

# خلاصه پایان نامه‌های داروسازی

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چند پایان نامه دانشجویان عمومی و دستیاران تخصصی دانشکده داروسازی شهید بهشتی انتخاب شده است:

در این نوشتار جهت اطلاع داروسازان محترم و سایر خوانندگان عزیز از پژوهش‌هایی که در دانشکده‌های داروسازی انجام می‌گیرند، خلاصه

عنوان پایان نامه ۱: طراحی و سنتز مشتقات جدید بنزدیازینان ۴-اُن به عنوان

مهارکنندگان پروتئین HSP90

نگارنده: سحر گرگانی

استاد راهنما: دکتر افشین زرقی

استاد مشاور: دکتر مرضیه امیرمستوفیان

درجه: دکترای عمومی داروسازی

توسعه بیماری سرطان است. این بیماری در اثر جهش در پروتئین‌ها و ژن‌های سرکوب‌کننده

اصلی‌ترین علت مرگ در کشورهای پیشرفته و دومین علت مرگ و میر در کشورهای در حال

تومور و در نهایت، تشکیل پروتئین‌های خاص مورد نیاز در سرطان، ایجاد می‌شود. جهت پایداری و فعالیت تعدادی از پروتئین‌های کلیدی در سرطان و همچنین حفظ هموستاز سلول، پروتئین HSP90 که یک چاپرون مولکولی است، فعال شده و به تکثیر، تمایز و مرگ سلول‌های سرطانی کمک می‌کند. به این علت HSP90 به‌عنوان شاخص بیوشیمیایی سرطان شناخته شده است. با مهار HSP90، چندین مسیر سیگنالینگ در سلول‌های سرطانی به‌طور همزمان مهار می‌شود و در نهایت باعث مرگ سلول‌های سرطانی خواهد شد. از این رو در این تحقیق، بر اساس رابطه ساختمان و اثر

ترکیبات مهارکننده HSP90، مشتقات بنزدیازینان - 4 - آن به‌عنوان مهارکنندگان آن طراحی و سنتز شدند. این ترکیبات طی واکنش یک مرحله‌ای بین ترکیبات ایزاتوئید انیدرید، مشتقات بنزآلدید و آمین‌های آروماتیک نوع اول، در حلال اتانول مطلق و در حضور کاتالیزور آلوم  $(Al(SO_4)_2 \cdot 12H_2O)$  سنتز شدند. راندمان کلی واکنش‌ها بین ۱۱-۴۳ درصد بود. ساختمان شیمیایی ترکیبات سنتز شده توسط طیف - سنجی Mass-LC.IR و HNMR تأیید شد و اثرات بیولوژیکی آن‌ها روی رده‌های سلولی مختلف تحت بررسی است.

**عنوان پایان‌نامه ۲:** بررسی اثرات ضدتشنجی و سمیت عصبی برخی از مشتقات جدید

۵ و ۶ - دی آریل، ۱، ۲، ۴ تری آزین با استفاده از مدل‌های رفتاری در موش سوری

نگارنده: آویده بریمی‌زاده

استاد راهنما: دکتر نیما نادری

درجه: دکترای عمومی داروسازی

هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. علاوه بر این درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به صرع نسبت به داروهای موجود ضد صرع مقاوم می‌باشند. بنابراین، ادامه تحقیقات به‌منظور

صرع از جمله اختلال‌های سیستم اعصاب مرکزی است، که علیرغم تحقیقات گسترده‌ای که روی آن صورت گرفته و با وجود داروها و روش‌های متعدد درمانی، پاتوفیزیولوژی آن

