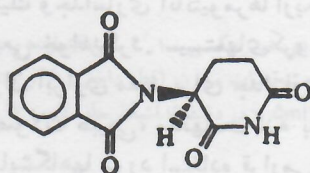


جداسازی ایزومرهای فعال نوری به وسیله HPLC کایرال

چرا واقعیت مهم خصلت کایرالی سیستمهای زنده

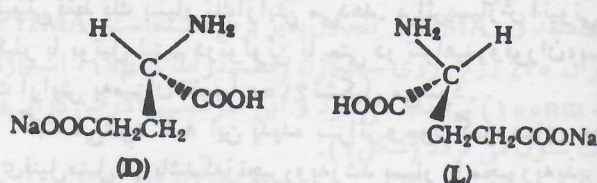
را بیش از این مورد غفلت قرار دهیم؟

• یوشی یو اکاموتو



(S)-(-) تالیدومید

ترکیبات فعال نوری توجه زیادی را به خود جلب کرده اند چراکه سیستمهای زنده کایرال هستند. پروتئینها، نوکلئیک اسیدها، و پلی ساکاریدها همگی دارای ساختارهای مشخصه کایرالی می باشند و این ویژگی ارتباط نزدیکی با نقش آنها در سلول دارد. بر اثر کایرال بودن این ترکیبات، موجودات زنده معمولاً به هر کدام از انانتیومرهای (ایزومرهای نوری) ترکیبات (از قبیل داروها، حشره کشها، یا ضایعات شیمیایی) پاسخ زیست شناختی متفاوتی می دهند. به عنوان مثال، سدیم L- (+) گلوتامات خوشمزه است، در حالی که تصویر آینه ای آن، یعنی سدیم D- (-) گلوتامات مزه زننده ای دارد.



سدیم گلوتامات

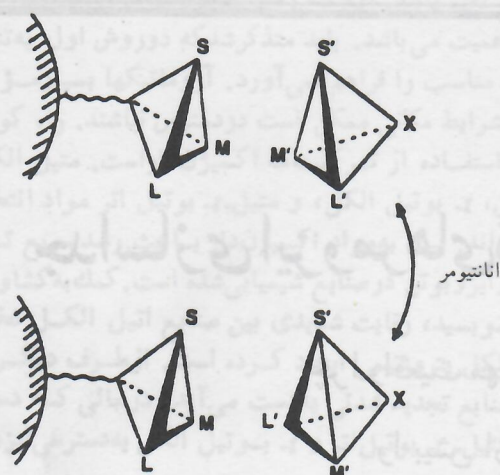
در مورد تالیدومید راسمیک، داروی خواب آوری که زمانی مورد استفاده بسیار بود، فعالیت ناقص الخلقه زایی آن را منحصراً به ایزومر (S) می دانند.

• یوشی یو اکاموتو درجه کارشناسی و دکتری خود را از دانشگاه ازاکا (ژاپن) اخذ کرد و طی سالهای ۷۰ تا ۷۲ دوره فوق دکتری را در دانشگاه میسگان زیر نظر پروفیسور آوریبرگر گذراند. در حال حاضر استاد دانشکده علوم مهندسی در دانشگاه ازاکا می باشد و روی سپارش آتیونی، سپارش بی تقارن و تفکیک نوری توسط HPLC پژوهش می کند. ش.

در حدود نیمی از ۲۰۵۵ داروی مندرج در کتاب فرهنگ اسامی داروهای فادماکوپه آمریکا^{*}، حداقل دارای یک مرکز بی تقارن هستند و ۴۰۰ قلم از آنها شکلهای راسمیک یا دیاستریومری می باشند. در بسیاری از موارد، خواص زیست شناختی انانتیومرهای موجود در این داروهای راسمیک مورد مطالعه قرار نگرفته است که البته غالباً به علت دشواری تهیه انانتیومرهای خالص نوری بوده است. بعضی از انانتیومرها ممکن است فعالیت دارویی کاملاً متفاوتی داشته باشند. در نتیجه، وقتی یک مخلوط راسمیک به بیمار تجویز می شود، در واقع بیمار یک انانتیومر بی فایده یا حتی مضر را مصرف می کند. با روشی که در این مقاله معرفی خواهد شد، دیگر این مشکل دیری نخواهد پایید و امکان تفکیک مخلوطهای راسمیک به اجزای آنها فراهم خواهد آمد. بدین ترتیب، دیگر تجویز و استفاده از مخلوطهای راسمیک منسوخ خواهد شد و در نتیجه عوارض جانبی و نامطلوب داروها به حداقل خواهد رسید. با به کار بستن این فن، از این پس هر دو انانتیومر موجود در داروهای فعلی و داروهای جدید را می توانیم جدا کنیم و از ایمنی و میزان تأثیر آنها اطمینان حاصل نماییم.

