

دانشگاه تهرــــان

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهرــــان

موضوع :

تعیین مقدار کیفی و کمی داروهای ضد آسم

(آنتی آسماتیک)

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر رستم مقصود

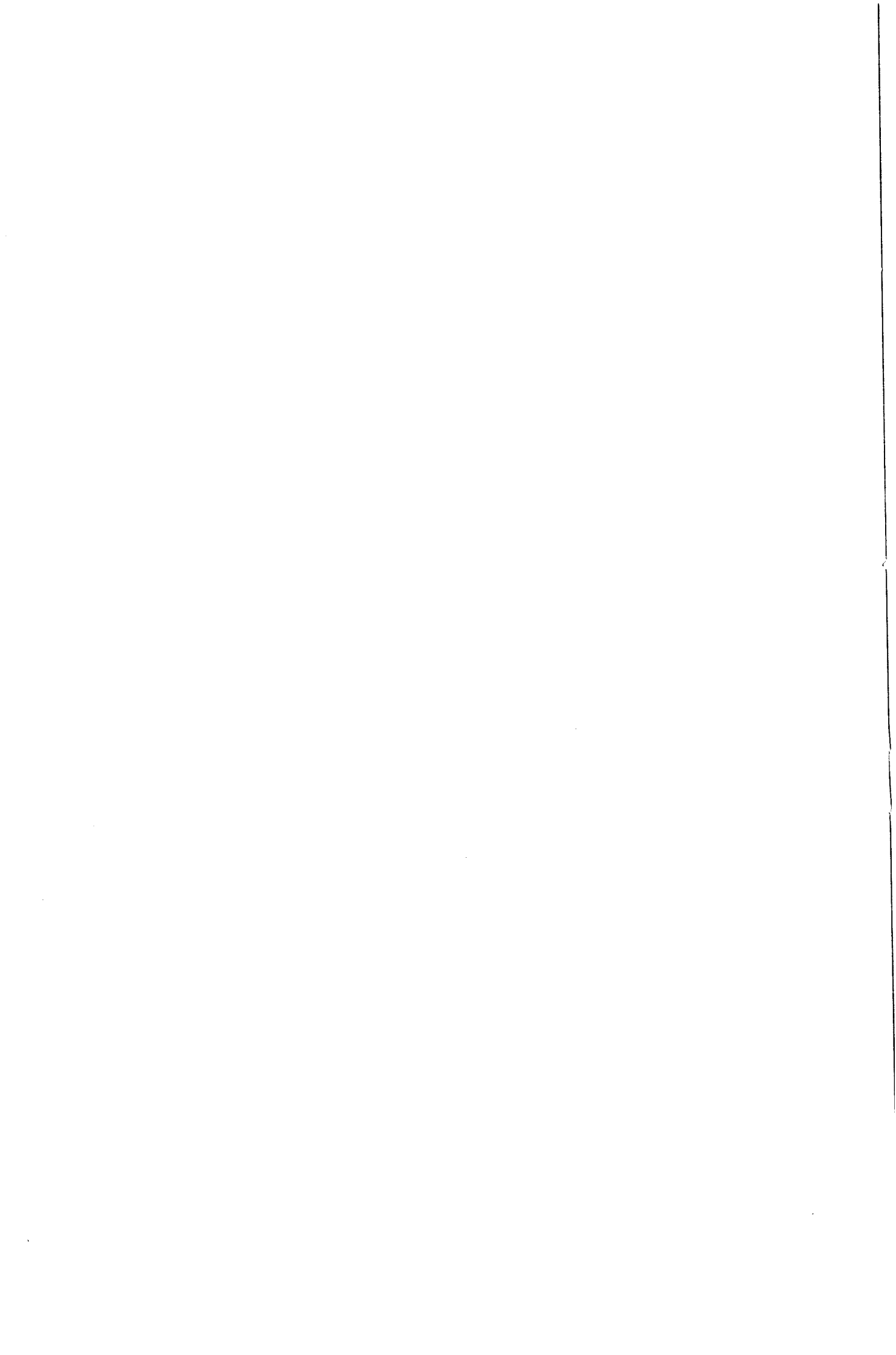
نگارش :

