

مروری بر کاربرد کمپلکس های انتقال بار در آنالیز داروها

وحیده حدیقه رضوان*

گروه شیمی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران

چکیده: کمپلکس انتقال بار (CTC) از واکنش بین دهنده و گیرنده الکترونی تشکیل و با برهمکنش های غیر کووالانسی پایدار می شود. این نوع کمپلکس، انرژی را در ناحیه ماوراءبنفش یا مرئی (باندهای انتقال بار) جذب می کند. برهمکنش های دارو با گیرنده الکترونی، واکنش های مولکولی مهمی برای مطالعه فعالیت داروها هستند. موقعیت و شدت باندهای انتقال بار این دسته از کمپلکس های انتقال بار برای تعیین کمیّت داروها که به عنوان دهنده الکترون عمل می کنند، استفاده می شوند. این روش، ارزان، ساده و کارآمد است و در این زمینه بررسی های زیادی انجام شده است. گیرنده های π متفاوت در سنجش اسپکتروفتومتری و آنالیز بسیاری از مواد دارویی به عنوان دهنده الکترون استفاده شده اند. ماهیت کمپلکس های انتقال بار تشکیل شده با روش های آنالیز عنصری، طیف سنجی مادون قرمز، طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته و هدایت سنجی تعیین می شود. در این مطالعه، انواع دارو هایی که توانایی تشکیل کمپلکس انتقال بار دارند و همچنین انواع گیرنده های الکترونی مورد استفاده در آنالیز داروها مرور می شود.

واژگان کلیدی: کمپلکس انتقال بار، آنالیز دارو، گیرنده الکترونی، دهنده الکترونی.

v.rezvan@iauardabil.ac.ir

ترکیب شیمیایی مختلف، ترجیحاً ترکیبات آروماتیک با مراکز غنی از الکترون و ترکیبات دارای کمبود الکترون است.

مولیکن پیشنهاد کرد، تشکیل کمپلکس های مولکولی از دو مولکول آروماتیک می تواند از انتقال یک الکترون از یک اوربیتال مولکولی π از یک باز لوئیس به اوربیتال مولکولی π - خالی یک اسید لوئیس ناشی شود [۱]. مولیکن همچنین به امکان تشکیل کمپلکس از طریق دهش یک الکترون از یک اوربیتال غیر پیوندی مولکولی در یک باز لوئیس به یک اوربیتال π خالی یک گیرنده $(n-\pi)$ [۲] با پایداری رزونانس اشاره کرد [۳].

در حال حاضر CTC ها اهمیت زیادی در فرآیند انتقال انرژی بیوشیمیایی، بیوالکتروشیمیایی سیستم های بیولوژیکی و مکانیسم اتصال گیرنده دارو، به عنوان مثال، عملکرد دارو، کاتالیز آنزیم، انتقال یون از طریق غشاء چربی دوست دارند [۴]. CTC ها

۱- مقدمه

کمپلکس انتقال بار (CTC) اجتماعی از دو یا چند مولکول یا بخش های متفاوت یک مولکول خیلی بزرگ است که در آن بار الکتریکی بین مولکول ها یا بخش های متفاوت مولکول منتقل می شود. جاذبه الکترواستاتیک حاصل نیروی پایدارکننده کمپلکس مولکولی را فراهم می آورد. مبدا مولکولی که بار را انتقال می دهد دهنده الکترونی و گونه دریافت کننده گیرنده الکترونی نامیده می شوند. اسامی دیگر کمپلکس های انتقال بار کمپلکس های مولکولی، کمپلکس های افزایشی، کمپلکس های الکترون دهنده- الکترون گیرنده (EDA) هستند. تشکیل CTC ناشی از مکانیسم گیرنده-دهنده الکترونی یا واکنش اسید-باز لوئیس بین دو یا چند

¹ Charge transfer complex

² Electron donor-acceptor

همچنین در زمینه کاربردهای ضدباکتری، ضدقارچی و ضدنئوپلاستیک مهم هستند [۷-۵]. CTCها به دلیل خواص الکتریکی آنها به عنوان نیمه‌هادی آلی [۸] و سلول خورشیدی آلی [۹] استفاده شده‌اند. CTCها در بسیاری از واکنش‌های شیمیایی مانند افزایشی، جایگزینی و تراکمی شرکت می‌کنند [۱۰]. همچنین به این کمپلکس‌ها به عنوان مواد نوری غیرخطی توجه زیادی شده است [۱۱]. برهمکنش دهنده-گیرنده الکترون در زمینه ذخیره انرژی خورشیدی و در شیمی سطح نیز مهم است [۱۳ و ۱۲].

کمپلکس جامد CTC توسط دو برهمکنش غیرکووالانسی، یعنی پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های دوقطبی-دوقطبی تثبیت می‌شود. واکنش‌های انتقال پروتون بین دهنده‌ها و گیرنده‌های الکترون معمولاً با تشکیل کمپلکس‌های رنگی شدید همراه است که انرژی را در ناحیه ماوراءبنفش یا مرئی جذب می‌کنند. این نوارهای جذبی به عنوان نوارهای انتقال بار نامیده می‌شوند. تشکیل حالت اکسیداتیو یک انتقال الکترونی ناشی از نوارهای جذبی رنگی است و بار در طیف جذبی به شدت به درجه واکنش تشکیل کمپلکس بستگی دارد. نوارهای انتقال بار از ویژگی‌های دهنده و گیرنده الکترونی هستند. بنابراین، مقادیر جذب در طول موج حداکثر جذب برای تعیین کمیّت ترکیبات دهنده الکترون استفاده می‌شوند. طیف‌سنجی ماوراءبنفش-مرئی بسیار حساس و پرکاربرد است.

اخیراً مطالعات زیادی در مورد برهمکنش‌های سریع بین انواع مختلف داروها و ترکیبات مرتبط به عنوان دهنده با چندین نوع گیرنده الکترونی σ و π گزارش شده است. همچنین برخی گیرنده‌های π با موفقیت در آنالیز دارویی برخی داروها به شکل خالص یا در آماده‌سازی‌های دارویی استفاده شده‌اند [۱۴]. برهمکنش‌های دارو با گیرنده الکترونی، واکنش‌های مولکولی مهمی برای فعالیت ترکیبات دارویی هستند، به این دلیل نوارهای جذبی کمپلکس‌ها می‌توانند برای تعیین کمیّت داروها به عنوان دهنده الکترون (به دلیل داشتن یک یا چند الکترون آزاد) استفاده شوند. موقعیت و شدت نوار انتقال بار برای شناسایی و آنالیز ماهیت دهنده و گیرنده از نظر کمی و کیفی مفید است. بکارگیری کمپلکس‌های الکترون دهنده-گیرنده را می‌توان از نظر اعتبار آن

به عنوان یک روش آنالیز کمی ساده برای بسیاری از مواد دارویی ارزیابی کرد، گیرنده‌های π متفاوت در سنجش اسپکتروفوتومتری و آنالیز بسیاری از مواد دارویی که می‌توانند به عنوان دهنده الکترون عمل کنند، استفاده شده‌اند. اهمیت این روش در آن است که ارزان‌تر، ساده‌تر و کارآمدتر از روش‌های تعیین دارو توصیف شده در منابع است. ماهیت CTC با روش‌های طیف‌سنجی ماوراءبنفش-مرئی، طیف‌سنجی مادون قرمز (IR)، طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) و هدایت‌سنجی تعیین می‌شود.

۲- گیرنده الکترونی

گیرنده الکترون، گونه‌ای شیمیایی است و الکترون‌هایی را می‌پذیرد که از ترکیب دیگری به آن منتقل می‌شوند. در واقع، گیرنده الکترونی عاملی اکسیدکننده است که به دلیل پذیرش الکترون، خود در این فرآیند کاهش می‌یابد. عوامل اکسیدکننده معمولی با تغییرات شیمیایی دائمی منجر به انتقال کامل و غیرقابل برگشت یک یا چند الکترون می‌شوند. با این حال، در بسیاری از شرایط شیمیایی، انتقال بار الکترونی از یک دهنده الکترون ممکن است فقط جزئی باشد، اما منجر به رزنانس الکترونی بین دهنده و گیرنده می‌شود. قدرت پذیرش الکترون یک مولکول گیرنده با میل ترکیبی الکترون (A) آن اندازه‌گیری می‌شود که انرژی آزاد شده هنگام پر شدن پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده (LUMO) است.

گیرنده‌های الکترونی مورد استفاده در تشکیل کمپلکس‌های انتقال بار دو نوع هستند: گیرنده‌های σ مانند ید و گیرنده‌های π مانند کینون‌ها. گیرنده‌های الکترونی بکار رفته در آنالیز داروها در ذیل به اختصار توصیف شده‌اند.

ملامین: سیانوروتریامین یا سیانورامید یک ترکیب آلی هتروسیکلیک حاوی نیتروژن است. کریستالی مونوکلینیک سفید، تقریباً بی‌مزه، کمی محلول در آب، و محلول در متانول، فرمالدئید، استیک اسید، و پیریدین است. ملامین به دلیل سمیت نمی‌تواند در فرآوری مواد غذایی استفاده شود. ماده اصلی تولید رزین ملامین-فرمالدئید، پرکننده در پردازش چرم و معرف آنالیز ترکیبات آلی است. ملامین همچنین در تهیه رزین‌های مصنوعی

و پلاستیک نیز قابل استفاده است.

فنوسافرانین (PSF): فنوسافرانین یا ۳، ۷-دی آمینو-۵-فنیل فنانزینیم کلرید به عنوان معرف در بسیاری از زمینه های تجزیه ای کاربرد دارد [۱۶ و ۱۵].

۲، ۳-دی کلرو-۵، ۶-دی سیانوبنزوکینون (DDQ): این اکسنده برای هیدروژن زدایی الکل ها، فنل ها و کتون های استروئیدی مفید است. در آب تجزیه اما در اسید معدنی آبی پایدار است. با آب واکنش می دهد و هیدروژن سیانید بسیار سمی آزاد می کند.