سنتز بی تقارن روش جالب و تحسین برانگیزی برای تهیه ایزومرهای نوری است و امروزه بسیاری از شیمی دانها مشغول

* U.S. Pharmacopeial Dictionary of Drug Names



شکل ۱. چگونگی تشخیص و تمیز انانتیومرها توسط يك فاز ساکن کایرال.

$$k'_1 = \frac{t_1 - t_0}{t_0} \quad k'_2 = \frac{t_2 - t_0}{t_0}$$

$$\alpha = \frac{k'_2}{k'_1} \quad Rs = \frac{2(t_2 - t_1)}{W_1 + W_2}$$

در این روابط، t_1 و t_2 زمان ماندگاری انانتیومرها (شکل ۲)، t_0 زمان مرده (زمان ماندگاری ترکیبی که درستون توقف نمی‌کند)، و W_1 و W_2 عرض نواریکها (با همان واحد t_1 و t_2) است. طبق این روابط، α و Rs به ترتیب معیاری از توانایی تشخیص کایرالی CSP و کارایی ستون می‌باشد.

پلی (تری فنیل متیل متاکریلات)، یک بسیار فعال نوری

سنتز بی تقارن. تری فنیل متیل متاکریلات (TrMA) تکپار منحصراً به فردی است که هم بر اثر بسپارش رادیکالی و هم بر اثر بسپارش آنیونی فقط یک بسیار تک آرایش می‌دهد. بر اثر بسپارش آنیونی این تکپار با بوتیل لیتیم در تولوئن یا حتی در تتراهیدروفوران، بسیار تک آرایش به میزان تقریباً ۱۰۰٪ تشکیل می‌شود.

گفته می‌شود که این پدیده بر اثر وجود گروه‌های حجیم تری فنیل متیل می‌باشد که زنجیر رو به رشد بسیار را مجبور به پذیرفتن صورتبندی مارپیچی می‌کنند. هنگامی که TrMA با یک آغازگر آنیونی کایرال، از قبیل کمپلکس (-) اسپارتین - بوتیل لیتیم، بسیار می‌شود، یک بسیار فعال نوری (PTTrMA, $[\alpha]_D^{+30.0}$) تشکیل می‌گردد. این نخستین مثال از یک بسیار فعال نوری وینیلی است که خصلت کایرالی آن فقط ناشی از مارپیچی شدن زنجیرش می‌باشد. بسپاری با درجه بسپارش بالا ($DP > 80$)، به علت متبلور بودن، در حلالها نامحلول است، اما بسیار انحلال پذیر ($DP \approx 40$) از لحاظ صورتبندی آن قدر پایدار هست که در حالت محلول، در دمای معمولی بتواند ساختار مارپیچی خود را حفظ کند. سه حلقه فنیل گروه استر احتمالاً ساختار پره مانند و فرقه ای ثابتی را به خود می‌گیرند که آن نیز به علت مارپیچی بودن، کایرال است.

این گونه فعالیتها می‌باشند. البته، با وجود این کوششها، ترکیباتی با فزونی انانتیومری بالا (بیش از ۹۶٪) هنوز هم در سطح محدودی در دسترس می‌باشند. اما، حتی در این موارد محدود نیز لازم است فعالیت دارویی هردو انانتیومر به دقت مورد مطالعه قرار گیرد، زیرا ممکن است فعالیت انانتیومر کمتر کاملاً مهم باشد. بنابراین، بسیار مطلوب خواهد بود اگر ما به داروی کایرال با خلوص نوری زیاد دسترسی داشته باشیم و از ساخت و مصرف ایزومرهای نوری ناخواسته اجتناب کنیم.

