

رابطه کمی بین زاویه تماس گردهای داروئی و خصوصیات مولکولی قابل محاسبه آنها

دکتر طراوت غفوریان^۱، دکتر پریسا آبادی خواه^۲

Title: Quantitative relationships between contact angle of pharmaceutical powders and computable molecular descriptors

Authors: Taravat Ghafourian¹, Parisa Abadi-Khah²

Abstract: Wettability of pharmaceutical powders is an important controlling factor in preparation of dispersed systems, coating and dissolution rates. This investigation is attempted to find quantitative relationships between wettability of pharmaceutical powders and chemical structure descriptors. The resulting equations (QSPRs) indicate the structural characteristics determining the wettability and they are predictive of wettability of other compounds. Structural parameters were determined mainly by theoretical chemistry softwares and also using group contributions. Statistical analyses showed that the most significant parameters controlling contact angles of different series of pharmaceutical powders were the highest atomic charge on the hydrogen bonding hydrogens and the nucleophilic superdelocalizability index. The other parameters of importance included the energy of vaporization, number of oxygen or nitrogen atoms, reenterant accessible surface area, the most negative atomic charge on heteroatoms of a molecule, number of hydrogen bonding hydrogens and solubility parameter. The barbiturates and sulfonamides were also analyzed separately resulting in statistically better equations in case of sulfonamides.

Key words: *Wetting, Contact angle, computational chemistry, surface energy, QSPR.*

۱- استادیار دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. Assistant Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.

۲- Pharm D.

۲- دکتر داروساز

خلاصه

قابلیت تر شدن گردهای داروئی یکی از عوامل مهم کنترل کننده در تهیه سیستم های پراکنده، روکش دادن و سرعت انحلال می باشد. در این تحقیق مطالعات کمی بین خصوصیت (زاویه تماس) ترکیبات داروئی از دستجات مختلف و ساختمان آنها (یک مطالعه QSPR) انجام گرفته است. معادلات QSPR بدست آمده علاوه بر اینکه میتوانند جهت پیش بینی زاویه تماس ترکیبات دیگر بکار روند، در فهم مکانیسم تر شدن نیز حائز اهمیت می باشند. پارامترهای ساختمانی بکار رفته همگی پارامترهای محاسبه ای توسط نرم افزارهای مکانیک مولکولی و اربیتال مولکولی و یا به روش مجموع مقادیر مربوط به گروههای اتمی شرکت کننده در مولکول می باشند. در بررسی آماری روابط این پارامترها با زاویه تماس، دو معادله مهم برای کلیه ترکیبات بدست آمد که در این معادلات مهمترین عوامل کنترل کننده زاویه تماس، بالاترین بار اتمی بر روی هیدروژنهای ترکیبات و اندیس سوپر دلوکالیزابیلتی نوکلئوفیلی و در درجه بعد انرژی آزاد تبخیر، تعداد اتمهای اکسیژن و نیتروژن، مساحت سطح قابل دسترس حلال، پایبندترین بار اتمی بر روی هترواتمها در هر مولکول، تعداد هیدروژنهای شرکت کننده در پیوند هیدروژنی و پارامتر حلالیت بود. همچنین باریتورانها و سولفونامیدهای موجود بطور جداگانه نیز آنالیز شدند و معادلات جداگانه ای برای آنها بدست آمد که معادلات مربوط به سولفونامیدها بهتر بودند.

گل واژگان: تر شدن - زاویه تماس - شیمی محاسبه ای - انرژی سطح

مقدمه

طبیعت سطح یک جامد در روندهای فارماسیوتیکی نقشهای متفاوتی ایفا میکند. از جمله این روندها میتوان به شکل گیری کریستال و رشد آن، مکانیک شکست، ریزش گرد، پخش گرد در مایعات، کمپرسیون گرد و پوشش دادن به جامدات اشاره نمود. در مواردیکه پخش گرد داروها در آب و یا نفوذ آب بداخل قرصها مطرح است عدم تر شدن منجر به مشکلات عدیده در متلاشی شدن و انحلال میگردد. دلیل عدم تر شدن نامطلوب بودن انرژی سطح میباشد. بدین ترتیب ملاحظه میشود که اندازه گیری انرژی سطح جامدات و مایعات در داروسازی حائز اهمیت بسیاری است. در مورد مایعات، اندازه گیری کشش سطحی به آسانی صورت گرفته و در واقع همان انرژی آزاد سطح بر سانتیمتر مربع است. در مورد جامدات اندازه گیری مشکل بوده و بطور غیر مستقیم انجام میشود. روشهای متعددی برای اینکار وجود دارد که معمولترین آنها

در مورد گرد های داروئی اندازه گیری زاویه تماس جامد با مایعات (θ) و استفاده از معادله Young برای تخمین کشش سطحی جامد می باشد. توانایی پیش بینی خصوصیات فیزیکی ترکیبات با استفاده از ساختمان مولکولی آنها مزایای فراوانی در فرمولاسیون اشکال دارویی دارد. امروزه توجه زیادی به مطالعه روابط کمی بین ساختمان و خصوصیات بخصوص در مورد حلالیت مشاهده میشود. خصوصیت قابلیت تر شدن نیز با توجه به اهمیت آن در سرعت انحلال و نیز اهمیت فاکتورهای انرژی سطح که ذکر شد، شایسته چنین توجهی میباشد. تلاشهای بسیار کمی در این زمینه صورت گرفته است که از جمله شامل استفاده از مقادیر پاراکور ترکیبات (۱)، استفاده از پارامتر حلالیت (۲)، بررسی رابطه قابلیت تر شدن با سرعت انحلال (۳)، بررسی رابطه بین قابلیت تر شدن و طول زنجیره جانبی آلکان (۴) در یک دسته هومولوگ ترکیبات آلی می باشد. علاوه بر این روشن شده است که بین آنتالپی