تتراسیانو کینودی متان (TCNQ): این سیانو کربن، گیرنده الکترونی است که بیشتر برای تهیه نمک های انتقال بار، که در الکترونیک مولکولی مورد توجه هستند، استفاده می شود.

پارا کلرانیل (p-CL): تتراکلرو-پارا-کینون یا تتراکلرو-۱، ۴-بنزوکینون، مولکولی مسطح و جامدی زرد رنگ است. به عنوان اکسنده ملایم عمل می کند. این ماده پیش ساز بسیاری از رنگ ها، مانند رنگدانه ویولت ۲۳ و دیازیکون است. همچنین یک عامل شیمی درمانی سرطان است.

تتراسیانواتیلن (TCNE): جامدی بی رنگ است. گروه های سیانو دارای اوربیتال های π^* کم انرژی هستند و حضور چهار گروه سیانو، باعث ایجاد یک آلکن الکترون دوست می شود. از این ترکیب برای تهیه نمک های انتقال بار مختلفی استفاده می شود.

پیکریک اسید (PA): با نام ۲، ۴، ۶-تری نیترو فنول نیز شناخته می شود، یک جامد کریستالی زرد کم رنگ و بی بو است که به عنوان یک ماده منفجره نظامی، رنگ زرد و ضد عفونی کننده استفاده می شود [۱۷]. نام "پیکریک" از کلمه یونانی به معنای "تلخ" گرفته شده است. پیکریک اسید، یکی از اسیدی ترین فنل ها است.

کوینول (QL): به عنوان بنزن-۱، ۴-دیول یا هیدروکینون نیز شناخته می شود. این ترکیب، جامد دانه ای سفید است.

کلرانیک اسید (CAA): هیدروکسی کینون جامدی قرمز نارنجی است و از هیدرولیز کلرانیل به دست می آید.

۲، ۶-دی برومو کینون-۴-کلروایمید (DBQ): در آنالیز شیمیایی و کروماتوگرافی برای شناسایی فنل ها استفاده می شود. در حضور

مواد فنلی به رنگ نیلی درمی آید. همچنین، در حضور آفلاتوکسین سبز می شود.

کورکومین: با نام دیگر دی فرولوئیل متان جزء فعال ادویه زرد چوبه است و دارای خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی می باشد.

دی نیترو بنزوئیک اسید: یک بازدارنده مهم خوردگی است و در عکاسی نیز کاربرد دارد. برای شناسایی اجزای الکل در استرها و در آنالیز فلورومتري کراتینین استفاده می شود.

۳، ۵-دی نیتروسالیسیلیک اسید (DNSA): با قندهای کاهنده و سایر مولکول های کاهنده واکنش می دهد و ۳-آمینو-۵-نیتروسالیسیلیک اسید را تشکیل می دهد که به شدت نور را در ۵۴۰ نانومتر جذب می کند. این روش برای اولین بار به عنوان روشی برای تشخیص مواد کاهنده در ادرار توسط جیمز بی سامنر معرفی شد و از آن زمان به طور گسترده، برای تعیین مقدار کربوهیدرات در خون و عمدتاً در سنجش آلفا آمیلاز استفاده می شود.

ید: به عنوان یک گیرنده الکترون عمل می کند و کمپلکس های مولکولی یا همان CTC با طیف گسترده ای از الکترون دهنده ها را تشکیل می دهد. مطالعات نشان می دهند که ید یک گیرنده سیگمای (σ) بسیار واکنش پذیر است.

۳- دهنده الکترونی

دهنده الکترونی یک ماده شیمیایی است که به ترکیب دیگر، الکترون می دهد. اما این انتقال می تواند به صورت جزئی باشد. قدرت الکترون دهنده گی مولکول از طریق پتانسیل یونش اندازه گیری می شود که انرژی لازم برای برداشتن یک الکترون از بالاترین اربیتال مولکولی اشغال شده (HOMO) است. داروهای آلی با داشتن اتم های نیتروژن یا گوگرد با جفت الکترون آزاد یا حلقه های آروماتیک غنی از الکترون، دهنده های خوبی هستند. فرآیند انتقال بار خودبه خودی است که انرژی کلی آن از تفاوت بین تمایل الکترونی گیرنده و پتانسیل یونش دهنده به دست می آید. موقعیت نوارهای انتقال بار در طیف الکترومغناطیسی به طور مستقیم با این اختلاف انرژی در ارتباط است.

در بین ترکیبات آلی آن هایی که حاوی یک یا چند اتم با زوج

الکترون آزاد مانند آمین ها، فنول ها و یا حاوی حلقه اروماتیک غنی از الکترون مانند نفتالن، آنیلین و تولوئن هستند در تشکیل CTC به عنوان دهنده الکترونی عمل می کنند.

۴- روش های آنالیز دارو

آنالیز دارو شامل آزمایش هایی بر روی مواد خام، فرمولاسیون های دارویی و تعدادی دیگر از ماتریس های پیچیده تر مانند غذاهای با منشاء حیوانی، نوشیدنی ها، مواد غذایی، خون، ادرار و بافت ها است که برای اهداف بالینی، پزشکی قانونی یا دامپزشکی انجام می شوند. برخی از آنالیزهای اسپکتروفتومتری بر روی خواص ترکیب هدف، مشتقات شیمیایی یا محصول جداسازی شده تمرکز می کنند. آنالیز مستقیم ترکیبات هدف تنها در صورتی امکان پذیر است که طول موج مورد استفاده توسط گونه های دیگر با جذب پس زمینه تداخل نداشته باشد. آنالیز مخلوط اجزاء نیز با پیشرفت های اخیر در شیمی سنجی و اسپکتروفتومتری مشتق ممکن است.

در آنالیز داروها با استفاده از تشکیل کمپلکس انتقال بار اولین سوالی که باید به آن پاسخ داده شود این است که امکان واکنش دارو با گیرنده های الکترونی وجود دارد؟ در این شیوه داروهای قادر به ایجاد CTC هستند که دهنده الکترون باشند مانند کالوئیدها و سولفونامیدها. سوال بعدی این است که طول موجی که بیشترین حساسیت و گزینش پذیری را با بهترین تکرارپذیری فراهم می کند چیست؟ یافتن پاسخ مستلزم تصمیم گیری در مورد شرایط بهینه pH، حلال و دامنه کاربرد قانون بیر-لامبرت است. اگر هدف یک اندازه گیری با اسپکتروفتومتری مستقیم باشد، خواندن جذب در یک طول موج معین کافی است. بنابراین، اگر طول موج جذب و مقدار آنالیت هر دو کافی باشند، فارماکوپه ها و روش های استاندارد استفاده از این رویکرد را توصیه می کنند.

علاوه بر اسپکتروفتومتری در آنالیز داروها از روش های زیر نیز استفاده می شود: کروماتوگرافی مایع، الکتروفورز موین با استفاده از ستون موین از جنس سیلیکای ذوب شده، تشکیل جفت یونی پدید بیسموت (III)، کروماتوگرافی مایع همراه با طیف سنجی جرمی (LC/MS)، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)، کروماتوگرافی گازی، الکتروفورز ناحیه موین - طیف سنجی

جرمی، آنالیز حرارتی، اسپکتروفلوریمتری، ولتامتری پتانسیومتری، اسپکتروفتومتری مشتق و الکتروانتخابی یونی. در ادامه به بررسی آنالیز برخی داروهای مهم که آنالیز آن ها بر اساس تشکیل کمپلکس انتقال بار است پرداخته می شود.

۴-۱- آنالیز داروها با استفاده از تشکیل کمپلکس انتقال بار

۴-۱-۱- لوپرامید هیدروکلرید (LOP.HCl) و تریمبوتین (TB)

لوپرامید هیدروکلرید از مشتقات بی پیریدین می باشد. از موارد مصرف لوپرامید می توان به درمان اسهال اشاره کرد. مصرف بیش از حد لوپرامید سبب بروز مشکلات قلبی خطرناکی می شود. لوپرامید با تاثیر مستقیم بر پایانه های عصبی مخاط روده، حرکات روده را کاهش می دهد و به طور ناشناخته ترشح مایعات و الکترولیت ها را به داخل روده مهار می کند.

تریمبوتین دارویی برای درمان علائم گوارشی و سندرم روده تحریک پذیر ناشی از گاستریت مزمن است. حرکت خودبه خودی دستگاه گوارش را تنظیم می کند و همزمانی تحریک الکتروفیزیولوژی و انقباض روده بزرگ را افزایش می دهد.

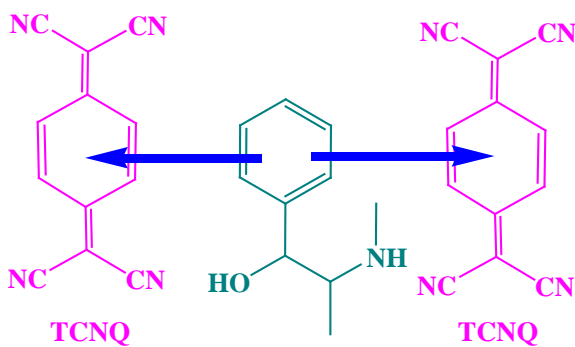
CTC های این داروها با DDQ، TCNE، TCNQ و به عنوان گیرنده های π در استونیتریل به روش اسپکتروفتومتری برای تعیین داروهای مذکور در اشکال خالص و قرص های دارویی مورد بررسی قرار گرفته اند [۱۸]. کمپلکس های رنگی حاصل با استفاده از FT-IR، NMR، آنالیز عنصری و ترموگراویمتری اندازه گیری شدند. همچنین، استوکیومتری و ثابت تشکیل ظاهری کمپلکس ها با استفاده از روش نسبت مولی اسپکتروفتومتری معمولی تعیین شدند. حساسیت ساندل، انحراف استاندارد و حد تشخیص نیز محاسبه شدند. این داده ها با داده های روش های متداول برای تعیین این داروها مقایسه شدند. نتایج به دست آمده به صحت و دقت بالای روش پیشنهادی اشاره دارد.

