

شماره پایان نامه : ۱۷۳۲

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع :

روشهای تعیین مقدار و کنترل بیورتیک های

جیوه ای و سولفامیدئید در فرآورده های دارویی موجود در ایران

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر مقصودی

نگارش :

اسمعیل تابان

۱۳۴۹ - ۵۰

ساز تحصیلی



۱۱۷۲۱



تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر مقصودی که از  
کلمات و محبت‌های بی دریغ ایشان در تمام  
دوران تحصیل دانشکده به خصوص در راه تهیه  
این پایان نامه برخوردار بودم.

## فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۱	مقدمه
۲	اصول کلی کنترل دارو
۴	یادآوری فیزیولوژی کلیه
۶	دیورتیک ها و چگونگی عطشان
۱۱	طبقه بندی سولفامید ها
۱۱	سولفامید های دیورتیک
۱۳	استازولا مید
۱۶	قرص استازولا مید
۱۹	متازولا مید
۲۰	قرص متازولا مید
۲۳	دی کلرفنا مید
۲۵	قرص دی کلرفنا مید
۲۸	پروپنسید
۳۰	قرص پرنسید
۳۳	کلرتالیدون

ب

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۳۵	قرص کلتالید ون
۳۷	فورسمید
۳۸	قرص فورسمید
۴۰	بند روفلوآزید
۴۳	قرص بند روفلوآزید
۴۵	هید روکروتیا زید
۴۷	قرص هید روکروتیا زید
۴۹	سیکلوپنتیا زید
۵۰	قرص سیکلوپنتیا زید
۵۲	کلروتیا زید
۵۴	قرص کلروتیا زید
۵۶	هید روفلومتیا زید
۵۷	قرص هید روفلومتیا زید
۵۹	دیورتیک های جیوه ای
۶۰	مراورید

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۶۳	محل ول تزریق مرالورید
۶۵	مرکوروفیلین
۶۷	محلول تزریق مرکوروفیلین
۶۹	مرکاپتومرین سدیم
۷۱	کلرمرود رین
۷۲	قرص کلرمرود رین
۷۴	اسید مرزالیل
۷۶	محلول تزریق اسید مرزالیل
۷۸	تین لایرکروماتوگرافی دیورتیک ها
۷۹	کروماتوگرافی روی کاغذ
۸۱	روش فرائکسیون A
۸۲	خلاصه نتیجه

## "مقدمه"

دیورتیک های گیاهی نخستین دیورتیک های طبیعی هستند که مورد استفاده قرار گرفتند . اثر مدری این گیاهان بعلت وجود مقدار زیاد پتاسیم و یا گلوکز است . این گیاهان در طب قدیم ارزش فوق العاده داشته اند و تنها وسیله برای دفع آب و عمل دیورز در مواقع خیز ، ناراحتی های قلبی و فشار خون بوده اند . از مهمترین این گیاهان میتوان انگور ، هندوانه ، لیمو ، دم آلبا لوئیگیلاس ، بنفشه ، کاکل زرت ، مارچوبه ، وطف ادراری را نام برد . این دارو بعلت ضعف اثر و اشکالات در مصرف و کنترل و نیز در اثر پیشرفت علم شیمی و پیدایش انواع داروهای شیمیایی موثر ارزش داروشی خود را بکلی از دست داده اند . چای و قهوه با داشتن کافئین و دانه تثوبرو ماکوکا ( ۱ ) بعلت داشتن تثوبرومین دارای خاصیت مدری قوی بوده و امروزه ندرتاً بعنوان دیورتیک مصرف میشوند . تثوفیلین موجود در برگ چای نیز دارای اثر مدری قابل ملاحظه ای است . آب ، شیر ، نمکهای سدیم ، پتاسیم ، کلسیم و کلرور آمونیم نیز خاصیت مدری دارند و زمانی مصرف داشتند .

ترکیبات گیوه نخستین ترکیبات سنتتیک هستند که بمنزله دیورتیک مصرف شدند . تمام مشتقات معدنی گیوه اثر مدری دارند که ناشی از ایجاد آسیب در لوله های ادراری هنگام دفع است و مصرف درمانی ندارند . برهان ( ۲ )

1- Theobroma Coca

2- Merbaphen

اولین ترتیب آلی جیوه‌ای است که خاصیت مدری آن تشخیص داده شد. بعدها ترکیبات مختلف جیوه براساس آن ساخته شد. این ترکیبات اثر مدری بسیار قوی دارند ولی به‌لونه‌های ادراری آسیب می‌رسانند. و مصرف آنها تنها از راه تزریق امکان پذیر است و امروزه کمتر مصرف میشوند. سنتتیز انواع ترکیبات سولفامیدی مدر مصرف ترکیبات جیوه امرا بکلی از بین برده است. ترکیبات جیوه‌ای باعث مرگ و کنده شدن سلول‌های پوششی لوله‌های ادراری گشته و آنها را مسدود میکند. این ضایعات اغلب غیر قابل ترمیم می‌باشند.