سطح قابل دسترس توسط حلال، پتانسیل الکترواستاتیک بر روی سطح، انرژیهای پایین ترین اربیتال مولکولی پر نشده (LUMO) و بالاترین اربیتال مولکولی پر شده (HOMO) و دانسیته های الکترونی در این اربیتالها بودند. با استفاده از فایل خروجی MOPAC اندیسهای سوپر دلوکالایزاییلیتی از طریق رابطه زیر محاسبه شدند:

$$Sr = 2 \sum (C_{ij}^2/E_j)$$

در این معادله C_{ij} عبارت است از Eigenvector اربیتال اتمی i در اربیتال مولکولی j (۱۰).

پارامتر حلالیت، انرژی تبخیر و حجم مولی مولکولها با استفاده از مقادیر انرژی تبخیر و حجم مولی مربوط به گروههای اتمی که توسط Fedors گزارش شده است (۱۱) محاسبه شدند. علاوه بر پارامترهای مذکور لگاریتم ضریب پخش گردآوری شده از مراجع، وزن مولکولی، تعداد هترواتمهای قادر به پیوند هیدروژنی و تعداد هیدروژنهای متصل به این هترواتمها نیز در آنالیزهای آماری بکار گرفته شدند. پارامترهای مورد نظر با استفاده از نرم افزار آماری Minitab در مقابل زاویه تماس بعنوان متغیر وابسته مورد آنالیز رگرسیون چند متغیره و stepwise قرار گرفتند. کلیه پارامترهای بکاررفته در معادلات از نظر آماری معنی دار بودند ($p < 0.05$).

نتایج

پارامترهای ساختمانی بدست آمده برای ترکیبات مختلف به همراه زاویه تماس ترکیبات با آب در جدول ۱ آمده است. لازم به ذکر است که جهت رعایت اختصار تنها آن دسته از پارامترها که طبق آنالیزهای آماری انجام گرفته رابطه معنی داری با زاویه تماس داشتند در این جدول گزارش شده است.

غوطه وری در آب و یک اندیس اربیتال مولکولی به نام سوپر دلوکالایزاییلیتی (superdelocalizability) رابطه آماری مناسبی وجود دارد (۵). Forster و همکاران (۴) در بررسی اهمیت طول زنجیره جانبی آلکیل پاراهیدروکسی بنزواتها در قابلیت تر شدن آنها، چنین نتیجه گرفتند که با افزایش طول زنجیره جانبی تا شش کربن قابلیت تر شدن کاهش می یابد، ولی در عین حال بین قابلیت تر شدن و محلولیت رابطه ساده ای وجود ندارد.

در این تحقیق هدف استفاده از پارامترهای ساختمانی قابل محاسبه توسط نرم افزارهای اربیتال مولکولی و مکانیک مولکولی برای یافتن ارتباط کمی با خصوصیات ترشوندگی جامدات (زاویه تماس جامدات با آب، θ) میباشد. معادلات (Quantitative Structure-Property Relationships) QSPR بدست آمده، میتوانند برای پیش بینی زاویه تماس جامدات دیگر بکار روند.

روش کار

در این مطالعه ۳۳ مولکول دارویی شامل ۱۲ باربیتورات، ۴ مشتق سالیسیلیک اسید، ۶ سولفونامید، ۱۱ نمونه از گروههای مختلف شامل استروئیدها، آنتی بیوتیکها، بنزودیازپینها و سایر مولکولها مورد استفاده قرار گرفتند. علت انتخاب این دسته از ترکیبات این بود که زاویه تماس (با آب) همه آنها با روش یکسان یعنی روش ϵ -h اندازه گیری شده و در منابع موجود بود (۶ و ۷). یکنواختی روش اندازه گیری در این مطالعه اهمیت اساسی دارد، زیرا روشهای مختلف مقادیر بسیار متفاوتی برای θ ارائه کرده اند، بطوریکه، به عنوان مثال زاویه تماس گسترشی اندازه گیری شده برای آسپرین با روشهای مختلف ۷۴ (۶) و ۳۷ (۸) گزارش شده است. پس از وارد کردن مولکولها به نرم افزار کامپیوتری، انرژی مولکولها با روش Cosmic Force field (۹) به حداقل رسانده شد. پارامترهای مختلف مشتق از مکانیک مولکولی و نیز کوانتوم مولکولی (روش AM1 در برنامه MOPAC 7.0) برای این مولکولها محاسبه شد که شامل بارهای اتمی، ممان دی پل،

جدول ۱. مقادیر زاویه تماس (θ)، زاویه تماس محاسبه شده (θ_{cal}) توسط معادله ۲، درصد خطاهای محاسبه شده از طریق $100 \times ((\theta - \theta_{cal})/\theta)$ و پارامترهای ساختمانی بکاررفته در معادلات شامل Q_{II} (بالاترین بار اتمی بر روی هیدروژنهای مولکول)، Q_{MN} (پایین ترین بار اتمی بر روی هترواتمهای مولکول)، RA (مساحت سطح قابل دسترس حلال)، ΔE (انرژی آزاد تبخیر)، δ (پارامتر حلالیت)، S^E (اندیس سوپردلوکالایزاسیون الکتروفیلی)، HT (تعداد هیدروژنهای متصل به هترواتمها)، OT (تعداد هترواتمهای قادر به پیوند هیدروژنی)، S^N (اندیس سوپردلوکالایزاسیون نوکلئوفیلی)، ESP^+ (پایین ترین پتانسیل الکتروستاتیک بر روی مولکول)، E_{LUMO} (انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی پر نشده) و V (حجم مولی)