۴-۱-۲- کینیدین

۴-۱-۴- افسدرین هیدروکلرید (Eph)

افسدرین هیدروکلرید یا ۲-(متیل آمینو)-۱-فنیل پروپان-۱-ال هیدروکلرید، یک آمین و داروی مقلد سیستم سمپاتیک است که دارای خواص محرک عصبی مرکزی است. اخیراً ارزیابی افسدرین هیدروکلرید در محصولات غذایی، فرمولاسیون های دارویی، مایعات بدنی ورزشکاران و تشخیص سمیت و سوء مصرف داروها، مورد توجه فزاینده ای قرار گرفته است.

برای بررسی کمی Eph کمپلکس های انتقال بار افسدرین با TCNQ (شکل ۲)، DDQ، ۱، ۳-دی نیتروبنزن یا تترابروموتیوفن سنتز و به صورت طیفسنجی مورد بررسی قرار گرفته اند [۲۲]. این کمپلکس ها از طریق آنالیز عنصری، IR، رامان، HNMR، طیفسنجی مرئی-ماوراءبنفش و الگوهای پراش پرتو ایکس پودری شناسایی شدند. ثابت تشکیل، ضریب خاموشی مولی و سایر داده های طیفسنجی با استفاده از روش بنسی-هیلدبراند تعیین شدند. داده های به دست آمده، در مطالعات بعدی برای ارزیابی کمی Eph در محصولات غذایی، فرمول های دارویی و مایعات انسانی مورد استفاده قرار گرفتند.

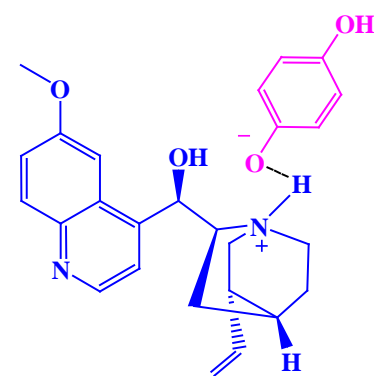


شکل ۲. ساختار کمپلکس انتقال بار افسدرین و ۷، ۷، ۸، ۸-تتراسیانو کینودین متان (TCNQ)

۴-۱-۵- مترونیدازول (MZ)

آنتی بیوتیکی برای باکتری های بی هوازی و یک ضدانگل است. مطالعه شیمی کمپلکس داروی MZ با دو نوع گیرنده در حالت محلول و جامد انجام شده است [۲۳]. گیرنده ها شامل DDQ، کلرانیل و پیکریک اسید هستند. ساختار مولکولی، حالت های اتصال و همچنین پایداری حرارتی از مطالعات IR، UV-Vis، HNMR و آنالیز حرارتی استنباط شد. با توجه به آنالیز

کینیدین عامل دارویی است که به عنوان داروی ضدآریتمی در قلب عمل می کند و ایزومر فضایی کینین است که از پوست درخت سین کونا مشتق شده است. CTC های کینیدین با سه گیرنده QL (شکل ۱)، پیکریک اسید و DDQ سنتز شده اند [۱۹]. CTC ها با استفاده از روش های طیفسنجی مختلف از جمله طیفسنجی مرئی-ماوراءبنفش، IR، رامان، HNMR، پراش اشعه ایکس، میکروسکوپ الکترونی روبشی و آنالیز ترموگراویمتری (TG) شناسایی شدند. استوکیومتری واکنش ۱:۱ است. کمپلکس های به دست آمده در مقیاس نانو، مواد نیمه کریستالی و از نظر حرارتی پایدار هستند. پارامترهای فیزیکی و جنبشی مانند ثابت تشکیل، ضریب خاموشی مولی و سایر داده های طیفسنجی نیز اندازه گیری شدند. همچنین CTC ها از نظر فعالیت ضدباکتریایی با استفاده از روش انتشار دیسک غربالگری شدند. فعالیت ضدباکتریایی این CTC ها بیشتر از داروی کینیدین است. نتایج به دست آمده برای تعیین داروی کینیدین به شکل دارویی رضایت بخش است.



شکل ۱. ساختار کمپلکس انتقال بار کینیدین و کینول

۴-۱-۳- پاراستامول

با نام های N-استیل-پارا-آمینوفنول و استامینوفن نیز شناخته می شود. دارویی ضد درد و تب بر است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد. گاهی اوقات از آن همراه با کافئین، ایبوپروفن و دیکلوفناک سدیم استفاده می شود [۲۰]. پاراستامول با پیکریک اسید کمپلکسی با نسبت استوکیومتری ۱:۲ تشکیل می دهد [۲۱]. برای این کمپلکس قانون بیر-لامبرت در محدوده غلظت ۵-۱۰ μg/mL برقرار است. این روش مقرون به صرفه، ساده و حساس با میانگین درصد بازیابی ۹۵٪ است و برای تعیین پاراستامول به دو صورت خالص و تجاری استفاده می شود.

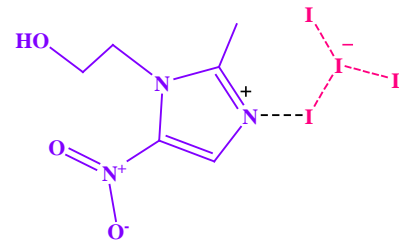
گیرنده با موفقیت انجام شده است. این روش ساده و دقیق، می تواند در کنترل کیفیت این عوامل مهم ضدباکتری کاربرد داشته باشد [۲۴]. این روش شامل ترکیب مستقیم تری متوپریم با کلرانلیک اسید در مخلوط حلال استونیتریل-دیوکسان و کمپلکس شدن سولفامتوکسازول پس از هیدرولیز آن در H_2SO_4 رقیق است. بهینه سازی دما و زمان، به ترتیب دمای اتاق، ۲۰ و ۳۰ دقیقه را برای TMP و SMZ نشان داده است. TMP و SMZ هیدرولیز شده با CAA به ترتیب در نسبت های مولی ۱:۱ و ۳:۱ ترکیب شدند. فاکتورهای فیزیکی شیمیایی مسئول پایداری کمپلکس برآورد شدند. این روش با موفقیت برای تعیین TMP و SMZ در اشکال قرص با دقت قابل مقایسه با روش متداول BP (فارماکوپه بریتانیا) استفاده شد. هیچ تداخلی از جانب مکمل های رایج قرص وجود نداشت. همچنین کمپلکس TMP در اندازه گیری SMZ تداخلی ایجاد نکرده است. این روش می تواند در کنترل کیفیت معمول TMP و SMZ به کار رود.

۴-۱-۷- پروکائین و آنتولول

آنتولول برای درمان فشار خون بالا استفاده می شود. این دارو با کاهش فشار خون بالا از سکنه مغزی، حملات قلبی و مشکلات کلیوی جلوگیری می کند. همچنین آنتولول برای درمان آنژین و بهبود علائم حیاتی پس از حمله قلبی نیز به کار می رود. آنتولول به خانواده بتابلاکرها تعلق دارد. همچنین پروکائین یک بی حس کننده موضعی از دسته آمینوآسترها است.

ارزیابی پایداری CTC های DDQ و دو داروی پروکائین و آنتولول، در استونیتریل و اتانول انجام شده است (شکل های ۴ و ۵). در این راستا پایداری DDQ در محلول و زمان مورد نیاز برای به دست آوردن حداکثر تشکیل کمپلکس مورد ارزیابی قرار گرفته است [۲۵]. استوکیومتری و پایداری کمپلکس ها به ترتیب با روش نمودار جاب و با بسط داده های تیتراسیون مرئی-ماوراءبنفش تعیین شد. طیف NMR برای شناسایی بخشی از مولکول دهنده که در برهمکنش دخیل بود، ثبت شده است. داده ها حاکی از مشارکت گروه های آمینو آلیفاتیک در تشکیل کمپلکس است و دخالت آمین آروماتیک موجود در مولکول پروکائین را حذف می کند.

عنصری CHN و تیتراسیون اسپکتروفوتومتری، نسبت اتصال کمپلکس با $Y_{1:2}$ (شکل ۳) و برای گیرنده های PA، DDQ، CHL و کلرانیل (CHL) و (تتراکلرو-پارا-کینون) ۱:۱ تعیین شده است. کمپلکس شدن با گیرنده های PA و CHL مقادیر آنتالی و آنتروپی را افزایش می دهد، در حالی که کمپلکس شدن با گیرنده های DDQ و $Y_{1:1}$ مقادیر این پارامترها را در مقایسه با دهنده MZ آزاد کاهش می دهد.



شکل ۳. ساختار کمپلکس انتقال بار مترونیازول و I_2

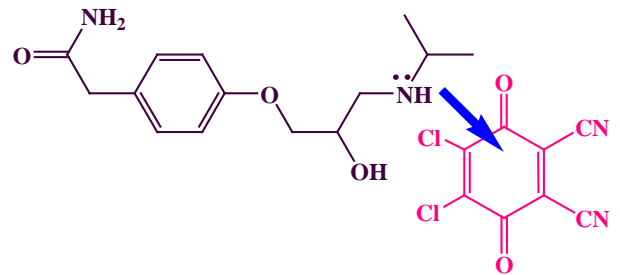
۴-۱-۶- تری متوپریم (TMP) و سولفامتوکسازول (SMZ)

تری متوپریم یک آنتی بیوتیک باکتریواستاتیک است که در درمان عفونت ها به خصوص عفونت های ادراری مصرف دارد. البته اغلب در ترکیب با سولفامتوکسازول (به نام کوتریموکسازول) به کار می رود. تری متوپریم با تداخل در عملکرد آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز باکتری های ساخت تتراهیدروفولیک اسید را مهار می کند. تتراهیدروفولیک اسید کوفاکتور ضروری در ساخت تیمیدین و DNA می باشد. باکتری هایی که فولیک اسید را خودشان تولید می کنند به این دارو حساس هستند. لذا این دارو تکثیر آن ها را متوقف می کند.

