



۱۳۷۹ / ۹ / ۲۰

## دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان‌نامه:

برای دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

بررسی اثرات متضاد کانال کلسیم مشتقات جدید  
دی‌کلروایمیدازولیل دی‌هیدروپیریدینی روی ایلئوم  
خوکچه هندی

اساتید راهنما:

۱۰۲۱۷

جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

جناب آقای دکتر عباس شفیعی

نگارش:

علی اکبر گلابچی فر

شماره پایان‌نامه: ۴۱۱۷

سال تحصیلی: ۷۹-۱۳۷۸

۳۳۰۷۵

تقدیم به پدر بزرگوارم :  
که آموزگار صبر و فداکاری و از خود  
گذشتگی بود و از هیچ کوششی در راه  
تحصیل اینجانب دریغ نکردند.  
روحش قرین رحمت باد.

تقدیم به مادر عزیزم :  
که الگوی ایثار و الهه عشق است و در تمام لحظات زندگی یاور  
و پشتیبان من بوده است .

**تقدم به خواهران ، برادران و دوستان عزیزم  
که سعادت و خوشبختی آنها آرزوی من است**

تقدیم به اساتید ارجمندم :

جناب آقای دکتر احمد رضا دھیور

جناب آقای دکتر عباس شفیع

معلمین نمونه اندیشہ و اخلاق

با تشکر از جناب آقای دکتر امین

به پاس زحمات و راهنمایی‌های بیدریغشان

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

### فصل اول: کلیات

- ۱-۱- اهمیت یون کلسیم ..... ۲
- ۱-۲- منابع یون کلسیم ..... ۲
- ۱-۳- پمپ کلسیم ..... ۶
- ۱-۴- عوامل تنظیم کننده یون کلسیم ..... ۶
- ۱-۵- انواع کانالهای کلسیم ..... ۸
- ۱-۵-۱- کانالهای کلسیمی وابسته به گیرنده ..... ۸
- ۱-۵-۲- کانالهای کلسیم حساس به کشش ..... ۱۰
- ۱-۵-۳- کانالهای کلسیمی آهسته نشستی ..... ۱۰
- ۱-۵-۴- کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ (کانالهای آهسته سدیمی - کلسیمی) ..... ۱۰
- ۱-۵-۴-۱- کانالهای وابسته به ولتاژ نوع N ..... ۱۱
- ۱-۵-۴-۲- کانالهای وابسته به ولتاژ نوع P ..... ۱۲
- ۱-۵-۴-۳- کانالهای وابسته به ولتاژ نوع T ..... ۱۲
- ۱-۵-۴-۴- کانالهای وابسته به ولتاژ نوع L ..... ۱۲
- ۱-۶- محل اتصال دارو روی کانال کلسیم ..... ۱۵
- ۱-۷- روند انقباض توسط یونهای کلسیم در عضله صاف ..... ۱۶
- ۱-۸- تنظیم انقباض بوسیله یون کلسیم در عضله قلبی ..... ۱۹

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۱-۹- مکانیسم ملکولی انقباض در عضله مخطط	۲۰
۱-۱۰- نقش کلسیم در سیستم عصبی	۲۱
۱-۱۱- کاربردهای بالینی مسددهای کانال کلسیم	۲۳
۱-۱۱-۱- پرفشارخونی	۲۳
۱-۱۱-۲- آنژین صدری	۲۸
۱-۱۱-۳- انفارکتوس میوکارد	۲۹
۱-۱۱-۴- خواص Antiatherogenic	۳۰
۱-۱۱-۵- نارسائی قلبی	۳۰
۱-۱۱-۶- آریتمی قلبی	۳۱
۱-۱۱-۷- میگرن	۳۲
۱-۱۱-۸- محافظت از سیستم عصبی (Neuroprotective)	۳۳
۱-۱۱-۹- افزایش فشارخون ریوی اولیه	۳۳
۱-۱۱-۱۰- تغییر عملکرد کلیه	۳۳
۱-۱۱-۱۱- پیوند عضو	۳۴
۱-۱۱-۱۲- در دوران بارداری	۳۵
۱-۱۱-۱۳- درمان صرع	۳۵
۱-۱۱-۱۴- مقاومت چند دارویی	۳۵
۱-۱۲- مسددهای کانال کلسیم	۳۶

