اکسیر ۹۲

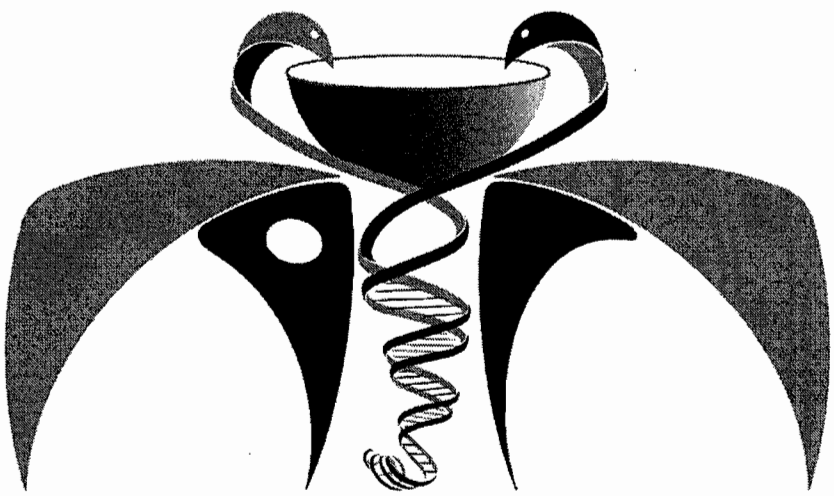
فهرست

شیمی دارویی ۱

دکتر سادات

جلسه ۹

• محمدامین گودرز •



تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲

Exir92.ir

tums.ac.ir

Radiopaques

روش‌های تصویربرداری :

1- یکی از روش‌های تصویربرداری، استفاده از اشعه‌ی X می‌باشد که برای کاربردهای مختلف مثل شکستگی‌ها و... استفاده می‌شود و براساس اختلاف جذب بین بافت‌های مختلف تصویر ایجاد می‌شود. برخی بافت‌ها تراکم بیشتری دارند و جذب بالاتری نسبت به بقیه دارند.

2- روش دیگر استفاده از مواد خاصی است که در یک بافت خاص تجمع پیدا می‌کنند و در تصویربرداری آن بافت را متمایز می‌کنند. این ترکیبات باید بتوانند در یک زمان خاص در یک بافت خاص حضور داشته باشند.

3- روش استفاده از عناصر رادیواکتیو : این مواد باید نشان‌دار شده و در یک بافت خاص قرار بگیرند و اشعه از خود ساطع کنند و این اشعه را ما توسط دستگاه دریافت کنیم. در این نوع تصویربرداری، نوری که با آن ایجاد تصویر می‌شود منشأ داخلی دارد.

4- MRI : در این روش از اشعه استفاده نمی‌کنیم و اساس کار با استفاده از هسته‌ها دارای میدان مغناطیسی می‌باشد مثل آب که دارای هیدروژن هست.

ترکیبات
- Negative (اشعه را جذب نمی‌کنند) ← مثل گازها
- positive (اشعه را جذب می‌کنند) ← ترکیبات با عدد اتمی بالا

(همان Radiopaque ها که بحث این جلسه هستند.)

اشعه‌ی X
- کشف در سال 1895
- دارای انرژی‌های مختلف
- دارای نفوذ بالا

پرکاربردترین اشعه در تصویربرداری

$I = I_0 e^{-\mu d}$

- I: شدت اشعه‌ی عبوری
- I_0: شدت اشعه‌ی اولیه
- μ: ضریب جذب جسم
- d: ضخامت

* هرچه میزان ضریب جذب جسم یا ضخامت افزایش یابد ← شدت اشعه‌ی عبوری کاهش می‌یابد.

