

شماره پایان نامه: ۲۱۰۲

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع:

روش اسپکتروفتومتری جدید برای تعیین مقدار  
پرومتازین و کاربرد آن در فرآورده های داروئی

استاد راهنما: جناب آقای دکتر رستم مقصودی

تهیه کننده: محمود محمدزاده

سال تحصیلی ۳۶ - ۲۵۳۵



۱۱۶۵۵

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر رستم مقصودی

۱۱۶۸۵

به یاد بود :

دوست از دست رفته ام عزیز فتاحیان که در زندگی  
کوتاه اما افتخارآمیزش نمونه بارزی از انساندوستی  
و عشق به انسانیت بود . زندگی پرتحرک و سازنده اش  
همیشه سرمشقی برای من و همه دوستدارانش خواهد  
بود .

یادش گرامی باد

تقديم به :

هيئت محترم قضات ...

بدینوسیله از راهنمایی آقای دکتر فوزی در تکمیل

این رساله تشکر میکنم.

## فهرست مطالب

---

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۱	۱- سیستمین
۲	۲- آنتی سیستمین ها
	بیشتر اول: پرومتازین هیدروکلراید
۴	فرمول و اساسی مترادف
۵	دارز تهیه
۵	خواص فیزیکی
۶	حلالیت
۶	موارد مصرف
۷	دوز درمانی
۷	اشکال دارویی
۷	راههای تشخیصی
۱۰	روشهای تشخیصی مقدار پرومتازین هیدروکلراید
۱۰	۱- روشهای B.P

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱۰	الف - برای محلولهای تزریقی
۱۱	ب - اندازه‌گیری در قرصها
۱۲	۲ - روشهای USP-U
۱۲	الف - اندازه‌گیری در محلولهای تزریقی
۱۴	ب - اندازه‌گیری در شربت‌ها
۱۶	ج - اندازه‌گیری در قرصها
بخش دوم : تعیین مقدار پرومتازین هیدروکلراید بروش جدید با	
۱۹	معرف مارکی
۱۹	مقدمه
۲۷	کارهای عملی
۲۲	۱ - دستگاهها
۲۲	۲ - محلولها
۲۲	۳ - منحنی جذب
۲۳	۴ - معرف مارکی
۲۳	الف - خواص فرمالین

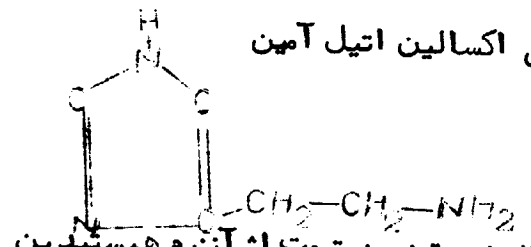
صفحه	عنوان
---	-----
۲۴	ب - تعیین ترکیب معرف بروش ایزومولار
۲۵	ج - پایداری قدرت اثر معرف
۲۷	د - زمان ایجاد حد اکثر کمپلکس رنگی
۲۸	ه - روش عمودی
۲۹	۶ - خواص کمپلکس رنگی
۲۹	الف - پایداری کمپلکس
۳۰	ب - تابعیت از قانون بیر
۳۱	ج - تاثیر سایر عوامل بر کمپلکس
۳۲	۷ - تعیین حدود مزاحمت مواد موجود فرآورده های دارویی در پروتازین هیدروکلراید .
	۸ - تعیین مقدار پروتازین هیدروکلراید در فرآورده های دارویی
۳۶	با معرف مارکی
	۹ - مقایسه اندازه گیری فرآورده های دارویی پروتازین هیدروکلراید
۳۷	بروش معرف مارکی باروش B.P.
۳۹	خ - لاصه و نتیجه
	منابع - - - - ع



روشهای کربمتری تعیین مقدار اجسام اگر بخوبی انجام شوند دقت‌هایی در حد ود بهترین روشهای میکرو وزنی و میکرو حجمی بدست میدهند . از طرفی این روشها اختصاصی تر از روشهای دیگرند و همچنین سرعت تعیین مقدار خیلی بیشتر است . باین دلیل توجه مابدهاستفاده از این روش – تعیین مقدار امری بدیهی بحساب می آید و همانطور که در این پایان نامه ملاحظه خواهید فرمود نتایج بسیار مطلوبی نیز بدست آمده است . باتوجه به این نتایج امید داریم روش ما در آزمایشهای کمی و کیفی داروها مورد – استفاده وسیع تر قرارگیرد .

