

۷۹۹۲

شماره پایان نامه ۱۷۳۴

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع

کنترل و تعیین مقدار داروهای ضد درد و ضد تب عادی و اختصاصی

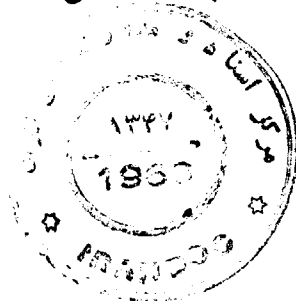
غیراعتیاد آور در فرآورده های دارویی

استاد راهنما: جناب آقای دکتر مقصودی

نگارش

محمد مهدی شفیعی

سال تحصیلی ۴۹-۱۳۵۰



۷۹۹۲



تقدیم به :

استاد ارجمند و عالیقدر جناب آقای دکتر مقصودی

تقدیم به :

استاد محترم سرکار خانم دکتر ماهرخ شرقی

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر کمانگر

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر افتخاری

تقدیم به :

همه کسانی که دوستشان داشته

وخواهم داشت

فہرست مطالب

صفحہ	عنوان
۱	مقدمہ
۲	مکانیسم اثر داروہای ضد درد و ضد تب مسکن
۵	طبقہ بندی کلی داروہای ضد درد و تب
۷	اثرات ثانوی داروہای ضد درد و تب عادی و اختصاصی غیراعتیاد آور
۸	آنتی پیرین
۱۰۹	جدول مهمترین داروہای ضد درد و تب عادی
۱۲	پیرامیدون
۱۵	فنیل بوتازون (بوتازولیدین)
۱۷	قرص بوتازولیدین
۱۷	آسپیرین
۱۹	قرص آسپیرین
۲۲	آسپیرین آلومینیوم
۲۵	قرص آسپیرین آلومینیوم
۲۶	سالیسیلات سدیم
۲۸	دراژہ سالیکو
۲۸	دی اتیل آمین سالیسیلات و فرآورده داروئی آن
۳۰	سالیسیل آمید
۳۱	قرص سالیسیل آمید
۳۲	اسید ژانتیزیک و ملح سدیم آن
۳۳	آنیلین و استانیلید
۳۵	فناستین
۳۷	پاراستامول
۳۹	مشتقات سمی کاربازید
۳۹	سنگوفن

" فهرست مطالب "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۴۱	قرص سنکوفن ونئوسنکوفن
۴۲	اند و متاسین
۴۳	کپسول اند و متاسین ( ایندوسید )
۴۵	کلشی سین
۴۶	قرص کلشی سین
۴۷	اتوهپتازین سترات
۴۸	د پروپوکسی فن هاید روکلراید
۴۹	اسید مفنامیک پارک د پویس
۵۳ و ۵۲	جدول مهمترین مواد اولیه ضد تب و ضد د رد عادی بعد از آزمایش کمی و تاریخ <sup>پیش</sup> آزما ۵۳ و ۵۲
۵۴	کروماتوگرافی د اروهای ضد د رد و ضد تب و ضد رماتیسیم عادی بر روی غشاء نازک
۶۰	تشخیصی آسپیرین ، فناستین و کافئین د رقرص بطریق کروماتوگرافی روی غشاء نازک
۶۱	کنترل قرص های آسپیرین فناستین و کافئین
۶۳	د رازه کافیدون
۶۴	کاشه کالمین و پاکسدین
۶۵	قرص میسیدون
۶۶	کپسول د ولوکسن کامپوند
۶۹	قرص فمیدول
۷۱	قرص اکسار
۷۲	د ولویران بایر
۷۴	قرص فنرودین
۷۴	قرص زاگتیرین د ولایه
۷۶	د رازه کدیمال و قرص پاسال و کد و پیرین و سونالژین
۷۷	قرص سدون آ
۷۸	شربت بوتافن

" فہرست مطالب "

صفحہ

عنوان

۸۰

الگزیہ انریل

۸۰

دراژہ اپتالیدون ساندوز

۸۱

قرص آلمدین اورگانون

۸۲

قریبی مناسیل

۸۳

کیپسول کوریہان د

۸۵

خلاصہ ونتیجہ

منابع و مآخذ

.....