تیو در موقعیت ۳ حلقه تری آزین می‌باشد، اثر حفاظتی کامل در موش‌های درمان شده ایجاد نمود. ترکیب مذکور که مؤثرترین دارو علیه تشنج در مطالعه حاضر بود در مقدار  $100 \text{ mg/kg}$  هیچ علامتی از سمیت عصبی در آزمون روتارد و چیمنی روی حیوان ایجاد ننمود. در آزمون ناشی از پنتیلین تترازول (PTZ)، اثر داروهای مختلف با مقدار  $100 \text{ mg/kg}$  در موش سوری مورد بررسی قرار گرفت. در گروه شاهد که فقط حلال دریافت کرده بودند، مقدار  $31/5 \text{ mg/kg}$  پنتیلین تترازول سبب بروز تشنج تونیک - کلونیک در حیوان گردید. بیشترین اثر ضدتشنجی در برابر PTZ متعاقب درمان با مشتق a4 و b4 مشاهده گردید که به ترتیب سبب افزایش مقدار تشنج زای PTZ به  $49/4$  و  $47 \text{ mg/kg}$  گردیدند. افزایش قابل توجه در مقدار مورد نیاز PTZ جهت ایجاد تشنج بعد از تزریق مشتقات سنتز شده گواهی بر اثر حفاظتی خوب این مشتقات است. در آزمون روتارد به جز دو ترکیب b2 و d4، ترکیبات دیگر مورد مطالعه سمیت عصبی ایجاد نکردند. در آزمون چیمنی، دو ترکیب c3 و g2 بیشترین سمیت عصبی (به میزان ۳۳ درصد) را در موش ایجاد نمودند. نتایج مطالعه حاضر بیانگر اثر ضدتشنجی معنی‌دار و بدون عوارض نورو توكسیسیته برخی از مشتقات ۵ - و ۶ - دی آرپل، ۱، ۲، ۴ - تری آزین بوده است.

ساخت داروهای مؤثر بر این بیماری ضروری به نظر می‌رسد. در این تحقیق با استفاده از مدل الکتروشوک و مدل پنتیلین تترازول در موش سوری اثرات ضدتشنجی برخی از مشتقات جدیدی ۵ - و ۶ - دی آرپل، ۱، ۲، ۴ تری آزین مورد بررسی قرار گرفت. داروها با استفاده از حلال دی متیل سولفو کساید  $10$  در نرمال سالین به صورت سوسپانسیون در آمده و به صورت داخل صفاقی ۴۵ دقیقه قبل از انجام آزمون‌های تشنج تزریق گردید. حجم تزریق  $10 \text{ ml/kg}$  از راه داخل صفاقی بوده است. گروه شاهد مثبت لاموتریژین با مقدار  $12/5 \text{ mg/kg}$  دریافت نمود و موش‌های گروه شاهد، دی متیل سولفو کساید  $10$  در نرمال سالین دریافت کردند. مدل پنتیلین تترازول به روش انفوزیون داخل وریدی با سرعت ثابت  $0/25$  میلی لیتر در دقیقه از راه ورید دم موش، ۴۵ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دارو انجام شد. مدل الکتروشوک با القای جریان الکتریکی با شدت  $40$  میلی آمپر و فرکانس  $50$  هرتز به مدت  $0/2$  ثانیه از طریق وصل کردن الکترودها روی گوش موش، ۴۵ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دارو اعمال گردید. همچنین برای بررسی سمیت عصبی مشتقات سنتز شده از دو آزمون روتارد و چیمنی استفاده شد. نتایج این آزمون‌ها نشان داد که در آزمون الکتروشوک ماده a4 که دارای گروه ۴ - پیریدیل متیل

**عنوان پایان نامه ۳: طراحی و سنتز مشتقات جدید تiazولیدین - ۴ - اون به عنوان**

مهارکنندگان پروتئین HSP90

نگارنده: کیمیا کریمی

استاد راهنما: دکتر افشین زرقي

استاد مشاور: دکتر مرضیه امیرمستوفیان

درجه: دکترای عمومی داروسازی

ساختمان و اثر ترکیبات مهارکننده HSP90، گروه جدیدی از ترکیبات با ساختار تiazولیدین - ۴ - آن طراحی و سنتز شدند. مطالعات داکینگ مشتقات سنتز شده، با استفاده از نرم افزار AutodockVina انجام شد و نتایج به دست آمده نشان دهنده آن است که ترکیبات طراحی شده توانسته اند در داخل جایگاه فعال HSP90 قرار بگیرند. مشتقات طراحی شده طی یک واکنش، با استفاده از انواع مشتقات آلدید، آمین و تیوگلیکولیک اسید در حلال تولوئن و با استفاده از PTSA به عنوان کاتالیزور، رفلاکس شدند. بازده متوسط این واکنش ها بین ۱۰ تا ۳۵ درصد بود. ساختار شیمیایی مشتقات سنتز شده توسط روش های طیف سنجی IR، LC-Mass و HNMR تأیید شد و فعالیت بیولوژیک این مشتقات روی رده های سلولی مختلف در حال بررسی است.

