

بررسی تأثیر ترکیبات جدید اپیوئیدی در مقایسه با مرفین بر میزان انقباض ایلئوم خوکچه هندی و وازدفران موش سوری

سید شهاب‌الدین صدر^۱، احمد رضا دهپور^۲، فاطمه میرارشادی^۱

۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

چکیده

با توجه به مصارف درمانی قابل توجه اپیوئیدها در پزشکی خصوصاً در تسکین دردهای شدید مثل دردهای سرطانی و نیاز به سنتز داروهای اختصاصی تر با عوارض کمتر، ۶ داروی اپیوئیدی جدید که در دانشکده داروسازی تهران سنتز شده است مورد بررسی قرار گرفت: داروهای A, B, C, D, E و مرفین.

هدف بررسی داروهای است که اخیراً سنتز شده و احتمال دارد نسبت به گیرنده مو (μ) یا دلتا (δ) انتخابی باشند. از آنجا که مهار انقباض عضلات صاف توسط اپیوئیدها از طریق گیرنده آنها به اثبات رسیده است، لذا اثرات مهاري این داروها را بر روی ایلئوم خوکچه هندی (گیرنده μ) و وازدفران موش سوری (گیرنده δ) مورد بررسی قرار گرفت.

در این مطالعه هر دارو حداقل ۶ بار با استفاده از دستگاه فیزیوگراف، آزمایش شد و نتایج حاصل به صورت مقایسه IC50 (غلظتی از دارو که بتواند قدرت انقباض عضلانی را تا نصف کاهش دهد) آنها با مرفین و با همدیگر و با در نظر گرفتن نسبت $GPI = MVD/IC50$ (وازدفران موش سوری) و $MVD =$ ایلئوم خوکچه هندی ($GPI =$) ارزیابی گردید.

این ارزیابی نشان داد که:

اولاً تمام داروهای مذکور دارای اثرات مهاري بر روی تویج عضلانی است که نشان دهنده آگونیست بودن ترکیبات فوق می باشد. دوم اینکه داروهای فوق الذکر نسبت به گیرنده مو در مقایسه با گیرنده دلتا اختصاصی تر هستند و سوم اینکه IC50 داروی F در خوکچه هندی در مقایسه با IC50 مرفین اختلاف معنی دار نداشته و A, B, C, D, E داروهای IC50 اختلافشان نسبت به مرفین معنی دار است. در موش سوری اختلاف IC50 تمام داروهای به کار رفته نسبت به مرفین معنی دار می باشد.

واژه‌های کلیدی: اپیوئید، خوکچه هندی، وازدفران موش سوری، انقباض عضلانی

مقدمه

کلمات Opiate, Opioid و Opium عموماً جهت داروهای شبه مرفینی به کار می‌روند. Opioid (اپیوئید) شامل موادی است که اثرات شبه مرفینی داشته و ساختمان شیمیایی آنها تفاوت زیادی با مرفین دارد. ترکیبات مذکور دارای جذب قابل قبولی از راههای تزریقی و مخاطی هستند (مخاط بینی)، ولی اکثراً در صورت مصرف خوراکی دارای جذب بسیار کمی هستند زیرا که در طی عبور از کبد به علت پدیده عبور اول متابولیزه می‌شوند [۱].

اپیوئیدها دارای دو اثر مرکزی و محیطی می‌باشند. از اثرات مرکزی می‌توان به بی‌دردی [۲،۳]، دپرسیون تنفسی [۴]، میوزیس [۳] و ... اشاره کرد و از اثرات محیطی می‌توان به اثرات قلبی عروقی [۲،۳]، اثر بر روی سیستم گوارشی [۱،۳]، پوست [۱] و ... اشاره نمود. اساس کار این بررسی بر روی سیستم گوارشی (روده) و ژنتال (وازدفران) می‌باشد.