امروزه با پیشرفت سریع تمدن و توسعه صنایع داروسازی کنترل مواد اولیه و فرآورده های دارویی در واحدهای تولیدی دارو در زمره اساسی ترین وظایف شمرده میشود و چون بملت ماشینی شدن جامعه امروز، استعمال داروهای مسکن و ضد درد روز بروز فزونی می یابد، لهذا در این رساله نخست اشاره ای به مکانیسم اثر این داروها در بدن و سپس چگونگی کنترل مواد خام و فرآورده های دارویی مربوطه مورد مطالعه قرار میگیرد.

### گرمازایی "Thermogenesis"

گرمازایی کیفیتی است عام، يك عضله بخصوص اگر آنرا تحريك كنيم و يك غده بخصوص اگر ترشح كند و يك عصب كه تحريك را هدایت میکند تولید گرما میکند.

حرارت درونی جانوران عالی سالم با اینکه، تغییر حرارت محیط زیاد است و علت های درونی نیز که موجب گرم شدن بدن میشوند ( انقباض عضلانی ) بشمارند، کمتر تغییر مینماید و تقریباً ثابت است.

برای مبارزه با پائین آمدن درجه حرارت میزان سوخت بالا میرود و انرژی بیشتر آزاد میشود. ( حرارت زائی ) میزان سوخت با ترشح آدرنالین افزایش می یابد.

ترشح آدرنالین از راه انعکاس صورت میگیرد و آن موقعی است که پوست را سرما تحريك میکند و از طرف دیگر با ترشح آدرنالین اتلاف حرارت کمتر میگردد. تنگ شدن رگهای پوست و کم شدن آب پوست ( دزیدراتاسیون ) که سطح را عایق حرارت می نماید و راست ایستادن مو.



برای مبارزه با افزایش حرارت، تنه‌اراه اینست که اتلاف حرارتی زیاد شود .  
اتساع و گشادی رگهای پوست ، تبخیر آب در سطح بدن ، حرکات تنفسی سریع  
مخصوصا در سنگ از راههای برپا شدن حرارت است .  
سلسله عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک تحت فرمان مرکز عصبی هیپوتالاموس تنظیم  
کننده حرارت است .

### مکانیسم اثر داروهای ضد درد و ضد تب مسکن

موادی که تحت عنوان مسکن های ضد تب نامیده میشوند ، از طرفی مضعف مراکز  
درد ( Diencephale ) میباشد ، یعنی خاصیت تسکینی دارند و از طرف دیگر در  
صورت پیدایش تب با بالا رفتن درجه حرارت مبارزه میکنند و این کیفیت همان خاصیت  
ضد حرارتی و تب بری است .

عمل تسکینی و ضد دردی این مواد اندک است و اثرشان کمتره نواحی قشر مغز  
میرسد زیرا که پس از استعمال مقادیر زیادی از مواد دارویی مانند اسپیرین - فناستین -  
آنتی پیرین و غیره اختلالات مهمی در اعمال روانی ملاحظه نمیشود و اثر ضد دردی این  
قبیل داروها ( آنتی پیترتیک ها و آنالژتیک های غیر اعتیاد آور ) منحصر به دردهای  
محدود و سطحی مانند نورالژی - سردرد و اوترالژی میباشد و برخلاف مورفین درد در  
های احشائی یا عمومی بی اثرند . مسکن های ضد درد و ضد تب غیر اعتیاد آور آستانه  
جواب را در برابر محرکهای مولد درد بالا نمیبرند . پس عملشان با عمل مورفین و اجسام  
مشابه آن<sup>S</sup> Opiate Analgesic بکلی متفاوت است . اثر ضد تب این مواد در ناحیه  
هیپوتالاموس ( مرکز تنظیم کننده حرارت ) ظاهر میشود . در موقع تب کار این مرکز  
موقتا مختل میگردد و داروی ضد تب بدون اینکه از بالا رفتن حرارت جلوگیری کند باعث