ترکیبات	Q_{II}	Q_{MN}	RA	ΔE	δ	S^E	OT	HT	S^N	ESP^+	E_{LUMO}	V	θ (θ_{cal}) درصد خطا
بوتوباریتال	۰.۲۷۲۲	-۰.۳۲۸۷	۱۰۵.۸۹۴	۲۷۳۰.۵	۱۳.۱۳۳۵	-۳.۳۸۷۱۱	۲	۵	-۰.۱۰۵۶۳۵	-۳۳.۲۸۶	-۰.۱۹۳	۱۵۸.۳	۸۳.۹
وینباریتال	۰.۲۷۲۶	-۰.۳۲۹۸	۱۱۵.۸۵۹	۲۸۵۴.۵	۱۳.۰۶۲۲	۳.۷۴۴۶۲	۵	۲	-۰.۰۴۷۸۳	-۳۰.۰۲۷	-۰.۱۷۰	۱۶۷.۳	۸۶.۲
آپروباریتال	۰.۲۷۳۶	-۰.۳۳۴۴	۱۰۰.۸۳	۲۷۴۲.۰	۱۲.۷۸۳۱	-۲.۹۹۶۴۹	۵	۲	-۰.۰۷۲۸۴	-۲۹.۱۶۷	-۰.۲۱۴	۱۶۷.۸	۷۹.۳
بوتالیبتال	۰.۲۷۱۸	-۰.۳۴۱۵	۱۰۹.۱۸۱	۲۸۶۰.۰	۱۲.۴۷۰۷	-۲.۸۵۲۵۷	۵	۲	-۰.۰۷۸۳	-۲۹.۲۸۹	-۰.۲۲۶	۱۸۳.۹	۸۰.۸
وینلیبتال	۰.۲۷۲۵	-۰.۳۴۲۹	۱۱۲.۳۷۷	۲۸۳۶.۰	۱۳.۰۱۱۷	-۲.۹۸۸۸۴	۵	۲	-۰.۱۰۷۸۶	-۲۹.۶۹۵	-۰.۲۱۲	۱۶۶.۸	۸۲.۴
باریتال	۰.۲۷۳۶	-۰.۳۴۳۷	۸۸.۱۵۳	۲۵۳۶.۰	۱۴.۱۹۸۲	-۳.۰۶۷۲۸	۵	۲	-۰.۱۲۳۵۲۷	-۲۹.۸۲۲	-۰.۲۱۰	۱۲۵.۸	۷۶.۷
بوتوباریتال	۰.۲۷۳۸	-۰.۳۴۳۳	۱۱۰.۲۰۱	۲۷۷۲.۰	۱۳.۲۴۵۵	-۳.۲۷۰۴۲	۵	۲	-۰.۰۹۰۰۷۹	-۲۹.۸۰۷	-۰.۱۹۷	۱۵۸.۰	۸۲.۵
آموباریتال	۰.۲۷۳۴	-۰.۳۴۴۲	۱۱۸.۵۵۸	۲۸۸۴.۵	۱۲.۲۷۳	-۳.۴۲۵۵۵	۵	۲	-۰.۰۸۸۲۰۲	-۲۹.۷۷۱	-۰.۱۸۸	۱۹۱.۵	۸۴.۱
فنبوباریتال	۰.۲۷۲۳	-۰.۳۳۹۴	۱۰۲.۸۲۵	۳۰۶۸.۵	۱۴.۴۱۸۵	-۲.۰۳۱۸۹	۵	۲	-۰.۰۳۷۳۵	-۲۹.۷۲۸	-۰.۲۵۹	۱۴۷.۶	۷۶.۹
سکوباریتال	۰.۲۷۲۲	-۰.۳۴۱۷	۱۲۷.۲۷۴	۲۹۴۲.۰	۱۲.۶۸۲۸	۲.۹۵۷۹۷	۵	۲	-۰.۰۰۶۳۳	-۳۳.۰۸۴	-۰.۲۱۸	۱۸۲.۹	۸۶.۸
پنتوباریتال	۰.۲۷۱۵	-۰.۳۴۵۱	۱۱۹.۴۶۳	۲۸۴۸.۵	۱۲.۷۸۰۱	-۴.۵۶۱۲۲	۵	۲	-۰.۰۸۸۱۱۷	-۲۹.۶۶۳	-۰.۱۵۱	۱۷۴.۴	۸۳.۹
هگزوباریتال	۰.۲۷۲۴	-۰.۳۴۲۹	۱۱۰.۸۳۴	۲۸۹۰.۵	۱۳.۹۹۸۸	-۳.۳۷۵۲۸	۵	۲	-۰.۰۳۴۸۷	-۳۰.۱۴۵	-۰.۱۹۰	۱۴۷.۵	۸۱.۰
آسپیرین	۰.۲۴۴۹	-۰.۳۵۶۴	۸۵.۶۰۴	۱۹۵۰.۵	۱۱.۶۳۰۳	-۰.۳۳۶۳۱	۴	۱	-۰.۰۲۲۵۸	-۳۰.۹۰۸	-۰.۲۵۴	۱۴۴.۲	۷۳.۳
سالسیلامید	۰.۲۲۷۳	-۰.۳۸۵۶	۶۷.۲۵۹	۲۲۸۵.۰	۱۴.۹۷۴۶	-۰.۶۹۹۴۶	۳	۳	-۰.۰۳۱۶۸۷	-۵۴.۳۸۹	-۰.۱۷۹	۱۰۱.۹	۵۵.۰
سالسیلیک اسید	۰.۲۴۴۴	-۰.۳۴۱۰	۶۳.۲۶۲	۱۹۴۵.۰	۱۳.۱۲۵۴	-۰.۳۸۳۵۹	۳	۲	-۰.۰۳۳۸۵	-۴۴.۶۷۸	-۰.۴۵۲	۱۱۳.۹	۱۰۳
آمینوسالسیلیک اسید	۰.۲۴۰۳	-۰.۳۴۹۶	۷۲.۸۴۸	۲۱۴۵.۰	۱۳.۵۱۱۲	-۲.۱۶۷۰۵	۴	۴	-۰.۰۶۵۴۶۴	-۴۹.۹۳۴	-۰.۲۱۰	۱۱۷.۵	۶۶.۳
