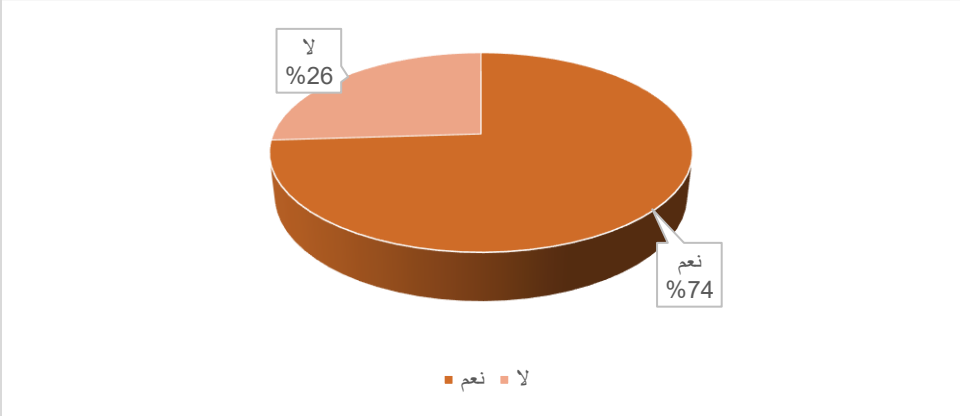
11. هل أحد الأشخاص المحيطين بك يعاني من ارتفاع ضغط الدم؟



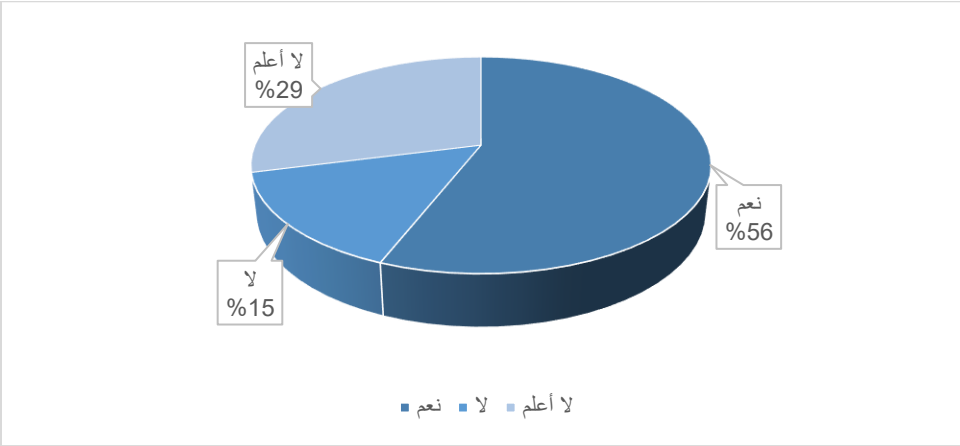
12. برأيك هل هناك حاجة لتطوير أدوية جديدة بناءً على أهداف علاجية جديدة لتقليل الآثار الجانبية الناجمة عن أدوية ارتفاع ضغط الدم؟



13. هل لديك معلومات حول طلائع الأدوية؟



14. إذا كان جواب السؤال السابق نعم، هل تعتقد أنها توفر أداة لتطوير علاجات جديدة مستهدفة وتقليل الآثار الجانبية للأدوية الحالية؟



الحالات السريرية:

الحالة السريرية الأولى:

معلومات المريض:

- العمر: 68 سنة
- الجنس: ذكر
- التشخيص الأساسي: رجفان أذيني غير صمامي (مؤكد بتخطيط القلب الكهربائي)
- الأعراض: خفقان متقطع، إرهاق عند بذل مجهود.
- الوزن: 75 كغ، الطول: 170 سم(BMI = 26) .

الأمراض المصاحبة:

- ارتفاع ضغط الدم (معالج بـ لوزارتان 50 ملغ/يوم).
- داء السكري النوع الثاني (معالج بـ ميتفورمين 1000 ملغ/يوم).
- وظائف الكلى: طبيعية
- لا يوجد: فشل كبدي، نزيف نشط، سكتة دماغية سابقة، أو جراحة حديثة.

اختيار دابيغاتران بدلًا من الوارفارين:

- فعالية مساوية أو أفضل في منع السكتة.
- تقليل خطر النزف داخل الجمجمة.
- عدم الحاجة لمراقبة INR دورية.
- تفاعلات دوائية أقل.