چندین نوع گیرنده اپیوئیدی در نقاط مختلف سیستم عصبی و سایر بافتها مشخص شده است. لیگاندهای endogenous و exogenous با شدت‌های مختلف به این محل‌ها متصل می‌شوند. نحوه اتصال یک ماده به یک گیرنده خاص و غالب بودن آن باعث ایجاد یک کیفیت فارماکولوژیکی خاص می‌شود. به طور کلی این گیرنده‌ها در سه کلاس اصلی در سیستم عصبی مرکزی تقسیم شده‌اند که شامل مو، دلتا و کاپا می‌باشند. [۳] نوع دیگری از گیرنده بنام گیرنده سیگما نیز هست که خصوصیات توهّم زایی، خماری و تحریک قلبی به این گیرنده ربط داده می‌شود. امروزه در اینکه گیرنده سیگما گیرنده اپیوئیدی است تردید وجود دارد. [۱]

مواد اپیوئیدی اثر خود را از طریق مهار انتخابی آزاد سازی واسطه‌های عصبی، یعنی تعدیل پیش سیناپسی انتقال اعمال می‌کنند [۵] و آزاد سازی تعدادی از واسطه‌های عصبی از جمله استیل کولین، نوراپی نفرین، دوپامین،

سروتونین و ماده P دچار کاهش می‌گردد. گیرنده اپیوئیدها موجب اثراتی بر روی کانال یونی از طریق اتصال مستقیم به پروتئین G می‌شوند. همین‌طور موجب مهار آدنیلات سیکلاز، و کاهش cAMP داخل سلولی می‌گردند. با این توصیف اپیوئیدها موجب باز شدن کانال پتاسیمی و مهار کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شوند. بدین ترتیب با ایجاد هیپرپلاریزاسیون در داخل سلول و مهار ورود کلسیم از آزاد سازی واسطه‌های عصبی جلوگیری می‌نماید. در سطح مولکولی گیرنده‌های اپیوئیدی به پروتئین‌های G متصل هستند. بنابراین می‌توانند ورود و خروج یونها، ذخایر کلسیمی داخل سلولی و فسفریلاسیون را تحت تأثیر قرار دهند [۲،۶] در دو بافت ایزوله ایلئوم در خوکیچه هندی و وازدفران در موش سوری مهار انقباض را می‌توان به این صورت توضیح داد که بافت ایلئوم خوکیچه، حاوی گیرنده‌های موسکارینی، آلفا ۲ - آدرنژیک و گیرنده اپیوئیدی مو و کاپا می‌باشد. تحریک الکتریکی و یا محرک دیگر در ایلئوم، موجب آزادی استیل کولین و انقباض عضلانی در آن می‌گردد.

حضور ماده اپیوئیدی با تأثیر بر روی گیرنده‌اش موجب مهار آزادی استیل کولین با مکانیسمی که قبلاً توضیح داده شده می‌شود و لذا موجب کاهش تویج عضلانی و عدم پاسخ عضله به تحریک الکتریکی می‌گردد. در مورد بافت وازدفران باید گفت که این بافت دارای گیرنده‌های آلفا ۱ - آدرنژیک، آلفا ۲ - آدرنژیک و گیرنده‌های اپیوئیدی دلتا، کاپا و مو می‌باشد. تحریک الکتریکی و یا هر محرک دیگری با اثر بر روی گیرنده آلفا ۱ - آدرنژیک، موجب آزادی نوراپی نفرین و انقباض عضله مذکور می‌گردد. با اضافه کردن داروی اپیوئیدی، این دارو با اثر بر روی گیرنده‌اش و با مکانیسمی که قبلاً گفته شد، موجب کاهش آزاد سازی نوراپی نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک شده و لذا از

تحریک عضله جلوگیری می نماید. [۴،۶]

مواد و روش‌ها

از جمله وسایل استفاده شده در این کار فیزیوگراف می باشد. این دستگاه جهت ثبت حرکات بافت مورد نظر در اثر تحریکات الکتریکی به کار می رود و شامل قسمت هایی مثل استیمولاتور (مولد پالس های تحریکی)، الکترود (انتقال دهنده تحریک از استیمولاتور به بافت)، ترانس دیوسر (جهت تبدیل حرکات فیزیکی به سیگنالهای تحریکی) و اسیلوگراف (که سیگنالهای تحریکی را به صورت منحنی هایی بر روی کاغذ ثبت می نماید) است.