تفکیک نوری راسماتها راهی برای دستیابی به ایزومرهای خالص است. از آن زمان که پاستور اولین نمونه از تفکیک ایزومرهای نوری را در سال ۱۸۴۸ گزارش کرد تا به حال، حدود ۷۰۰۰ ترکیب فعال نوری، عمدتاً به وسیله تبلور جزء به جزء نمکهای دیاستریومری، تفکیک و تخلیص شده‌اند. روشهای تفکیک دستی، یا تفکیک به وسیله آنزیمها یا با کتریها، به منظور تهیه مقادیر کمی و زیاد انانتیومرها از راسماتها مورد استفاده قرار گرفته است که تفکیک آمینواسیدها از آن جمله است. در سالهای اخیر نیز روشهای کروماتوگرافی، مخصوصاً تفکیک و جداسازی به وسیله کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) توسعه یافته‌اند.

از آنجاکه امروزه فن HPLC یکی از قویترین فنون جداسازی است، چنانچه فاز ثابت کایرال مؤثر و کارآمدی قابل تهیه باشد، تفکیک و جداسازی انانتیومرها از یکدیگر به وسیله HPLC پیشرفت سریعی خواهد کرد. سیستمهای کروماتوگرافی مایع تهیه ای، به عنوان ابزاری مفید برای جداسازی و تخلیص مسود شیمیایی و محصولات طبیعی، مدت‌هاست که به بازار فرستاده شده‌اند و در آزمایشگاهها مورد استفاده قرار می‌گیرند. گام بعدی در این مسیر، ساخت HPLC کایرال و استفاده از آن برای جداسازی و تهیه کمیت‌های بزرگ از ایزومرهای نوری است.

این مقاله مروری خواهد داشت بر چگونگی تفکیک ایزومرهای نوری به وسیله HPLC کایرال و عمدتاً مبتنی است بر کاری که در دانشگاه ازاکا انجام شده است.

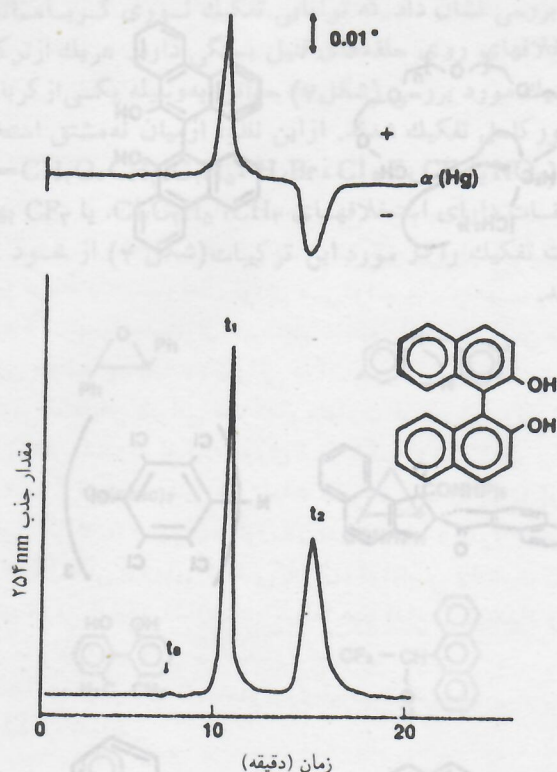
فاز ساکن

یک فاز ساکن کایرال (CSP)* مؤثر و کارآمد عاملی کلیدی در تفکیک است. زیرا اگر فاز ساکن ناکایرال (غیر فعال نوری) باشد، در این صورت هردو انانتیومر یک مخلوط به طور مشابه و یکسان جذب آن خواهند شد (شکل ۱).

برای تهیه یک CSP مؤثر، ابتدا باید مولکول کوچکی یا بسپاری را بیابیم که قدرت تشخیص کایرالی داشته باشد. مولکول کوچک باید روی یک پایه، معمولاً سیلیکاژل تثبیت شود. بسپار را نیز می‌توان به صورت ژل، یا به صورت نشاندن شده و تثبیت شده روی سیلیکاژل به کار برد.

ظرفیت جداسازی یک ستون کایرال را با سه پارامتر می‌توان تعیین کرد: ضریب ظرفیت (k')، ضریب جداسازی (α)، و ضریب تفکیک (Rs) که هر سه را می‌توان در روابط زیر تعریف کرد:

* CSP مخفف Chiral Stationary Phase است. - م. ش.