بیماری سرطان که به علت تقسیم و رشد نامحدود و غیرقابل کنترل سلول ها ایجاد می شود دومین عامل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته محسوب می گردد. عوامل مختلفی در ایجاد سلول های سرطانی نقش دارند که از جمله آن ها می توان به انکوژن ها اشاره کرد که موجب بیان بیش از حد ژن HSP90 شده و به این ترتیب موجب پیشرفت سرطان خواهند شد. HSP90 یک چاپرون مولکولی است که برای پایداری و عملکرد بسیاری از پروتئین ها مهم است و بسیاری از تحقیقات نشان داده که میزان بیان HSP90 در سلول های سرطانی افزایش یافته و منجر به ایجاد مقاومت سلول های سرطانی به داروهای شیمی درمانی می شود. به این علت تهیه ترکیبات دارویی که بتوانند HSP90 را مهار کنند، می تواند گامی مؤثر در درمان سرطان محسوب شود. در این تحقیق، بر اساس رابطه

**عنوان پایان‌نامه ۴:** ارزیابی روش آنالیتیکال مبتنی بر UV اسپکتروفوتومتری جهت اندازه‌گیری

آزیترومایسین به وسیله رنگ اسیدی - Alizarin red

**نگارنده:** هانیه هداوندی

**استاد راهنما:** دکتر سید محسن فروتن، دکتر علیرضا شفاعتی

**درجه:** دکترای عمومی داروسازی

نانومتر قابل اندازه‌گیری است. این اساس روش Complex Analysis- Extractive Dye می‌باشد. در این مطالعه پارامترهای مختلفی همچون محدوده pH، نوع بافر، غلظت بافر، غلظت دارو، غلظت رنگ، فراکسیون مولی و حضور نمک مورد بررسی قرار گرفت. همچنین اعتبار روش طراحی شده بر اساس دستورالعمل‌های معتبر مورد سنجش قرار گرفت که نتایج، نشان دهنده استحکام و توانمندی روش پیشنهادی برای تعیین مقدار سه داروی گفته شده در نمونه‌های مختلف می‌باشد. در نهایت پیشنهادی این مطالعه، برای تعیین مقدار هر سه ماکرولید در نمونه‌های بالک و اشکال دارویی مورد استفاده قرار گرفت.

هدف از انجام این پایان‌نامه، طراحی یک روش نوین اسپکتروفوتومتری به منظور اندازه‌گیری غلظت ماکرولیدی‌های نام برده شده از طریق تشکیل کمپلکس رنگی مبتنی پیوند زوج یونی دارو با رنگ اسیدی آلیزارین - رد (ALZ) می‌باشد. آزیترومایسین ۲ گروه نیتروژنی، و کلاریترومایسین و اریترومایسین یک گروه نیتروژنی آمینی دارند. این داروها می‌توانند در محدوده pH اسیدی باز مثبت داشته باشند و بنابراین، با رنگ اسیدی ALZ محلول در آب که در محدوده وسیعی از pH دارای حداقل یک بار منفی است، یک زوج یونی رنگی تشکیل دهند که به فاز منفی کلروفرمی مهاجرت می‌کند. این برهم کنش دارو - رنگ و مهاجرت به فاز کلروفرمی در طول موج ۴۲۴

عنوان پایان نامه ۵: سنتز مشتقات تریازولی جدید و بررسی اثرات ضدتجمعی پلاکتی آنها

نگارنده: پیمان نوروزی

استاد راهنما: دکتر سید عباس طباطبایی

استاد مشاور: دکتر فرزاد کبارفرد

درجه: دکترای عمومی داروسازی

ضدپلاکتی این ترکیبات برای سنتز و بررسی اثر در نظر گرفته شده است. تیوکربوهیدرازید در واکنش با فرمیک اسید، حد واسطه‌هایی با ساختار تریازولی ایجاد می‌نماید. ساختمان شیمیایی ترکیبات سنتز شده با کمک روش‌های طیف‌سنجی ESI-Mass IR و H-NMR تأیید گردید. بررسی اثر ضدتجمع پلاکتی ترکیبات تهیه شده روی تجمع پلاکتی القا شده توسط آراشیدونیک اسید، کلاژن و ADP نشان داد که بعضی از ترکیبات دارای اثر ضدتجمعی پلاکتی قابل قبول هستند. ترکیب BZ دارای بهترین فعالیت ( $IC_{50}=327$ ) بود.