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۱-۱۲-۱- مکانیزم عمل داروهای مسدودکننده کانال کلسیم در عضله صاف عروق .	۳۷
۱-۱۲-۲- مکانیزم عمل داروهای مسدودکننده کانال کلسیم در سلولهای قلبی .	۳۷
۱-۱۳- انواع مسدودکننده های کانال کلسیم .....	۳۸
۱-۱۳-۱- فنیل الکیل آمین ها .....	۳۹
۱-۱۳-۲- بنزوتیازین ها .....	۴۰
۱-۱۳-۳- دی آریل آمینو پروپیل آمین اترها .....	۴۱
۱-۱۳-۴- بنزایمیدازولی ها .....	۴۲
۱-۱۳-۵-۱ و ۴- دی هیدروپیریدین ها .....	۴۳
۱-۱۳-۵-۱- نیفدیپین .....	۴۴
۱-۱۳-۵-۲- نیکاردیپین .....	۴۶
۱-۱۳-۵-۳- آملودیپین .....	۴۷
۱-۱۳-۵-۴- فلودیپین .....	۴۷
۱-۱۳-۵-۵- ایسرادپین .....	۴۸
۱-۱۳-۵-۶- نیمودیپین .....	۴۸
۱-۱۳-۵-۷- نیترنودیپین .....	۴۹
۱-۱۳-۵-۸- نیلوادیپین .....	۵۰
۱-۱۴- جذب، سرنوشت و دفع مسدودکننده های کلسیم .....	۵۰
۱-۱۵- سمیت و واکنشهای ناخواسته .....	۵۲

## فهرست مطالب

عنوان ..... صفحه

۱-۱۶- تداخلات دارویی ..... ۵۳

### فصل دوم: شیمی ۱ و ۴- دی هیدروپیریدینها

۲-۱- رابطه ساختمان و اثر ترکیبات ۱ و ۴- دی هیدروپیریدینی ..... ۵۵

۲-۲- سنتز مشتقات دی هیدروپیریدین ..... ۶۰

۲-۳- روشهای بررسی اثر ترکیبات متضاد کانال کلسیم دسته ۱- و ..... ۶۵

### فصل سوم: بخش تجربی

۳-۱- مواد و وسایل ..... ۶۸

۳-۱-۱- تهیه محلول تیروید (tyrode) ..... ۶۸

۳-۱-۲- طرز تهیه محلولهای دارویی ..... ۷۰

۳-۲- تهیه ایلنوم مجزای خوکچه هندی ..... ۷۰

۳-۳- روش محاسبه IC50 ترکیبات ..... ۷۴

### فصل چهارم: بحث و نتیجه

۴-۱- نتایج ..... ۷۷

۴-۲- بحث ..... ۸۰

منابع ..... ۸۳



## چکیده:

سلولهای عضلانی صاف عروق با کمک انقباضات رشته‌های اکتین، میوزین، کلسیم و چند راه آنزیمی عروق خونی را منقبض می‌کنند. کلسیم در انقباض شبکه عروق خونی، عضلات صاف و ... نقش کلیدی دارد. (۱)

جریان کلسیم خارج سلولی از میان کانالهای نوع L وابسته به ولتاژ مسؤوول تنظیم بسیاری از اعمال فیزیولوژیکی شامل انقباض عضله صاف و عضله قلبی است. (۲)