مقدمه :  
\_\_\_\_\_

۱- هیستامین یا گلی اکسالین اتیل آمین



هیستامین در بدن از اسید آمینه هیستیدین تحت اثر آنزیم هیستیدین

دکربوکسیلازی بیوسنتز میشود . جسمی است متبلور ، بی رنگ ، جاذب -

الرطوبه در آب خیلی محلول است واکنش محلول آب آن قلیائی است

در الکل و استون حل میشود ولی در اترا نامحلول است . با اسید پیکریک

ملح پیکرات میدهد که در ۲۲ درجه ذوب میشود .

خواص فارماکو دینامیک :

هیستامین در حالت عادی به پروتئین های بدن چسبیده است

و هنگامی اثراتش ظاهر میشود که اتصالهای آن در اثر واکنش های آنافیلاکتیک

و مواد آزاد کننده هیستامین از بین برود . هیستامین موجب انقباض عضلات

صاف ( برونشها ، رحم و روده ) میشود . هیستامین باعث انبساط مویرگهای

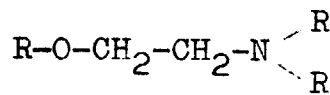
مخاطی و انقباض آرتریولها سبب میشود خون در مویرگها جمع شده و فشار

شریانی بدخونرا کمتری نقصان یابد ( شوک هیستامین ) .

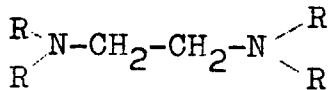
هیستامین معمولاً "سبب افزایش ترشح بزاق، برونشها، لوزالمعده، اشك و بویژه ترشح معده میشود. هیستامین فعالیت عناصر سیتولوژیک غده های معده را تحریک و ترشح آب، اسید کلریدریک و سایر ترکیبات معدنی را زیاد کرده ولی روی تولید آنزیمها اثری ندارد.

## ۲- آنتی هیستامین ها

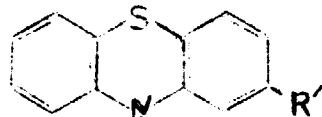
ترکیبات آنتی هیستامینیک را به چهار گروه مهم کلی تقسیم می کنند:



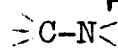
۱- مشتقات اتانول آمین



۲- مشتقات اتیلن دی آمین



۳- مشتقات فنوتیازین



۴- مشتقات مونو آمین

همانند ارگه مشاهده میشود شمای کلی آنتی هیستامین ها  $R-X-C-C-N$

می باشد که X ممکن است اکسیژن، ازت یا کربن باشد.

مهمترین ترکیبات فنوتیازین عبارتند از: پرومتازین-کلروپرومتازین دی متاتیازین

تری فلورازین و تیازینامیوم.

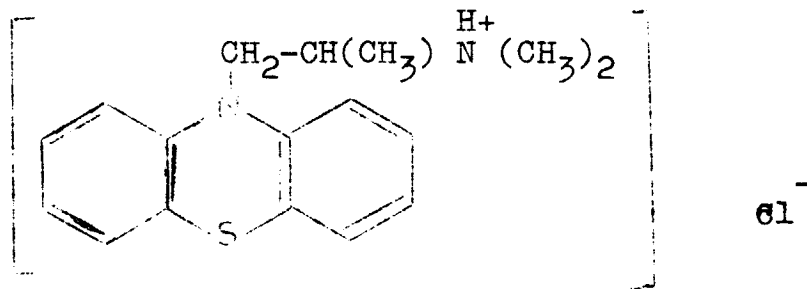
### مکانیسم اثر آنتی هیستامین ها

در تشکیل و انهدام هیستامین در بدن اثر کم دارند و عجیب تر آنکه حتی بعضی از آنها هیستامین را که با پیوند سست به بازوفیل ها ( ماست سل ها ) و پروتئین های بافتها متصل شده آزاد می سازند . آنتی هیستامین ها در واکنش آنتی ژن آنتی کر در حالتی ندارند و طرز عمل آنها باین ترتیب است که باعث انسداد بافتهای گیرنده<sup>۶</sup> جواب دهنده هیستامین بر اساس رقابت متابولیک با آن میشوند . بدینگونه از حساسیت این بافتها در مقابل هیستامین می کاهند . این رقابت را به شهادت ساختمان شیمیائی آنها نسبت می دهند .