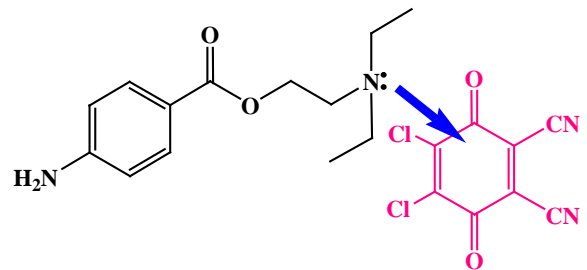
سولفامتوکسازول نیز یک آنتی بیوتیک است. این ماده برای درمان عفونت های باکتریایی مانند عفونت های دستگاه ادراری، برونشیت و پروستاتیت مورد استفاده قرار می گیرد و در برابر هر دو گروه باکتری گرم منفی و مثبت مؤثر است. این دارو در دسته سولفونامیدها قرار دارد و مهارگر باکتری است. این دارو از سنتز فولیک اسید در باکتری هایی که باید خود سنتز فولیک اسید خود را انجام دهند، جلوگیری می کند.

تعیین اسپکتروفوتومتری همزمان تری متوپریم و سولفامتوکسازول با استفاده از واکنش تشکیل CTC و کلرانلیک اسید به عنوان

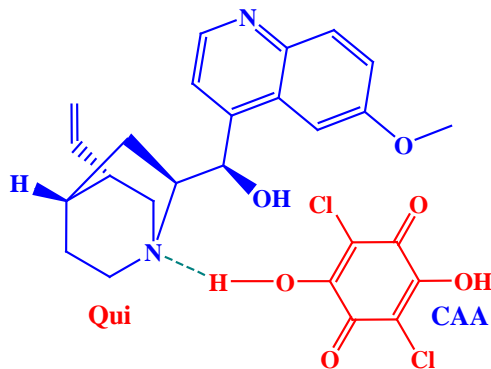
میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مشخصه یابی شدند. استوکیومتری کمپلکس ۱:۱ است. همچنین، اندازه گیری های IR وجود پیوند هیدروژنی بین مولکولی را تأیید کرد. استفاده از معادله دبای-شرر نشان می دهد که کمپلکس های تشکیل شده در محدوده اندازه نانو قرار دارند. کمپلکس Res مورفولوژی کریستالی قابل توجهی را نشان می دهد.



شکل ۴. ساختار کمپلکس انتقال بار آنتولول با DDQ



شکل ۵. ساختار کمپلکس انتقال بار پروکائین با DDQ



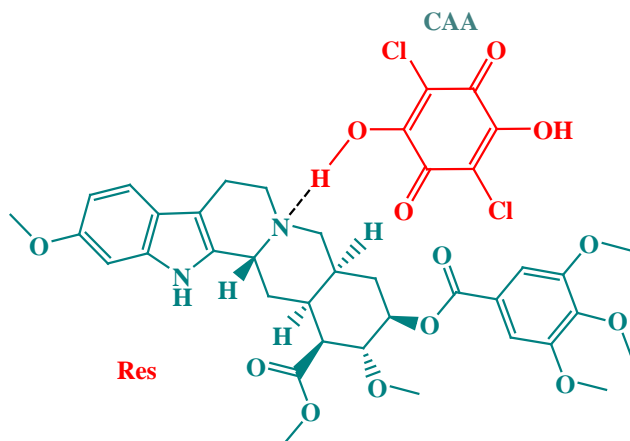
شکل ۶. ساختار کمپلکس انتقال بار کینیدین با کلرانلیک اسید

۴-۱-۱-رزپین (Res) و کینیدین (Qui)

رزپین یک آکالوئید ایندول ضدروان پریشی و ضد فشارخون است که در دمای اتاق به صورت پودر بی بو و سفید تا زرد کم رنگ وجود دارد. Res یک داروی طبیعی فعال بیولوژیکی است که از درختچه کوهی بومی آسیای تولید می شود.

پایداری ساختاری و حرارتی CTC های داروی رزپین و گیرنده های کینول، پیکریک اسید، TCNQ و DDQ گزارش شده است [۵۸]. آنالیز عنصری، جذب الکترونی، تیتراسیون اسپکتروفتومتری، IR، رامان، HNMR و XRD برای توصیف محصولات جدید استفاده شده است. پایداری حرارتی این کمپلکس ها با استفاده از آنالیزهای TG مورد بررسی قرار گرفته و مورفولوژی و اندازه ذراتشان از میکروسکوپ الکترونی روبشی به دست آمده است. استوکیومتری ۱:۱ برای همه کمپلکس ها به دست آمد. کمپلکس های انتقال بار به دست آمده، ذرات نانومقیاس، نیمه بلوری و از نظر حرارتی پایدار هستند. نتایج به دست آمده برای تخمین Res در فرم دارویی رضایت بخش است.

کمپلکس های داروهای رزپین و کینیدین با کلرانلیک اسید نیز سنتز شده اند (شکل های ۶ و ۷) [۲۶]. سپس، این کمپلکس ها از نظر شیمیایی و ساختاری با استفاده از آنالیز عنصری CHN، طیفسنجی IR و جذب الکترونی، پراش پرتو ایکس (XRD) و



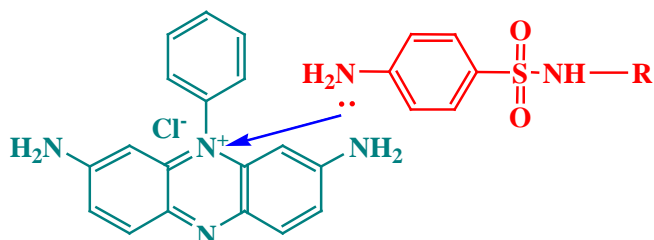
شکل ۷. ساختار کمپلکس انتقال بار رزپین با کلرانلیک اسید

۴-۱-۹-باربیتال (Bar)

دو نوع انتقال دهنده عصبی مهم در مغز، سروتونین و دوپامین، در طیف وسیعی از فرآیندهای فیزیکی، از جمله خلق و خو، خواب و سلامت عمومی بدن نقش حیاتی دارند. توانایی داروی باربیتال برای اتصال به سروتونین و یا دوپامین با استفاده از CTC ها بررسی شده است [۲۷].

ترکیبات انتقال بار بین مولکولی باربیتال و برخی گیرنده ها، مانند ۲، ۶-دی بروموکینون-۴-کلروایمید (DBQ)، TCNQ، کلرانیل و کلرانلیک اسید (CLA)، سنتز و جداسازی شدند (شکل ۸). بر اساس روش هاب آنالیز رامان، IR، TG، HNMR، XRD،

روش های اسپکتروفتومتری و هدایت سنجی ساده و سریع را برای اندازه گیری سولفونامیدهای مانند سولفادiazین، سولفامتازین، سولفامتوکسازول، سولفیسوکسازول، سولفاپیریدین، سولفاگونیدین و سولفامرازین به صورت خالص و در فرآورده های دارویی توسط رنگ فنوسافرانین در محیط آبی توصیف می کند.



شکل ۹. ساختار کمپلکس انتقال بار سولفونامیدها و فنوسافرانین

۴-۱-۱-۱) هالوپریدول (HPL)

هالوپریدول یک آنتی سایکوتیک معمولی است. این دارو در گروه داروهای ضد روان پریشی بوتیروفونون قرار می گیرد و اثرات دارویی مشابه فنوتیازین ها دارد.

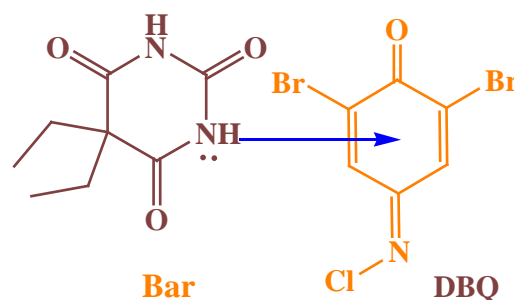
برهمکنش انتقال بار با موفقیت برای اندازه گیری داروی HPL با استفاده از گیرنده های پیکریک اسید و TCNQ با روش اسپکتروفتومتری در حلال متانول مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج به دست آمده برای اندازه گیری HPL در فرم دارویی رضایت بخش است [۳۰]. CTC های جامد تشکیل شده (شکل ۱۰) نیز با استفاده از آنالیز عنصری، رسانایی، طیف مادون قرمز، رامان، HNMR و XRD تعیین ساختار شدند. همچنین، سطح مورفولوژی CTC های حاصل با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز حرارتی و کالریمتری اسکن تفاضلی (DSC) برای بررسی رفتار پایداری حرارتی CTC ها استفاده شده است. پارامترهای ترمودینامیکی از داده های تجزیه حرارتی محاسبه شده اند. این کمپلکس ها همچنین از نظر فعالیت ضد میکروبی در برابر شش میکروارگانیزم مختلف مورد آزمایش قرار گرفتند و نتایج با داروی اصلی مقایسه شدند. استوکیومتری این کمپلکس ها ۱:۱ است.

۴-۱-۲-۱) آمیفامپیریدین (AMFP)

آمیفامپیریدین (AMFP) یا ۳، ۴-دی آمینوپیریدین، یک مسدود

SEM و مرئی-ماوراءبنفش، CTC ها دارای استوکیومتری ۱:۱ هستند.

از روش اتصال مولکولی با نرم افزار اتوداک وینا^۱ برای آنالیز نظری برهمکنش بین تمام لیگندهای تولید شده و دو انتقال دهنده عصبی سروتونین و دوپامین استفاده شد. انرژی اتصال، قابلیت یونیزاسیون، برهم کنش های آگریز، پیوندهای هیدروژنی و سطوح آروماتیک در امتداد محل های تماس نیز مورد بررسی قرار گرفت. برای درک بهتر فعل و انفعالات گیرنده-لیگاند، شبیه سازی دینامیک مولکولی اجراء شد. برای مقایسه خواص دینامیکی کمپلکس ها، مساحت سطح قابل دسترسی به حلال، پایداری ساختاری، انعطاف پذیری باقیمانده، برهمکنش های پیوند هیدروژنی و فشردگی ساختار مورد بررسی قرار گرفته است. هندسه بهینه شده برای کمپلکس Bar-CLA از طریق محاسبات تئوری DFT B3LYP/ 6-311G++ و با استفاده از برنامه محاسباتی گوسین به دست آمد.