سولفامیدهای دیورتیک که بهترین و مهمترین داروهای مدر را تشکیل میدهند ضمن اثر معجزه آسای خود هیچگونه اثر سمی روی کلیه ندارند. از راه معده و روده بخوبی جذب میشوند این ترکیبات در درمان خیز حاصل از ناراحتی‌های قلبی و خیز کبدی و فشارخون اثرات بسیار عالی از خود نشان میدهند. به علت اهمیت فوق‌العاده سولفامیدهای دیورتیک در این رساله توجه بیشتری بانها شده است.



### " اصول کلی کنترل دارو "

یکی از مهمترین بخش های یک کارخانه داروسازی آزمایشگاه کنترل آنست که اساس کار آن آزمایش مواد اولیه ساخته شده و بعد در اجازه مصرف برای این مواد و همچنین تجسس و تحقیق در مورد فرمولهای جدید است. عملیاتی که در لابراتوار کنترل انجام میشود بقرار زیر است :

آزمایشهای ظاهری مربوط به بو ، مزه ، رنگ و غیره . آزمایشهای تشخیصی ، آزمایشهای مربوط به سازگاری مواد متشکله یک دارو و تعیین حجم یا وزن دارو در یک نمونه آزمایشی . تعیین مقدار مواد موثره داروها بروشهای شیمیائی و بیولوژیکی و مقایسه نتایج بدست آمده با فرانسهای مربوطه .

هرگاه اولیه که وارد کارخانه میشود ابتدا به انبار مخصوص لابراتوار کنترل برده میشود . آزمایشگاه کنترل پس از انجام آزمایشات لازمه اجازه مصرف یا عدم مصرف آنها صادر نموده و در صورت قابل استفاده بودن آنها تحویل انبار کارخانه میدهد انبار آنها تحویل قسمت ساخت داده و پس از ساخته شدن اسپسیالیته مورد نظر قبل از اینکه پریابسته بندی شود مقداری از آن به آزمایشگاه کنترل داده میشود .

آزمایشگاه پس از آزمایشات لازمه اجازه مصرف یا عدم مصرف آنها صادر می نماید ، در صورت قابل مصرف بودن همیشه های مخصوصی پریابسته بندی شده بانبار فروش تحویل میگردد .

" یا د آوری فیزیولوژی کلیه "

واحد عملی کلیه نفرون (۱) است که از یک کپسول بومن و لوله کلیوی اصلی ساخته

شده است تعداد نفرون های هر کلیه بالغ بزرگ میلیون است. هر نفرون مستقلاً

میتواند ادرار بسازد. بنابراین در اغلب موارد احتیاج بشرح اعمال کلیه نیست بلکه

شرح فعالیت های یک نفرون تمام اعمال کلیه را یکجا تفسیر میکند.

خلاصه عمل نفرون: در هر دقیقه تقریباً ۱۲۰۰ میلی لیتر خون از تمام نفرون های

هر دو کلیه عبور نموده و ۱۲ سانتی متر مکعب آن در گلو مریول (۲) ها ترشح میگردد.

بطور کلی ترکیب این ترشحات شمان مایع بین سلولی عاری از پروتئین با  $PH = 7/4$

است. در حدود ۷۸ درصد آب و تمام مواد متابولیسی مهم نظیر گلوکز اسید های

آمینو پروتئین و اسید استواستیک بوسیله لوله شا جذب میگردد. بطور متوسط

حجم ترشحات گلو مریولی در انتهای لوله های انتهائی ۱۶ سانتی متر مکعب در

دقیقه میباشد. و ضمن عبور از قوس همنه و لوله های انتهائی مقادیر متغیری از مواد

مختلف مجدداً در این لوله ها جذب میشوند. مثلاً ممکن است سدیم بمقدار

کم یا زیاد مجدداً جذب گردد، و یونهای کلسیم، بی کربنات، فسفات ها و حتی

خود آب بمقدار کم یا زیاد داخل خون عودت داده شوند.