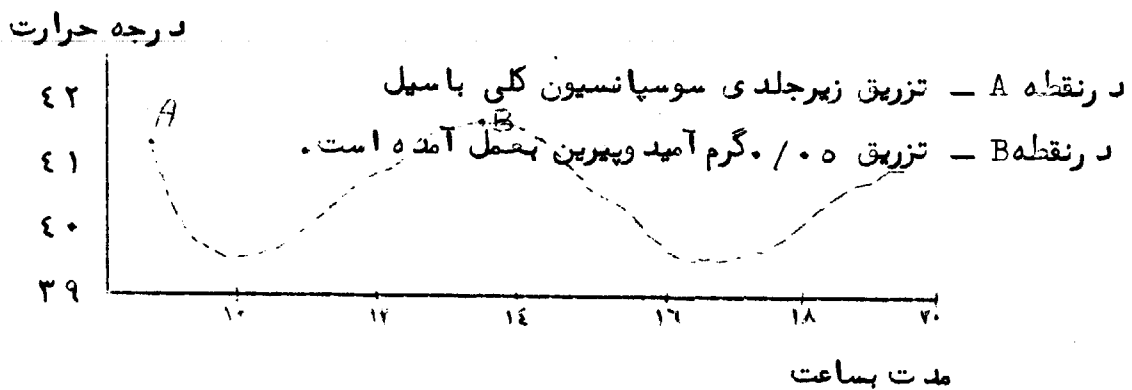
انلاف حرارت میگردد . به عبارت دیگر مواد ضد تب مطلق حرارت هستند ( گشادشدن رگهای پوست و در نتیجه تعریق ) . اگر بطور تجربی همپوتالا موس حیوانی مانند میمون را خراب کنیم آسپیرین بافناستین اثر ضد تب از خود نشان نخواهد داد ، وقتی ماده ضد تب به حیوان تب دار تزریق می کنیم از قدرت و نیروی حرارت زایی مرکز نامبرده کاسته نمیشود ، بعلاوه مدت زمانی لازم است تا پس از استعمال داروی ضد تب حرارت بدن با درجه حرارت مرکز تنظیم کننده متعادل بشود . این مدت را زمان نهفتگی یا تلف شده مینامیم . تا وقتی عامل مولد تب باقی است ، بعلمت دفع شدن ماده ضد تب اثر آن در اندک مدتی از بین میرود .

موقعی که ماده ضد تب به انسان یا حیوان تب دار تزریق میشود ، درجه تنظیم دستگاه مرکزی پائین میآید ولی تا موقعی که حرارت بدن به همان میزان مرکز حرارتی برسد ، مدتی طول می کشد . در این فاصله انتهای اعصاب در مجاورت خون جاری در بدن میباشد که حرارتش بیشتر از درجه حرارت دستگاه تنظیم کننده است و هنوز به آن درجه تنزل نکرده است . بنابراین بدن وسیله دفاعی خود را برای مبارزه با افزایش حرارت بنامی اندازد تا حرارت عمومی بدن پائین آمده و به مقدار درجه تنظیم شده مرکزی برسد . اما این اثر زود از بین میرود زیرا از طرفی عامل مولد تب باقی است و از طرف دیگر داروی ضد آن دفع گردیده است . پس مجددا اختلالی در دستگاه ظاهر شده و درجه تنظیم آن بهم میخورد و چون خون به تازگی حرارت متعادل پیدا کرده است لذا در مرکز تنظیم کننده احساس سرما میشود ، بدنهال آن واکنشهای مبارزه با سرما یعنی پائین آمدن درجه حرارت که عبارتند از تنگ شدن عروق و زیاد شدن تونوس عضلانی و حالت لرز است ، ظاهر میشود . این داروها بر روی درجه

حرارت بدن افراد عادی تاثیر نمیکند مگر آنکه به مقدار زیاد متوسل بشوند . باینجهت برای نام گذاری اصطلاح ضد تب را انتخاب میکنیم .