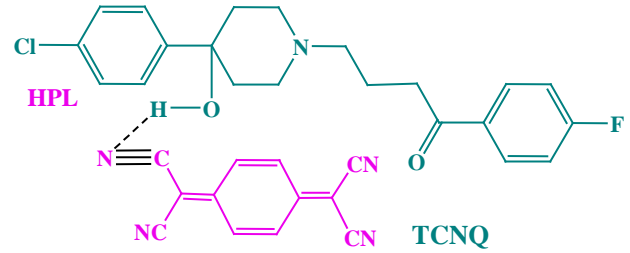
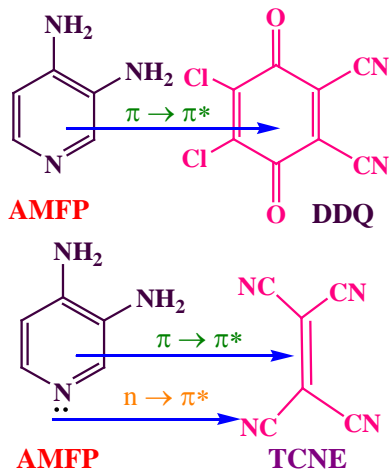


شکل ۸. ساختار کمپلکس انتقال بار باربیتال و ۲، ۶-دی بروموکینون-۴-کلوآیمید (DBQ)

۴-۱-۳-۱) سولفونامیدها

یک روش اسپکتروفتومتری برای تعیین سولفونامیدها به شکل خالص و در آماده سازی های دارویی، بر اساس تشکیل CTC بین فنوسافرانین به عنوان گیرنده و سولفونامیدها به عنوان دهنده در بافر استات پیشنهاد شده است [۲۸]. در این کار، عوامل مؤثر بر تشکیل CTC و هدایت سنجی آن ها بررسی شد. این روش می تواند با موفقیت برای آماده سازی های دارویی به کار گرفته شود. استوکیومتری کمپلکس های سولفونامیدها-فنوسافرانین ۱:۱ بود (شکل ۹). از همین روش برای تعیین نیکوتین آمید و مشتقات آن نیز توسط O-سافرانین استفاده شده است [۲۹]. این کار توسعه

¹ AutoDock Vina



شکل ۱۰. ساختار کمپلکس انتقال بار هالوپریدول و TCNQ

کننده کانال K^+ با سمیت محدود سیستم عصبی مرکزی است که انتقال عصبی عضلانی را بهبود می بخشد. چندین روش HPLC برای تعیین این دارو در پلاسما شرح داده شده است [۳۱-۳۳]. طیفسنجی مرئی-ماوراءبنفش برای دو کمپلکس جدید انتقال بار بین داروی آمیفامپریدین و دو گیرنده DDQ و TCNE در حلال های مختلف بررسی شده است [۳۴]. ترکیب مولکولی CTC های جدید (شکل ۱۱) با استفاده از روش تغییرات پیوسته برآورد شد. برای هر دو کمپلکس، نسبت ۱:۱ برقرار بود. داده های طیف الکترونی CTC های تشکیل شده برای محاسبه ثابت های تشکیل، ضرایب خاموشی مولی و پارامترهای فیزیکی در دماهای مختلف مورد استفاده قرار گرفت که نشان از پایداری بالای هر دو کمپلکس بود. بعلاوه، روش های اسپکتروفوتومتری حساس برای کمی سازی AMFP در شکل خالص آن پیشنهاد و از نظر آماری اعتبارسنجی شده است. قبلاً سنتز و خواص طیفسنجی AMFP به عنوان دهنده الکترونی با گیرنده های π برای درک ماهیت تعامل انتقال بار آن، مکانیسم گیرنده دارو و توسعه روش های دقیق و مقرون به صرفه برای اندازه گیری AMFP مختلف بررسی شده اند [۳۵]. مطالعات نظری طیفسنجی برای CTC های AMFP و DDQ یا TCNE در حلال های مختلف، همراه با محاسبات با استفاده از روش های DFT و TD-DFT انجام شده است. انرژی های اتصال در CTC ها نیز با انرژی های موجود در مولکول های آزاد مقایسه و بر اساس محاسبات NBO بحث شده است.

۴-۱-۳- متوکلوپرامید (Mcp)

متوکلوپرامید یک عامل ضد استفراغ و گاستروپروکینتیک است. این دارو متعلق به گروهی از داروها به نام مسدودکننده های «دوپامینرژیک» است. اهمیت درمانی Mcp در پزشکی بالینی و تجربی منجر به مقالات گسترده ای در مورد تعیین آن در اشکال

شکل ۱۱. ساختار کمپلکس انتقال بار آمیفامپریدین و دو گیرنده DDQ و TCNE دارویی و مایعات بیولوژیکی شده است. هر دو فارماکوپه بریتانیا و ایالات متحده آمریکا تیتراسیون اسید-باز را با تشخیص نقطه پایانی پتانسیومتری را برای اندازه گیری این دارو توصیف می کنند. برای تعیین Mcp در داروها، مایعات بیولوژیکی یا مخلوط با سایر داروها چندین روش از جمله HPLC [۳۶]، HNMR، پراش سنجی پودر اشعه ایکس، ولتامتری [۳۷]، پتانسیومتری، فلورمتری، اسپکتروفوتومتری UV [۳۸] گزارش شده است. برخی از این روش ها برای آنالیز معمولی ساده نیستند و به ابزارهای گران قیمت یا پیچیده نیاز دارند.

CTC های متوکلوپرامید با پیکریک اسید، DDQ، TCNQ، متا-دی نیتروبنزن، پارانیترنوزوئیک اسید و تتراکلرو-پارا-کینون با روش اسپکتروفوتومتری در متانول و دمای اتاق مورد مطالعه قرار گرفته اند [۳۹]. با تیتراسیون اسپکتروفوتومتری، استوکیومتری کمپلکس ها نسبت ۱:۱ بدست آمد. ثابت های تعادل، ضریب خاموشی مولی و پارامترهای طیفسنجی، انرژی آزاد استاندارد، قدرت نوسان گر، انرژی رزنانس و پتانسیل یونیزاسیون کمپلکس ها بر اساس معادله بنسی-هیلدبراند تعیین شدند. نتایج نشان می دهد که ثابت های تشکیل کمپلکس ها به ماهیت گیرنده های الکترون و پیکربندی دارو بستگی دارند.

۴-۱-۴- داروهای نارکوتیک

اخیراً، مطالعات زیادی در مورد تداخلات سریع بین انواع مختلف داروها و ترکیبات مرتبط مانند دهنده های مورفولین،

دقیق ساختار بلوری کمپلکس ها از پراش اشعه ایکس استفاده شد.

۴-۱-۱۵- نئوستیگمین (NSG)

نئوستیگمین دارویی است که برای درمان میاستنی گراویس، سندرم اوگیلوی و احتباس ادراری بدون انسداد استفاده می شود. همچنین همراه با آتروپین برای اتمام اثرات داروی مسدودکننده عضلانی غیرقطبی خانواده کولینرژیک استفاده می شود. این دارو با مسدود کردن استیل کولین استراز، سطح استیل کولین را افزایش می دهد.

CTC جامد متشکل از نئوستیگمین و DDQ سنتز و با طیف های مادون قرمز، NMR و طیف سنجی مرئی-ماوراءبنفش مشخصه یابی شده است [۴۴]. پایداری این CTC در حلال استونیتریل از طریق اندازه گیری اسپکتروفوتومتری، با محاسبه ثابت تشکیل، ضریب خاموشی مولی و پارامترهای طیف سنجی مختلف تعیین شده اند. استوکیومتری این کمپلکس با روش جاب تعیین شد. نوار جذبی کمپلکس را می توان برای تعیین کمی NSG استفاده کرد. بهینه سازی هندسی NSG، DDQ، و CTC با روش DFT و با نرم افزار گوسین انجام و مقایسه ای بین طیف UV نظری و تجربی ارائه شده است. نتایج تجربی، ساختار CTC را تایید می کند. این کمپلکس فعالیت ضدباکتریایی و ضدقارچی در برابر باکتری های گرم مثبت و منفی و کاندیدا آلبیکس دارد.

۴-۱-۱۶- فنیل آفرین هیدروکلرید

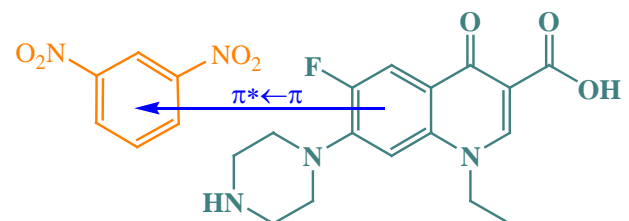
فنیل آفرین هیدروکلرید یکی از رایج ترین ضداحتقان های بینی است و در بسیاری از فراورده های دارویی موضعی برای حذف نشانه های آلرژی و سرماخوردگی وجود دارد. این دارو با منقبض کردن رگ های خونی داخل چشم می تواند التهاب ملتحمه را کاهش دهد.

CTC های مولکولی فنیل آفرین با پیکریک اسید و متا-دی نیتروبنزن با طیف های الکترونی IR و HNMR در حلال های آلی و محلول های بافر مورد بررسی قرار گرفته اند [۴۵]. روش های ساده و انتخابی برای تعیین فنیل آفرین هیدروکلرید مبتنی بر تشکیل CTC های بین دارو به عنوان دهنده و پیکریک اسید و

نورفلوکساسین، سیپروفلوکساسین و سولفادوکسین با چندین نوع گیرنده الکترونی π و σ گزارش شده است [۴۱-۳۹]. تعامل انتقال بار بین دو گیرنده π پیکریک اسید و کینول با یکی از داروهای مخدر مانند افدرین مورد بررسی قرار گرفته است [۴۲]. در این کار، ماهیت و ساختار محصولات نهایی با استفاده از آنالیز عنصری، IR، HNMR و طیف های الکترونی مشخص شد. داده های طیف سنجی و فیزیکی بر حسب انرژی رزنانس، پتانسیل یونیزاسیون و فعالیت ضد میکروبی CTC ها در برابر سویه های مختلف باکتریایی و قارچی نیز تعیین شدند.

نورفلوکساسین دارای فعالیت ضدباکتریایی با طیف گسترده ای در برابر گرم مثبت و پاتوژن های هوازی گرم منفی است. و به عنوان اولین عضو تجاری فلوروکینولون های مدرن در نظر گرفته می شود.