الجرعة والمتابعة:

- ❖ الجرعة الموصوفة: دابيغاتران 150 ملغ مرتين يومياً.
- ❖ تناوُل الجرعة بانتظام كل 12 ساعة مع الطعام.
- ❖ عدم التوقف المفاجئ دون استشارة الطبيب.
- ❖ الإبلاغ فوراً عن أي علامات نزيف (بوال أسود، قيء دموي، كدمات غير مبررة).
- ❖ زيارة بعد 4 أسابيع لتقييم التحمل والالتزام.

الاستجابة للعلاج (بعد 3 أشهر):

عدم حدوث نوبات رجفان أذيني مترافقة مع أعراض.

لا أحداث تخثرية (سكتة، احتشاء).

شكوى من عسر هضم خفيف لذلك تمت إضافة مثبط مضخة بروتون (أوميبرازول 20 ملغ/يوم).

لا نزيف ملحوظ.

الحالة السريرية الثانية:

معلومات المريضة:

العمر: 42 سنة

الجنس: أنثى

المهنة: مُعلمة في مدرسة ابتدائية (مُعرّضة لعدوى الجهاز التنفسي).

التشخيص: إنفلونزا A (مؤكدة بمسحة أنفية سريعة).

الأعواض الرئيسية:

- ارتفاع حرارة الجسم (39.2°م) ظهرت فجأةً.
- سعال جاف.
- آلام عضلية شديدة (خاصة في الظهر والساقين).
- صداع وإرهاق..
- الأدوية الحالية: باراسيتامول.

المعايير التشخيصية واختيار العلاج:

- بدء مفاجئ لأعراض تنفسية (سعال، التهاب حلق) + أعراض جهازية (حمى، آلام عضلية).
- اختبار الإنفلونزا :إيجابي للنوعA .
- تم اختيار دواءOseltamivir بسبب آثاره الجانبية الأقل مقارنة بالعلاجات الأخرى وفعاليته ضد الإنفلونزا A وB بينما معظم الأدوية الأخرى فعالة ضد الإنفلونزا A.

الخطة العلاجية

- الدواءOseltamivir 75 mg :
- الجرعة: كبسولة مرتين يوميًا (الصباح والمساء) لمدة 5 أيام.
- الباراسيتامول 1 غرام كل 8 ساعات عند الحاجة (الحمى/الألم)
- الراحة في المنزل وزيادة السوائل.
- عزل ذاتي لمدة 5 أيام (لمنع انتقال العدوى).
- بعد مرور 5 أيام (اكمال الجرعة) اختفاء معظم الأعراض التي تعاني منها المريضة وتحسنت حالتها.