آگاهی به نقش جریان ورودی کلسیم خارج سلولی از طریق کانالهای موجود در غشاء سلولی در تنظیم اعمال فیزیولوژیک سلولهای مختلف از جمله انقباض عضله صاف و عضله قلبی و یا پتانسیل عمل سلولهای عصبی و ... گستره‌های جدیدی در درمان انواع اختلالات قلبی، عروقی، عصبی و ... بر محققین گشود. (۳)

معرفی ترکیبات با ساختمان کلی ۱ و ۴ دی‌هیدروپیریدین بعنوان مسدودکننده کانال کلسیم و ورود نیفدیپین بعنوان سردسته این ترکیبات در سال ۱۹۷۵ به بازار داروئی جهان بیانگر یک پیشرفت مهم در درمان بیماریهای قلبی عروقی (پرفشارخونی، آترواسکلروز، آنژین صدری، آریتمی، نارسائی قلبی) اثرات مفیدی در درمان میگرن، در محافظت از سیستم عصبی، درمان افزایش فشارخون ریوی، اثر محافظتی کلیه در پیوند کلیه و در مصرف سیکلوسپورین (۴ و ۵)، درمان زایمانهای زودرس، درمان صرع، اثر ضد فشارخون در حاملگی و پراکلامپسی (۶ و ۷) ضد دیابت (۸). ضد سرطان (۹)، مقاومت چند داروئی، سندرم raynaud، لنگیدن متناوب، آسم برونشیاال اسپاسم مری، دردهای قاعدگی، اسپاسمهای عضلانی شبانه، اسهال و انواع اختلالات اسپاسمودیک عضله صاف (۱۰) و (۱۱) از خود نشان داده‌اند. (۱۲)

نیفدیپین کاربرد فراوانی در بیماریهای قلبی - عروقی دارد و برای کم کردن عوارض جانبی آن و بیشتر کردن طول اثر و قدرت اثر و همچنین فراهم زیستی بالاتر داروهای جدیدی وارد شده‌اند (نسل دوم متضادهای کانال کلسیم).

تغییر در استخلاف‌های روی کرین‌های شماره ۳، ۴، ۵ نیفدیپین باعث تغییر فعالیت

(۱۳، ۱۴، ۱۵)، اثر انتخابی روی بافت (۱۶، ۱۷) و تغییر شکل (کانفورمیشن) (۱۸) در

حلقه ۱ و ۴ دی هیدروپیریدینی می شود.

مشتقات جدید نیفدیپین با استرهای مختلف الکیل، سیکلوالکیل و آریل، که در آنها

گروه اورتونیتروفنیل ناحیه ۴ حلقه دی هیدروپیریدینی با استخلاف حلقه آریل دی

کلروایمیدازول جایگزین شده است از نظر فعالیت متضاد کانال کلسیم بررسی شد.

در این تحقیق غلظتی از این ترکیبات که ۵۰٪ از انقباض ناشی از  $K^+$  را در عضله صاف

طولی ایلئوم خوکچه هندی برطرف می شود ( $IC_{50}$ ) گزارش شده است.

$IC_{50}$  بدست آمده از این ترکیبات با نیفدیپین مقایسه شد.

# فصل اول

کلیات

## ۱-۱- اهمیت یون کلسیم:

کلسیم که مهم‌ترین کاتیون دو ظرفیتی خارج سلولی بوده، حتی در سطح یک سلول هم در برقراری اعمال طبیعی فیزیولوژیک و هم در ایجاد اختلالات پاتولوژیک نقش دارد. به هومئوستاز کلسیم، اصطلاحاً «پاشنه آشیل سلولی» (cell's Achille'sheel) گفته می‌شود، چراکه تغییر در مقدار طبیعی آن باعث شروع اختلالات پاتوفیزیولوژیکی می‌گردد.