CTC های مولکولی نورفلوکساسین با متا-دی نیتروبنزن، (شکل ۱۲) پیکریک اسید، ۳، ۵-دی نیتروبنزوئیک اسید و ۳، ۵-دی نیتروسالیسیلیک اسید سنتز شده اند [۴۳]. ویژگی های طیفی و پایداری کمپلکس ها از نظر ساختار مولکولی الکترون دهنده، میل ترکیبی الکترون گیرنده و قطبیت حلال مورد بررسی قرار گرفتند.



شکل ۱۲. ساختار کمپلکس انتقال بار نورفلوکساسین با متا-دی نیتروبنزن

سیپروفلوکساسین و نورفلوکساسین نسل دوم از یک فلوروکینولون مصنوعی هستند. در کار دیگر CTC های متشکل از این داروها، با گیرنده های پیکریک اسید و ۳، ۵-دی نیتروبنزوئیک اسید با اسپکتروفوتومتری در حلال متانول و دمای اتاق مورد مطالعه قرار گرفته اند [۴۳]. نتایج حاکی از تشکیل CTC با نسبت مولی ۱:۱ بین دهنده و گیرنده الکترونی بود. روش های IR، HNMR، UV-Vis، آنالیز عنصری و بررسی های TG-DTG برای توصیف ساختار CTC ها مورد استفاده قرار گرفتند. معلوم شد که برهمکنش انتقال بار با مهاجرت پروتون از هر گیرنده به دهنده سیپروفلوکساسین یا نورفلوکساسین همراه است و پیوند هیدروژنی بین مولکولی تشکیل می شود. همچنین، برای بررسی

متا-دی نیتروبنزن به عنوان گیرنده هستند. محصول رنگی حداکثر جذب را در ۶۵۰nm در دی اکسان نشان می دهد.

۴-۱-۱۷- آنتی هیستامین ها

آنتی هیستامین ها یک عامل درمانی مفید و یکی از رایج ترین داروهای درمان خارش و کهیر هستند. از دلایل دیگر استفاده از آن ها، فعالیت های ضدالتهابی و همچنین اثرات بازدارنده آن ها در آزادسازی چند واسطه التهابی است.

تعیین آنتی هیستامین ها با چندین روش در نمونه بیولوژیکی برای استفاده در مطالعات فارماکوکینتیک و همچنین در آماده سازی های دارویی انجام شده است. این روش ها شامل روش های تیتراسیون غیرآبی [۴۶]، اسپکتروفتومتری فلورسانس [۴۷]، کروماتوگرافی گازی [۴۸] و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا [۴۹] می باشد. روش اسپکتروفتومتری برای تعیین پنج داروی آنتی هیستامینی (پرومتازین، دسلوراتادین، لووستیریزین، دیفن هیدرامین و لوراتادین) از طریق آنالیز CTC های آن ها با کورکومین در ترکیبات دارویی فعال استفاده شده است [۵۰]. این روش کم هزینه، ساده و قابل تکرار به منظور مطالعه آنتی هیستامین ها است. اجرای این روش به آنالیز داروهای آنتی هیستامین در فرمولاسیون های دارویی کمک می کند.

۴-۱-۱۸- فامسیکلوویر (FCV)

فامسیکلوویر با نام ایوپاک ۲- [۲- (۲- آمینو -۹H- پورین -۹- ایل) اتیل] -۳، پروپان دی آل دی استات، دارویی ضدویروسی و آنالوگ گوانین است که برای درمان عفونت های مختلف ویروس هرپس استفاده می شود. در واقع این ترکیب، یک شکل پیش دارویی از پنسیکلوویر با فراهمی زیستی خوراکی بهبود یافته است.

روش های آنالیز کمی برای تخمین FCV در مایعات بیولوژیکی یا فرمولاسیون های دارویی گزارش شده است [۵۱]. به عنوان نمونه، برهمکنش انتقال بار گیرنده های الکترون مانند کلرانلیک اسید، DDQ و TCNQ با داروی ضدویروسی فامسیکلوویر به روش اسپکتروفتومتری در حلال بررسی شده است [۵۲]. داده ها نشان دهنده تشکیل CTC ها با استوکیومتری ۱:۱ است. آنالیز

عنصری، طیف های مادون قرمز و آنالیز حرارتی همراه با اندازه گیری تیتراسیون فتومتری برای مشخصه یابی CTC های جامد استفاده شدند. ثابت های تشکیل برای CTC ها به شدت به نوع و ساختار گیرنده الکترون وابسته است.

۴-۱-۱۹- مایکوفنولات موفتیل (MPM)

مایکوفنولات موفتیل عامل سرکوب کننده سیستم ایمنی و مهارکننده اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز است.

دو روش اسپکتروفتومتری ساده، انتخابی و سریع برای تعیین MPM به شکل خالص و در قرص شرح داده شده است [۵۳]. هر دو روش بر اساس واکنش MPM با پارا-کلرانلیک اسید یا DDQ در محیط دی اکسان-استونیتریل هستند که منجر به تولید محصول رنگی قابل اندازه گیری می شوند. محدودیت های اندازه گیری و کمی سازی نیز برای هر دو روش گزارش شده اند. هیچ تداخلی با مکمل های رایج موجود در قرص ها مشاهده نشد. هر دو روش از نظر صحت و دقت مورد تایید آماری قرار گرفتند.

۴-۱-۲۰- اولانزاپین (OLP)

اولانزاپین مشتقی از تینوبنزدیازپین است. اولانزاپین با دو گیرنده دوپامین و سروتونین که برای حفظ تعادل شیمیایی در مغز مهم هستند، با میل ترکیبی بالایی متصل می شود. قطبیت اولانزاپین به آن این امکان را می دهد تا قویاً به پروتئین متصل شود.

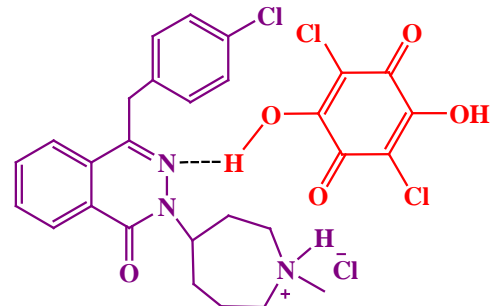
CTC اولانزاپین و کلرانلیک اسید مورد مطالعه قرار گرفته است و به عنوان روش رنگ سنجی حساس برای تعیین اولانزاپین مورد استفاده قرار گرفته است [۵۵]. تشکیل CTC بین کلرانلیک اسید و اولانزاپین با TLC بررسی شد. توسعه روش از طریق انتخاب طول موج جذبی، بهینه سازی و اعتبارسنجی شد. پارامترهای فیزیکی شیمیایی مانند انرژی انتقال، فرکانس نوسان ساز و انرژی های یونیزاسیون تخمین زده شدند. خواص ترمودینامیکی نوار انتقال بار در چهار دمای مختلف نیز برآورد شده و رابطه متقابل آن ها استخراج شد. واکنش در دمای اتاق به مدت ۱۰ دقیقه با شواهد تشکیل محلول بنفش رنگ با CAA در طول موج جذبی ۵۲۰nm، کامل شد. برآورد صحت و دقت مقادیر خطای کمتر از ۲٪ را برای هر دو ارزیابی نشان داد. این روش با موفقیت

برای تخمین OLP در قرص‌ها استفاده شد که روشی با دقت معادل با روش HPLC فارماکوپه هندی است.

۴-۱-۲۱- آزلاستین هیدروکلرید

آزلاستین هیدروکلرید یک آنتی‌هیستامین داخل بینی است که برای رینیت آلرژیک، و وازوموتور تجویز می‌شود. روش‌های آنالیز کمی برای تعیین آن شامل حجم‌سنجی، طیف‌سنجی UV، رنگ‌سنجی و TLC است.

سه کمپلکس انتقال بار آزلاستین با گیرنده‌های DDQ، کلرانلیک‌اسید و TCNQ در استونیتریل تهیه شده اند (شکل ۱۳) [۵۶]. جذب مولی و ثابت تشکیل برای محصولات رنگی با استفاده از معادله بنسی-هیلدبراند بدست آمد. تغییر انرژی آزاد، آنتالپی تشکیل و آنتروپی برای محصول واکنش با TCNQ تعیین شد. این روش‌ها با موفقیت در آنالیز آزلاستین و در تهیه دارویی آن، به کار گرفته شد.



شکل ۱۳. ساختار کمپلکس داروی آزلاستین هیدروکلرید و کلرانلیک اسید

۴-۱-۲۲- آلوپورینول (ALP)

آلوپورینول و متابولیت اصلی آن اکسی‌پورینول (OXP) مهارکننده‌های قوی گزانتین اکسیداز هستند، آنزیمی که هیپوگزانتین را به گزانتین و گزانتین را به اوریک‌اسید تبدیل می‌کند.

کاربرد برخی گیرنده‌های π مانند DDQ، ۳، ۶-دی‌کلرو-۲، ۵-دی‌هیدروکسی-پی-بنزوکینون و کلرانلیک اسید برای تشخیص آلوپورینول بررسی شده است [۵۷]. ساختار شیمیایی CTC‌های تشکیل شده از واکنش بین داروهای مورد مطالعه و گیرنده‌های π مذکور، با استفاده از آنالیزهای عنصری IR، HNMR و طیف‌سنجی جرمی بررسی شدند. برای تعیین میکرووی

داروی ALP تشکیل CTC روشی ساده، سریع و قابل اعتماد است. نتایج این روش با روش استاندارد مقایسه شد. داده‌های به دست آمده توسط هر دو روش بسیار نزدیک به یکدیگر و مطابق با داده‌های ارائه شده توسط شرکت‌های داروسازی بود.

۴-۱-۲۳- ایزونیازید

ایزونیکوئینوئیل هیدرازین یا ایزونیازید قوی‌ترین و انتخابی‌ترین عامل ضدباکتری سل در درمان سل است. این دارو، از رشد باسیل سل در شرایط آزمایشگاهی در غلظت کمتر از $1 \mu\text{g/L}$ جلوگیری می‌کند.