محمد عباسی

شماره پایان نامه ۱۷۸۳

سال تحصیلی ۵۰ - ۵۱

۱۰۴۰۰



فهرست مطالب
=====

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
-	مقدمه
۳-۱	بیماری آسم
۵ - ۳	تقسیم بندی داروهای ضد آسم
-	جدول داروها
داروهای دسته اول :	
۱۶ - ۵	آدرنالین و ترکیبات آن و اسپسیالیته های موجود
۳۳ - ۱۶	افدرین و ترکیبات آن و " " "
۴۰ - ۳۳	ایزوپروترنول و ترکیبات آن و " " "
داروهای دسته دوم :	
۴۴ - ۴۰	آتروپین
۴۴ - ۴۳	ترازنتین
داروهای دسته سوم :	
۴۹ - ۴۴	پاپاورین و ترکیبات آن و اسپسیالیته های موجود
۵۶ - ۴۹	آمینوفیلین " " " " "
۶۴ - ۵۶	تئوفیلین " " " " "

فهرست مطالب
=====

صفحه	عنوان
	داروهای دسته چهارم:
۶۴ - ۷۴	آنتی هیستامینیک ها و اسپسیالیته های موجود
	داروهای دسته پنجم:
۷۴ - ۷۹	کورتیزون
۷۹ - ۸۹	هیدروکورتیزون و اسپسیالیته های موجود
۸۹ - ۹۸	تعیین مقدار فرآورده های اتافیلین
۹۸ - ۱۰۰	خلاصه و نتیجه

موضوع پایان نامه مربوط به تشخیص و تعیین مقدار و بررسی خصوصیات داروهای آنتی آسماتیک می باشد. آسم یا تنگی نفس بیماری است که امروزه به وفور در بین افراد جوامع مختلف دیده میشود و با صنعتی شدن تمام ممالک و در نتیجه آلودگی بیش از پیش مناطق مسکونی (شهرها) این بیماری که يك منشأ آن همین وجود ذرات آلوده در هوا می باشد افراد بیشتری را مبتلا کرده است. پس میتوان گفت که پیشرفت تمدن و در نتیجه صنعتی شدن خود عامل مهمی در کمک به پیشرفت این بیماری و مبتلا شدن افراد بیشتر میباشد و در نتیجه آسم در عصر حاضر از بیماری هایی است که بطور وسیع در محیط های زیست صنعتی دیده میشود.

البته اگر میسر میگردید که بجز بررسی داروهای موجود و ساخته شده ضد آسم تحقیقی در مورد امکان یافتن ماده و داروی جدیدی جهت معالجه و ریشه کن کردن این بیماری و بطور کلی قدمی بجلو در راه درمان این بیماری انجام گیرد خواستی بود که انجام میگرفت ولی با در نظر گرفتن عوامل مختلف و موثر موجود در محیط مل بهمین مقدار اکتفا گردید. امیدوارم در آینده امکانات بیش از پیش فراهم گردد تا دوستان بتوانند موفق بتحقیق و یافتن عناصر و مواد جدید جهت درمان این بیماری بگردند.

Asthma (آستم)

آستم يك تنگی نفس زفیری است که در نتیجه اسپاسم عضلات برنشها ایجاد میشود که معمولا با هیپرسکرسیون مخاطها و ائوزینوفیلی اخلاط و خون همراه است. آستم در هر سنی بروز میکند ولی شروع آن بیشتر در کودکی یا هنگام بلوغ است. بنظر میرسد که جنس مرد بیش از جنس زن دچار آن باشد. حمله این بیماری بدون مقدمه و ناگهانی است بین نیمه شب و نزدیکهای ظهر شروع و پس چند دقیقه به منتهای شدت خود میرسد. از علل بروز آن داشتن زمینه قلبی و دیگری آلرژن ها میباشد که آلرژنها اجسامی با وون ملکولی سنگین هستند که بسیار متعددند و از پروتئین های حیوانات - نباتات - میکربها و نیز ممکنست از مواد شیمیائی بوجود آیند که از راه تنفسی و گوارشی و غیره وارد بدن شده اند. عوامل دیگری نیز در آستم مؤثرند مانند تزریق سرم، آماس و احتقان اندامهای سر راه عصب پنوموگاستریک و غیره.