REFERENCES

1. Baró, E.L.; Catti, F.; Estarellas, C.; Ghashghaei, O.; Lavilla, R. Drugs from Drugs: New Chemical Insights into a Mature Concept. *Drug Discov. Today* 2024, *29*, 104212. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
2. Jornada, D.H.; dos Santos Fernandes, G.F.; Chiba, D.E.; de Melo, T.R.F.; dos Santos, J.L.; Chung, M.C. The Prodrug Approach: A Successful Tool for Improving Drug Solubility. *Molecules* 2015, *21*, 42. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Fernandes, L.D.R.; Lopes, J.R.; Bonjorno, A.F.; Prates, J.L.B.; Scarim, C.B.; Dos Santos, J.L. The Application of Prodrugs as a Tool to Enhance the Properties of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *Viruses* 2023, *15*, 2234. [Google Scholar] [CrossRef]
4. Ghosh, A.K.; Brindisi, M. Organic Carbamates in Drug Design and Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2015, *58*, 2895–2940. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. Husain, A.; Monga, J.; Narwal, S.; Singh, G.; Rashid, M.; Afzal, O.; Alatawi, A.; Almadani, N.M. Prodrug Rewards in Medicinal Chemistry: An Advance and Challenges Approach for Drug Designing. *Chem. Biodivers.* 2023, *20*, e202301169. [Google Scholar] [CrossRef]
6. He, Z.; Yang, W.; Yang, F.; Zhang, J.; Ma, L. Innovative Medicinal Chemistry Strategies for Enhancing Drug Solubility. *Eur. J. Med. Chem.* 2024, *279*, 116842. [Google Scholar] [CrossRef]
7. Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D.; Järvinen, T.; Savolainen, J. Prodrugs: Design and Clinical Applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, *7*, 255–270. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Cheng, A.V.; Wuest, W.M. Signed, Sealed, Delivered: Conjugate and Prodrug Strategies as Targeted Delivery Vectors for Antibiotics. *ACS Infect. Dis.* 2019, *5*, 816–828. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
9. Dean, T.T.; Jelú-Reyes, J.; Allen, A.C.; Moore, T.W. Peptide–Drug Conjugates: An Emerging Direction for the Next Generation of Peptide Therapeutics. *J. Med. Chem.* 2024, *67*, 1641–1661. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Deng, S.; Wen, X.; Wang, J. Recent Advances in the Linkers of Drug Conjugates. *Curr. Med. Chem.* 2024, *31*. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Hobson, A.D. The Medicinal Chemistry Evolution of Antibody–Drug Conjugates. *RSC Med. Chem.* 2024, *15*, 809–831. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Klein, C.; Brinkmann, U.; Reichert, J.M.; Kontermann, R.E. The Present and Future of Bispecific Antibodies for Cancer Therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2024, *23*, 301–319. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Millar, S.A.; Stone, N.L.; Yates, A.S.; O'Sullivan, S.E. A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans. *Front. Pharmacol.* 2018, *9*, 1365. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Millar, S.A.; Maguire, R.F.; Yates, A.S.; O'Sullivan, S.E. Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals* 2020, *13*, 219. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Singh Cham, P.; Kotwal, P.; Sharma, K.; Dhiman, S.; Singh, L.; Pratap Singh, V.; Kumar, A.; Nandi, U.; Pal Singh, P. Cannabidiol-Based Prodrugs: Synthesis and Bioevaluation. *ACS Med. Chem. Lett.* 2024, *15*, 221–229. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Banerjee, A.; Hayward, J.J.; Trant, J.F. "Breaking Bud": The Effect of Direct Chemical Modifications of Phytocannabinoids on Their Bioavailability, Physiological Effects, and Therapeutic Potential. *Org. Biomol. Chem.* 2023, *21*, 3715–3732. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Cao, T.; Zhang, W.; Wang, Q.; Wang, C.; Ma, W.; Zhang, C.; Ge, M.; Tian, M.; Yu, J.; Jiao, A.; et al. Cancer SLC6A6-Mediated Taurine Uptake Transactivates Immune