روشی اسپکتروفتومتری برای تعیین داروهای ایزونیازید، مزالازین، سالبوتامول و تیمول در اشکال خالص و در آماده‌سازی‌های دارویی، بر اساس واکنش تشکیل CTC با ارتوکلرانیل پیشنهاد شده است [۵۹]. در این روش هیچ تداخلی از جانب مکمل‌های دارویی رایج مشاهده نشد. این روش با سادگی، دقت و صحت خوب عمل می‌کند و با موفقیت برای تعیین داروها در فرمولاسیون دارویی استفاده شد.

۴-۱-۲۴- سوماتریپتان سوکسینات (STS)

تریپتان‌ها گروهی از داروهای مبتنی بر تریپتامین هستند که در درمان سردردهای میگرنی استفاده می‌شوند. سوماتریپتان سوکسینات یکی از آن‌هاست و از نظر ساختاری با انتقال‌دهنده عصبی سروتونین مرتبط است.

مطالعاتی برای استفاده از واکنش‌های انتقال بار سوماتریپتان (SMT)، استخراج شده از STS خنثی شده، با DDQ و یاد انجام شده است [۶۰]. برای هر دو کمپلکس، استوکیومتری ۱:۱ با استفاده از روش تغییرات پیوسته جاب مشخص شد. تشکیل کمپلکس‌های رنگی برای تعیین SMT به شکل خالص و همچنین در قرص‌های آن، باعث توسعه روش‌های اسپکتروفتومتری ساده، سریع و دقیق می‌شود. هیچ تداخلی از جانب مکمل‌های رایج موجود در قرص‌ها مشاهده نشد.

اندازه‌گیری محصولات رنگی با روش اسپکتروفتومتری در 585nm برای CTC تشکیل شده بین SMT و DDQ و در 375nm برای CTC تشکیل شده بین SMT و I_2 انجام شد. پارامترهای تجزیه ای مانند جذب مولی ظاهری، حساسیت‌های

سندل، حد تشخیص و در نهایت اندازه گیری نیز برای هر دو کمپلکس گزارش شده است.

۴-۱-۲۵- کلروکین فسفات

۴-آمینوکلینولین به عنوان یک ضدمالاریای مصنوعی، شناخته می شود. در زمان های اخیر، پتانسیل ضدمالاریایی این داروی معمولی در دسترس و مقرون به صرفه با افزایش سویه های پلاسمودیوم مقاوم در اثر استفاده از کلروکین فسفات، تهدید شده است. بنابراین، سنجش کلروکین فسفات و سایر داروهای ضدمالاریا در بازار دارو برای اطمینان از کیفیت آن ها، به یک ضرورت تبدیل شده است.

تشکیل کمپلکس بین کلروکین فسفات و کلرانلیک اسید که با تغییر آبی رنگ محلول کلرانلیک اسید در دیوکسان از زرد به ارغوانی پس از افزودن محلول کلروکین فسفات در کلروفورم مشهود است، با اسپکتروفتومتری برای تعیین طول موج بیشینه تحت بررسی قرار گرفت. استوکیومتری کمپلکس تشکیل شده با استفاده از روش تغییرات پیوسته جاب و ترمودینامیک کمپلکس با کمک نمودار بنسی-هیلدبراند با استفاده از اسپکتروفتومتری بدست آمد. مطالعات جذب اسپکتروفتومتری شواهدی از تشکیل CTC با پیوند قوی و بسیار پایدار بین کلروکین فسفات و کلرانلیک اسید با استوکیومتری ۳:۲ در محیط غیرآبی نشان داد. انتقال های درگیر در طول موج های بالاتر از طول موج های تک تک مواد خالص در ناحیه مرئی طیف نیز شناسایی شدند. این CTC مبنایی برای اندازه گیری ساده و حساس نمونه خالص و اشکال دارویی کلروکین فسفات تشکیل داد در حالی که در کشورهای در حال توسعه ممکن است ابزار آنالیز حساس و دقیق با دقت بالا برای آنالیز روتین کلروکین فسفات در دسترس نباشد [۶۱]. روش آنالیز مبتنی بر تیتراسیون دماسنجی غیرآبی و HPLC برای سنجش کلروکین فسفات نیز گزارش شده است [۶۲].

۴-۱-۲۶- دیسوپیرامید و متوپرولول

ضدآریمی های کینیدین، دیسوپیرامید و متوپرولول باعث واکنش های نامطلوب در چشم می شوند. ظرفیت اتصال این داروها با ملانین در شرایط آزمایشگاهی

ارزیابی شده است [۶۳]. در این مطالعات از ملانین سنتزی به عنوان الکترون گیرنده و برای تعیین داروها از روش اسپکتروفتومتری UV استفاده شده است. مطالعات سینتیک تشکیل کمپلکس های کینیدین-ملانین، دیسوپیرامید-ملانین و متوپرولول-ملانین نشان می دهد که برای تمام کمپلکس های مورد بررسی حداکثر زمان رسیدن به تعادل واکنش ۲۴ ساعت است. پارامترهای اتصال، تعداد مکان های اتصال مستقل و ثابت های تشکیل نیز بر اساس نمودارهای اسکاچارد تعیین شدند.

۴-۱-۲۷- کلروتیازید

کلروتیازید یک داروی دیورتیکی خوب است. داروشناسی این ترکیب، مکانیسم اثر و کاستی های مشکلات عملکرد کلیه و فشارخون شریانی سیستمی را توضیح می دهد. CTC های کلروتیازید با پیکریک اسید، ۳، ۵-دی نیتروبنزوئیک اسید و ید در دماها و در حلال های قطبی (متانول، استونیتریل) و حلال های غیرقطبی (دی کلرومتان و کلروفورم) مورد بررسی قرار گرفته اند [۶۴]. ساختار CTC ها توسط HNMR، طیف های مادون قرمز و آنالیز عنصری مورد مطالعه قرار گرفتند. انتقال بار از اتم نیتروژن کلروتیازید به گیرنده پی ($n \rightarrow \pi^*$) و به گیرنده سیگما ($n \rightarrow \sigma$) رخ می دهد. میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) تصاویری از کلروتیازید با ۳، ۵-دی نیتروبنزوئیک اسید را نشان می دهد که در آن کمپلکس تولید شده کریستالی میله ای شکل است. ترکیب مولکولی کمپلکس های انتقال بار که با تیتراسیون اسپکتروفتومتری تعیین شد، نسبت ۱:۱ است. مقادیر ضریب خاموشی، ثابت تشکیل، پتانسیل یونیزاسیون و انرژی حالت گذار کمپلکس نیز محاسبه شدند.

۵- نتیجه گیری

با توجه به اهمیت آنالیز کمی و کیفی داروها، دستیابی به روشی ارزان، ساده و کارآمد بسیار مهم است. در این زمینه روش های آنالیز متفاوتی وجود دارد که بیشتر مبتنی بر استفاده از دستگاه های گران قیمت و پیچیده هستند. آنالیز داروها با استفاده از گیرنده های الکترونی سیگما و پی مختلف و تشکیل کمپلکس های انتقال بار در عین سادگی، روشی دقیق و قابل

8. A. Karmakar, B. Singh, Spectrochim Acta A. 179, 110(2017)
9. A. Karmakar, B. Singh, J. Mol. Liq. 247, 425(2017)
10. AM El-Brashy, ME Metwally, FA. El-Sepai, Farmaco 59(10), 809–817 (2004)
11. E.F.M. El-Zaidia; M.S. Al-Kotb, I.S. Yahia, Phys. B Condens. Matter. 571, 71–75 (2019)
12. A. Kololkovas, Essentials of Medicinal Chemistry, 2nd edn. New York: Wiley; (1998)
13. R. Mandal, SC. Lahiri, J. Indian Chem. Soc.76, 347 (1999)
14. Gehad G. Mohamed, A.F. Faten, Nour-El-Dien, A. Mohamed Nehad, Spectrochim. Acta A 68, 1244 (2007)
15. L.H. Chen, H. Wang, Fenxi-Shiyanshi., 17, 60-62., Anal. Abst. 60, 11 H, 122 (1998)
16. T. Perez-Ruiz, C. Martimaz-Lozano, V. Tomas, Anal. Chim. Acta. 250, 103 (1992)
17. H. Sprengel 'The Discovery of Picric acid as a powerful Explosive. (2nd edn), Eyre and Spottiswoode papers, London, 20-25. (2000)
18. H. M. Elqudaby, G. M. Gehad, M. G. El-Din Ghada, Spectrochimica Acta Part A 129, 84(2014)
19. H. Eldarotia Hala, A. Gadira Suad, M. S. Refat, A. Abdel Majid Adam, J. Pharm. Analysis 4, 81(2014)
20. P. Nagendra, E-J. Chem. 8(1), 149 (2010)
21. G. A. Nwanisobi, APPR. MS. ID 507, 1, 1(2018)

اعتماد است. برای نیل به این هدف از طیف‌سنجی ماورابنفش-مرئی برای رسیدن به طول‌موج بیشینه جذبی کمپلکس انتقال بار و از قانون بیر-لامبرت برای دستیابی به غلظت داروها استفاده می‌شود زیرا این روش با دقت خوبی غلظت را بدست می‌آورد [۶۵-۷۱]. لیکن بررسی منابع نشان می‌دهند که هنوز آنالیز بسیاری از داروهای آلی با این روش امکان‌سنجی نشده‌اند.

البته تعیین ساختار کمپلکس‌ها به علت پیچیدگی کار، دشوار است. از این منظر، شیمی محاسباتی ابزاری توانمند در بررسی ساختار و امکان تشکیل کمپلکس‌های انتقال بار دارویی است که کم‌تر در منابع به آن توجه شده است. CTCها دارای خواص بیولوژیکی نظیر ضدباکتری، ضدقارچی و ... هستند که گاهی این خواص از خود داروی اولیه بیشتر است و با بررسی خواص کمپلکس‌های انتقال بار این داروها راه برای رسیدن به داروهایی با اثربخشی بیشتر هموار می‌شود.