احسام در رادیوگرافی
- کانال‌ها ← جذب خوبی ندارند.
- برحسب جذب: بافت چربی < همبند < عضلات < خون < استخوان و املاح کلسیم (بیشترین جذب)

خصوصیات یک ترکیب Radiopaque
- تمام خصوصیات دارو را باید داشته باشد (چون وارد بدن می‌شود)
- آتا ناحد اثر نار ماکولوژیک است.
- پایداری
- استریل بودن
- عدم ایجاد حساسیت
- رادیوایاسیتی لازم را داشته باشد (غلظت مناسب در محل، عمودانی، داشته مناسب)

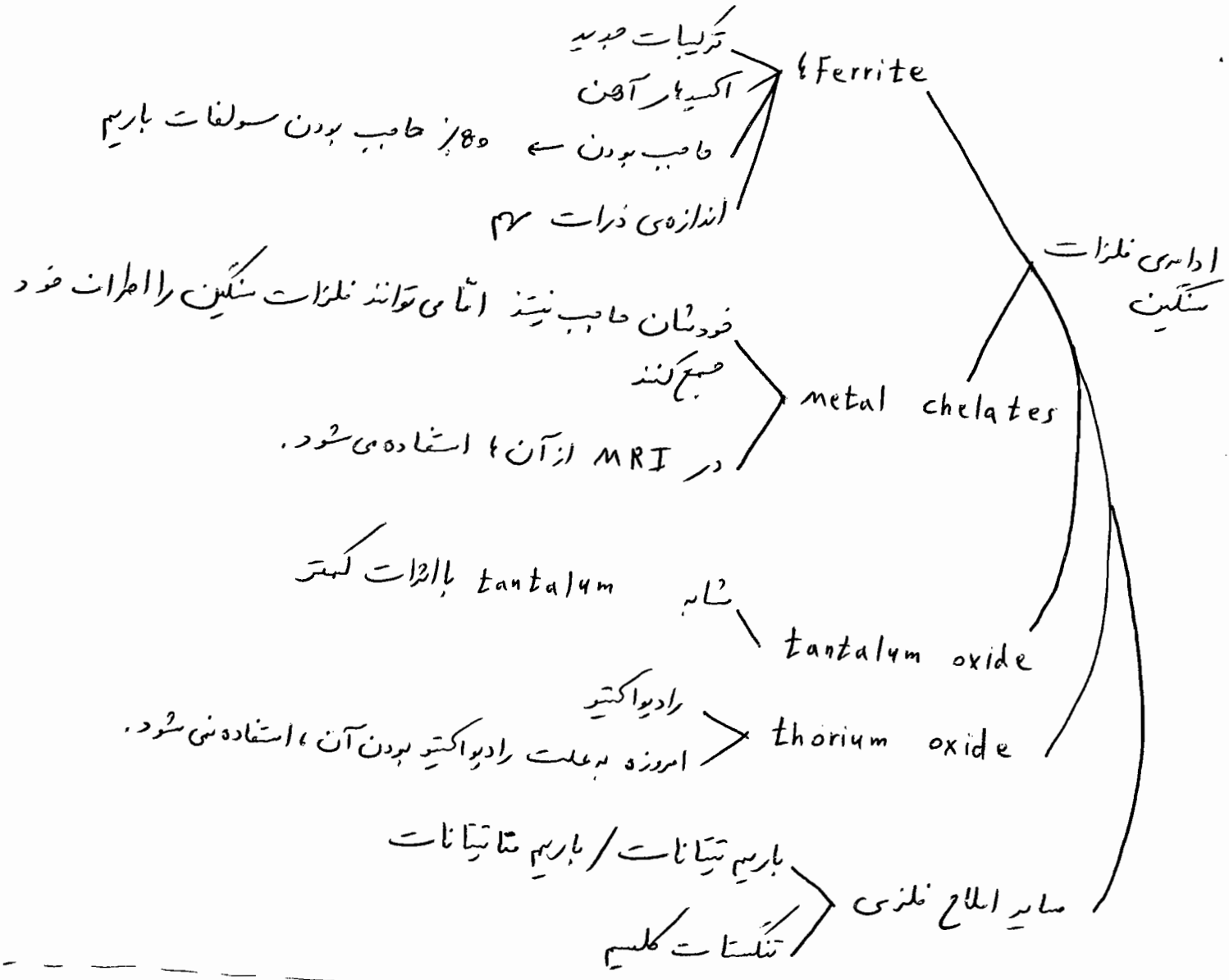
Radiopaques
- فلزات سنگین و املاح آن‌ها
- روغن‌های ید دار
- ترکیبات آلی ید دار (بیشترین استفاده)