حمام بافت وسیله ای دیگر است که تشکیل شده از یک محفظه شیشه ای و به گرم کننده مجهز می باشد. داخل محفظه شیشه ای محلول مغذی ریخته شده و بافت داخل آن قرار داده می شود. مواد به کار رفته در این مقاله شامل:

مرفین هیدروکلراید

مشتقات اضافی تبائین که در دانشکده داروسازی سنتز

شده است:

A - مشتق N بنزیل

B - مشتق N و N دی متیل

C - مشتق فنیل

D - مشتق ۴ - متوکسی

E - مشتق ۲ - متوکسی

F - مشتق N و N دی متیل که دم تیل شده است.

دوز بکار برده شده در مورد مرفین از 2×10^{-9} مولار

و در مورد بقیه داروها از 5×10^{-6} مولار شروع و به تدریج

دوز افزایش داده شد تا منحنی Dose response حاصل شد.

محلول های مغذی به کار رفته محلول تیروید و محلول

کربس می باشند.

حیوانات آزمایشگاهی مورد استفاده خو کچه هندی نر

و موش سوری نر با وزن متوسط به ترتیب 300-335g و 25-30g می باشند که در شرایط حرارت و نور معمولی بطور یکسان نگهداری شدند.

شروع کار از تهیه بافت ایزوله آغاز شد. جهت تهیه بافت ایلئوم، حیوان به مدت ۲۴ ساعت بدون غذا نگهداری شده بعد از توزین با زدن ضربه بر سر حیوان کشته می شود بعد از باز کردن شکم حیوان قطعات ۱-۲ cm را از ایلئوم جدا می نماییم. [۷]

بعد از آماده کردن قطعات بافتی جهت انجام آزمایش یکی از آنها را به الکترودی که دارای دو میله پلاتینی موازی می باشد وصل می کنیم. بعد از حدود ۴۵ دقیقه و دوبار شستشو به فاصله زمانی ۱۵ دقیقه که بافت با محیط جدید آداپته شد و با وارد کردن تحریکات الکتریکی از طریق استیمولاتور منحنی های انقباض عضلانی را ثبت می نماییم و پس از گرفتن منحنی های کنترل، داروهای مورد نظر را به بافت اضافه کرده تغییرات را ثبت می نماییم. محلول مغذی استفاده شده تیروید می باشد.

استیمولاتور تحریکات را با فرکانس 0.1 HZ، ولتاژ

Max و با مدت زمان تحریک ۱ msec تولید می نماید.

موش سوری هم در شرایط یکسان با خو کچه هندی نگهداری شده [۷ و ۸] و وازدفران را پس از جدا کردن به الکترود متصل می نماییم. محلول مغذی استفاده شده محلول کربس می باشد. برای ایجاد تحریک وازدفران از تحریکاتی با خصوصیات ولتاژ Max، فرکانس 10HZ، هر ۸ ثانیه یک بار و به مدت ۳ ثانیه استفاده می نماییم.

اعداد موجود در جدول ۱ اندازه دامنه منحنی هاست که بوسیله خط کش اندازه گرفته شده و واحد آن سانتی متر می باشد.

با توجه به جدول مشخص شده است که با اضافه کردن دارو بر روی بافت، دامنه کاهش یافته تا حدی که به صفر می رسد با استفاده از این اطلاعات درصد مهار محاسبه و

آکسون ایلئوم و وازدفران قرار دارند مواد اپیوئیدی موجب مهار انقباض عضلانی می‌گردد. با توجه به منحنی ثبت شده تمام ترکیبات اثر آگونیستی از خود نشان دادند.

