

۶۲۲۴

شماره پایان نامه ۱۸۴۵

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع:

کنترل و تخمین مقدار داروهای استروئیدی -

در فرآورده های دارویی

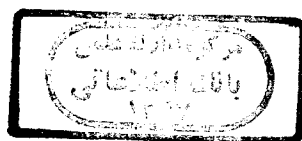
استاد راهنما:

جناب آقای دکتر رستم مقصودی

نگارش:

ناشمید میردامادی

سال تحصیلی ۵۱ - ۱۳۵۰



ما سبھا سر بسی پایان تقدیم ہسہ

نعمہ کسانکی کہ خود را عددیون آنها عید انم

۶۲۲۴

بدینوسیله از آقای فراری مدیر عامل و خانم حافظی
مسئول لابراتوار کنترل کارخانه داروهای پرلیمید
ایران (شرینک آلمان) که در آشنائی به نحوه
کنترل داروهای موردنوی این کارخانه
مراجعه کردند، بخصمانه سپاسگزارم.

فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۳	تاریخچه
۶	استروژنها
۶	تقسیمندی وساختمان شیمیائی
۸	اعمال فیزیولوژی
۹	خواص فارماکودینامیک
۱۱	متابولیسم
۱۲	طرق اندازه گیری بیولوژیک
۱۳	واحد
۱۴	نقشش مرضی و موارد استعمال درمانی
۱۵	حوادث و عوارض سمی
۱۶	جدول
۱۷	استرادیول
۲۴	قرصهای استرادیول
۲۶	استرون

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۱	استرون تزریقی
۳۵	استرادیول بنزوات
۴۴	استرادیول بنزوات تزریقی
۴۶	آمپول پروژینون ب اولئوزوم فورت
۵۸	استرادیول والرات
۶۱	استرادیول والرات تزریقی
۶۷	پروژینون د پو ۱۰ میلی گرمی
۷۶	قرص پروژینوایک میلی گرمی
۸۶	اتینیل استرادیول
۹۴	قرصهای اتینیل استرادیول
۱۰۰	قرص پروژینون ۰/۰۲ گرم
۱۰۶	استروژنهای وابسته
۱۱۶	استروژنهای وابسته تزریقی
۱۲۰	قرصهای استروژنهای وابسته
۱۲۱	استروژنهای استری شده
۱۲۳	قرصهای استروژنهای استری شده

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱۲۴	دی اتیل ستیل بسترویل
۱۲۸	دی اتیل ستیل بسترویل تزریقی
۱۳۴	دی اتیل ستیل بسترویل دی پروپیونات
۱۳۶	قرصهای دی اتیل ستیل بسترویل دی پروپیونات
۱۴۰	دی اینیسترویل
۱۴۳	قرصهای دی اینیسترویل
۱۴۸	خلاصه

باتوجه به موارد استعمال مواد استروژنی در طب بالینی و وجود فرآورده های متعدد این دارو در بازار ایران ، جستجو و تحقیق هرچه بیشتر در مورد این داروها و مخصوصا کنترل مقدار درجه خلوص آنها هر روز اهمیت بیشتری پیدا می کند .

باتوجه به متن پایان نامه روشن میگردد امروزه تجویز این دارو ها نه تنها در بیماریهای زنان گسترش فوق العاده پیدا کرده بلکه تقریبا در تمام رشته های پزشکی کم و بیش از این داروها استفاده میگردد .

فرآورده های متعدد این داروها که اغلب آنها در بازار ایران مربوط به شعبه دو کارخانه شرینگ^{A.G.} Schering و ارگانون Organon و تعدادی نیز توسط کارخانه های داروسازی دیگر ساخته میشود مصارف متعددی از طب زیبایی گرفته تا موارد حیاتی دیگر را شامل میگردد .