Checkpoint Genes and Induces Exhaustion in CD8+ T Cells. *Cell* 2024, *187*, 2288–2304.e27. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Causes and Prevalence of Visual Impairment Among Adults in the UnitedStates. *Arch. Ophthalmol.* 2004, *122*, 477. [CrossRef]
19. Pieken, W.A.; Olsen, D.B.; Benseler, F.; Aurup, H.; Eckstein, F. Kinetic Characterization of Ribonuclease-Resistant 2′-Modified Hammerhead Ribozymes. *Science* 1991, *253*, 314–317. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
20. Drolet, D.W.; Green, L.S.; Gold, L.; Janjic, N. Fit for the Eye: Aptamers in Ocular Disorders. *Nucleic Acid Ther.* 2016, *26*, 127–146. [Google Scholar] [CrossRef]
21. Gragoudas, E.S.; Adamis, A.P.; Cunningham, E.T.; Feinsod, M.; Guyer, D.R. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* 2004, *351*, 2805–2816. [Google Scholar] [CrossRef]
22. Swanton, C.; Bernard, E.; Abbosh, C.; André, F.; Auwerx, J.; Balmain, A.; Bar-Sagi, D.; Bernards, R.; Bullman, S.; DeGregori, J.; et al. Embracing Cancer Complexity: Hallmarks of Systemic Disease. *Cell* 2024, *187*, 1589–1616. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Takahashi, M.; Wakabayashi, K. Gene Mutations and Altered Gene Expression in Azoxymethane-Induced Colon Carcinogenesis in Rodents. *Cancer Sci.* 2004, *95*, 475–480. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Armaghany, T.; Wilson, J.D.; Chu, Q.; Mills, G. Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Gastrointest. Cancer Res.* 2012, *5*, 19–27. [Google Scholar] [PubMed]
25. Cree, I.A.; Charlton, P. Molecular Chess? Hallmarks of Anti-Cancer Drug Resistance. *BMC Cancer* 2017, *17*, 10. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
26. Cooper, G.M. The Development and Causes of Cancer. In *The Cell: A Molecular Approach*, 2nd ed.; Sinauer Associates: Sunderland, MA, USA, 2000. [Google Scholar]
27. Alves Junior, A.J.T.; Romero Machuca, M.E.; Ribeiro, R.G.; Garisto, A.M.; de Oliveira, L.H.; Banci, S.O. Malignant Small Bowel Tumor—Case Series and Literature Review. *Colorec Cancer* 2018, *4*. [Google Scholar] [CrossRef]
28. Lesniewska-Kowiel, M.A.; Muszalska, I. Strategies in the Designing of Prodrugs, Taking into Account the Antiviral and Anticancer Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, *129*, 53–71. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
29. Beeharry, N.; Landrette, S.; Gayle, S.; Hernandez, M.; Grotzke, J.E.; Young, P.R.; Beckett, P.; Zhang, X.; Carter, B.Z.; Andreeff, M.; et al. LAM-003, a New Drug for Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant FLT3-ITD-Positive AML. *Blood Adv.* 2019, *3*, 3661–3673. [Google Scholar] [CrossRef]
30. Evans, K.; Duan, J.; Pritchard, T.; Jones, C.D.; McDermott, L.; Gu, Z.; Toscan, C.E.; El-Zein, N.; Mayoh, C.; Erickson, S.W.; et al. OBI-3424, a Novel AKR1C3-Activated Prodrug, Exhibits Potent Efficacy against Preclinical Models of T-ALL. *Clin. Cancer Res.* 2019, *25*, 4493–4503. [Google Scholar] [CrossRef]
31. Torabifard, H.; Fattahi, A. Mechanisms and Kinetics of Thiotepa and Tepa Hydrolysis: DFT Study. *J. Mol. Model.* 2012, *18*, 3563–3576. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
32. Birbo, B.; Madu, E.E.; Madu, C.O.; Jain, A.; Lu, Y. Role of HSP90 in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, *22*, 10317. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
33. Bagshawe, K.D. ADEPT and Related Concepts. *Cell Biophys.* 1994, *24–25*, 83–91. [Google Scholar] [CrossRef]
34. Sharma, S.K.; Bagshawe, K.D. Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy (ADEPT): Trials and Tribulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017, *118*, 2–7. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
35. Gabizon, A.; Shmeeda, H.; Tahover, E.; Kornev, G.; Patil, Y.; Amitay, Y.; Ohana, P.; Sapir, E.; Zalipsky, S. Development of Promitil®, a Lipidic Prodrug of Mitomycin c in PEGylated Liposomes: From Bench to Bedside. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020, *154–155*, 13–26. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