توفیلین	۰.۲۰۹۲	-۰.۳۵۹۴	۸۹.۰۰۶	۱۸۶۹.۰	۲۰.۰۲۶۸	-۱.۵۱۳۵۵	۱	۱	-۰.۰۸۹۴۶۳	-۳۸.۱۵۲	-۰.۴۰۱	۴۶.۶	۵۰.۰
فنیل بوتازون	۰.۱۵۹۷	-۰.۲۷۲۷	۱۷۳.۰۸۶	۳۰۴۷.۵	۱۱.۱۷۱۲	۶.۰۰۸۶۱	۳	۰	-۰.۰۸۹۴۶۳	-۳۴.۹۹۸	-۰.۰۸۲	۲۴۴.۲	۱۰۹
نیتروفورانئوتین	۰.۲۸۱۲	-۰.۳۲۱۴	۱۰۱.۴۴۸	۲۴۷۰.۰	۱۳.۴۰۲۸	-۰.۵۷۲۳۴	۱	۱	-۰.۰۷۲۲۵۵	-۴۷.۹۴۶	-۱.۵۵۳	۱۳۷.۵	۶۹.۰
ایزونیازید	۰.۲۳۹۹	-۰.۳۷۴۹	۵۵.۲۸۴	۱۹۹۷.۰	۱۵.۹۴۹۸	-۰.۳۴۴۴۴	۲	۲	-۰.۰۸۹۲۴	-۴۳.۸۴۲	-۰.۸۶۷	۷۸.۵	۵۵.۶
آمیسیلین	۰.۲۲۳۱	-۰.۳۳۴۰	۱۶۷.۲۷۴	۲۵۲۷.۰	۱۵.۲۷۰۴	-۰.۲۱۷۲	۸	۴	-۰.۰۵۷۲۶	-۴۵.۳۷۶	-۰.۱۳۵	۲۲۶.۰	۳۳.۱
سولفانیلامید	۰.۲۱۷۹	-۰.۳۶۲	۷۷.۳۵	۱۸۶۱.۰	۱۱.۹۹۲۴	-۰.۸۴۰۹۹	۵	۴	-۰.۰۴۸۶۸	-۳۴.۷۱۱	-۰.۲۹۲	۱۲۹.۴	۶۴
سولفاتنازول	۰.۲۲۲۶	-۰.۳۶۰۱	۱۰۸.۱۵۶	۲۲۸۸.۵	۹.۱۴۴	-۰.۲۷۷۲	۶	۳	-۰.۰۶۵۸۹۷	-۴۰.۵۷۴	-۰.۷۳۸	۲۷۳.۷	۵۷
سولفاستامید	۰.۲۱۷۸	-۰.۳۵۷۹	۱۱۲.۸۵۱	۲۵۱۳.۰	۱۲.۳۵۲	-۰.۷۴۹۱۴	۷	۳	-۰.۰۴۹۶۰۶	-۳۳.۴۹۳	-۰.۵۹۶	۱۶۴.۷	۵۳
سوکسینیل سولفاتنازول	۰.۲۵۰۳	-۰.۳۶۲۳	۱۶۰.۱۰۳	۲۶۱۳.۰	۱۰.۷۵۲۶	-۰.۳۱۸۰۵	۳	۳	-۰.۰۴۰۳۸۸	-۳۹.۰۸۹	-۱.۰۱۱	۲۲۶.۰	۶۴
سولفاتدایزین	۰.۲۲۰۲	-۰.۳۶۲۰	۱۸۱.۳۵۳	۲۷۵۸.۰	۱۲.۷۱۱	-۰.۴۷۸۱۹	۷	۳	-۰.۰۳۹۲۴	۴۴.۴۱	-۰.۵۲۷	۱۷۰.۷	۷۳.۲
سولفامرازین	۰.۲۲۱۵	-۰.۳۶۵۵	۱۳۳.۴۳۹	۲۸۷۰.۵	۱۲.۲۸۵	-۰.۷۱۵۸	۷	۳	-۰.۰۶۷۴۷۵	-۴۳.۷۲۴	-۰.۴۷۹	۱۹۰.۲	۵۸
تولونامید	۰.۲۳۸۶	-۰.۳۷۸۳	۱۴۹.۹۴۱	۲۳۰۱.۰	۱۱.۳۷۶۱	-۰.۷۵۲۵۵	۶	۲	-۰.۱۴۵۶۶۷	-۵۸.۴۹۹	-۰.۸۸۳	۱۷۷.۸	۷۲
کلرامفتیکل	۰.۲۲۶۴	-۰.۳۱۰۰	۱۲۴.۳۹۴	۳۷۵۶.۰	۱۳.۹۰۳۶	-۰.۳۹۰۴۳	۸	۲	-۰.۱۰۷۸۹	-۲۹.۲۹۵	-۱.۲۴۰	۱۹۴.۳	۵۹
استامینوفن	۰.۲۱۷۳	-۰.۳۵۳۹	۷۹.۴۸۳	۲۰۱۲.۵	۱۲.۲۹۱۸	-۰.۵۸۲۵۷	۲	۲	-۰.۰۷۰۴۳۳	-۳۵.۱۴۹	-۰.۲۵۱	۱۳۳.۲	۵۹
ایندومتاسین	۰.۲۴۳۱	-۰.۳۰۰۱	۱۷۰.۲۷۲	۳۵۱۱.۰	۱۰.۳۳۹۸	-۰.۱۹۵۶۳	۶	۱	-۰.۰۶۲۶۱۹	-۳۳.۳۵	-۰.۸۶۲	۳۲۸.۴	۹۰
دیانام	۰.۲۴۰۲	-۰.۳۳۱۸	۱۲۲.۳۹۷	۲۹۴۳.۰	۱۱.۷۳۵۳	-۰.۴۱۸۹۲	۴	۱	-۰.۰۵۹۹۹۵	-۳۵.۲۴۷	-۰.۶۸۲	۲۱۳.۷	۸۳
کافئین	۰.۱۹۶۳	-۰.۳۵۳۱	۱۰۴.۶۰۶	۲۰۶۴.۵	۱۱.۶۳۱۴	-۰.۰۶۶۶	۶	۰	-۰.۱۵۲۵۶۷	-۳۷.۱۸۵	-۰.۱۷۶	۱۵۲.۶	۴۳