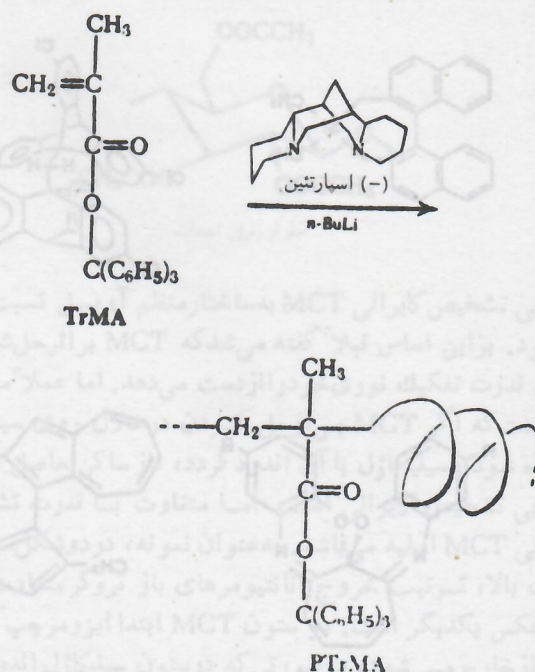
شکل ۲. تفکیک دو ایزومر نوری ۲، ۲'-دی هیدروکسی - ۱، ۱'-بی نفتیل به وسیله سیلیکاژل اندود شده با PTTrMA (+)، مشخصات ستون: (قطر داخلی) ۲۵×۰٫۴۶ سانتی متر؛ مایع شستشودهنده، متانول (۵ml در دقیقه)؛ آشکارساز، لامپ UV و قطبش سنج.

توسط این گونه ستونها نیست، در صورتی که بنزوات آن $[CH_2CH(Ph)OCOPh]$ به اجزای خود تفکیک می گردد ($\alpha = 242$).

تا به حال حدود ۲۰۰ ترکیب راسمیک به وسیله سیلیکاژل اندود شده با PTTrMA به اجزای خود تفکیک شده اند. بسیاری از این ترکیبات از نظر شیمی فضایی جالب هستند (شکل ۳)، اما به علت نداشتن گروه های عاملی، جداسازی و تفکیک آنها به وسیله روش های تفکیک سنتی دشوار بوده است. همچنین، این ستون چند ترکیب زیست شناختی مهم را تفکیک و تلخیص کرده است که بعضی از آنها عبارت اند از آفت کش های با ترکیبات آلی فسفردار، سالیسیل، و EPN.

دی فنیل - ۲- پیریدیل متیل متاکریلات

دی فنیل - ۲- پیریدیل متیل متاکریلات (DPyMA) هم بر اثر سپارش بی تقارن، یک سپار فعال نوری با ساختار مارپیچی می دهد. این سپار، به صورت نشانه شده روی پایه سیلیکاژل و تحت شرایط کروماتوگرافی مشابه وبا استفاده از متانول به عنوان مایع شستشو دهنده، نسبت به PTTrMA توانایی تفکیک کمتری از خود نشان می دهد. اما با استفاده از یک مایع شستشو دهنده غیر قطبی، مانند مخلوط هکزان - ۲- پروپانول، بعضی از الکلهای راسمیک به وسیله پلی (DPyMA) به نحو مطلوبتری به اجزای انانتیومری خود تفکیک



