

معرفی دسته‌ای جدید از داروهای حاجب رادیوگرافی

علی عموزاده* و پریش پیوندی#

دانشگاه سمنان، گروه شیمی. # جمعیت هلال احمر سمنان

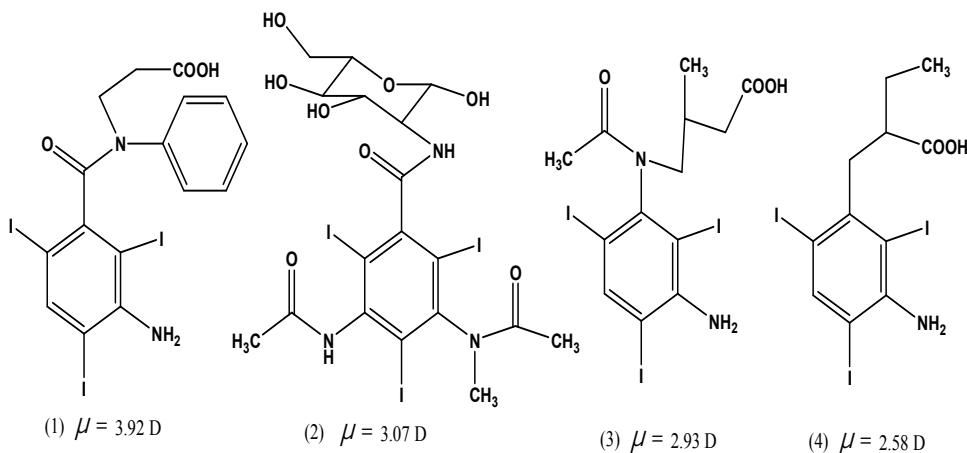
aliamoozadeh@yahoo.com

چکیده: این مقاله به بررسی تئوریک برخی مشتقات آنترانیلیک اسید به عنوان داروهای جدید حاجب رادیوگرافی می پردازد. خاصیت هیدروفیلی- لیپوفیلی این دسته از داروها باید به گونه ای باشد که با کنترل نیمه عمر آنها هم جذب اشعه را انجام دهند وهم به سادگی از بدن دفع شوند. از نظر تئوریک این عبارت باید در شاخص ممان دوقطبی مستتر باشد. در ابتدا ممان دوقطبی گونه های متفاوتی از این مشتقات محاسبه و با مقادیر داروهای موجود در بازار مقایسه شده اند. در ادامه راه سنتزی مناسبی برای تهیه آنها پیشنهاد شده است. نقطه قوت این روش، سنتز پایه مشترک و امکان جایگزین کردن گروه های متفاوت روی این پایه آنترانیلیک اسیدی است که صرفه جویی بسیاری را برای بررسی مطالعات آزمایشگاهی دارو به دست می دهد.

کلیدواژه: داروهای حاجب، آنترانیلیک اسید، ممان دوقطبی، روش AMI نیمه تجربی

مقدمه: در رادیوگرافی از مواد حاجب برای دیدن ساختمان ها یا فرایندهای پاتو بیولوژیکی استفاده می کنند که در غیر این صورت قابل رویت نیستند [۱] مواد حاجب باید دارای دو خصلت اساسی زیر باشند، اولاً خاصیت جذب اشعه زیادی داشته باشند ثانیاً زمان مناسبی در بدن باقی بمانند.