بافت های ایزوله قبل از اضافه نمودن دارو در اثر تحریک الکتریکی دچار انقباضات سریع (تویچ های) منظم و مکرر می شدند. دامنه تویچ های ایجاد شده تقریباً در یک حد بودند. بعد از اضافه کردن داروهای فوق به تدریج از دامنه انقباضات عضله کم می شود که وابسته به دوز می باشد (Dose dependent). با اضافه کردن دارو و افزایش تدریجی غلظت آن در محیط حاوی بافت سرانجام در نقطه ای، بافت قدرت انقباضی خود را کاملاً از دست داده و تحریک الکتریکی قادر به ایجاد انقباض در آن نخواهد بود. آنچه که اهمیت دارد IC50 داروست. یعنی غلظتی از دارو که بتواند قدرت عضلانی را تا نصف کاهش دهد. براساس IC50 به دست آمده جدول ۲ رسم می گردد.

با توجه به میزان IC50 در دو بافت ایزوله مورد نظر و با توجه به نسبت IC50 MVD/ IC50 GPI که بیشتر از یک است، می توان گفت که مقدار داروی مصرفی جهت مهار انقباضات به میزان ۵۰٪ در MVD بیش از داروی مورد نیاز برای GPI می باشد و این به معنی موثر بودن اثرات داروهای مورد آزمایش بر روی GPI نسبت به MVD است.

چون ایلئوم کوچکچه بیشتر دارای گیرنده مو و وازدفران موش سوری بیشتر دارای گیرنده دلتا است (۷)، لذا نتیجه به دست آمده در حقیقت مؤثر بودن داروها بر روی گیرنده مو نسبت به گیرنده دلتا می باشد، یا اختصاصی بودن داروها را نسبت به گیرنده مو نشان می دهد. مثلاً در مورد مرفین رسپتور مو نسبت به آن به طور اختصاصی عمل می کند.

[۵] در حالیکه وازدفران نسبت به مرفین حساسیت تقریبی دارد
[۷].

از بین این ترکیبات داروی F با داشتن بالاترین نسبت

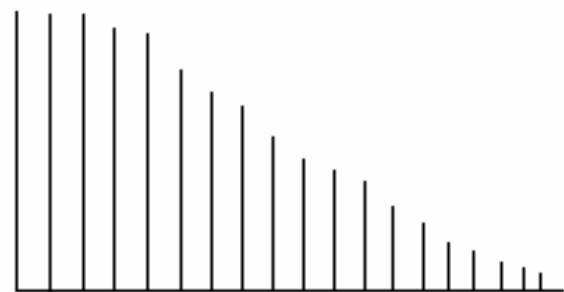
سپس با استفاده از کامپیوتر به روش Probit با نرم افزار IC50, pharm هر دارو تعیین می شود. سپس از IC50 های بدست آمده میانگین می گیریم.

روش های آماری

به منظور تجزیه و تحلیل نهایی از پارامترهای میانگین (X)، انحراف معیار (Standard Error) و آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) جهت مقایسه کلی گروههای دارویی با همدیگر استفاده شد و برای مقایسه اختلاف تک تک داروها با مرفین از Student Newman – Results test استفاده شد.

نتایج

یک نمونه از منحنی ثبت شده توسط اسیلوگراف در شکل ۱ نشان داده شده است.