معادله ۱

$$\theta = 160 + 312 Q_H - 6.59 OT + 0.392 RA - 0.00136 \Delta E + 395 Q_{MN}$$

$$n = 33 \quad r = 0.870 \quad s = 9.42$$

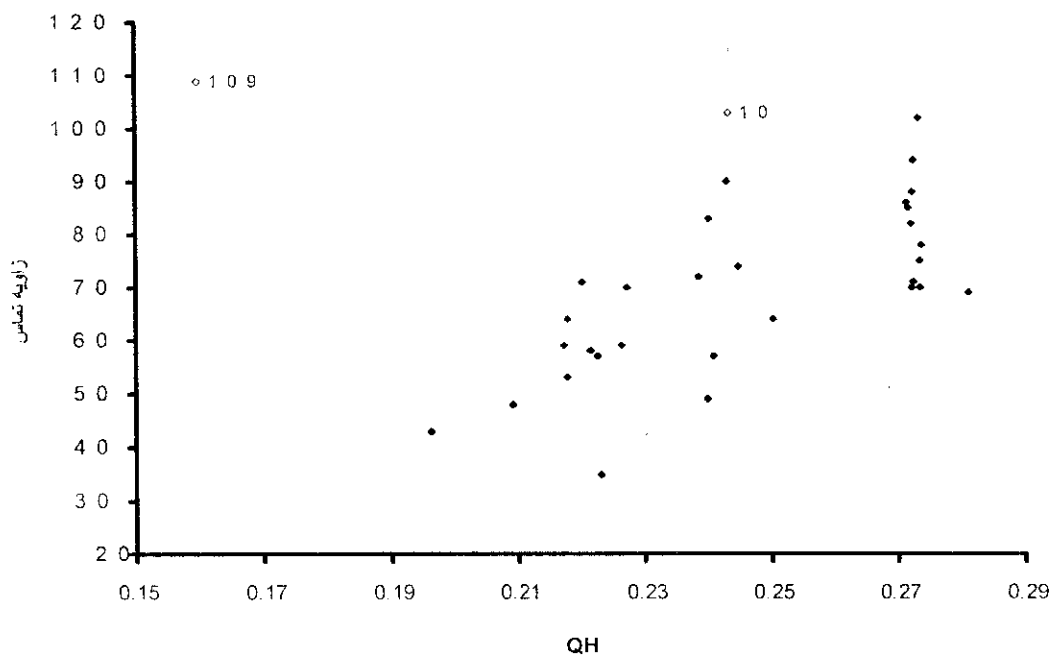
معادله ۲

$$\theta = 62.6 + 396 Q_H - 5.29 OT + 0.370 RA - 0.00107 \Delta E + 213 Q_{MN}$$

$$n = 31 \quad r = 0.892 \quad s = 7.73$$

در معادله ۱ و ۲، θ ، زاویه تماس ترکیبات با آب، Q_H ، بالا ترین بار اتمی بر روی هیدروژنهای مولکول محاسبه شده به روش AM1، OT، تعداد هترواتمهای قادر به پیوند هیدروژنی، RA، مساحت سطح قابل دسترس حلال که توسط Richards تعریف شده و با استفاده از الگوریتم Connolly (۱۲) محاسبه شده است، ΔE ، انرژی آزاد تبخیر و Q_{MN} ، منفی ترین بار اتمی بر روی هترواتمهای موجود در مولکول می باشند.