36. Hutchings, M.I.; Truman, A.W.; Wilkinson, B. Antibiotics: Past, Present and Future. *Curr. Opin. Microbiol.* 2019, *51*, 72–80. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Tooke, C.L.; Hinchliffe, P.; Bragginton, E.C.; Colenso, C.K.; Hirvonen, V.H.A.; Takebayashi, Y.; Spencer, J. β-Lactamases and β-Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J. Mol. Biol.* 2019, *431*, 3472–3500. [Google Scholar] [CrossRef]
38. Lewis, K. The Science of Antibiotic Discovery. *Cell* 2020, *181*, 29–45. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
39. Erah, P.O.; Goddard, A.F.; Barrett, D.A.; Shaw, P.N.; Spiller, R.C. The Stability of Amoxycillin, Clarithromycin and Metronidazole in Gastric Juice: Relevance to the Treatment of Helicobacter Pylori Infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997, *39*, 5–12. [Google Scholar] [CrossRef]
40. Reddy, K.R.; Parkinson, J.; Sabet, M.; Tarazi, Z.; Boyer, S.H.; Lomovskaya, O.; Griffith, D.C.; Hecker, S.J.; Dudley, M.N. Selection of QPX7831, an Orally Bioavailable Prodrug of Boronic Acid β-Lactamase Inhibitor QPX7728. *J. Med. Chem.* 2021, *64*, 17523–17529. [Google Scholar] [CrossRef]
41. Eckburg, P.B.; Jain, A.; Walpole, S.; Moore, G.; Utley, L.; Manyak, E.; Dane, A.; Melnick, D. Safety, Pharmacokinetics, and Food Effect of Tebipenem Pivoxil Hydrobromide after Single and Multiple Ascending Oral Doses in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019, *63*, e00618-19. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
42. Lavis, L.D. Ester Bonds in Prodrugs. *ACS Chem. Biol.* 2008, *3*, 203–206. [Google Scholar] [CrossRef]
43. Cotroneo, N.; Stokes, S.S.; Pucci, M.J.; Rubio, A.; Hamed, K.A.; Critchley, I.A. Efficacy of SPR720 in Murine Models of Non-Tuberculous Mycobacterial Pulmonary Infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2024, *79*, 875–882. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
44. Flamm, R.K.; Rhomberg, P.R.; Kaplan, N.; Jones, R.N.; Farrell, D.J. Activity of Debio1452, a FabI Inhibitor with Potent Activity against Staphylococcus Aureus and Coagulase-Negative Staphylococcus Spp., Including Multidrug-Resistant Strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015, *59*, 2583–2587. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
45. Hafkin, B.; Berg, J.K.; Kaplan, N.; Métral, V.N.; Ménétrey, A.; Alcorn, H.; Wittke, F. Single-Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a FabI Inhibitor, the Prodrug Debio 1450 and Its Active Moiety Debio 1452, Administered Intravenously in Healthy Subjects. *Open Forum Infect. Dis.* 2015, *2*, 797. [Google Scholar] [CrossRef]
46. Trout, R.E.; Zulli, A.; Mesaros, E.; Jackson, R.W.; Boyd, S.; Liu, B.; Hamrick, J.; Daigle, D.; Chatwin, C.L.; John, K.; et al. Discovery of VNRX-7145 (VNRX-5236 Etzadroxil): An Orally Bioavailable β-Lactamase Inhibitor for Enterobacterales Expressing Ambler Class A, C, and D Enzymes. *J. Med. Chem.* 2021, *64*, 10155–10166. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
47. Iqbal, K.; Milioudi, A.; Wicha, S.G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tedizolid. *Clin. Pharmacokinet.* 2022, *61*, 489–503. [Google Scholar] [CrossRef]
48. Kilmarx, P.H. Global Epidemiology of HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS* 2009, *4*, 240–246. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
49. Greene, W.C. A History of AIDS: Looking Back to See Ahead. *Eur. J. Immunol.* 2007, *37*, S94–S102. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
50. Agarwal-Jans, S. Timeline: HIV. *Cell* 2020, *183*, 550. [Google Scholar] [CrossRef]
51. Nowicka-Sans, B.; Gong, Y.-F.; McAuliffe, B.; Dicker, I.; Ho, H.-T.; Zhou, N.; Eggers, B.; Lin, P.-F.; Ray, N.; Wind-Rotolo, M.; et al. In Vitro Antiviral Characteristics of HIV-1 Attachment Inhibitor BMS-626529, the Active Component of the Prodrug BMS-663068. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012, *56*, 3498–3507. [Google Scholar] [CrossRef]