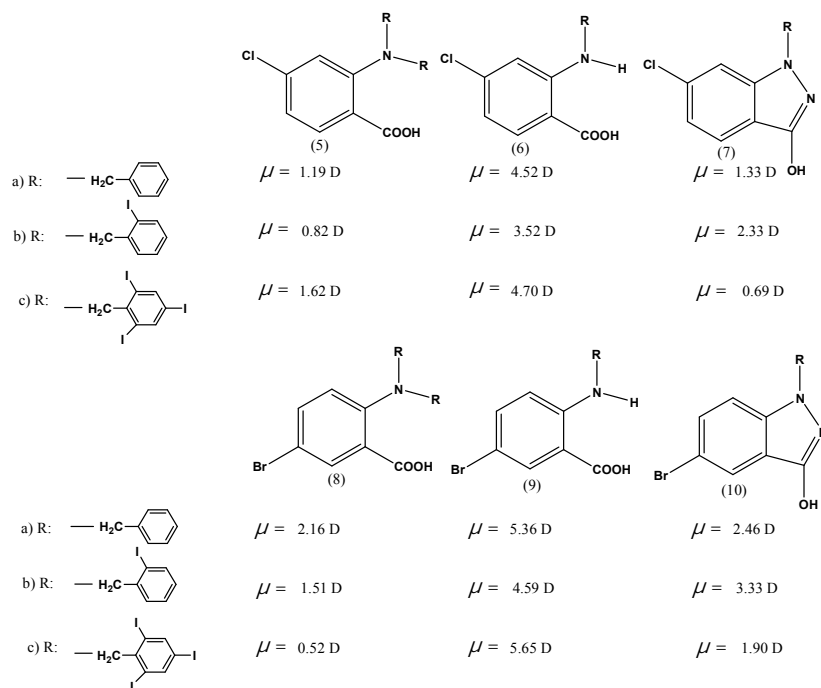
یکی از پرمصرفترین مواد حاجب سولفات باریم است که به خاطر ارزانی در حد زیادی مصرف می شود اما از مهمترین مشکلات آن ایجاد اسمولالیتیه بالا است. دسته دیگر مواد حاجب، مشتقات هالوژنه آمینوبنزواتیک اسیدها مانند ایوبنزامیک اسید (۱) با نام تجاری ازبیل یا متریزامید (۲) با نام تجاری آمی پاک یا ایوستامیک اسید (۳) با نام تجاری کولبرین و یا ایوپانویک اسید (۴) با نام تجاری تله پاک یا سیستمیل می باشند. (شکل ۱)



شکل ۱: برخی داروهای حاجب تجاری به همراه ممان دو قطبی محاسبه شده آنها

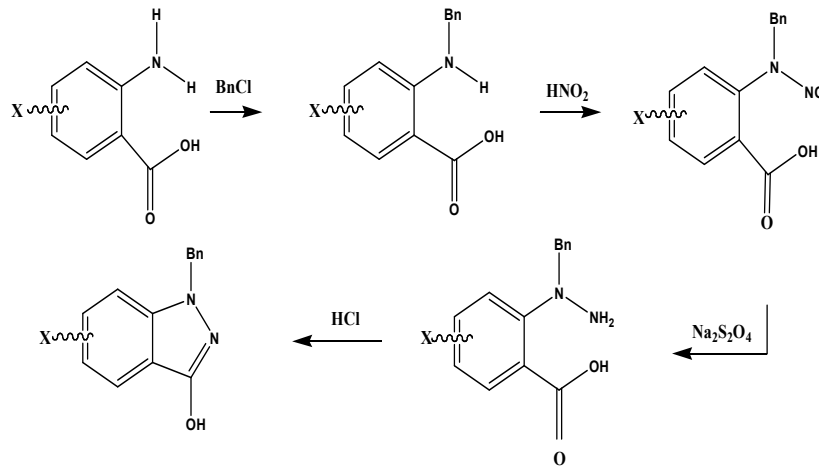
وجود هالوژن سنگین (معمولا ید) اولاً سبب افزایش جذب اشعه و دادن خواص حاجب به آن می شود و ثانیاً خاصیت لیپوفیلی آن را بالا می برد و نیمه عمر دارو زیاد می شود. از طرف دیگر وجود گروه COOH - معمولاً برای پایین آوردن نیمه عمر و پایین آوردن اثرات جانبی دارو و افزایش قطبیت مولکول است تا در نهایت حلالیت دارو در چربی که به خاطر ماهیت آلی داروها معمولاً بالاست، متعادل شده، دفع آن راحت تر گردد. این خاصیت دوگانه (هیدروفیلی-لیپوفیلی) اساس کاربردی بودن این دسته از داروهای حاجب را تشکیل می دهد. [۱] این خاصیت دوگانه را از لحاظ شیمی تئوری باید در عبارت ممان دو قطبی جستجو کرد.