tantalum
- عمودانی بالا (رادیوایاسیتی مناسب)
- عدم واکنش با بافت‌های بدن
- هزینه‌ی کم و عدم واکنش‌های ناخواسته و دفع راحت
- GI و تزریقی (تزریقی برای تصویربرداری از کبد و طحال و آبدومسول)
- مهم‌ترین عیب: در صورت عدم مسدول شدن مناسب می‌تواند تجمع پیدا کند و باعث آمبولی تنفسی شود.

1- فلزات سنگین

سولفات باریم
- از املاح نامحلول آن استفاده می‌شود (محلول‌ها سمی‌اند)
- روش خوراکی آن مهم است.
- دانسیته‌ی آن در تصویربرداری مهم است (مناسب: $0.01 \frac{gr}{cm^2}$)
- مهم‌ترین عیب: مانند قبلی آمبولی تنفسی

سیمیوت سرب نیترات
- اولین ماده‌ی جاذب برای GI
- سمی است (بدلیل خود فلز سیمیوت)



2- روغن های بیدار ← اسیدهای چربی که پیوند دوگانه داشته اند و با، بیدراکسن داده می‌شوند.

اسیدهای چرب اشباع نشده ← HI اسیدهای چرب اشباع شده‌ی بیدار (جاذب)

* چون بید عدد اتمی بالا دارد باعث جاذب شدن این ترکیبات می‌شود.

اسید لینولئیک، اسید اولئیک ← ۲ پیوند دوگانه که می‌توانند ۲ بید را بگیرند.

* بید ازای هر پیوند دوگانه ← یک بید

استرهای گلیسیرین بیدار

استرهای اتیل اسیدهای چرب بیدار (اتیل دارها وسیکوزیتی کمتری دارند)

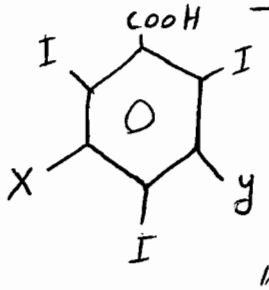
مهم‌ترین مصرف روغن های بیدار ← تقویت بیداری از عروق و گره های لنفاوی، کبد، تخمدان

استفاده با احتیاط

می‌توانند carrier هم باشند مانند داروهای ضدسرطان که در آن‌ها مواد ضدسرطان به این اسیدهای چرب متصل می‌شوند.

3- ترکیبات آلی بیدار ← ارگانیک هستند.

درگذشته از سدیم بیدید، به‌عنوان ماده‌ی جاذب استفاده می‌شد. سدیم بیدید حلالیت بالایی در آب دارد و باعث می‌شود سریع در بدن توزیع شود و چون بید محلول دارد و این بیدی تواند با غده‌ی تیروئید تداخل داشته باشد، این ترکیب سمی شناخته شد و به‌سمت ترکیبات آلی بیدار رفتند. چون در ترکیبات معدنی مثل همین سدیم بیدید، یون بید ایجاد می‌شود و ایجاد مشکلات می‌کند. اتا بید اگر به‌صورت پیوند با کربن باشد، یونیزه نمی‌شود و فقط از خصوصیات نیتریکی آن استفاده می‌شود.



سهم‌ترین پایه‌ی ترکیبات جاذب آلی بیدار

* بهترین حالت ← 3 بید باید در بیشترین فاصله از هم باشد برای توزیع یکنواخت لیپوفیلیته

- اگر در یا جایگاه بید قرار بگیرد، ترکیب شدیدا" لیپوفیل می‌شود و بنابراین مجبوریم تعداد بیدها را کم کنیم و از گروه‌های پلار در جاهای خالی استفاده کنیم تا بالانس لیپوفیلی و هیدروفیلی تنظیم شود مانند گروه اسیدکربوکسیلیک.