52. Zhou, N.; Nowicka-Sans, B.; McAuliffe, B.; Ray, N.; Eggers, B.; Fang, H.; Fan, L.; Healy, M.; Langley, D.R.; Hwang, C.; et al. Genotypic Correlates of Susceptibility to HIV-1 Attachment Inhibitor BMS-626529, the Active Agent of the Prodrug BMS-663068. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, *69*, 573–581. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
53. Hoffman, R.L.; Kania, R.S.; Brothers, M.A.; Davies, J.F.; Ferre, R.A.; Gajiwala, K.S.; He, M.; Hogan, R.J.; Kozminski, K.; Li, L.Y.; et al. Discovery of Ketone-Based Covalent Inhibitors of Coronavirus 3CL Proteases for the Potential Therapeutic Treatment of COVID-19. *J. Med. Chem.* 2020, *63*, 12725–12747. [Google Scholar] [CrossRef]
54. Yuen, M.-F.; Balabanska, R.; Cottreel, E.; Chen, E.; Duan, D.; Jiang, Q.; Patil, A.; Triyatni, M.; Upmanyu, R.; Zhu, Y.; et al. TLR7 Agonist RO7020531 versus Placebo in Healthy Volunteers and Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Randomised, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial. *Lancet Infect. Dis.* 2023, *23*, 496–507. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
55. Central Nervous System Drugs Global Market Report 2022. Available online: https://finance.yahoo.com/news/central-nervous-system-drugs-global-075400795.html (accessed on 26 September 2024).
56. Ruiz-López, E.; Schuhmacher, A.J. Transportation of Single-Domain Antibodies through the Blood–Brain Barrier. Biomolecules 2021, 11, 1131. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
57. Rankovic, Z. CNS Drug Design: Balancing Physicochemical Properties for Optimal Brain Exposure. J. Med. Chem. 2015, 58, 2584–2608. [Google Scholar] [CrossRef]
58. Abbott, N.J.; Patabendige, A.A.K.; Dolman, D.E.M.; Yusof, S.R.; Begley, D.J. Structure and Function of the Blood-Brain Barrier. Neurobiol. Dis. 2010, 37, 13–25. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
59. Okamoto, M.; Gray, J.D.; Larson, C.S.; Kazim, S.F.; Soya, H.; McEwen, B.S.; Pereira, A.C. Riluzole Reduces Amyloid Beta Pathology, Improves Memory, and Restores Gene Expression Changes in a Transgenic Mouse Model of Early-Onset Alzheimer's Disease. Transl. Psychiatry 2018, 8, 153. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
60. Silk, A.W.; Saraiya, B.; Groisberg, R.; Chan, N.; Spencer, K.; Girda, E.; Shih, W.; Palmeri, M.; Saunders, T.; Berman, R.M.; et al. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Troriluzole (BHV-4157), an Oral Glutamatergic Signaling Modulator, in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors. Eur. J. Med. Res. 2022, 27, 107. [Google Scholar] [CrossRef]
61. Grassi, G.; Cecchelli, C.; Vignozzi, L.; Pacini, S. Investigational and Experimental Drugs to Treat Obsessive-Compulsive Disorder. J. Exp. Pharmacol. 2020, 12, 695–706. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
62. Nichols, D.E. Psilocybin: From Ancient Magic to Modern Medicine. J. Antibiot. 2020, 73, 679–686. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
63. Sharp, T.; Collins, H. Mechanisms of SSRI Therapy and Discontinuation. Emerg. Neurobiol. Antidepress. Treat. 2024, 66, 21–47. [Google Scholar] [CrossRef]
64. Mi, W.; Yang, F.; Li, H.; Xu, X.; Li, L.; Tan, Q.; Wang, G.; Zhang, K.; Tian, F.; Luo, J.; et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Ansofaxine (LY03005) Extended-Release Tablet for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding, Phase 2 Clinical Trial. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2021, 25, 252–260. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
65. Mi, W.; Di, X.; Wang, Y.; Li, H.; Xu, X.; Li, L.; Wang, H.; Wang, G.; Zhang, K.; Tian, F.; et al. A phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to verify the efficacy and safety of ansofaxine (LY03005) for major depressive disorder. Transl. Psychiatry 2023, 13, 163. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
66. DeLucia, R.; Planeta, C.S. Fencamfamine. Gen. Pharmacol. Vasc. Syst. 1990, 21, 161–163. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