آنالیزهای رگرسیون stepwise نشان دادند که در درجه اول پارامتر بالاترین بار اتمی بر روی اتمهای هیدروژن در هر مولکول که به روش نیمه تجربی AM1 در برنامه MOPAC محاسبه شده بود (Q_H) و در درجه دوم اندیس سوپر دلوکالیزایی نوکلئوفیلی S^N مناسبترین ارتباط را با زاویه تماس دارند که وارد کردن پارامترهای دیگر در روابط آنها با θ ، منجر به معادلات مطلوب می گردد. با توجه به نمودارهای مربوطه مشخص شد که دو مولکول فنیل بوتازون و سالیسیلیک اسید از روابط موجود بین θ با Q_H و نیز θ با S^N انحراف داشته و در خارج خط قرار میگیرند که به عنوان مثال نمودار ۱ رابطه بین θ با Q_H می باشد. بهمین دلیل این دو ترکیب از اولین معادله ارائه شده توسط آنالیز رگرسیون stepwise (معادله ۱) حذف شده و معادله ۲ بدست آمد:



شکل ۱. نمودار زاویه تماس در مقابل بالاترین بار اتمی بر روی هیدروژنهای مولکول (Q_H)

در صورت استفاده از اندیس سوپردلو کالیزاییلیتی نوکلئوفیلی (S^N) به عنوان پارامتر اول (بجای Q_{II}) در معادلات، رابطه زیر بعد از حذف دو مولکول خارج خط مذکور بدست آمد:

معادله ۳

$$\theta = 123 - 3.84 \delta - 6.53 HT - 7.18 S^N$$

$$n=31 \quad r=0.874 \quad s=8.00$$

در معادله ۳، δ ، پارامتر حلالیت و HT ، تعداد هیدروژنهای متصل به هترواتمها میباشد.

برای سولفونامیدها بتنهایی معادله زیر بدست آمد که از کیفیت بهتری نسبت به معادلات کلی برخوردار است:

معادله ۴

$$\theta = 38.07 + 194.3 S^{\ddagger} - 0.778 ESP^+$$

$$n=6 \quad r=0.962 \quad s=2.26$$

در این معادله S^{\ddagger} پارامتر سوپردلو کالیزاییلیتی مربوط به اربیتال HOMO برای اتمهای اکسیژن و نیتروژن موجود در مولکول و ESP^+ منفی ترین پتانسیل الکترواستاتیک بر روی مولکول میباشد.

در بررسی آماری روابط ساختمان با خصوصیات ترشوندگی باریتوراتها معادله زیر بدست آمد:

معادله ۵

$$\theta = 0.27 V + 179 E_{LUMO} + 73.43$$

$$n = 12 \quad r = 0.780 \quad s = 6.85$$

در معادله ۵، V حجم مولی و E_{LUMO} انرژی پایین ترین اوربیتال مولکولی پر نشده است.

بحث

در معادلات ۱ و ۲ مشاهده میشود که افزایش Q_{II} باعث

افزایش زاویه تماس ترکیبات با آب میگردد. پارامتر Q_{II}

نشانگر قدرت دهنده گی هیدروژن در پیوند هیدروژنی یا به عبارت دیگر اسیدیته پیوند هیدروژنی میباشد و رابطه آن با پارامتر اسیدیته پیوند هیدروژنی (α_2^H) به اثبات رسیده است (۱۳). بدین ترتیب ملاحظه میگردد که افزایش اسیدیته پیوند هیدروژنی در ترکیبات مورد بررسی (به استثنای فیل بوتازون و سالیسیلیک اسید) باعث کاهش ترشوندگی آنها میگردد. البته فیل بوتازون مولکولی است که توانایی پیوند هیدروژنی از طریق هیدروژن را نداشته و بنابر این انتظار می رود که از رابطه Q_{II} و θ تبعیت ننماید. با توجه به اینکه نیروهای جاذبه بین مولکولی بین مولکولهای آب و ترکیبات مورد مطالعه که از جمله میتواند شامل پیوند هیدروژنی بین اکسیژن آب و هیدروژن متصل به هترواتم ترکیبات شود سبب ترشوندگی آنها میباشد، لذا رابطه بدست آمده برای θ و Q_{II} برخلاف انتظار است. برای توجیه میتوان چنین در نظر گرفت که هیدروژن دارای بالاترین بار اتمی در ترکیبات مورد مطالعه، اغلب در سطح گردها حضور نداشته و به دلیل تشکیل پیوند هیدروژنی بین مولکولهای این ترکیبات در هنگام شکل گیری کریستالهای آنها، در قسمت داخلی کریستال قرار میگیرد. به همین دلیل با افزایش این بار اتمی مثبت (Q_{II})، احتمال قرار گیری گروههای عاملی حاوی آنها در داخل و قرارگیری بخشهای هیدروفوبتر در سطح گرد افزایش یافته و ترشوندگی ترکیبات کاهش مییابد. از طرف دیگر رابطه منفی با OT و رابطه مثبت با Q_{MN} که میتوانند به عنوان پارامتر گیرندگی هیدروژن در پیوند هیدروژنی مطرح باشند (۱۴)، بیانگر کنش متقابل از نوع هیدروژنی بین هیدروژنهای آب و هترواتمهای اکسیژن و نیتروژن ترکیبات میباشد. پارامترهای دیگری که در معادلات ۱ و ۲ ملاحظه میشوند، انرژی آزاد تبخیر و مساحت سطح میباشد که به ترتیب ارتباط منفی و مثبت با زاویه تماس نشان میدهند. انرژی آزاد تبخیر در ترکیبات قطبی تر بالاتر بوده و چنین ترکیباتی تمایل بیشتر به تر شدن با آب و زاویه تماس کمتری دارند. مساحت سطح پارامتر بیان کننده اندازه مولکول بوده و معمولاً با هیدروفوبیسیته ارتباط مستقیم نشان میدهد که دلیل آن وجود گروههای

۳). S^N نشانگر میزان در دسترس بودن اوربیتالهای پرنشده مولکولی واقع بر گروههای عاملی مولکول برای حمله نوکلئوفیلی میباشد و هر چه مقدار آن بیشتر باشد، این عمل راحتتر صورت میگیرد و به همین دلیل باعث کاهش θ میگردد. ظهور این پارامتر در معادله ۳ نشان میدهد که احتمالاً کنش متقابل بار از مولکول آب به مولکولهای گردهای مورد مطالعه یکی از عوامل تر شدن آنها می باشد. یکی دیگر از پارامترهای موجود در معادله ۳، HT می باشد که شمار هیدروژنهای قادر به پیوند هیدروژنی بوده و با افزایش آن قابلیت تر شدن بهبود می یابد. در این معادله نیز پارامتر حلالیت همانند معادله ۶ با ضریب منفی مشاهده میشود.