اسیدکربوکسیلیک اگر به‌صورت لینک باشد، در آب می‌تواند به‌صورت یون در بیاید و هیدروفیل ایجاد کند.

امروزه از این ترکیبات بسیار استفاده می‌شود.

این ترکیبات می‌توانند سوئومر یا دسیر باشند.

پس در این ترکیبات در نواحی 2 و 4 و 6 سه تا بید داریم، در ناحیه‌ی 1 ، اسیدکربوکسیلیک و در گروه X و Y در نواحی 3 و 5 . (اسید حتما" باید به‌شکل لینک باشد.)

این گروه‌ها X و Y خصوصیات ترکیب را تعیین می‌کنند مانند لیپوفیلی، سمیت، پروتئین باندینگ و ...

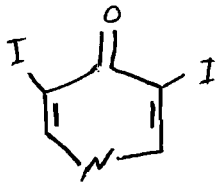
می‌توان از ترکیبات مختلف برای این جایگاه‌ها استفاده کرد مثلا" آمیدها یا استرها

* این گروه‌ها باید ترجیحا" هیدروفیل باشند.

این ترکیبات در حالت یونیزه باعث سمیت می‌شود و تلاش بر این است که حلالیت آن‌ها براساس پیوندهای هیدروژنی ایجاد شود و نه یونیزاسیون.

می‌توان برای کاهش یونیزاسیون گروه اسیدکربوکسیلیک را خنثی کرد و از آن استفاده کرد.

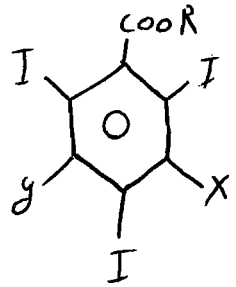
- عوامل بیدار
  - یونی
  - غیر یونی
- مونومر
- دی مر
  - دی مرهایی که یک COO^- دارند. (تک اسیدی)
  - دی مرهایی که هردو طرف آن‌ها COO^- دارند. (دو اسیدی)



4- پیریدون (در ناحیه‌ی 4 گروه کربونیل دارد)

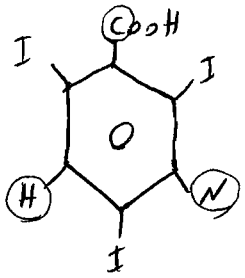
می‌توان به جای هسته‌ی بنزنی از هسته‌ی پیریدینی استفاده کرد:
دو I می‌تواند روی آن قرار بگیرد.

اما هسته‌ی معروف‌تر همان بنزوئیک اسید است.

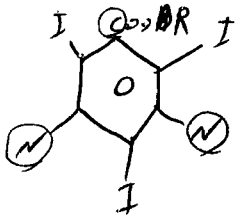


R ← باید هیدروژن باشد.

نام‌گذاری این ترکیبات به این شکل است که اولین اتم متصل به جایگاه‌های 1 و 2 و 6 را مکمل هم قرار می‌دهیم (در جایگاه دیگر هم که بیدی است.)



CNH



CNN

مواد حاجب داخل عروقی
- حلالیت بالا
- ویسکوزیته‌ی مناسب
- اسمولاریته‌ی نزدیک به مایعات بدن
- عدم اثر سیتوتوکسیک
- پایداری

مواد حاجب برای تصویربرداری از کیسه‌ی صفرا (از راه خوراکی)
- بالانس هیدروفیلی و لیپوفیلی
- عوارض جانبی نداشته باشند
- طوری باشند که از راه کبدی و صفرا دفع شوند و بتوانند در آن جا غلظت بالا ایجاد کنند.