میزان جذب هر یک از این مواد بوسیله مکانیسم های مخصوصی کنترل میگردد. تا

غلظت الکترولیتها در مایعات خارج سلولی در حد طبیعی تنظیم گردد. علاوه

به جذب قابل تعبیر مواد فوق الذکر میزان ترشح یونها ی هیدرژن و پتاسیم  
 نیز متغیر است و این عمل نیز مناسب با نیاز مایعات خارج سلولی باین مواد انجام  
 میگیرد. بطور متوسط  $\frac{15}{16}$  از ۱۶ سانتی متر مکعب مایع باقی مانده در قوس هنله،  
 لوله نه‌ای انتهای و جمع‌کننده جذب میشوند. بطوریکه در حدود ۱ سانتی متر  
 مکعب از ترشحات گلو مرولی در غده قیقه وارد ادرار میشود. گرچه ممکن است مقداری  
 کمی از مواد نه‌ای متابولیسم مجدد از لوله‌ها جذب گرد ولی قسمت اعظم این مواد  
 که وارد ترشحات گلو مرول میشوند نمی‌توانند دوباره جذب گردند، بنابراین همراه  
 ادرار دفع میشوند ضمن تشکیل ادرار مواد مورد نیاز بدن معمولاً دوباره از ترشحات  
 گلو مرولی گرفته میشود، درحالیکه مواد غیر ضروری بدن در داخل لوله‌ها باقی میماند  
 خود آب یکی از موادی است که بیشتر از مواد دیگر مورد نیاز بدن است و تقریباً  
 ۹۹/۴ درصد از آبی که در گلو مرول‌ها ترشح میشوند مجدداً جذب میگردند،  
 بنابراین با وجود از دست رفتن مقدار زیادی از محمولات نه‌ای متابولیسم فقط مقدار  
 کمی از آب بطور روزانه از کلیه‌ها دفع میشود. چون جذب الاح و آب در قوس هنله،  
 لوله نه‌ای انتهای و جمع‌کننده متغیر است ممکن است فشار اسمزی ادرار از ۰/۵  
 تا برابر فشار اسمزی پلاسما تغییر یابد.

## " دیورتیک ها و چگونگی عملشان "

دیورتیک ماده ایست که مقدار دفع ادرار را از کلیه ها زیاد میکند و این عمل یادراثر افزودن سرعت تصفیه گلو مرولی ویا در اثر کاستن سرعت جذب مجدد لوله ها انجام می پذیرد .

عمل عمده دیورتیک ها کم کردن مقدار کلی مایعات بدن است . و به ویژه در درمان خیزی که نتیجه بیماری کلیه نباشد مثلا خیز حاصل از نارسائی کنتراکتیو یا احتقانی قلب و کمبود پروتئین های پلاسما یا زیادی قابلیت نفوذ مویرگ ها اهمیت دارند . این مواد معمولا در درمان خیز حاصل از بیماری کلیه اثری کمی دارند . چون در اینگونه موارد داروهای مدر بر کلیه تاثیر ندارند . دیورتیک ها همزمان با تسریع دفع آب بر دفع سدیم نیز می افزایند ، زیرا در شخصی که خیز دارد تنها مایع خارج سلولیش زیاد نشده بلکه مقدار کلرور سدیم بدنش نیز افزایش یافته است .

از نظر فیزیولوژیکی دیورتیک ها را به سه دسته تقسیم میکنند :

- ۱ - دیورتیک های که سرعت تصفیه گلو مرولی را زیاد میکنند .
- ۲ - دیورتیک های که فشار اسمزی مایع درون لوله ها را می افزایند .
- ۳ - دیورتیک های که مانع ترشح هورمون آنتی - دیورتیک میشوند .

۱ - دیورتیک های که فیلتر سیون گلو مرولی را زیاد میکنند :

سرعت تصفیه گلو مرولی در اثر افزایش فشارخون ، گشاد شدن آرتریول های

آوران ، انقباض آرتریول های و ابران یا کاهش فشار انکوئیک زیاد میشود . تعدادی از عوامل گوناگون که به یکی از راههای بالا سرعت تراوش گلو مولی را می افزاینند عبارتند از :

عواملی که نشا رشریانی را بالا می برند مثل نورایی نفرین ( ۱ ) و سایر داروهای مقلد سمپاتیک ( ۲ ) و گاهی تزریق مقدار زیادی مایع در رگ . اگر در اثر نورایی نفرین فشار خون بطور متوسط بالا رود از نظر زیاد کردن دیورز اهمیت بیشتری دارد ، ولی اگر افزایش فشار خون خیلی زیاد شود یعنی از ۱۶ درجه تجاوز کند مقدار ادرار کم میشود . تجویز دیورتال در بیمار مبتلا به نارسائی کنژکتیو قلب با بهبود گردش خون فشار گلو مولی را میافزاید و آنهم بنوبه خود سرعت تراوش گلو مولی و دیورز را زیاد میکند . بعضی از مواد شیمیائی مانند تثوفیلین ، کافئین و الکل مستقیماً آرتریولهای آوران را گشاد کرده و با زیاد کردن سرعت تراوش گلو مولی بر مقدار بیرون ده ادرار می افزاید .