بر اساس این منطق ما قبلاً برخی مشتقات آنترانیلیک اسید (8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 10b) را به عنوان جایگزین تئوریک مناسبی به عنوان داروی حاجب رادیوگرافی معرفی کردیم. [۲] (شکل ۲)



شکل ۲: داروهای حاجب معرفی شده تئوری به همراه ممان دو قطبی محاسبه شده آنها

از آنجا که این دسته از داروها اصولاً باید سه شرط اساسی جذب اشعه (تعداد هالوژن سنگین و احتمالاً تعداد حلقه آروماتیک) خاصیت هیدروفیلی (گروه های قطبی) و خاصیت لیپوفیلی (گروه های غیرقطبی) را داشته باشند، در این جا ما ابتدا به بسط تئوریک این مشتقات به همراه محاسبه ممان دو قطبی آنها (شکل ۲) و در ادامه به ارائه روش سنتزی ساده آنها می پردازیم. (شکل ۳)



شکل ۳: روش سنتز استفاده شده برای داروهای حاجب معرفی شده تئوری

مواد و روش ها: مواد شیمیایی مورد نیاز تماماً از کمپانی سیگما-آلدریچ خریداری شده بدون هیچ گونه خالص سازی مورد استفاده قرار گرفتند. پس از آن محصولات تولید شده در هر مورد توسط روش کروماتوگرافی سریع (Flash Chromatography) جدا سازی شده، ساختار آنها توسط اسپکتروسکوپی مناسب تایید شد. (شکل ۳) محاسبات تئوری نیمه تجربی توسط نرم افزار Hyper Chem. در سطح AM1 انجام شد. [۳]

نتایج و بحث: همان گونه که قبلاً بحث شد دسته ای از داروهای تجاری موجود بر پایه مشتقات آمینو اسیدها ی آروماتیک می باشند. برخی از این داروها به همراه ممان دوقطبی آنها در شکل (۱) آورده شده اند. همان گونه که از شکل (۱) بر می آید این ممان های دوقطبی بازه ای بین ۴-۲/۵ D را دربر می گیرد. در شکل ۲ ممان های دوقطبی برخی مشتقات آنترانیلیک اسید را ملاحظه می کنید. همان گونه که مشاهده می شود این ممان های دو قطبی بازه ای بین ۵/۷-۰/۵۲ را تشکیل می دهد که به احتمال قوی حداقل پاره ای از آنها خواص مناسبی را به عنوان داروی حاجب باید ایجاد کنند.

باید توجه داشت که اثرات بیولوژیک یک دارو مجموع اثرات الکترونی و اثرات فضایی آن است و این امر به طور مشهودی در مقادیر محاسبه شده در شکل ۲ مستتر است، به عنوان مثال وجود سه گروه ید حجیم در ترکیبات 5c و 6c و 9c باعث شده است تا صفحه حامل گروه آمینی بر صفحه مولکول حاوی پایه آنترانیلیک اسیدی، عمود شده و قطبیت بیشتر شود در حالی که معمولاً با افزایش ید باید خاصیت لیپوفیلیسیته زیاد شود. نکته مهم دیگر در این ترکیبات، روش ساخت آسان آنها و نیز امکان جانمایی آسان گروه های مختلف بر روی نیتروژن آمین برای تغییر خواص دارو است که در هزینه های تحقیقات آینده صرفه جویی بسیاری خواهد کرد.

برخی ترکیبات فوق ساخته شده و مطالعات آزمایشگاهی بر روی آنها در جریان است.

منابع:

- [1]- Pharamaceutical Chemistry, H. j. Roth, A. Kleemann, Ellis Horwood, **1998**.
- [2]- Amoozadeh, A. *et al.* 6th Iranian Biophysical Chemistry Conference, 7-9 September **2004**, Damghan University of Basic Sciences P.53.
- [3]- Daniels, A. D., Millam, J. M. and Scueria, G. E., *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 425.