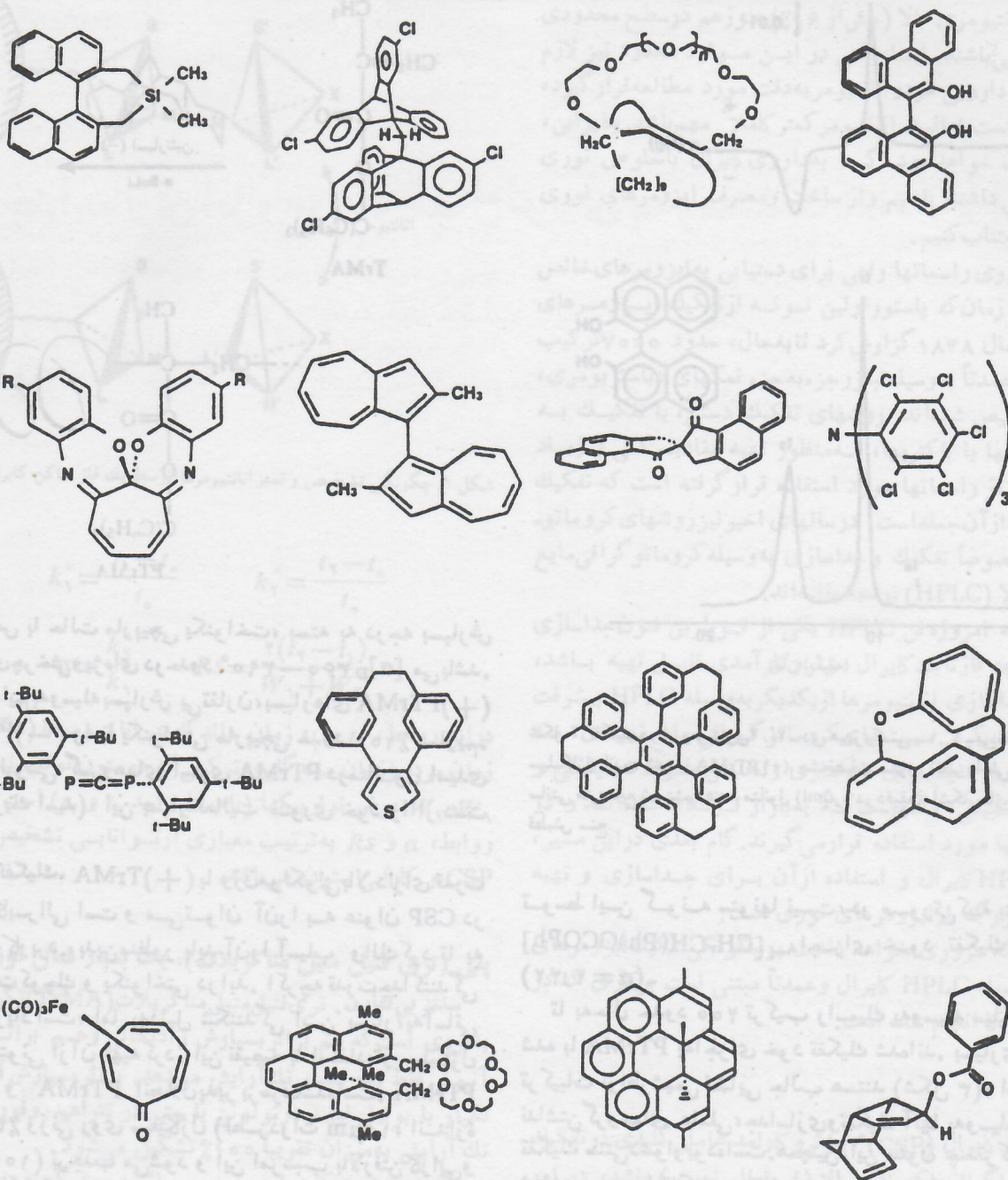
بسیار خالص با حالت مارپیچی یکنواخت، بسته به درجه سپارش آن، دارای چرخش ویژه ای در حدود $390^\circ - 360^\circ [D]_D$ می باشد. ما توانسته ایم به وسیله سپارش بی تقارن، سپارهای PTTrMA (+) و PTTrMA (-) را با یکنواختی مارپیچی حدود ۱۰۰٪ بسازیم. بر اثر حلالپوشی گروه های استری PTTrMA در متانول اسیدی (هیدروکلریک اسید)، این سپار فعالیت نوری خود را از دست می دهد.

قدرت تفکیک TrMA (+) با وزن مولکولی بالا دارای قدرت تشخیص کایرالی است و می توان آن را به عنوان CSP در HPLC به کار برد. بدین منظور باید آن را آسیاب والک کرد تا به صورت ذرات کوچک و یکنواختی در آید. اگرچه قدرت جدا کنندگی PTTrMA زیاد است، اما به دلیل شکنندگی این سپار، به آسانی نمی توان ستونی از آن تهیه کرد. این نقیصه با استفاده از سیلیکاژل درشت منفذ و PTTrMA انحلال پذیر بر طرف شده است. PTTrMA به میزان ۲۰٪ وزنی روی سیلیکاژل (قطر ذرات $10 \mu m$)، اندازه منافذ $100 nm$) برجذب می شود و این امر سبب بالا رفتن کارایی و کیفیت ستون می گردد (شکل ۲).

همچنین، این فاز ساکن نسبت به PTTrMA نامحلول دوام و مقاومت بیشتری در برابر فشار از خود نشان می دهد.

در جداسازی و تفکیک چند ترکیب، دو نوع فاز ساکن فوق الذکر تشخیص کایرالی متفاوتی از خود نشان داده اند. این تفاوت را به متفاوت بودن جهت گیری مولکولهای PTTrMA در دو نوع فاز ثابت نسبت می دهند.