بخش اول :

پرومتازین هیدروکلراید

10-[2-(Dimethyl amino)Propyl] Phenothiazine Monohydrochloride:



Mol. Wt. 320.9

$C_{17}H_{20}N_2S, HCl$

فرمول بسته :

پرومتازین هیدروکلراید محتوی ۱۰۱/۵ - ۹۷/۰ درصد از  $C_{17}H_{20}N_2S$ .

HCl در حالت خشک است .

اسامی مترادف : ( ۱ )

10H-Phenothiazine-10-ethanamine, N, N, trimethyl-, monohydrochloride; Phenergan,; Remsed, - Atosil Fargan - Fenasil - Fenergan-Lergigan-Promantine- Protazine - prothazine - Thiorgan.

د ارزش تهیه: (۲) پرومتازین از واکنش فنوتیازین با ۱ کلو- ۲ (دی متیل

آمینو) پروپان هیدروکلراید در حضور سود آمید و هیدروکسید سدیم در -  
گزیلن تهیه میشود. مخلوط این واکنش اسیدی میشود و لایه مائی جدا  
شده قلیائی است. پرومتازین تشکیل شده از این واکنش را با اتر استخراج  
کرده و با عمل تقطیر در فشار کم، خالص می نمائیم. سپس آنرا با مقدار کمی والان  
اسید کلریدریک مجاور نموده تا ملخ هیدروکلراید پرومتازین تشکیل شود.

خواص فیزیکی:

پودر کریستالی سفید تا زرد روشن و تقریباً بی بوی باشد. -  
با آهستگی اکسیده میشود بخصوص موقمی که مرطوب باشد. در اثر مجاورت  
زیاد با هوا آبی رنگ میشود. محلول ۱ در ۲۰ آن PH بین ۵ / ۴ تا  
۵ / ۵ دارد. محلول مائی و کلروفرمی ۱ در ۱۰ آن تقریباً بی رنگ  
است. نقطه ذوب آن با دانه ۳ درجه بین ۲۱۵ تا ۲۲۵ درجه میباشد.  
برای خشک کردن پرومتازین آنرا بمدت ۴ ساعت در ۱۰۵ درجه حرارت قرار  
میدهم.

حلا لیت:

حلا لیت آن در آب والکل مطلق جو شو کلو فرم زیاد است اما در اتس،

استون و اتیل استات تقریباً تمیر محلول است.

موارد مصرف:

پرومتازین هیدروکلراید يك آنتی هیستامینیک قوی و طولانی اثر است

این دارو در حساسیتهای مربوط به آنتی هیستامینیک تراپی بکار میرود ، مصرف

آن هنگام شب و همچنین در جراحی و ماما می سبب تشدید د پرسیون -

سیستم اعصاب مرکزی میشود . بعنوان داروی ضد سرفه و ضد قسی

نیز بکار میرود . پرومتازین که از زنجیر اتیلن دی آمین وهسته فنوتیازین تشکیل

شده چون غیراثر ضد هیستامین ، اثر ضد سروتونین و مسکن هم دارد

در بین آنتی هیستامین ها بیشتر مصرف میشود دارویی است آنالژزیك

هپنوتیک و آنتی هیستامینیک . اثر آنتی هیستامینیک آن در بعضی موارد

مثل کهیر ، بیماری سرمو اسمالرژیک بسیار عالی است و در مواردی مثل

سردرد ، کولیت ، ورم ریه و زونا اثراتی متوسط دارد . بعدت اثر هپنوتیک

است بحال آنرا در شب جا یزی می شمارند .