حمله آستم چنانچه ذکر شد در اثر اسپاسم عضلات برنشها و نیز اسپاسم تمام عضلات شهیقی و دیافراگم بوجود می آید و در نتیجه نظم تنفسی بهم خورده و حرکات تنفسی کند میگردد و دم بسختی انجام میگردد و سینه در حال بازدم بسی حرکت میگردد. ولی علاوه بر این اسپاسم عضلانی که در ایجاد حمله آستم عامل اساسی است و عامل دیگر هم دخالت دارند. یکی افزایش ترشح مخاط برنشها و جمع شدن موکوس در آنهاست و دیگری تورم مخاط برنشها است. این دو عامل بانسداد برنشها و دشواری تنفسی که از اسپاسم عضلانی حاصل میگردد کمک میکند ولی هنوز بدرستی عواملی که باعث اسپاسم عضلانی و بروز حمله آستم میگرددند شناخته نشده

است . ولی این موضوع کاملاً روشن شده که در پیدایش حمله آستم بعضی عوامل عصبی و اختلالات رطوبت های بدن (مایعات بدن) بیش از هر چیز تاثیر دارد . از دیگر عوامل مهم عامل عصبی است که رفلکس پنوموگاستریک و شیپرواگوتونسی را شامل میشود . عوامل زیر نیز ممکنست محرک باشند :

- ۱- مسمومیت عفونی از میکربهای موجود در مجاری تنفسی یا در لوله گوارش .
- ۲- مسمومیت غذائی یا شیمیائی که در اینجا کبد رل موثری را بازی میکند .
- ۳- عدم تعادل ترشحات فرد داخلی (تخمدان ، تیروئید و غیره) .
- ۴- تحریک مستقیم شاخه های انتهایی عصب واگ موجود در مخاط مجاری تنفسی (در اثر گرد و غبار - بوهای مختلف و مه) .
- ۵- سقوط معده و روده ها ، فیبروم رحم و یا بعقب برگشتگی آن که شاخه های عصب واگ را تحت کشش یا فشار قرار میدهد . تحریکات عصب واگ به بولب منتقل شده از آنجا به اعضا مختلف رسیده و عوارضی تولید مینماید .
- ۶- آستم توپرکولوز ، یا آستم های سلی که بسیار نادرست .
- ۷- آستم های کبدی و گوارشی که بخصوص در کودکان مشاهده میشود و در بالغین نسبتاً نادرست .

۸- آستم در اثر اختلالات نروژناتیف .

۹- آستم هایی که علت بروز آنها نامعلوم است .

برای درمان بیماری آستم باید از عوامل مختلف كمك گرفت :

- بیمار باید در محل مناسبی از نظر زندگی و آب و هوا و نبودن زرات گوناگون مانند گرد و غبار و مواد شیمیائی در هوا قرار گیرد . تحت رژیم غذائی معینی باشد . و با استفاده از داروهای درمان کننده بیماری به معالجه بیمار اقدام گردد .

داروهای ضد آسم (آنتی آسماتیک)

منبسط کننده برنشیلوها

این گروه داروها موجب انبساط عضلات صاف برنشیلوها میگردد (مخصوصا وقتیکه این عضلات درحالت اسپاسم باشند) برای درمان بیماری آستم برنشیک و تمام موارد اسپاسم برنشیلوها مصرف میشوند .

اصول طرق تجربی که می توان در حیوان حملات آسمی ایجاد کرد :

۱- طریقه الکتریکی (تحریک فارادیک ، سرمحیطی عصب واگ در سگ یا خرگوش و گریسه) .

۲- تزریق داروهای پاراسمپاتیک (موسکارین ، پیلوکارپین ، استیل کولین)

یا سمپاتولیتیک (ارگوتامین) یا محرک عضلات صاف (هیستامین ، سروتومین) .

داروهای منبسط کننده برنشیلوها را میتوان از نظر مکانیسم عمل فارماکودینامیک

به سه گروه فرعی زیر تقسیم نمود :

۱- داروهای سمپاتومی متیک (اثر بر روی اعصاب سمپاتیک) مانند آدرنالین

آفدرین ، ایزوپترنول (آلدورین) باشکال تزریقی ، آئروسول ، خوراکی .

۲- داروهای پاراسمپاتولیتیک (از بین برنده اثرات پاراسمپاتیکی) مانند

آتروپین و آنتی کلینرژیک مصنوعی مانند ترازنتین که امروزه در داروهای ضد آسم

بکار نمی روند .

۳- داروهای مضعف مستقیم و شل کننده عضلات صاف مانند پاپاورین ،

آمینوفیلین و تیوفیلین .

۴- داروهای آنتی هیستامینیک (ضد هیستامین) که در موارد آسم آلرژیک

مصرف میشوند .

۵- مشتقات گلوکوکورتیکوئید (کورتونها) مثل کورتیزون و هیدروکورتیزون

(اثر بر روی غدد داخلی)

۶- مواد دیگری مانند پروستاگلاندین (از هورمونهای جنسی) و همچنین

یدورپتاسیم (خلط آور) که جهت بیماری آسم بکار میرفته و یا اهمیت زیادی ندارند.