- در کل تنظیم هیدرونیلی ولیپونیلی ← X و Y و R

* نکات پراکنده: - N - آلکیلاسیون ← افزایش توزیع ماده حاجب در کبد

- ناترنگی مولکول ← افزایش حلالیت در آب

- گروه‌هایی مانند کربوکسیلیک اسید باعث حرکت آب در عروق و ایجاد درد می‌شوند. (اسمولالیتی بالایی دارند.)
(به‌خصوص در آنژیوگرافی)

Angiography → تصویربرداری از عروق

- اگر بخواهیم از COO استفاده کنیم باید برای هر مونومر، 6-4 هیدروکسی در ترکیب ترار دهیم با استفاده از لینکرها (Linker) می‌توان این گروه‌های هیدروکسی (در دی مر 12-8) را سوار کرد.

- برای وسکوزیته‌ی کم باید از ترکیبات غیریونی استفاده کنیم.

- قندها < هیدرونیل / دراستریل کردن ایجاد مشکل (تغییر رنگ)

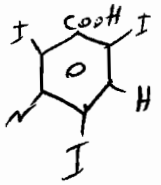
- تعداد I ↑ ← خاصیت حاجب بودن ↑

Iodine ratio = تعداد I / تعداد یون — نسبت ید

ترکیب مونومر یونی: $Ir = \frac{3}{2} = 1.5$

2 ← چون یونیزه می‌شود دو یون ایجاد می‌کند.

مثل



ترکیب مونومر غیریونی: $\frac{3}{1} = 3$

دی مر تک یونی: $\frac{6}{2} = 3$

دی مر غیریونی: $\frac{6}{1} = 6$

↳ بیشترین اندیس ید

حلالیت ← در آندوپوگرافی ← حلالیت باید بالا باشد چراکه دوز بالا نیاز است.
خوراکی ← حلالیت اپتیمم در آب و روغن

عوارض این ترکیبات ← وابسته به دوز ← چون دوز بالا وارد بدن می‌کنیم عوارض وابسته به دوز ایجاد می‌شود.
سمیت ← شیمیایی
اسموتیک ← اسمولالیته‌ی این ترکیبات ممکن است با مایعات بدن متفاوت باشد و این تعادل را به هم بزند.

برای کاهش عوارض ← استفاده از غیر پروتئین‌ها
دی مرها سمیت کمتر

protein binding ← بهترین کاملاً استخلاص یافته ← pB کم
بهترین با یک موقعیت آزاد ← pB زیاد ← باعث دفع از کبد می‌شود نسبت به راه کلیه

B ← دفع کبدی
U ← دفع کلیوی
پس در بهترین با یک موقعیت آزاد نسبت B/U افزایش می‌یابد مثلاً زمانی کبدی خواهیم از کبد بقوریم برداری کنیم. (۸ - آلکیلاسیون هم موجب افزایش B می‌شود.)

نکته‌ی مهم: افزایش protein Binding می‌تواند باعث افزایش سمیت هم بشود.

در دی مرها ← هرچه طول Linker ↑ ← pB ↑ ← B/U ↑

اسمولالیته ← گرم مولکول از یک جسم که در 1kg آب حل می‌شود.
پروتئین‌ها ← 1600 / غیر پروتئین‌ها ← 600 / مایعات بدن ← 300 / پس غیر پروتئین‌ها بهترهستند.

مواد غیر پروتئینی و کربوهیدرات ← کاهش اسمولالیته و سیکوزیته

املاح سدیم ← مزایا: حلالیت بالا / ویسکوزیتی کم عیب: cardiatoxic (سمی برای قلب)

کاتیون ها

(برای اشتال با ۵۵) مگلومین ← دایاتریزوئیت سدیم (مزایا: حلالیت مناسب عیب: ویسکوزیتی بالا)