بر خلاف محلولیت که به خصوصیات کل مولکول بستگی دارد، قابلیت تر شدن تنها بستگی به خصوصیات بخشی از مولکول دارد که در سطح کریستالهای آن قرار میگیرد به همین دلیل است که اشکال کریستالی مختلف قابلیت تر شدن متفاوتی از خود نشان داده و آسیاب کردن نیز آنرا تحت تاثیر قرار میدهد. لذا با وجود اینکه زاویه تماس ترکیبات مورد مطالعه با روش یکسانی اندازه گیری شده است، بدست آوردن معادلات QSPR فراگیر برای قابلیت تر شدن مشکل بنظر میرسد. این مشکلات در بررسی روابط بین محلولیت و قابلیت تر شدن گزارش شده است و روش ترمودینامیکی آنالیز جبران (Compensation analysis) برای بررسی یکنواختی مکانیزم این دو پروسه بکار گرفته شده است (۱۶). با این پیش فرض که احتمال یکسان بودن مکانیسم قابلیت تر شدن در ساختمانهای دارویی مشابه بیشتر است، سولفونامیدها و باربیتوراتها بطور جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند که منجر به معادلات ۴ و ۵ شد. در معادله ۴ ملاحظه میشود که افزایش پارامتر سوپردلوکالیزایی الکتروفیلی مربوط به

آلکیل وسیعتر در ساختمان مولکولهای بزرگتر میباشد. لذا با افزایش اندازه مولکول، قابلیت تر شدن کاهش (و θ افزایش) یافته است. وجود چنین رابطه ای (البته بصورت کیفی) بین تعداد کربنهای زنجیر جانبی آلکیل پراهیدروکسی بنزواتها و قابلیت تر شدن آنها نیز گزارش شده است (۴).

از آنجاییکه پارامتر حلالیت (δ) ریشه دوم انرژی آزاد تبخیر بر حجم مولی میباشد، به نظر میرسد تا حدودی بتوان دو پارامتر ΔE و RA را در معادله ۲ با δ جایگزین کرد. آنالیز رگرسیون چندگانه معادله زیر را ارائه کرد که کیفیت آن نسبت به معادله ۲ پایین تر بوده و مزیت آن تعداد کمتر پارامترهای غیر وابسته است:

$$\theta = 12.227 + 418 Q_H - 2.49 \delta - 2.4 OT$$

$$n = 31 \quad r = 0.806 \quad s = 9.76$$

رابطه δ با کشش سطحی قبلا نیز مطالعه شده و رابطه مستقیم بین دانسیته انرژی چسبندگی (C.E.D) و کشش سطحی به اثبات رسیده است (۱۵)، که با معادله ۶ همخوانی دارد.

دومین پارامتر مهم در پیش بینی زاویه تماس اندیس سوپردلوکالیزایی است که در معادله ۳ مشاهده میشود. این پارامتر برای اربیتال HOMO هترواتمهای موجود در مولکول (S^E)، اربیتال HOMO گروههای عاملی موجود در مولکول (S^E_1)، اربیتال UMO ای هیدروژنهای قادر به پیوند هیدروژنی (S^N_H) و اربیتال UMO ای گروههای شرکت کننده در پیوند هیدروژنی (S^N) با استفاده از دانسیته و انرژی اوربیتالهای بدست آمده از MOPAC (روش AM1) محاسبه شده بود که از بین آنها، S^N رابطه خوبی با زاویه تماس نشان داد (معادله

غیر اشباع) و فاقد هترواتم میباشند. لذا تنها پارامترهای ساختمانی معنی دار که در معادله ۵ مشاهده میشوند شامل حجم مولی و انرژی پایینترین ارییتال مولکولی پیر نشده میباشد. افزایش حجم در استخلافهای مذکور همراه با افزایش هیدروفوبیسیتته بوده و لذا سبب افزایش زاویه تماس و تضعیف قابلیت تر شدن آنها میگردد. از طرف دیگر کاهش سطح انرژی LUMO موجب تسهیل پذیرش الکترون توسط این ارییتال در کنشهای متقابل انتقال بار میباشد. با توجه به رابطه مستقیم بین θ_{ELUMO} و θ_{ELUMO} میتوان چنین برداشت کرد که جاذبه ناشی از کنش متقابل انتقال بار بین باریتوراتها و آب به تر شدن این ترکیبات کمک مینماید. البته معادله ۵ از نظر آماری در مقایسه با سایر معادلات ضعیفتر است که نشان میدهد پارامترهای مورد استفاده نتوانسته اند بخوبی تر شدن این دسته داروها را توضیح دهند و نیاز به پارامترهای دیگر احساس میشود.