۲ - دیورتیک هاییکه فشار اسمزی درون لوله های ادراری را افزایش میدهند :

الف - دیورتیک های اسمزی : تزریق موادی مثل اوره سوکروز ، مانیتول و ...

ماده دیگری که به آسانی توسط لوله ها جذب نشود فشار اسمزی درون آنها را زیاد

1- Norepinephrine

2- Sympathomimetic

میکند در نتیجه از جذب آب جلوگیری کرده و مقدار زیادی از طایع لوله‌های همراه  
 ادرار دفع میشود. در دیابت شیرین یا بیماری قند نیز که سلاح گلوکز خون بالاست  
 همین اثر بروز میکند، و هنگامی که مقدار گلوکز خون از ۲۵ میلی‌گرم در صد فزونی  
 یابد جز ناچیزی از آن توسط لوله‌ها جذب خواهد شد. در عوض مانند یک دیورتیک  
 اسمزی عمل کرده و سرعت دفع آب را می‌افزاید.

ب- دیورتیک‌های که از جذب مجدد فعال می‌کاهند. حیوهای، مهار  
 کننده انیدراز کربنیک (۱) و کلرو تیازید:

عمر ماده‌ای که سیستم‌های حامل سلول‌های پوششی لوله‌های ادراری را فلج  
 ساخته و از جذب مجدد فعال محلول‌های لوله‌های بکاهد، با زیاد کردن فشار  
 اسمزی درون لوله‌ها باعث دیورز اسمزی میگردد، از مهمترین این مواد عبارتند از  
 ترکیبات حیوهای و سولفامید‌های مدره.

دیورتیک‌های حیوهای ترکیبات آلی دو طرفیتی حیوه هستند و با آنزیم‌هایی که  
 عامل سولفیدریل داشته و در سیستم‌های انتقال لوله‌ای مواد گوناگون حائز اهمیت  
 می‌باشند ترکیب و آنها را بی‌اثر میکنند. لذا مقدار زیاد دیورتیک‌های حیوه‌ای می  
 تواند از جذب دوباره و ترشح لوله‌های مواد مختلف بکاهد. اثرشان در قسمتهای -

انتهائی لوله های ابتدائی است. بویژه در جذب فعال سدیم اهمیت دارد و ممکن است ۲-۳ درصد سدیم موجود در لوله ها جذب نگردد. لذا مقدار زیادی سدیم که از نظر اسمزی فعال است مانع جذب دوباره آب خواهد شد. بنابراین مقدار زیادی آب و سدیم دفع میگردد. به علت این اثر عالی دیورتیک های حیوانی با ارزش ترین دیورتیک ها - پزشکی بشمار می آیند.

بهر حال ممکن است مصرف بیش از اندازه دیورتیک های حیوانی سلول های پوششی لوله ها را تباہ سازد که در این صورت زیانش بیش از سودش خواهد بود.

دیاموکس انیدراز کرینیک را مهار میکند از این رو مصرف مقدار کافی آن مانع ترشح یون سیدروزن بوسیله لوله ها میگردد که آن هم بنوبه خود از جذب دوباره یونهای سدیم و بیکربنات میگذارد. لذا مواد باقی مانده در لوله که از نظر اسمزی فعال هستند سبب دیورز خواهند شد. ولی این دارو به علت ممانعت از دفع سیدروزن تا حدی ایجاد اسیدوز میزند. کلروتیازید هم انیدراز کرینیک و هم جذب دوباره سدیم را مهار میزند ولی توانائیش در این دو عمل از دیاموکس و دیورتیک های حیوانی کمتر است. ارزش استعمال این دارو هنگامی است که درد و خاصیت دیورتیک های بالا مورد نظر باشد. بعلاوه بنظر میرسد که محل اثر کلروتیازید بر لوله ها برای جلوگیری از جذب دوباره سدیم با حیوان تفاوت دارد زیرا این دارو برغم اثر جمعی ندارد.

۲- دیورتیک های که ترشح هورمون آنتی دیورتیک را مهار میکنند.

تنها دیورتیکی که مهمترین اثر مهار را بر روی هورمون آنتی دیورتیک دارد