A B C

A: زمان صفر

B: اضافه کردن اولین دوز دارو

C: اضافه کردن دوزهای بعدی

شکل ۱- منحنی ثبت شده از یک بافت توسط دستگاه فیزیوگراف و اثرات دارو بر روی آن

منحنی شماره ۱ به طور واضح بیانگر عمل مهارى مواد اپیوئیدی بر روی تویچ عضلانی می باشد. با توجه به این مطلب که گیرنده های اپیوئیدی بر روی ترمینال عصبی

بیشتر، قدرت کمتری در مقایسه با مرفین دارد. IC_{50} MVD/ IC_{50} GPI بیشتر روی گیرنده مو عمل می کند و درواقع نسبت به این گیرنده در مقایسه با ترکیبات دیگر و مرفین اختصاصی تر می باشد. ولی با داشتن IC_{50}

جدول ۱: اثرات غلظت‌های مختلف مرفین (نانومولار) بر روی ۵ نمونه بافتی از ایلئوم کوچک هندی

غلظت مرفین (nmol)	نمونه ۱ دامنه منحنی (cm)	نمونه ۲ دامنه منحنی (cm)	نمونه ۳ دامنه منحنی (cm)	نمونه ۴ دامنه منحنی (cm)	نمونه ۵ دامنه منحنی (cm)
۰	۲/۵	۲/۵	۳	۲/۴	۲
۲	۲/۴	۲/۵	۲/۲	۱/۹	۱/۸
۶	۲	۱/۶	۱/۴	۱/۵	۱/۶
۱۶	۱/۳	۱	۰/۸	۱	۱/۴
۴۶	۰	۰	۰	۰	۰/۲
۵۰	۰	۰	۰	۰	۰

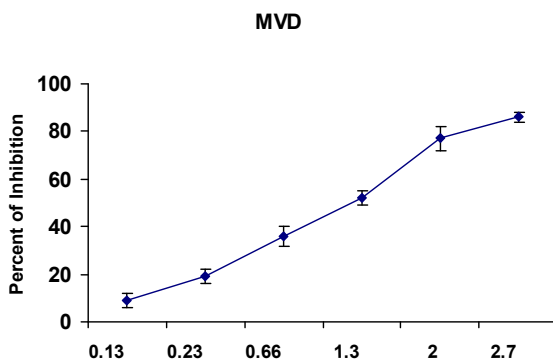
جدول ۲: مقایسه IC_{50} ترکیبات سنتز شده (A-F) و مرفین بر روی بافتهای وازدفران موش سوری (MVD) و ایلئوم کوچک هندی (GPI)

$IC_{50} \pm SEM (\mu M)$			
ترکیب	MVD(δ)	GPI(μ)	MVD(δ) / GPI(μ)
مشتق N - بنزیل	161 ± 15	$13/57 \pm 3/43$	۱۱/۸۶
مشتق N و N دی متیل	170 ± 35	$6/95 \pm 0/79$	۲۴/۴۶
مشتق فنیل	207 ± 71	$21/50 \pm 3/12$	۹/۶۲
مشتق ۴ - متوکسی	330 ± 71	$29/40 \pm 9/47$	۱۱/۲۲
مشتق ۲ - متوکسی	188 ± 36	$42/60 \pm 7/74$	۴/۴۱
مشتق N و N دی متیل (دمتیله)	143 ± 19	$0/57 \pm 0/42$	۲۴۸/۶۹

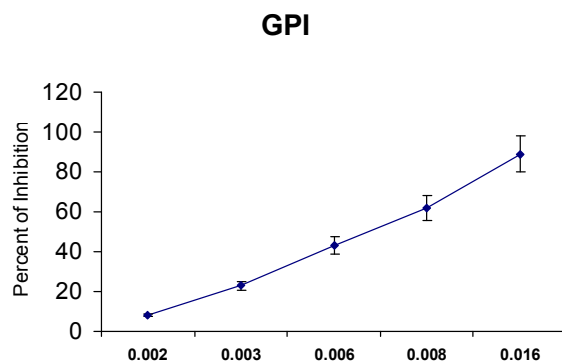
۱۴۸/۸	0.0086 ± 0.0013	$1/292 \pm 0/21$	مرفین
-------	---------------------	------------------	-------

به طور انتخابی آگونیست کامل دلتا نبود و همه ترکیبات، آگونیست گیرنده مو می باشند.