مراجع

1. R. S. Mulliken, J. Am. Chem. Soc. 72, 600 (1950)
2. F.P. Fla, J. Palou, R. Valero, C.D. Hall, P. Speers, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1925(1991)
3. E.M. Kosower, in Progress in Physical Organic Chemistry, ed. By S. G. Cohen, A. Streitwieser Jr., R. W. Taft (John Wiley & Sons, Inc., 1965), p. 81-163.
4. D. K. Roy, A. Saha, A. K. Mukherjee, Spectrochim. Acta A 61, 2017 (2005)
5. V. Murugesan, M. Saravanabhavan, M. Sekar, Spectrochim Acta A. 147, 99(2015)
6. L. Miyan, A. Ahmad, MF Alam, H. Younus, J. Photochem. Photobiol. B. 174, 195(2017)
7. K. Sin garavelan, A. Chandramohan, M. Saravanabhavan, IMV. Enoch, VS. Suganthi, Spectrochim Acta A. 184, 318(2017)

- Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 805, 261 (2004)
34. R. M. Alghanmi, M. T. Basha, S. M. Soliman Alsaeedi, K. Razan, *Molecules*, 36, 6037(2021)
35. R.M. Alghanmi; M.T. Basha; S.M. Soliman; R.K. Alsaeedi, *J. Mol. Liq.* 326, 115 (2021)
36. Y.S. Chang, Y.R. Ku, K.C. Wen, L.K. Ho, *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 23 (2019)
37. O.A. Farghaly, M.A. Taher, A.H. Naggar, A.Y. El-Sayed, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 38, 14 (2005)
38. S.J. Wadher, P.R. Pathankar, M. Putanik, R.O. Ganjiwale, P.G. Yeole, *Indian J.Pharm. Sci.* 70, 393 (2008)
39. M.S. Refat, G.G. Mohamed, A. Fathi, *Bull. Korean Chem. Soc.* 31, 1535(2010)
40. M.S. Refat, S.A. El-Korashy, I.M. El-Deen, S.M. El-Sayed, *Drug Test. Anal.* 3, 116 (2011)
41. M.S. Refat, O.B. Ibrahim, H. Al-Didamony, K.M. Abou El-Nour, El- L. Zayat, *J. Saudi Chem. Soc.* 16, 227 (2012)
42. A. Adam Abdel Majid, M. Salman, T. Sharshar, M. S. Refat, *Int. J. Electrochem. Sci.* 8, 1274 (2013)
43. E. H. El-Mossalamy, *J. Trace Microprobe Tec.* 21, 259(2003)
44. M. S. Refat, A. Elfalaky, Eman Eles, *J. Mol. Struc.* 990, 217(2011)
45. T. A. Yousef, E. Ezzeldin, H. A. Abdel-Aziz, M. H. Al-Agamy, G. AE Mostafa, *Drug Des Devel Ther*, 4115(2020)
46. E. H. El-Mossalamy, *Spectrochimica Acta Part A*, 60, 1161(2004)
22. M. S. Refat, B. Ibrahim Omar, A. Saad Hosam, A. Abdel Majid Adama, *J. Mole. Struc.* 1064, 58 (2014)
23. M. S. Refat, A. Saad Hosam, A. Adam Abdel Majid, *Spectrochimica Acta Part A* 141, 202(2015)
24. O. A. Adegoke, P. Babalola Chinedum, O. A. Kotila, O. Obuebhor *Arabian J. Chem.* 10, S3848(2017)
25. S. Berto, E. Chiavazza, V. Ribotta, P. Giuseppe Daniele, C. Barolo, A. Giacomino, D. Vione, M. Malandrino, *Spectrochimica Acta Part A*, 149, 75(2015)
26. Abdel Majid A. Adam, *Spectrochimica Acta Part A* , 127, 107(2014)
27. A. S. Alamri, M. Alhomrani, W. F. Alsanie, H. Alyami, S. Shakya, H. Habeeballah, O. Abdulaziz, A. Alamri, Heba A. Alkhatabi Raed I. Felimban, A. Abdullah Alhabeeb, A. El-Habeeb Abeer, A. Al-Saif Foziah, M. S. Refat, *J. Mole. Struc.* 1034, 1(2013)
28. A. S. Al-Attas, *Saudi Pharm. J.* 11(3), 141 (2003)
29. M. M. Khater, A. S. Alattas, *Egypt. J. Anal. Chem.*10 (2001)
30. A. A. El-Habeeb, A. Al-Saif Foziah, M. S. Refat, *Spectrochimica Acta Part A*, 126, 405 (2014)
31. A. Dozal, H. Keyzer, H.K. Kim, W.W. Wang, *Int. J. Antimicrobial Agents* 14, 261 (2000)
32. S. Sabbah; G.K. Scriba, *J. Chromatogr. A* 907, 321 (2001)
33. S. Goulay-Dufay; B. Do, M.D. Le Hoang, J.A. Raust, H. Graffard, F. Guyon, D. Pradeau, J.

59. M. S. Al-Enizzi, T. N. Al-Sabha, T. S. Al-Ghabsha, *Jordan J. Chem.* 7 (1), 87 (2012)
60. K. N. Prashanth, B. Kanakapura, S. R. Madihalli, and B. V. Kanakapura, *int. sch. res. Notices*, 2012(2012)
61. KC. Ofokansi, EO. Omeje, CO. Emeneka, *Trop. J. Pharm. Res.*, 8 (1), 87 (2009)
62. A. K. Dwivedi, D. Saxena, S. Singh, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 33, 851 (2003)
63. E. Buszman, R. Rozanska, *Pharmazie*, 58, 507 (2003)
64. A. A. Ibrahima, F. A. Adama, A. M. Allam, *Aswan University J. Environmental Studies (AUJES)*, 2, 75 (2021)
65. G. A. E. Mostafa, T. A. Yousef, S T. Gaballah, A. M. Homoda, R. Al-Salahi, H. I. Aljohar and H. Al-Rabiah, *Appl. Sci.* 12, 978(2022)
66. A. S. Alamri, M. Alhomrani, W. F. Alsanie, H. Alyami, S. Shakya, H. Habeeballah, O. Abdulaziz, A. Alamri, H. A. Alkhatabi, R. I. Felimban, A. A. Alhabeeb, M. S. Refat and A. Gaber, *Appl. Sci.* 12, 10130(2022)
67. M. M. Ali, M. Ali, A. S. Gaballa, S. A. El-korashy, S. M. Teleb, *Bioorg. Chem.* 115, 105190(2021)
68. A.M. A. Adam, M.S. Refat, T. A. Altalhi, F.S. Aldawsari, G.H. Al-Hazmi, *J. Mol. Liquids* 336, 116261(2021)
69. I. A. Darwish, H. W. Darwish, A. M. Ali and H. S. Almutairi, *Medicina*, 59, 775 (2023)
70. W. F. Alsanie, A. S. Alamri, H. Alyami, M. Alhomrani, S. Shakya, H. Habeeballah, H. A. Alkhatabi, R. I. Felimban, A. S. Alzahrani, A. A.
47. K. Basavaiah, V. S. Charan., *Farmaco* 57, 9 (2002)
48. S. N. H. Azmi, S. S. K. Al-Hadhrami, B. M. R. Al-Marhoubi, S. S. Al-Sulaimi, Z. D. S. Al-Shamoosi, *J. Mol. Liq.* 243, 750 (2017)
49. P. Adamowicz, M. Kała, *Forensic Science International* 198(1-3), 39 (2010)
50. M. Rambla-Alegre, J. Peris-Vicente, J. Esteve-Romero, M. E. Capella-Peiró, D. Bose, *Anal. Chim. Acta* 666, 102 (2010)
51. S. Naeem, S. Nadir Ali, A. Qayoom, M. Haji, U. Haroon, S. Nisar, *J. Chem. Soc. Pak.* 40, 05 (2018)
52. J.A.J. Nesalin, C.J.G. Babu, G.V. Kumar, T.T. Mani, *E-J. Chem.* 6(3), 780 (2009)
53. A. S. Gaballa, S. M. Teleb, E. Nour, *J. Mole. Struc.* 1024, 32(2012)
54. K. B. Vinay, H. D. Revanasiddappa, M. S. Raghu, S. A. M. Abdulrahman, N. Rajendraprasad, *J. Anal. Methods in Chem.* (2012) doi:10.1155/2012/875942
55. O. A. Adegoke, O. E. Thomas, S. N. Emmanuel, *J. Taibah University for Science*, 10, 651 (2016)
56. N. N. Salama, A. AR. Sawsan, AA. Shima, E. Naglaa, *Bull. Faculty of Pharm. Cairo University*, 49, 13(2011)
57. M. S. Refat, G. M. Gehad, A. Fath, *Bull. Korean Chem. Soc.* 31(6), 1535 (2010)
58. H. H. Eldaroti, S. A. Gadir, M. S. Refat, A. M. Adama, *Spectrochimica Acta Part A*, 115, 309 (2013)

Alhabeeb, B. M. Raafat, M. S. Refat and A. Gaber,
Molecules, 27, 3290 (2022)

71. A. F. M. M. Rahman, A. H. Bakheit, S.
Rahman, G. A. E. Mostafa and H. Alrabiah,
Processes, 11, 711 (2023)



A review of drug analysis using charge transfer complexes

V. Hadigheh Rezvan*

Department of Chemistry, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

Abstract: The charge transfer complex (CTC) is formed by the reaction between electron donor and acceptor and is stabilized by non-covalent interactions. These complexes absorb energy in the ultraviolet or visible region (charge transfer bands). The drug interactions with electron acceptors are important molecular reactions for drug activity. The position and intensity of charge transfer bands of complexes are used to quantify drugs as electron donors. This technique is cheap, simple, and efficient and many studies have been done in this field. Different π -acceptors have been used in spectrophotometric assays and analysis of many pharmaceutical substances as electron donors. The nature of the complexes was determined by elemental analysis, Infrared spectroscopy, Nuclear magnetic resonance spectroscopy and conductometry. In this study, the types of drugs that have the ability to form charge transfer complexes and also the types of electron acceptors used in the analysis of drugs are reviewed.

Keywords: Charge transfer complex, Drug analysis, Electron acceptor, Electron donor.