کاربرد تنظیم‌کننده‌های کانال کلسیم نسبت به سالهای قبل که به نظر می‌رسید مسددهای آن فقط در درمان اختلالات قلبی - عروقی بکار می‌روند گسترش پیدا کرده است. بعنوان مثال، امروزه مشخص گردیده که کلسیم نقش مهمی در روند عفونت بازی می‌کند. همچنین نقش مسددهای کلسیم در پیوند اعضا و یا ایسکمی‌های جراحی به اثبات رسیده است. (۱۹)

همانطور که می‌دانیم کلسیم از فاکتورهای لازم برای انقباض عضلانی می‌باشد. همچنین پیامبر ثانویه برای یکسری از هورمون‌ها و فاکتورهای رشدی است که تنظیم‌کننده متابولیسم، بیان ژنی، و ترشح سلولهای عضلانی صاف، همچنین تکثیر سلولی و اپوپتوزیس می‌باشند (۲). کلسیم برای بسیاری از پروسه‌های دیگر نظیر تحریک عصبی، آزادسازی میانجی‌های عصبی، حفظ تمامیت غشاء، انعقاد خون و بسیاری موارد دیگر لازم و ضروری می‌باشد. (۲۰)

## ۱-۲- منابع یون کلسیم:

مقدار کلسیم بعنوان کاتیون خارج سلولی، در حالت طبیعی برابر ۱۳۰۰ گرم در مردان بالغ و ۱۰۰۰ گرم در زنان بالغ است و حدود ۹۹٪ آن در اسکلت استخوانی می‌باشد در استخوان کلسیم بفرم کریستالی، بصورت معدنی هیدروکسی آپاتیت  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  بوده، و سایر یونها مثل  $Na^+$ ،  $K^+$ ،  $Mg^{2+}$ ،  $F^-$  نیز در شبکه کریستالی موجود هستند. کلسیم در استخوان دائماً تحت اثر دو پدیده تخریب و تشکیل مجدد قرار

می‌گیرد (bone remodeling).

مقدار متغیری نیز همواره در حال تبادل با مایع بینابینی است و بسیاری از داروها، هورمون‌ها و ویتامین‌ها بر سرعت این تبادل اثر گذاشته، میزان کلسیم در مایع بینابینی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. میزان غلظت سرمی آن ۸/۵ تا ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر معادل ۲/۱ تا ۲/۶ میلی‌مول در لیتر است. کلسیم در سرم به دو صورت یونیزه (قابل نفوذ از غشاء سلولی) و غیر یونیزه وجود دارد. جزء غیر قابل نفوذ (غیر یونیزه) آن بصورت متصل به پروتئین‌های پلاسما (۷۵ درصد آلبومین و بقیه با گلوبولین‌ها) بوده و در حدود ۴۵-۴۰ درصد کل کلسیم سرم را شامل می‌شود. جزء قابل نفوذ کلسیم، خود به دو صورت متصل به آنیون‌هایی نظیر کربنات، فسفات، و استات (۵ تا ۱۰ درصد کل کلسیم سرم) و بصورت یون آزاد (حدود ۵۰ درصد کلسیم سرم) می‌باشد. آنچه از نظر فیزیولوژی دارای فعالیت است همان جزء یون آزاد کلسیم است. (۲۰) کلسیم فقط از راه روده و با دو مکانیسم متفاوت وارد بدن می‌گردد:

(۱) انتقاب فعال وابسته به ویتامین D: که در دئودنوم فوقانی صورت می‌گیرد

(۲) درصد بالایی از کلسیم از راه انتشار تسهیل شده از سراسر روده کوچک جذب می‌گردد.

جذب کلسیم روده‌ای وابسته به میزان کلسیم مصرفی است و با کاهش میزان کلسیم مصرفی، درصد جذب بطور جبرانی افزایش پیدا می‌کند. این قدرت با افزایش سن، کاهش می‌یابد.