جدیدا " ماده‌ای بنام فوستاگلاندین از غدد گوسفند (جنسی) بدست

آمده که در بدن انسان هم وجود دارد و بطور مصنوعی نیز ساخته شده است و بر بیماری

آسم (تنگی نفس) موثر است و آنرا درمان میکنند. (هنوز به بازار عرضه نشده است)

مهمترین داروهای ضعیف آسم (انتی آسماتیک)

منبع تهیه	حلالیت	نقطه ذوب	وزن ملکولی	حالت ماده	فرمول خام	نام اصلی ماده و نامهای فرعی
از کاتکول برون سنتتیک و غده مولد آن برون طبیعی	محلول در آب، الکل، اتر و کلروفرم و با راسی در رفت محلول است	۱۵۷	۱۸۳ / ۲۱	میکرو کریستال های سفید یا قهوه ای روشن	$C_9H_{13}NO_3$	آدرنالین - ای نفین نژیدین - سهرارنالین
از گیاه ماهوانگ یا از طریق سنتتیک که مخلوط شیره گیاه یا بنزالدئید ترکیب میشود	محلول در آب، الکل، اتر و کلروفرم و با راسی در رفت محلول است	۳۰-۴۰	۱۶۵ / ۲۴	کریستال یا بصورت گرانول چرب مانند	$C_{10}H_{15}NO$	افدرین
از ایزوپروپیل آمین	۱ گرم در ۴ میلی لیتر آب، اغلب در الکل و اتر و کلروفرم نامحلول	۱۰۵ / ۵	۲۱۱ / ۲۴	کریستال سفید یا متماثل سفید با مزه کمی تلخ	$C_{11}H_{17}NO$	ایزوپروتونول - ایزونالین آلودرین
از گیاه آتروپا بلادونا و همچنین سنتتیک تهیه میشود	۱ گرم در ۶۰ میلی لیتر آب، ۲ میلی لیتر الکل ۲۷ میلی لیتر گلیسرین ۱ میلی لیتر کلروفرم ۲۵ میلی لیتر اتر و ۱۰ میلی لیتر آب ۸۰ درجه محلول است	۱۱۶-۱۱۴	۲۸۹ / ۳۸	کریستال سفید سوزنی ریز	$C_{17}H_{23}NO_3$	آتروپین

سنتتیک است	نسبتاً در آب محلول در اتانول و اتر جزئی حسل	۱۱۴-۱۱۳ ^o	۳۱۱/۴	کریستال سفید	$C_{20}H_{25}NO_2$	ترازنتین - آدی فنین
ازتربیک تهیه میشود	اغلب در آب نامحلول، محلول در ۴ قسمت الکل سرد، ۴ قسمت الکل گرم، ۲۰ قسمت اتر	۱۴۷	۳۳۹/۳۸	کریستال	$C_{20}H_{21}NO_4$	پا پورین
از مخلوط تقوئیلین و اتیلین در یا مین حاصل	۱ در ۵ در آب محلول در الکل و اتر نامحلول	—	۴۲۰/۴۳	پودری سفید گرانول سفید	$C_{16}H_{24}N_{10}O_4$	آمیوفیلین (مخلوط تقوئیلین و اتیلین در یا مین) اینوفیلین، متافیلین، آمیوکاربول
از چای و از کافئین و همچنین مصنوعی	۱ در ۲۰ در آب در ۸۰ میلی لیتر الکل در اتر و کلروفرم خیلی کم محلول در عید روکسید قلیائی بخوبی محلول	۲۷۴-۲۷۰ ^o	۱۹۸/۱۸	پودری سفید یا کریستال ریز	$C_7H_8N_4O_2$ H_2O	تقوئیلین
از ترکیب آنیلین با کلرو بنزین	در ۵۰ بخش آب / ۵ بخش اتانول / ۵ کلروفرم حل میشود در اتر و بنزن بسختی محلول	۱۰۳-۹۸ ^o	۴۰۱/۴۷	کریستال سفید رنگ با مزه تلخ	$C_{17}H_{23}N_3O$ $C_4H_4O_4$	نئوآنتراگان (از گروه اتیلین در یا مین ها) پیریلامین مالئات صبی را
از ترکیب دی فنیل پرومو متان و بنزید آمینو اتانول	۱ گرم در ۱ سی سی آب، ۲ سی سی الکل، ۲ سی سی کلروفرم، ۵ سی سی استون محلول در اتر و بنزن کم محلول	۱۷۲-۱۶۸ ^o	۲۵۵/۲۵	گرد متبلور بی بو با مزه تلخ در مجاور هوا تیره	$C_{17}H_{21}NO$	بنادریل (از آنسی اتیلین در یا مین ها)، دی فنید رامین - آمیدریل