67. Gorenstein, C.; DeLucia, R.; Gentil, V. Psychostimulant Effects of Fencamfamine in Healthy Volunteers. Braz. J. Med. Biol. Res. 1988, 21, 475–477. [Google Scholar]
68. Leon Duque, M.A.; Vallavoju, N.; Woo, C.M. Chemical Tools for the Opioids. Mol. Cell. Neurosci. 2023, 125, 103845. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
69. Baldo, B.A.; Rose, M.A. Mechanisms of Opioid-Induced Respiratory Depression. Arch. Toxicol. 2022, 96, 2247–2260. [Google Scholar] [CrossRef]
70. Montinari, M.R.; Minelli, S.; De Caterina, R. The First 3500 years of Aspirin History from Its Roots—A Concise Summary. Vasc. Pharmacol. 2019, 113, 1–8. [Google Scholar] [CrossRef]
71. Vane, J.R.; Botting, R.M. Anti-Inflammatory Drugs and Their Mechanism of Action. Inflamm. Res. 1998, 47 (Suppl. S2), S78–S87. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
72. Wang, Y.; Hu, S.; Chen, Y.; Chen, M.; Zhang, D.; Liu, W.; Chen, C.; Gan, Y.; Luo, M.; Ke, B. Discovery of a Novel Series of Pyridone Amides as NaV1.8 Inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2024, 101, 129655. [Google Scholar] [CrossRef]
73. Kornberg, M.D.; Bhargava, P.; Kim, P.M.; Putluri, V.; Snowman, A.M.; Putluri, N.; Calabresi, P.A.; Snyder, S.H. Dimethyl Fumarate Targets GAPDH and Aerobic Glycolysis to Modulate Immunity. Science 2018, 360, 449–453. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
74. Okuda, D.T.; Kantarci, O.; Lebrun-Frénay, C.; Sormani, M.P.; Azevedo, C.J.; Bovis, F.; Hua, L.H.; Amezcua, L.; Mowry, E.M.; Hotermans, C.; et al. Dimethyl Fumarate Delays Multiple Sclerosis in Radiologically Isolated Syndrome. Ann. Neurol. 2023, 93, 604–614. [Google Scholar] [CrossRef]
75. Güçlü-Ustündağ, O.; Mazza, G. Saponins: Properties, Applications and Processing. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2007, 47, 231–258. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
76. Khan, A.A.; Rejnmark, L.; Rubin, M.; Schwarz, P.; Vokes, T.; Clarke, B.; Ahmed, I.; Hofbauer, L.; Marcocci, C.; Pagotto, U.; et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022, 107, e372–e385. [Google Scholar] [CrossRef]
77. Holten-Andersen, L.; Pihl, S.; Rasmussen, C.E.; Zettler, J.; Maitro, G.; Baron, J.; Heinig, S.; Hoffmann, E.; Wegge, T.; Krusch, M.; et al. Design and Preclinical Development of TransCon PTH, an Investigational Sustained-Release PTH Replacement Therapy for Hypoparathyroidism. J. Bone Miner. Res. 2019, 34, 2075–2086. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
78. Pavan, A.R.; Dos Santos, J.L. Advances in Sickle Cell Disease Treatments. Curr. Med. Chem. 2021, 28, 2008–2032. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
79. Kato, G.J.; Piel, F.B.; Reid, C.D.; Gaston, M.H.; Ohene-Frempong, K.; Krishnamurti, L.; Smith, W.R.; Panepinto, J.A.; Weatherall, D.J.; Costa, F.F.; et al. Sickle Cell Disease. Nat. Rev. Dis. Primers 2018, 4, 18010. [Google Scholar] [CrossRef]
80. Riley, C.; Kraft, W.K.; Miller, R. Hydroxyurea in the Sickle Cell Disease Modern Era. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2024, 17, 777–791. [Google Scholar] [CrossRef]
81. Pavan, A.R.; Lopes, J.R.; Dos Santos, J.L. The State of the Art of Fetal Hemoglobin-Inducing Agents. Expert Opin. Drug Discov. 2022, 17, 1279–1293. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
82. Perrine, S.P.; Ginder, G.D.; Faller, D.V.; Dover, G.H.; Ikuta, T.; Witkowska, H.E.; Cai, S.P.; Vichinsky, E.P.; Olivieri, N.F. A Short-Term Trial of Butyrate to Stimulate Fetal-Globin-Gene Expression in the Beta-Globin Disorders. N. Engl. J. Med. 1993, 328, 81–86. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
83. Kutlar, A.; Reid, M.E.; Inati, A.; Taher, A.T.; Abboud, M.R.; El-Beshlawy, A.; Buchanan, G.R.; Smith, H.; Ataga, K.I.; Perrine, S.P.; et al. A Dose-Escalation Phase IIa Study of 2,2-Dimethylbutyrate (HQK-1001), an Oral Fetal Globin Inducer, in Sickle Cell Disease. Am. J. Hematol. 2013, 88, E255–E260. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