کاملا واضح است که کارخانه های سازنده داروها مؤسسه های انتفاعی بوده و فرآورده هین مؤسسه انتفاعی را نمیتوان صرفا " بخاطر نام مؤسسه عاری از عیب دانست بدین خاطر در تمام ممالک مراکز و لا براتوارهای دولتی مخصوص برای کنترل تمام مواد

دارویی از جمله داروهای هورمونی موجود است که بر اساس استانداردهای بین‌المللی درجه خلوص دارو، وجود مواد مؤثره و غیره را در آن کنترل نموده و سپس اجازه فروش - دارو صادر می‌نمایند و به یقین این یکی از مهمترین کارهای است که مستقیماً با سلامت جامعه رابطه ناگسستی دارد .

تاکنون در ایران بخاطر پیچیدگی تهیه هورمون‌ها مدت‌ها این فکر وجود داشت که آزمایشات مربوط به هورمون‌ها و کنترل آنها با وسایل موجود مشکل بلکه غیرممکن است ولی با کمی دقت و توجه روشن می‌گردد که آزمایشات و کنترل هورمون‌ها پیچیده و غیرقابل دسترس نبوده بلکه به علت مراحل زیادی که باید برای هر یک از آزمایش‌های هورمونی طی گردد و نیاز وقت و وقت بیشتری دارد این تصور بوجود آمده است .

وجود طرق مختلف کنترل داروها اینجانب را بر آن داشت که یکایک طرق مزبور را مطالعه، عیوب و مزایای آنها را بررسی نمایم باشد که راهنمایی برای کلیه کسانی باشد که در این راه تحقیق بیشتری را دنبال کرده و امیدوارم در آینده راه‌های بهتر و ساده‌تری برای کنترل داروها بیابند .

تاریخچه :

دامنه تحقیقات در فیزیولوژی هورمونهای جنسی بقدری وسیع شده که توجه -
مخصوص کلیه علمای فیزیولوژی جهان را بخود معطوف کرده است.

اولین بار Knaver در سال ۱۶۰۰ بتوسط تجربیات خود مبنی
بر پیوند قطعه بی از یافت تخمدان در حیوان ماده اخته شده و حذف علائم اخته گسی
اثر هورمونی تخمدان را نشان داد . نامدتی تعیین هویت هورمونهای مسئول عمل
داخلی تخمدان بحالت در دست نداشتن تست بیولوژیک میسر نبود تا آنکه Allen
و Doisy در سال ۱۶۲۳ يك تست بیولوژیک بر اساس مشاهده تغییرات
ترشح سلولهای مغزای مهبل موش صحرائی ماده اخته شده تحت اثر عصاره
تخمدان معرفی کردند . در سال ۱۶۲۶ از یک طرف Doisy و از طرف دیگر
Butenandt از ادراک مادیان آبستن ماده متبلوری بنام فولیکولین -
استخراج کردند و اندکی بعد ساختمان شیمیائی آن معلوم شد سپس نام آن به
Oestrone تغییر یافت (Oest) بدلیل اثر تحریکی روی Oestrus
و One بدلیل دارا بودن يك عامل ستون) در سالهای بعد بوسیله استخراج

ویا سنتز مصنوعی تعداد زیادی مواد مشابه الاثر آن بنام مواد استروژن پیسداد کردند .

بعد از مدت کوتاهی *Marrian* ، *Oestriol* را در ادرار زن حامله

بدست آورد و ساختمان فرمولی این هورمونها بوسیله *Doisy* ، *Butenandt*

Marrian و *Wieland* در سال ۱۹۳۲ مشخص شد .

Schwenk و *Hildebrandt* در سال ۱۹۳۳ برای اولین بار -

توانستند β -*oestradiol* را بوسیله هیدراتاسیون اوسترن بدست آورند .

در سال ۱۹۴۰ *Houffmann* محو ادرار در ادرار زن حامله و در جفت

ثابت کردند .