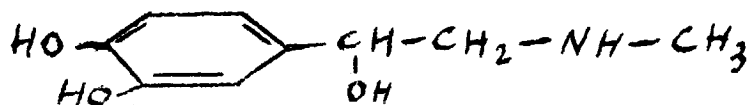
از ترکیب (فنیل - ۱ - - (۲ پیریل) ۳ - کلروپروپان و دی متیل آمین	در آب و الکل محلول در بنزن بتدریج حل	۱۰۷	۲۴۰ / ۳۴	گرد متبلور	$C_{16}H_{20}N_2$	آویل (از مینوپروپان) - فنیرامین، هیدروکلراید - مترون
۲ گرم، ۲ میلی آمپر کلیت پروپان هیدروکلراید با فنوتیازین	در آب و الکل گرم، کلروفرم محلول، در اتیل استون نامحلول.	۲۳۳-۲۳۰	۳۲۰ / ۹۱	بود سفید مایل بزرگ	$C_{17}H_{20}N_2$ HCl	فنسگان (از بنته فنوتیازین ها)
اسید پروپیلرینک با کلراید رات IV - دی (بتا - بنزویل اتیل) متیل آمین	نسبت ۲ / ۵ در آب محلول در الکل، اتیل نامحلول	۱۶۷-۱۶۵	۴۱۱ / ۳۵	گرد متبلور سفید مطیل بزرگ	$C_9H_{19}N$ $C_4H_6O_6$	فنیدامین تارتات - (مختلف)
استروئیدی	در متانول سرد، اتانول استون محلول، کم محلول در کلروفرم، اتروبنزن جزئی در آب حل میشود (۲۸ میلی گرم در ۱۰۰ میلی لیتر آب ۲۵ درجه)	۲۲۴-۲۱۷	۳۶۰ / ۴۶	کریستال	$C_{21}H_{28}O_5$	کورتیزون
استروئیدی	در آب، اثر خیلی جزئی حل، ۱ گرم در ۴۰ میلی لیتر الکل و ۸۰ میلی لیتر استون محلول - خیلی کم در کلروفرم حل	۲۲۰	۳۰۲ / ۵	کریستال سفید	$C_{21}H_{30}O_5$	هیدروکورتیزون / کورتیزول کوبادکس - کورتف - کورتیزول

دسته اول : داروهای سمپاتو میمیتیک :

Epinephrine اپی نفرین

آدرنالین ، نفریدین ، سوپرارنالین ، لورنن ، اپی رنامین

(-) - ۳، ۴- دی هیدروکسی - آلفا - (متیل آمینو) متیل] بنزیل الکل .



(M.W. 182/21) $C_9H_{13}NO_3$

دارای ۹۷-۱۰۰/۵ درصد

بر روی ماده بدون آب حساب میشود می باشد .

اختصاصات : میکروکریستالهای سفید یا قهوه‌ای روشن ، بدون بو ، در مقابل

هوا و روشنائی تیره رنگ میشود . نمکهای آن در آب بخوبی محلول بوده و محلولهای

بدست آمده بوسیله آمونیاک رقیق یا کربنات قلیائی رسوب مینمایند . محلولهای

آن در برابر تورنسل واکنش قلیائی دارند ، چرخش مخصوص آدرنالین در یک محلول

که شامل ۱ گرم اسید سولفوریک ، جازب الرطوبه در ۲۰ میلی لیتر اسید کلریدریک

۰/۵ نرمال باشد بین ۵° و ۵۳/۵° است .

قابلیت انحلال : در آب و الکل خیلی کم حل میشود ، در اتروکلروفورم ،

روغنهای ثابت و فرار نا محلول است .

ناسازگاری : محلولهای اپی نفرین معمولاً با کمک اسید کلریدریک تهیه میشود

همچنین محیط اسیدی برای پایداری آنها لازم است که این عامل نه فقط بعلت

امکان تولید رسوب بلکه بعلت امکان اکسیداسیون سریع و تبدیل به اجسام ژله‌ای

شکل میباشد که معمولاً علامت پیدایش اکسیداسیون بوسیله تولید و پخش رنگ

صورتی و تبدیل آن به قهوه‌ای مشخص میشود .