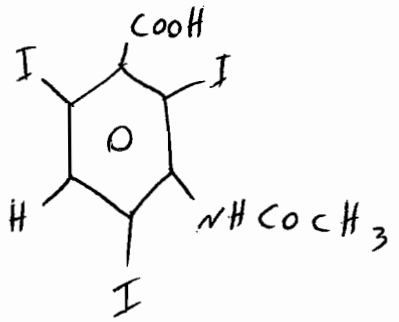
N- متیل گلوکامین

* برای حل مشکل ← نسبت ۵۰٪، ۵۰٪ سدیم و مگلومین

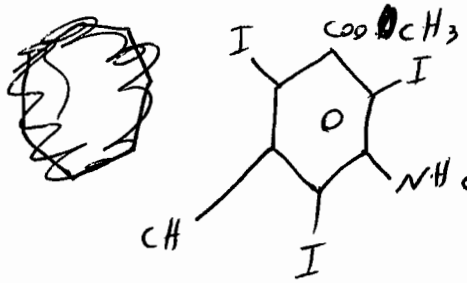
.../Mg /Ca

در ترکیبات باید بتوانیم نوع ترکیب، دی یا مونومر بودن، یونی یا غیر یونی بودن، اندیس ید

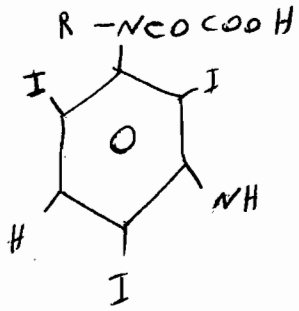
تشخیص دهیم مثال:



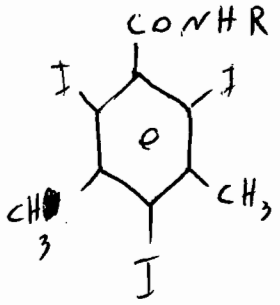
- از نوع تری ید و بنزوآت
- مونومر
- یونی (COOH)
- اندیس ید: $\frac{3}{2} = 1.5$
- تیپ CNH
- چون ناحیه‌ی 5 خالی است برای تقویت برداری از کبد است.



- از نوع تری ید و بنزوآت
- مونومر
- غیر یونی
- اندیس ید $\frac{3}{1} = 3$ (یون ندارد) $COOCH_3$
- تیپ CCN

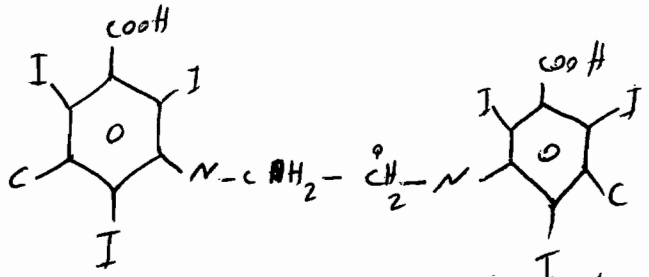


- از نوع تری یدو آنیلید ۴
- مونومر
- یونی
- ناحیه‌ی 5 خالی (کبری)
- تیپ NNH
- اندیس ید: $\frac{3}{2} = 1.5$



- مونومر
- از نوع کاربامید ۴
- غیر یونی
- تیپ CCC
- اندیس ید: $\frac{3}{1} = 3$

- از نوع بیس تری یدو بنزوآت



- دی مر
- یونی
- تیپ NCC (هردوشیر هم هستند یک کدام رایگو بیم کانی است.)
- اندیس ید $\frac{6}{4} = 1.5$

* هرومت اسید دیدیم در ترکیب ۴ یونی است.
* اگر بخواهیم از اسید استفاده کنیم (غیر یونی) باید از گروه ۴ ریلی هیدروکسی استفاده کنیم تا حلالیت کم نشود، (4 تا 6 هیدروکسی برای هر مونومر)

برخی واژه ها :

- Angiography : (blood vessels) تصویربرداری از عروق خونی

- Bronchography : تصویربرداری از ریه

- cholangiography : تصویربرداری از مجاری صفراوی

- cholecystography : تصویربرداری از کیسه ی صفرا

- Esophagography : تصویربرداری از مری

- Hysterosal pingography : تصویربرداری از تخمدان

- Lymphography : تصویربرداری از غدد لنفاوی

- Myelography : تصویربرداری از مغز استخوان

- urography : تصویربرداری از مجاری ادراری