در جداسازی اجزای انانتیومرها، معمولاً با به کار بردن مایعات شستشودهنده قطبی (مثل متانول)، نتایج بهتری به دست می آید. این امر بین این نکته است که برهم کنش غیر قطبی یا آبگریز بین PTTrMA (احتمالاً گروه تری فنیل متیل آن) و یک گروه غیر قطبی در ترکیب حل شده عامل مهمی برای دستیابی به تشخیص کایرالی است. از این رو، ۱-فنیل اتانول $[CH_2CH(Ph)OH]$ قابل تفکیک



شکل ۳. تعدادی از ترکیبات تفکیک شده به وسیله ستون PTrMA (+).

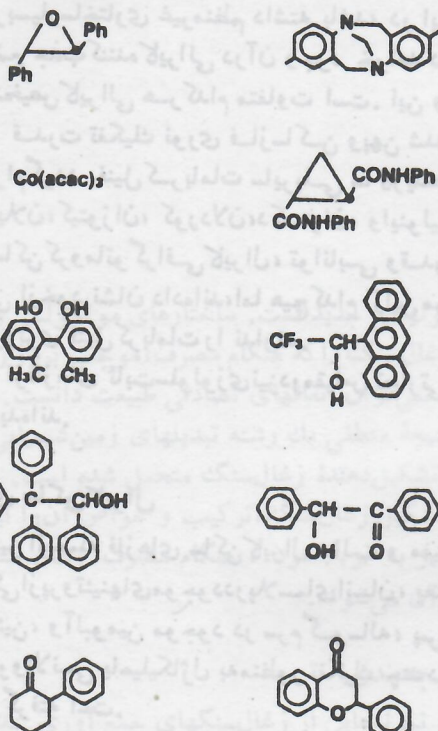
مشتقات پلی ساکاردیدی

پلی ساکاردیداها، از قبیل سلولوزو آمیلوز (نشاسته)، فراوانترین مواد فعال نوری هستند که سالهاست به عنوان فاز ساکن کایرال در کروماتوگرافی مورد استفاده می باشند. اما قدرت تشخیص کایرالی آنها چندان زیاد نیست. در سال ۱۹۷۳، هس و هاگل دریافتند که سلولوزتری استات تهیه شده از سلولوز ریز بلورین (آویسل)، در شرایط ناهمگن، تفکیک نوری خوبی از خود نشان می دهد. این مشتق، سلولوز تری استات ریز بلورین (MCT) نامیده شده است و برای تفکیک نوری ترکیبات راسمیک که حامل گروههای آروماتیک هستند به کار رفته است.

شده اند. در مورد علت این امر به نظر می رسد که در فرایند تشخیص کایرالی، تشکیل پیوند هیدروژنی بین گروه ۲ - پیریدیل و الکلهای سهمی داشته باشد.

ما همچنین چند پلی متاکریلات فعال نوری، که حامل گروههای استر کایرال از قبیل $-\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{Ph}$ یا $-\text{CH}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{Ph}$ می باشند، نیز ساخته ایم. اما همه این بسپارها فاقد توانایی جدا سازی و تفکیک بسیاری از آناتیومرها بوده اند. توانایی بسیار زیاد تفکیک نوری PTrMA و پلی (DPyMA) را می توان به ساختار مارپیچی صلب و سخت آنها نسبت داد. در این ساختار، گروههای تری آریل متیل به صورت پره مانند یکسانی کنار هم آرایش یافته اند.

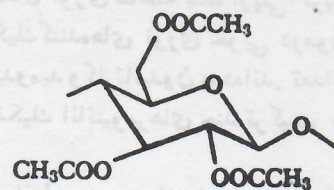
این بررسی نشان داد که توانایی تفکیک نوری کرباماتها به استخلافهای روی حلقه‌های فنیل بستگی دارد. هریک از ترکیبات راسمیک مورد بررسی (شکل ۴) حداقل به وسیله یکی از کرباماتها به طور کامل تفکیک شدند. از این نظر، از میان نه مشتق استخلاف شده ($X = CH_3O, CH_3, C_2H_5, H, Br, Cl, F, CF_3$ یا NO_2)، مشتقات دارای استخلافهای CH_3, Cl, C_2H_5 یا CF_3 بهترین قدرت تفکیک را در مورد این ترکیبات (شکل ۴) از خود نشان دادند.