84. Skarpidi, E.; Cao, H.; Heltweg, B.; White, B.F.; Marhenke, R.L.; Jung, M.; Stamatoyannopoulos, G. Hydroxamide Derivatives of Short-Chain Fatty Acids Are Potent Inducers of Human Fetal Globin Gene Expression. Exp. Hematol. 2003, 31, 197–203. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
85. Okam, M.M.; Esrick, E.B.; Mandell, E.; Campigotto, F.; Neuberg, D.S.; Ebert, B.L. Phase 1/2 Trial of Vorinostat in Patients with Sickle Cell Disease Who Have Not Benefitted from Hydroxyurea. Blood 2015, 125, 3668–3669. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
86. Cao, H.; Stamatoyannopoulos, G. Histone Deacetylase Inhibitor FK228 Is a Potent Inducer of Human Fetal Hemoglobin. Am. J. Hematol. 2006, 81, 981–983. [Google Scholar] [CrossRef]
87. Bradner, J.E.; Mak, R.; Tanguturi, S.K.; Mazitschek, R.; Haggarty, S.J.; Ross, K.; Chang, C.Y.; Bosco, J.; West, N.; Morse, E.; et al. Chemical Genetic Strategy Identifies Histone Deacetylase 1 (HDAC1) and HDAC2 as Therapeutic Targets in Sickle Cell Disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107, 12617–12622. [Google Scholar] [CrossRef]
88. Molokie, R.; Lavelle, D.; Gowhari, M.; Pacini, M.; Krauz, L.; Hassan, J.; Ibanez, V.; Ruiz, M.A.; Ng, K.P.; Woost, P.; et al. Oral Tetrahydrouridine and Decitabine for Non-Cytotoxic Epigenetic Gene Regulation in Sickle Cell Disease: A Randomized Phase 1 Study. PLoS Med. 2017, 14, e1002382. [Google Scholar] [CrossRef]
89. Lavelle, D.; Saunthararajah, Y.; Vaitkus, K.; Singh, M.; Banzon, V.; Phiasivongsva, P.; Redkar, S.; Kanekal, S.; Bearss, D.; Shi, C.; et al. S110, a Novel Decitabine Dinucleotide, Increases Fetal Hemoglobin Levels in Baboons (P. Anubis). J. Transl. Med. 2010, 8, 92. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Terra, L.; Abreu, P.A.; Teixeira, V.L.; PaixÃ£o, I.C.P.; Pereira, R.; Leal, B.; LourenÃ§o, A.L.; Rampelotto, P.H.; Castro, H.C. Mycoses and Antifungals: Reviewing the Basis of a Current Problem That Still Is a Biotechnological Target for Marine Products. Front. Mar. Sci. 2014, 1, 12. [Google Scholar] [CrossRef]
91. Shaw, K.J.; Ibrahim, A.S. Fosmanogepix: A Review of the First-in-Class Broad Spectrum Agent for the Treatment of Invasive Fungal Infections. J. Fungi 2020, 6, 239. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
92. Badali, H.; Patterson, H.P.; Sanders, C.J.; Mermella, B.; Gibas, C.F.C.; Ibrahim, A.S.; Shaw, K.J.; Wiederhold, N.P. Manogepix, the Active Moiety of the Investigational Agent Fosmanogepix, Demonstrates In Vitro Activity against Members of the Fusarium Oxysporum and Fusarium Solani Species Complexes. Antimicrob. Agents Chemother. 2021, 65, e02343-20. [Google Scholar] [CrossRef]
93. Hypertension. Available online: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension (accessed on 21 November 2024).
94. Dhaneshwar, S.S.; Vadnerkar, G. Rational Design and Development of Colon-Specific Prodrugs. Curr. Top. Med. Chem. 2011, 11, 2318–2345. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
95. Aiello, R.J.; Bourassa, P.-A.; Zhang, Q.; Dubins, J.; Goldberg, D.R.; De Lombaert, S.; Humbert, M.; Guignabert, C.; Cavasin, M.A.; McKinsey, T.A.; et al. Tryptophan Hydroxylase 1 Inhibition Impacts Pulmonary Vascular Remodeling in Two Rat Models of Pulmonary Hypertension. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2017, 360, 267–279. [Google Scholar] [CrossRef]
96. Paralkar, V.; Pearson, P.; Mason, J.W.; Li, S.-X.; Curry, S.; Aiello, R.; Feig, P.U. KAR5585, a First-in-Class Oral Tryptophan Hydroxylase 1 (TPH1) Inhibitor as a Novel Candidate for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. In B71. Pulmonary Hypertension Life: Animal Models And Ex Vivo Studies in Pulmonary Hypertension; American Thoracic

Society International Conference Abstracts; American Thoracic Society: New York, NY, USA, 2017; p. A4193. [Google Scholar]
97. Kato, Y.; Fuchi, N.; Saburi, H.; Nishimura, Y.; Watanabe, A.; Yagi, M.; Nakadera, Y.; Higashi, E.; Yamada, M.; Aoki, T. Discovery of 2,8-Diazaspiro[4.5]Decane-Based Trisubstituted Urea Derivatives as Highly Potent Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors and Orally Active Drug Candidates for Treating Hypertension. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 5975–5979. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
98.