نتیجه گیری

با توجه به ماهیت خصوصیت مورد مطالعه (تر شونده) که بستگی به خصوصیات بخشی از مولکول که در سطح گرد قرار میگیرد دارد، بدست آوردن روابط بین ساختمان این ترکیبات با θ مشکل مینماید. با این وجود برخی از پارامترهای شیمی محاسبه ای بکار رفته روابط آماری خوبی با زاویه تماس داشته و بخصوص اگر دستجات شیمیایی مختلف بصورت جداگانه بررسی شوند، معادلات بدست آمده بهتر خواهند بود. این معادلات میتوانند به پیش بینی تر شونده ترکیبات دیگر توسط آب کمک نمایند. همچنین مکانیسم عمل تر شدن ترکیبات مختلف نیز توسط روش QSPR قابل بررسی

ارییتال HOMO سبب افزایش زاویه تماس میگردد. این پارامتر در مورد هترواتمها که مورد حمله الکتروفیلی قرار میگیرد مطرح است. حضور این پارامتر با ضریب مثبت در معادله ۴ نشان میدهد که در دسترس بودن الکترونها مستعد الکتروفیلی باعث کاهش زاویه تماس میگردد. زیرا هر چه این پارامتر S^E کوچکتر باشد الکترونها راحتتر در دسترس قرار میگیرند و امکان تبادلات الکترونی بیشتر خواهد بود و پیرو آن تر شوندگی توسط آب راحتتر صورت خواهد گرفت. پارامتر دیگر موجود در معادله ۴، ESP^+ میباشد که افزایش قدر مطلق آن نشانگر افزایش کنشهای متقابل از نوع الکتروستاتیک است. طبق روابطی که تاکنون بدست آمده بود افزایش قطبیت منجر به کاهش زاویه تماس میگردد و از طرف دیگر جاذبه الکتروستاتیک بین مولکولهای آب و گردهای مورد مطالعه (سولفونامیدها) میتواند یکی از عوامل مؤثر در تر شدن آنها باشد. اما ارتباط با ESP^+ در معادله ۴ بر خلاف مشاهدات و انتظارات قبلی بوده و نشان میدهد که در مورد سولفونامیدهای فوق با افزایش ESP^+ (کاهش قدر مطلق آن) زاویه تماس کاهش می یابد. توجه به ساختمان مولکولهای سولفونامیدی و محل قرار گیری ESP^+ در روی سطح قابل دسترس حلال این مولکولها نشان داد که ESP^+ در مجاورت گروه SO_2 قرار گرفته و کاهش آن در نتیجه افزایش بار منفی بر روی گروه فوق میباشد. احتمالاً با منفی شدن این اتمها گروه SO_2 در فرم کریستالی این ترکیبات بیشتر در داخل کریستال قرار میگیرد و قطبیت سطح گرد کاهش مییابد که نهایتاً منجر به افزایش زاویه تماس میشود.

در باریتوراتهای مورد مطالعه بخش قطبی مولکول یکسان بوده و شامل هسته مرکزی باریتوریک اسید است. استخلافهای این ترکیبات شامل گروههای آلکیل (اشباع یا

بوده و میتواند بهمراه روشهای دیگر جهت مطالعات

مکانیسم تر شدن دستجات دارویی مختلف بکار رود.

Reference:

1. Quayle O.R. The parachors of organic compounds: an interpretation and catalogue, *Chemical Reviews*, 1953, 53: 439-589.
2. Hancock B.C., York P., Rowe R.C. The use of solubility parameters in pharmaceutical dosage form design. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 148: 1-21.
3. Lippold B.C., Ohm A. Correlation between wettability and dissolution rate of pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 1986, 28: 67-74.
4. Forster S., Buckton G., Beezer A.E. The importance of chain length on the wettability and solubility of organic homologs. *International Journal of Pharmaceutics*, 1991, 72: 29-34.
5. Storey D.E. Correlation between the thermodynamics of aqueous immersion and molecular structure. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1986, 38: 6p.
6. Lerk C.F., Schoonen A.J.M., Fell J.T. Contact angles and wetting of pharmaceutical powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1976, 65: 843-847.
7. Lerk C.F., Lagas M., Boelstara J.P., Broersma P. Contact angles of pharmaceutical powders, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1480-1481.
8. Zografis G., Tam S.S. Wettability of pharmaceutical solids: estimates of solid surface polarity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1976, 65: 1145-1149.
9. Vinter J.G., Davis A., Saunders M.R. Strategic approaches to drug design. I An integrated software framework for molecular modelling, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 1987, 1: 31-51.
10. Gomez-Jeria J.S. Calculation of the nucleophilic superdelocalizability by the CNDO/2 method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1982, 71: 1423-1424.
11. Fedors R.F. A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Engineering and Sciences*, 1974, 14: 147-154.
12. Connolly M.L. Analytical molecular surface calculation. *Journal of Applied Crystallography*, 1983, 16: 548-558.
13. Ghafourian T., Dearden J.C. The use of atomic charges and orbital energies as hydrogen-bonding-donor parameters for QSAR studies: comparison of MNDO, AM1 and PM3 methods, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2000, 52: 603-610.
14. Dearden J.C., Ghafourian T. Hydrogen bonding parameters for QSAR: comparison of indicator variables, counts, molecular orbital and other parameters, *Journal of chemical Information in Computer Sciences*, 1999, 39: 231-235.
15. Koenhen D.M., Smolders C.A. The determination of solubility parameters of solvents and polymers by means of correlations with other physical quantities, *Journal of Applied Polymer Science*, 1975, 19: 1163-1179.
16. Buckton G. The role of compensation analysis in the study of wettability, solubility, disintegration and dissolution, *International Journal of Pharmaceutics*, 1990, 66: 175-182.