شکل ۴. ترکیبات تفکیک شده به وسیله مشتقات CTPC.

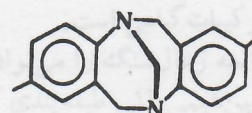
قویترین استخلاف الکترون دهنده (CH_3O) و قویترین استخلاف الکترون کشنده (NO_2)، قدرت تشخیص کایرالی این فاز ساکن کایرال را کاهش می‌دهند. وجود استخلافهای قطبی در موقعیت پارا تأثیر قابل توجهی بر قدرت تفکیک ندارد. زیرا احتمالاً این گروهها از واحدهای گلوکوزی کایرال دورند و در نتیجه، از طریق برهم کنشهای قطبی، ترکیب حل شده را به خود جذب می‌کنند بدون آنکه آناتیومرها را از یکدیگر متمیز دهند. وارد ساختن استخلافها در موقعیتهای ۲ یا ۶ نیز قدرت تفکیک فاز ساکن را کاهش می‌دهد. ۴-کلرو فنیل کربامات به منظور تفکیک نوری تعدادی از ایزومرهای نوری مهم و جالب مورد استفاده قرار گرفته است.

در مقایسه با سلولوز فنیل کرباماتهای تک استخلافی، ۴،۳- و ۵،۳- دی متیل فنیل کرباماتهای سلولوز ۴،۳- و ۵،۳- دی کلرو فنیل کرباماتهای سلولوز تشخیص و تفکیک کایرالی بهتری را در مورد ترکیبات شکل ۴ از خود نشان دادند. البته در موارد معدودی ترتیب خروج آناتیومرها به وسیله دو مشتق دواستخلافی فوق برعکس یکدیگر بود. با استفاده از این گونه مشتقات دو استخلافی CTPC، به ویژه مشتقات ۵،۳- دی متیل و ۵،۳-



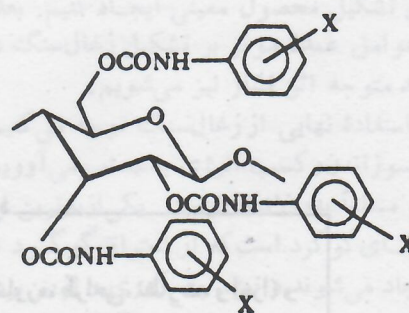
سلولوزتری استات

توانایی تشخیص کایرالی MCT به ساختار منظم آویسل نسبت داده می‌شود. بر این اساس قبلاً گفته می‌شد که MCT بر اثر حل شدن در حلال قدرت تفکیک نوری خود را از دست می‌دهد. اما عملاً مشاهده شده است که اگر MCT پس از حل کردن در حلال روی سیلیکاژل نشاندۀ شود و سیلیکاژل با آن اندود گردد، فاز ساکن حاصل دارای توانایی تشخیص کایرالی است، اما متفاوت با قدرت تشخیص کایرالی MCT اولیه می‌باشد. به عنوان نمونه، در دو شکل سلولوز استات بالا، ترتیب خروج آناتیومرها باز تر و متفاوت بوده و برعکس یکدیگر است. در ستون MCT ابتدا ایزومر چپ گردان این بازخارج می‌شود، در صورتی که در ستون سیلیکاژل اندود شده با سلولوزتری استات، ابتدا ایزومر راست گردان از ستون بیرون می‌آید. سایر سلولوزتری استرها، از جمله سلولوزتری بنزوات و سلولوزتری سینامات، پس از نشاندۀ شدن روی سیلیکاژل، دارای خواص مشخصۀ فاز ساکن کروماتوگرافی می‌باشند. سلولوزتری فنیل کربامات (CTPC) و مشتقات استخلاف شده آن را به آسانی می‌توان از سلولوزایز و سیانات مورد نظرت تهیه کرد.



بازتر و گر

کرباماتها دارای گروه قطبی -NHCOO- هستند که می‌تواند با ترکیب حل شده از طریق پیوندهای هیدروژنی و برهم کنشهای دوقطبی - دوقطبی پیوندهایی تشکیل دهد. ما نوزده مشتق از CTPC را تهیه کردیم و توانایی آنها را به عنوان فاز ثابت کایرال از نظر جداسازی و تفکیک ترکیبات راسمیک مندرج در شکل ۴ مورد بررسی قرار دادیم.