میزان کلسیم دفع شده از ادرار، برآیند میزان دفع شده از گلوامرولها و مقدار بازجذب شده است. میزان بازجذب توسط هورمون پاراتیروئید (PTH) تنظیم می‌شود. سدیم دفع شده، آنیون‌های غیر قابل جذب و دیورتیک‌ها نیز بر این میزان اثر می‌گذارند. بعنوان مثال دیورتیک‌های مؤثر بر قوس هنلی باعث افزایش دفع کلسیم می‌شوند ولی تیازیدها، دفع آن را کاهش می‌دهند. مقدار قابل توجهی از کلسیم، بهنگام شیردهی در شیر ترشح می‌گردد. مقدار کمی نیز از طریق عرق دفع می‌شود. (۲۰)



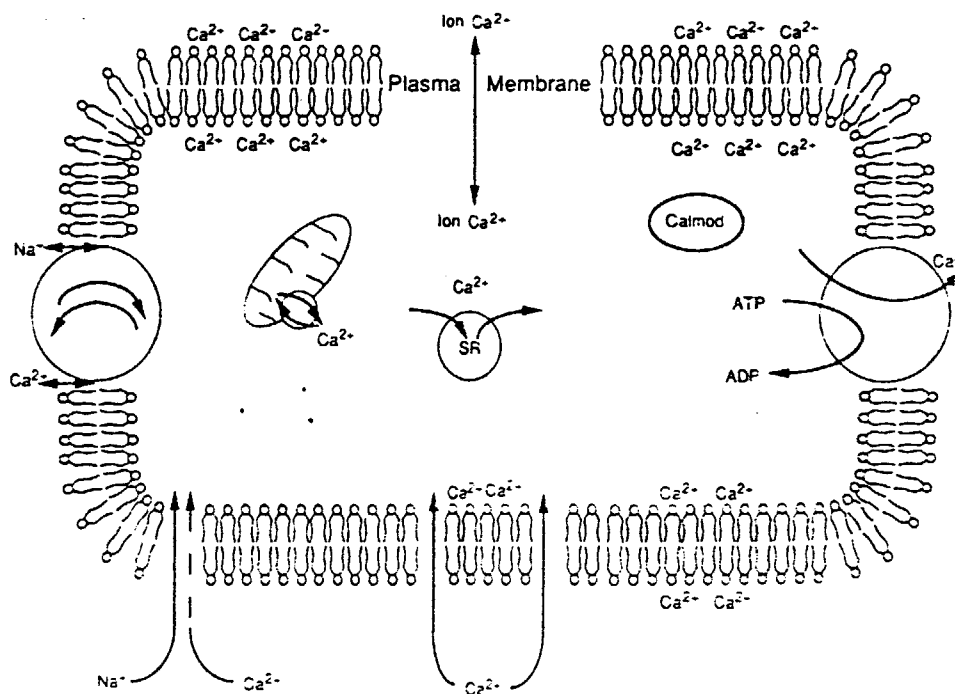
در غلظت‌های درون سلولی کمتر از  $10^{-7}$  مولار تارهای عضلانی شل می‌شوند، برای ایجاد انقباض غلظت این یون باید در درون سلول افزایش یابد.

بتانسیل عمل لااقل قسمتی بوسیله ورود یونهای کلسیم بداخل رشته عضلانی انجام می‌شود و بعلت اینکه رشته‌های عضلانی صاف فوق العاده کوچک هستند یونهای کلسیم می‌توانند به تمام قسمت‌های عضله صاف انتشار یافته و روند انقباض را فعال کنند. قسمت‌هایی از سلول که در درون عضلات صاف یون کلسیم را ذخیره می‌کنند عبارتند از:

الف - رتیلولوم سارکوپلاسمیک

ب - میتوکندری

ج - غشاء پلاسمایی (۲۲). (شکل ۱-۱)



The control of calcium regulation at the cellular level. Depicted are the several calcium mobilization and storage processes operating in many cell types. Not all of the processes indicated may operate in any one cell, and the extent to which any process operates is cell-dependent, stimulus-dependent, and time-dependent.

شکل (۱-۱)