ترکیب E که نسبت $IC_{50} \text{ MVD} / IC_{50} \text{ GPI}$ پایینی دارد احتمالاً تمایل کمتری به گیرنده مو دارد ولی در کل به علت بیشتر بودن نسبت فوق از یک، هیچکدام از ترکیبات



A Morphine concentration (μM)



B Morphine concentration (μM)

شکل ۲- ارتباط بین مقادیر مختلف مورفین و درصد مهار انقباض عضلاتی در واژدفران موش سوری (MVD) (A) و ایلوم خو کچه هندی (GPI) (B)

یکسری دیگر از منحنی‌ها نشانگر درصد مهار توپیج عضلانی است که برحسب دوز دارو نشان داده شده است (شکل ۲). آنچه که در نظر اول در منحنی مشاهده می‌شود مهار تدریجی انقباض با افزایش غلظت دارو است. نمودارهای مشابهی جهت سایر داروها (A,B,C,D,E,F) بدست آمده است.

جهت مقایسه بهتر داروها، IC50 هر دارو را به صورت نمودارهای ستونی شکل [۵،۹] نمایش داده، ابتدا تمام گروهها نسبت به هم سنجیده شده و سپس IC50 تک تک گروهها نسبت به مرفین مورد بررسی قرار گرفته است. نتیجه‌ای که از این بررسی به دست آمده این است که گروهها نسبت به هم اختلافشان معنی دار بوده و نمی‌توان

* $p < 0.05$
*** $p < 0.001$

A - مشتق N - بنزیل

B - مشتق N و N دی متیل

C - مشتق فنیل

D - مشتق ۴ - متوکسی

E - مشتق ۲ - متوکسی

F - مشتق N و N دی متیل که دم‌تیل شده است.

M - مرفین

شکل ۴ - مقایسه IC50 داروها در واژدفران موش سوری (MVD) با مرفین

آنها را در یک گروه قرار داد. از طرفی هر یک از گروهها به طور جداگانه با مرفین مقایسه شده و نتایج در نمودارهای فوق‌الذکر نشان داده شده است.

با توجه به شکل ۳ اختلاف IC50 داروی F نسبت به IC50 مرفین معنی دار نبوده و همین‌طور اختلاف داروهای A,B,C,D,E نسبت به مرفین معنی دار می‌باشد و با توجه به شکل ۴ در مورد MVD IC50 تمامی ترکیبات با IC50 مرفین اختلافشان معنی دار است.

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$

A - مشتق N - بنزیل

B - مشتق N و N دی متیل

C - مشتق فنیل

D - مشتق ۴ - متوکسی

E - مشتق ۲ - متوکسی

F - مشتق N و N دی متیل که دم‌تیل شده است.

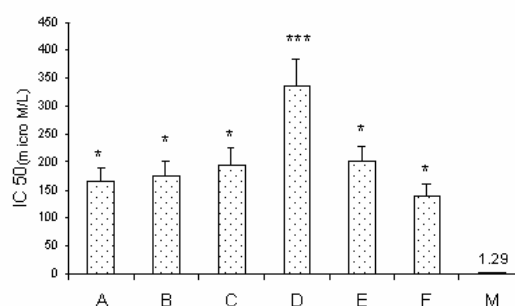
M - مرفین

شکل ۳ - مقایسه IC50 داروها در ایلئوم خوکچه هندی (GPI) با مرفین

بحث

در حال حاضر وجود سه دسته اصلی از گیرنده‌های اپیوئیدی مو، کاپا و دلتا به اثبات رسیده است. برای هر سه دسته، آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های اختصاصی وجود دارند. بعضی از این ترکیبات منشأ پپتیدی داشته و بعضی غیرپپتیدی‌اند. ترکیبات پپتیدی به دلیل مشکلات ناشی از ناپایداری در برابر فعالیت پپتیدازها و سایر عوامل محیطی از جمله عدم توانایی در عبور از سد خونی - مغزی نمی‌توانند

MVD



به عنوان ابزار مناسب فارماکولوژیک جهت تعیین نقش بیولوژیک گیرنده‌ها در مغز به کار گرفته شوند [۷،۱۰].