CTPC (X = H)

سلولوزتری فنیل کربامات

ژل‌های فعال نوری ساخته شده از پلی‌آکریل آمید و پلی متاکریل آمید نیز تفکیک‌کننده‌های نوری خوبی در مورد بسیاری از داروها، از جمله تالیدومید و کلرتالیدون بوده‌اند. تعداد دیگری از سپارهای کایرال در تفکیک آنانتیومرهای چند ترکیب راسمیک به کار گرفته شده‌اند.

همچنین، از طریق متصل ساختن بعضی از مولکول‌های کایرال کوچک به انواع مواد نگهدارنده، به‌ویژه سیلیکاژل، چند فاز ساکن کایرال در مقیاس تجارتي تولید عرضه شده‌اند.

نتیجه‌گیری

در طی چند سال اخیر HPLC کایرال به‌منظور تهیه ایزومرهای نوری و اندازه‌گیری خلوص نوری نمونه‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفته است. اما هیچ کدام از فازهای ساکن کایرال (CSP) به کار گرفته شده حوزه عمل وسیعی ندارند. به عبارت دیگر، هر کدام از آنها کم‌وبیش مختص تعداد محدودی از ترکیبات می‌باشند. از این رو، در آینده تعداد زیادی از این گونه فازهای ساکن ساخته خواهد شد. مکانیسم تشخیص کایرالی فازهای ساکن کایرال، به‌ویژه فازهای ساکن بسیاری، هنوز مبهم است و به منظور طراحی فازهای ساکن کایرال مؤثرتر و مفیدتر، این مکانیسم باید روشن شود. جداسازی ایزومرهای نوری راسمات‌ها در مقیاس بزرگ فرایندی است که در صنایع شیمیایی و داروسازی امری مهم و اساسی به‌شمار می‌آید.

ترجمه سیداحمد میرشکرایی

• Separate optical isomers by chiral HPLC

Yoshio Okamoto

Chemtech, March 1987

دی‌کرو، بسیاری از مخلوط‌های راسمیک مهم، از جمله چند دارو و ترکیب کلیدی درست‌تر ترکیبات فعال فیزیولوژیکی مانند پروستا-گلاندین، به‌طور کامل به ایزومرهای نوری خالص مربوطه تفکیک شده‌اند.

CTPC و مشتقات کرباماتی، به‌استثنای مشتقات ۲،۶- دو استخلافی، فازهای بلورمایی تشکیل می‌دهند. به عنوان فاز ساکن کایرال و از نظر تشخیص کایرالی بالا، تشکیل ساختارهای بلورین منظم توسط یک سپار فعال نوری می‌تواند حائز اهمیت زیادی باشد. اگر سپار ساختاری غیر منظم داشته باشد، در این صورت چندین موضع جذب‌کننده کایرالی در آن وجود خواهد داشت که توانایی تشخیص کایرالی هر کدام متفاوت است. این وضع باید سبب کاهش قدرت تفکیک نوری فاز ساکن و پهن شدن پیکهای کروماتوگرام گردد. فنیل کربامات سایر پلی ساکاریدها از قبیل آمیلوز، گزیلان، کیتوزان، کوردلان، دکستران، و اینولین نیز به عنوان فاز ساکن کروماتوگرافی کایرال، توانایی و قدرت تفکیک نوری خوبی از خود نشان داده‌اند، اما هیچ کدام از این مواد وسعت عمل سلولوزتری فنیل کربامات را ندارند.

تعدادی از فازهای ثابت سلولوزی نیز در مقیاس تجارتي تولید شده و عرضه گردیده‌اند.

سایر فازهای ساکن کایرال

پروتئین‌ها نیز از جمله فازهای ساکن کایرال جالب و مفید به شمار می‌آیند. یکی از پروتئین‌های موجود در پلاسما انسان، یعنی α_1 -امید گلوکوپروتئین، و آلبومین موجود در سرم گوساله، پس از تشکیل اتصال‌های کووالانسی با سیلیکاژل به‌منظور تفکیک چند دارو مورد استفاده قرار گرفته است.

مجله شیمی آگهی می‌پذیرد.

مجله شیمی در زمینه ارائه خدمات علمی و فنی (تحقیقات، مشاوره، طراحی، نظارت، و اجرا) و عرضه داروها، وسایل آزمایشگاهی، تجهیزات و ماشین آلات صنعتی آگهی می‌پذیرد.