برای اندازه گیری شدت اثر یک داروی ضد تب بچه روشی متوسل میشوند ؟

برای اندازه گیری لازم است ، قبلا در حیوانات مورد آزمایش ، تب پایدار ایجاد کرد . برای این منظور می توان مواد مختلف تب آور Pyrethrogene مانند :  
خبس کرده مخمر آجو - دم کرده سترون یونجه - سوسپانسیون کشت کلی باسیل در آب پپتونه استریل - ویا محلول ۰/۰۱ . دی نیترو فنل ( ۰/۰۲ برای هر کیلو گرم )  
و یا شیر ( ۲/۵ میلی لیتر ) ، به حیوان تزریق کرد و هر ۱ دقیقه درجه حرارت حیوان را معلوم داشت . موعیکه افزایش درجه حرارت کاملا مشخص بود میتوان داروی ضد تب را بکاربرد . معمولا پائین آمدن درجه حرارت پس از ۱ تا ۲ ساعت به حد اکثر میرسد و پس از آن دوباره ، درجه حرارت بتدریج بالا میرود و ۴ الی ۵ ساعت بعد به مقدار اولیه بر میگردد . برای هر حیوان پائین آمدن و تنزل درجه حرارت را در سه نوبت یعنی ۱ ، ۲ و ۳ ساعت پس از تجویز دارو بدست آورده با هم جمع می کنیم و از روی این اثر ضد تب داروی مورد نظر را برآورد مینمائیم .



طبقه بندی داروهای ضد درد و تب :

بطور کلی داروهای ضد درد و ضد تب به سه دسته بزرگ تقسیم می شوند :

A - ضد درد های مخدر

B - ضد درد های غیرمخدر و اعتیاد آور

C - ضد درد ها و ضد تب های غیراعتیاد آور ( عادی و اختصاصی )

در این پایان نامه از سه دسته فوق ، گروه سوم را مورد بررسی و کنترل قرار میدهم

و فهرست داروهای گروه A و B را نام میبریم :

A - ضد درد های مخدر: " Opiate analgesics"

۱- تریاک ( بصورت پودر و گرانول )

۲- آکالوئید های تریاک که عبارتند از: ( ۱ ) مرفین ( محلول تزریقی و سولفات

مرفین ) ( ۲ ) کدئین ( سولفات و فسفات کدئین ) .

۳- آکالوئید های نیمه سنتتیک تریاک که شامل ۷ ترکیب می باشند :

الف - اتیل مرفین هایدروکلراید      ب - هیدروکودون بی تارترات

ج - هیدرومرفون هایدروکلراید      د - لوالورفان تارترات

ه - لورفانول تارترات      و - نالورفین هایدروکلراید

ز - اکسی مورفون هایدروکلراید "Non<sup>o</sup>piate addicting analgesics"

B - ضد درد های غیرمخدر و اعتیاد آور:

۱- آلفا پرودین هایدروکلراید      ۲- آنیلریدین هایدروکلراید

۳- آنیلریدین فسفات      ۴- مپریدین هایدروکلراید

- ۵- متادون هایدروکلراید      ۶- فنازوسین هایدرو بروماید  
۷- بی مینودیپین اتان سولفونات      ۸- دکسترو مورا مید  
۹- دی پپانولون      ۱۰- فنادوکسون هایدروکلراید  
C - داروهای ضد درد و ضد تب عادی و اختصاصی غیر اعتیاد آور:

الف - مشتقات پیرازولون Pyrazolon :

( ۱ ) آنتی پیرین ( ۲ ) آمینو پیرین ( ۳ ) فنیل بوتازون

ب - مشتقات اسید سالیسیلیک :

- ( ۱ ) آسپیرین ( ۲ ) آسپیرین آلومینیوم ( ۳ ) سالیسیلات سدیم ( ۴ ) دی اتیل آمین  
سالیسیلات ( ۵ ) سالامید یا سالی سیل آمید ( ۶ ) دی اتیل سالیسیل آمید ( ۷ ) اسید  
ژانتیزیک ( ۸ ) ژانتیزات سدیم .

ج - مشتقات آنیلین :

- ( ۱ ) آنیلین ( ۲ ) استانیلید ( ۳ ) فناستین ( ۴ ) پاراستامول یا استامینوفن .  
د - مشتقات سمی کاربازید Semicarbazid ( مانند فنیل سمی کاربازید )

ه - مشتقات اسید سنکونینیک Acid Cinchoninique .