پورتوگیس و همکارانش توانستند ترکیب نالتریندول (NTI) را تهیه نمایند که یکی از قویترین آنتاگونیست‌های غیر پپتیدی گیرنده دلتا می باشد [۱۱].

بدنبال معرفی ماده فوق به تدریج سعی شده که برای هر کدام از گیرنده‌های اپیوئیدی ترکیبات جدیدی که اختصاصی و انتخابی باشند نیز سنتز گردد [۵، ۸ و ۱۰].

در این بررسی ترکیبات جدیدی که با استفاده از واکنش اضافی تبائین، سنتز شده مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. برای بررسی اثرات فارماکولوژیک ترکیبات ساخته شده از دو بافت ایزوله ایلئوم خوکیچه هندی و وازدفران موش سوری استفاده شد. دلیل استفاده از این دو بافت این بود که ایلئوم خوکیچه با داشتن گیرنده‌های موسکارینی α_2 آدرنژیک در اثر تحریک الکتریکی و رهایش استیل کولین دچار انقباض عضلانی شده و داروی اپیوئیدی با اتصال به گیرنده مو که بیشتر در این نوع بافت وجود دارد موجب مهار انقباض ایجاد شده در آن می‌گردد و همین طور وازدفران موش سوری هم دارای گیرنده‌های α_1 و α_2 آدرنژیک بوده و در اثر تحریک الکتریکی با رهایش نوراپی نفرین دچار انقباض عضلانی می‌گردد و اپیوئیدها با اتصال به گیرنده دلتا که بیشتر در این نوع بافت وجود دارد از انقباض آن جلوگیری می‌کنند [۴، ۶].

لذا با این دانسته‌ها میزان تمایل این ترکیبات به گیرنده‌های مو و دلتا مورد ارزیابی قرار گرفت و میزان نسبت IC50 این دو بافت به همدیگر به عنوان شاخص اثر بیشتر بر روی گیرنده‌های فوق، مدنظر قرار گرفت.

در این روش میزان مهار انقباضات الکتریکی ایجاد شده، به وسیله دستگاه فیزیوگراف، نسبت به میزان غلظت مورد استفاده از ترکیبات سنتتیک و مرفین، به عنوان ترکیب شاهد مورد بررسی قرار گرفت و به صورت گرافیکی ثبت

شده و با استفاده از نتایج حاصل، غلظت لازم برای ایجاد ۵۰٪ مهار IC50 انقباضات محاسبه گردید (۳) مهار انقباضات الکتریکی توسط اپیوئیدها از بارزترین مشخصه این مواد بوده و یک روش مناسب جهت بررسی قدرت مواد اپیوئیدی مختلف در ایجاد مهار انقباضات می باشد از طرف دیگر با این روش می توان تمایل داروها را نسبت به گیرنده‌های مختلف بررسی نمود [۱۲].