تشکیل ترومبین و تجمع پلاکتی از عوامل اصلی سکنه مغزی، ترومبوآمبولی و بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که این بیماری‌ها از جمله دلایل اصلی مرگ و میر می‌باشند. در حال حاضر، داروهای آنتی‌پلاکت مثل آسپیرین و کلوپیدوگرل با مکانیسم‌های مختلف در کلینیک استفاده می‌شوند. درمان‌های ضدپلاکتی دارای عوارضی از جمله خونریزی و زخم‌های دستگاه گوارش می‌باشند. بنابراین، محققان شیمی دارویی هنوز در تلاش برای یافتن داروهای جدید در این زمینه هستند. در مطالعه حاضر، گروهی از مشتقات تریازولی بر پایه اطلاعات موجود در مورد ساختار و فعالیت

**عنوان پایان‌نامه ۶:** تهیه مشتقات N-آلکیل‌ه ایندولی و بررسی اثر ضدتجمع پلاکتی آن‌ها

**نگارنده:** مریم روزه‌دار

**استادان راهنما:** دکتر سیدعباس طباطبایی

**استاد مشاور:** دکتر فرزاد کبارفرد

**درجه:** دکترای عمومی داروسازی

تحت یک واکنش سه جزیی با استفاده از مواد اولیه ایزاتین، دی متیل استیلن دی کربوکسیلات و آریل آمین‌های مختلف سنتز شد و ساختار ترکیبات سنتز شده با روش‌های طیف سنجی MS, IR و  $^1\text{H-NMR}$  مورد تأیید قرار گرفت. بررسی اثرات ضدتجمع پلاکتی این ترکیبات در حضور سه القاگر آراشیدونیک اسید، آدنوزین دی فسفات (ADP) و کلاژن نشان داد که در بین ترکیبات N-آلکیل‌ه ایندول، مشتق واجد است خلاف پارامتی‌ل آریل ایلیدن در موقعیت ۳ حلقه ایندول قوی‌ترین اثر ضدتجمع پلاکتی ناشی از آراشیدونیک اسید را داشته است. ترکیبات اسپایروایندول تنها روی تجمع پلاکتی القا شده توسط کلاژن اثر خوبی داشتند و در میان این ترکیبات، مشتق واجد استخلاف ۴-فلوئوروفنیل بیشترین اثربخشی را از خود نشان داد.

بیماری‌های قلبی - عروقی و ترومبوآمبولیک یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در سرتاسر جهان است. داروهایی نظیر آسپیرین و کلوپیدوگرل که برای درمان این بیماری‌ها استفاده می‌شوند دارای عوارضی از جمله خونریزی و اختلال‌های گوارشی هستند. بدین جهت پژوهشگران یافتن داروهای ضدتجمع پلاکتی جدید با عوارض کمتر را مورد هدف قرار داده‌اند. بازنگری منابع نشان می‌دهد که ساختارهای ایندولی می‌توانند دارای اثرات ضدتجمع پلاکتی باشند. بر این اساس در تحقیق حاضر دو گروه از مشتقات ایندولی برای سنتز در نظر گرفته شدند: ۱- مشتقات N - آلکیل‌ه ایندول، ۲- مشتقات اسپایروایندول؛ برای سنتز مشتقات N-آلکیل‌ه ایندول از واکنش مانیش استفاده شد، اما برخلاف انتظار واکنش مانیش تنها روی برخی از مشتقات، ۳- آریل ایلیدنی ایندول با موفقیت انجام پذیرفت. ترکیبات اسپایروایندول