( ۱ ) سنکوفن ( ۲ ) نئوسنکوفن

و - مشتقات اندول Indol ( مانند اندومتاسین Indomethacin )

ز - مشتقات بنزو سیکلو هپتانو تریپولونیک

مانند کلشی سین ( Colchicine )

حال قبل از اینکه داروهای گروه اخیر را مورد مطالعه و کنترل قرار دهیم مختصری

درباره اثرات ثانوی این داروها متذکر میشویم .

## اثرات ثانوی داروهای ضد درد و ضد تب عادی و اختصاصی غیراعتیاد آور:

اثرات قلبی: بعلت تضعیف انقباضات قلب، موجب ضعیف شدن نبض و پائین آوردن فشارخون می شوند ( به همین دلیل این داروها را با داروهای محرک عصبی و قلبی مانند کافئین - ادرین و یا آمفتامین استعمال مینمایند ).

آنتی پیرین گاهی باعث استفراغ و درد معده Gastralgie می شود که علت آن تحریک مخاط معده است. اثرات ثانوی پیرامیدون عبارتند از: عکس العمل های حساس شدگی و بروز حوادثی بصورت بشورات جلدی و اختلالات خونی (اگرانولوسیتوز) استعمال بوتازولیدین باید تحت مراقبت شدید طبی باشد، و حوادث احتمالی آن عبارتند از: ناراحتی های گوارشی، خونریزی در معده، بروز مجدد زخم معده و حالات آنافیلاکسی و کپهر.

فناستین و پاراستامول، عوارض کم خونی و به مقدار زیاد تهوع و گوبین ایجاد میکنند و همچنین واکنش پوستی ( بشورات مخملی و اگزانتم ) که تقریباً تمام داروهای این دسته در بعضی اشخاص حساس به این نوع داروها ظاهر میکنند.

علائم ناسازگاری آسپیرین عبارتند از: خیز، کهپروسرخي Erytheme، در اطفال ممکن است ایجاد آلرژی بکند و استعمال مقدار زیاد آن به اسهال متابولیک می انجامد ( کاهش ذخیره قلبیایی بی کرنات ).

سالیسیلات سدیم وقتی به مدت طولانی و به مقدار زیاد تجویز میشود، ناسازگاری هایی از قبیل اختلالات گوارشی، عصبی ( ایستنی و بیخوابی )، حسی ( همه در گوش ) و حرکتی ( انقباضات عضلانی ) تولید میکند.

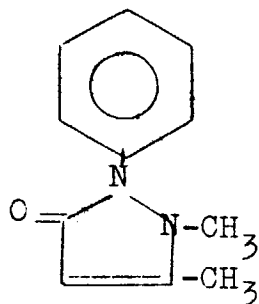
از علائم عدم تحمل کلشی سین، اختلالات هاضمه از قبیل استفراغ و اسهال میباشد.

اند و متاسین نیز به علت وازو کنستریکسیون ، عارضه ارتربت تامپورال تولید

مینماید .

مشتقات پیرازولون

آنتی پیرین



1- Phenyl. 2,3 dimethyl

5-Isopyrazolone

$C_{11}H_{12}N_2O = 188.29$

خواص تشخیصی :

جسمی است متبلور سفید رنگ که نقطه ذوب آن ۱۱۱-۱۱۲ درجه میباشد .

۱- این ترکیب یک باز دی آزوته میباشد ، بدین جهت واکنشهای مشترک با

آلکالوئیدها را نشان میدهد .

الف - با ، پد و بیسموت د ویتاسیم ایجاد رسوب می کند . اگر به ۲ میلی لیتر از

محلول یک بیستم آن یک قطره اسید کلریدریک و سپس ۱۰ قطره راکتیف دراگن دروف

اضافه کنیم رسوب قرمز نارنجی متبلور پدیدار میشود .

ب- با مرکوری پد و ویتاسیم ایجاد رسوب می کند .

ج - باتانن تولید رسوب میکند . اگر به ۲ میلی لیتر از محلول یک بیستم آنتی پیرین

هم حجم خود محلول آب ۰.۲ / . تازه تهیه شده تانن افیسینال اضافه کنیم رسوب

سفید رنگی پدیدار میگردد .

۲- هیدرژن متصل به کربن شماره ۴ آزاد می باشد .