منحنی‌های بدست آمده در طی انجام آزمایش، آگونیست و آنتاگونیست بودن یا نبودن ترکیبات را نشان می‌دهد. با توجه به نتایج حاصل تمامی ترکیبات تهیه شده اثر آگونیستی از خود نشان دادند. این نتایج در جدول (۲) خلاصه شده است با توجه به این جدول و بررسی میزان نسبت IC50MVD/IC50 GPI مشخص میشود که ترکیب F از IC50 بیشتری برخوردار بوده و نسبت فوق در این ترکیب بالاتر است و این نمایانگر آن است که این ترکیب در بین تمامی ترکیبات سنتز شده بیشتر بر روی گیرنده مو اثر می‌کند. در حالی که ترکیب E که نسبت فوق در آن پایین است، احتمالاً تمایل بیشتری به گیرنده دلتا دارد، ولی در عین حال به علت کمتر نبودن این نسبت از یک هیچکدام از ترکیبات فوق به طور انتخابی آگونیست کامل دلتا نبود و همه آنها آگونیست‌های گیرنده مو می باشند. نسبت ذکر شده، اختصاصی بودن یا نبودن ترکیب را نسبت به گیرنده خاص نشان می‌دهد و IC50 قدرت ترکیب مورد نظر را بیان می‌کند.

از طرفی با توجه به جدول (۲) و با توجه به میزان IC50 داروی F، مشخص می‌شود که این ترکیب نسبت به مرفین از نظر قدرت مهار عضلانی ضعیف تر بوده ولی از نسبت IC50MVD/IC50 GPI بالاتری برخوردار است که نشان دهنده تمایل بالاتر این ترکیب به گیرنده مو می باشد. درواقع این دارو نسبت به گیرنده مو در مقایسه با مرفین اختصاصی تر بوده ولی ضعیف تر از مرفین عمل می‌کند.

منابع

- [1] H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter. Pharmacology (3 th ed) 1995; Chapter 4, *Analgesic drugs*, (609-633).
- [2] برترام کاتزونگ، مترجمان: درخشان، س.، باقرزاده، م.ح.، پاک کار، ع.، روفوگران، ر. *فارماکولوژی پایه و بالینی*، جلد اول، ویرایش پنجم. ۱۹۹۲.
- [3] Alfered Goodman Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. (9th ed). 1996. *Opioid Analgesics and Antagonists*.
- [4] William F. Ganong. Review of Medical physiology (8 th Ed) 1997; Chapter 13, *The Autonomic Nervous System*.
- [5] Albert Herz. The multiplicity of opioid receptor and their functional significance. Department of neuropharmacology, Max-Planck-Institut fur psychiatie. *Am klopfersitz*, 18a, D-8033 planegg-Martinsried; 1989 338-348 FRG.
- [6] Hosoki R, Niizawa-s, Koike-K, Sarara-t, Knaematsu T akaganagi I. Some pharmacology properties of a newly synthesized 3-acetoxy -6 beta acetylthio-10-oxo-n-cyclopropylmethyl-dihydronormorphine. *Arch Int Pharmacology Ther.*, 1996; Mar- Apr, 331 (2): (136-52).
- [7] Fries, D.S. *Analgesics in Principle of Medicinal Chemistry*, William & Wilkins, 1995; 4 th ed.(249-269).
- [8] Matusak, Ottokuchel O. and Hamel, P. Effect of atrial naturetic factor 8- bromo cyclic guanosine 3,5 monophosphate on [H] acetylcholine outflow from myentreic-plexus longitudinal mouse of the guinea pia. *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 1990; 257: 107-113.
- [9] Driessen, B., Bultman, R., Von, I., Kugelgen, I. Starke, K. Effect of opioid receptor subtype selective agonists on purinergic and adrenergic component of neurogenic contraction of mouse vas deferens. *Br. J. Pharmacol.*, 1993; 108: (443-447).
- [10] Liu. Y, Bilfinger. T.Y, Stefano. GPA. Rapid and sensitive quantitation method of endogenous morphine in human plasma. *Life Science*, 1997; 60: (234-243).
- [11] Portoghese, P.S. and Takemori, A.E. A selective kappa opioid receptor antagonist. *Life Science*, 1984; 3b: (801-805).
- [12] Portoghese, P.S., Sultana, M. and Takemori, A.E. Design of peptidomimetic & opioid receptor antagonist using the message address concept. *J Med Chem.*, 1990; 33: (1714-1720).