هوا ، نور و حرارت و قلیائیات باعث فساد آدرنالین میگردد .

محلولهای بافر آن با $PH = 4/2$ و محتوی آنتی اکسیدان مثل سدیم متابی سولفیت 1% . مدت زیاد پایداری البته در صورتی که در مقابل نور حرارت و هوا محافظت شوند . فلزات ، مس ، آهن و روی فعالیت آنها از بین میبرند .

مصارف : این نفرین هورمون سمپاتومیمتیک بدن و اعمالش مانند تحریک اعصاب سمپاتیک در بدن می باشد (مقلد سمپاتیک است) . اثر آن بر روی سلولهای عضلانی صاف ، دارای جوابهای مشابه با جوابهای حاصله از تحریک اعصاب سمپاتیک (آدرنژیک) میباشد . مصرف آن در آسم برنشیک کاملاً با ارزش است و نه تنها این دارو برای رفع و رهایی از حالات حاد بیماری مصرف میشود بلکه در بیماران آسمی زندگی بخش می باشد . دارو را می توان در زیر پوست یا داخل عضله (این روش ترجیح دارد) بصورت محلول آبی یا سوسپانسیون در روغن تزریق کرد یا می توان بصورت استنشاقی مصرف نمود . حتی در آسم برنشیک تجربی که با استیل کولین و هیستامین و ~~ویطو~~ کارپین بوجود آمده مؤثر بوده و باعث رفع آن میشود . عصاره هیپوفیز خلفی این اثر آدرنالین را تقویت میکند که این دو ماده در داروی بنام Evatmine وجود دارند .

توجه : بهیچوجه نباید این دارو در مواقعی که رنگ قهوه‌ای پیدا کرده و یا حاوی رسوب است بکار رود .

اطلاعاتی راجع به این نفرین :

آدرنالین تزریقی : این محلولها بی نهایت نسبت به هوا ، نور ، و قلیائیات حساسند تجزیه آنها بوسیله حرارت تسریع میگردد . در PH حدود 4 تا $4/5$ باید بطور کامل حتی با اینکه بوسیله حرارت استرلیزه شده است آنها را از اثرات

شیشه‌ای که محتوی آن است و در نتیجه قلیائی شدن محافظت کرد. افزودن کمی سولفیت سدیم ۰/۱٪ باعث می‌گردد که تقریباً بمدت نامحدودی جسم بصورت پایدار و بی‌رنگ باقی بماند. در بعضی اوقات آدرنالین را در شیشه‌های قلیائی پر میکنند که جای خالی آنها با گازهای اکسید کربن و ازت پر میشود ولی اگر سدیم بی سولفیت مصرف شود دیگر این روش لازم نمی باشد.

تشخیص: به ۵ میلی لیتر اسید فتالات بافر با $\text{pH} = ۵/۰$ میلی لیتر محلول آدرنالین (۱ در ۱۰۰۰) که کمی اسیدی شده باشد اضافه کرده همچنین ۱ میلی لیتر یید ۰/۱ نرمال هم میفزائیم، مخلوط کرده و میگذاریم ۵ دقیقه بماند. ۲ میلی لیتر سدیم تیوسولفات ۰/۱ نرمال اضافه میکنیم رنگ قرمز تندی بوجود می آید. (برای تهیه اسید فتالات بافر ۵۰ میلی لیتر محلول بی فتالات پتاسیم را در بالن ژوژه ۲۰۰ میلی لیتری وارد کرده ۰/۱ میلی لیتر اسید کلریدریک اضافه با آب تا حجم بالن میرسانیم). چرخش مخصوص: قبلاً شرح داده شد.

کم شدن وزن جسم در اثر خشک کردن آن: آدرنالین را بمدت ۱۸ ساعت در خلاء بر روی سیلیکاژل خشک میکنیم نباید بیشتر از ۲٪ از وزن آن کاسته شود. باقیمانده در اثر تکلیس (سوزاندن): مقدار ناچیزی از ۱۰۰ میلی گرم آن میماند. تشخیص و جدا کردن آدرنالین به روش کروماتوگرافی:

(در مورد اصطلاحات و علامات ذکر شده به کتاب The Book of Isolation

And Identification of Drugs. مراجعه شود).

کروماتوگرافی بر روی کاغذ: سیستم P_1 که R_f آن ۰/۰۶ است. (در اثر