استرادیول فعالترین استروژن در زن تا بحال شناخته شده است در رابطه ای

این پیشرفت بود که کارخانه شرینگ پروژینون که استروژن بود تهیه کرده در مراحل

اولیه از مواد طبیعی استفاده و بصورت قابل مصرف در طب بالینی عرضه نمود .

در سال ۱۹۳۵ *Mccorquadale* برای تهیه چند میلی گرم بت-ا

استرادیول از ۴۰۰۰۰ کیلوگرم تخمدان خوک استفاده نماید، بدنبال این امر

کوششهای زیادی برای سنتز این هورمون بعمل آمد که در نتیجه ساختمان هورمون آن

کاملاً شناخته شد و این سنتز را مد یون Inhoffen می دانند که در سال

۱۹۴۰ از گلستول در لابراتوار اصلی شرینگ استروژن را سنتز کرد .

دیوید و همکارانش و تیمی که بوسیله Schoeller رهبری میشد امکان طولانی

کردن اثر استرادیول را کشف نمودند این عمل بوسیله استریفیکاسیون با اسید بنزویک

صورت گرفت و اولین بار بوسیله Kaufmann در دسترس عموم قرار گرفت .

بدنبال کشف Junkmann در مورد همبستگی مدت اثر استروژن با طول

زنجیر استرادیول والسرائت بوجود آمد . مصرف استراسید والسرائک استرادیول تا

مدتها از طریق تزریق صورت می گرفت ولی بدنبال آزمایشاتی مؤثر بودن آن از طریق

مصرف خوراکی مورد تأیید قرار گرفته است که بدین ترتیب مقدار مصرف آن کاملاً قابل کنترل

می باشد .

هورمونهای جنسی :

هورمونهای جنسی از دسته استروئیدها بود و از لحاظ شیمیائی کاملاً شناخته شده اند و کلیه آنها از هسته استران مشتق میگردد. آندروژنها، استروژنها و پروژسترون ها اختلافشان فقط مربوط به شماره و نوع و محل زنجیره های جانبی متصل به هسته استران و محل اتصال های مضاعف در این هسته میباشد. مشتقات هورمونهای استروئید در تجارت بصورت محصولات متعدد برای استعمال تزریقی، خوراکی و پیوند زیرجلدی وجود دارد اثر و فعالیت آنها بخوبی شناخته شده است.

" استروژنها ---- "

تقسیم بندی منشأ و ساختمان شیمیائی استروژنها :

مواد استروژنیک را از نظر منشأ به سه گروه میتوان تقسیم کرد :

۱- طبیعی : از شماره تخمدان (فلیکول دوگراف) و خون وادرار زن آبستن

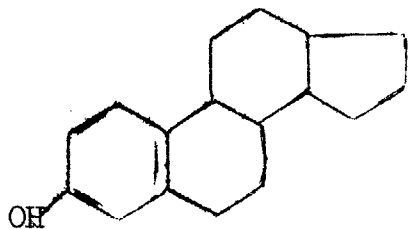
و مادیان استروژن استخراج نموده اند. هورمونهای استروژنیک بنام کلی Estrin

مینامند عبارتند از استرون استرادیول و استریول.

مواد استروژن طبیعی دارای صفات مشترک زیر میباشند :

الف - همه دارای هسته تفهیر یافته سیکلوپنتانو پرهیدروفنانترن موسوم به - ه

۷



Oestrone می باشد .

ب- به علت داشتن عامل فنول (در C_3) در محیط های قلیائ-سی

محلول میباشند و بدین دلیل میتوان آنها را از دار جد ا کرد .

ج- بشکل متبلور در آب نامحلول و در حلالهای آبی و روغنی حل میشوند .

د - بشکل استر بیشتر استعمال میشوند چه هیدرولیز آنها در این صورت در بدن

آهسته میباشد .

ه- همه جزء جدول C می باشند .

استرون احیا شده به استرادیول تبدیل میشود و جسم اخیر احتراق حاصل

کرده و به استریول تبدیل میشود استرادیول بدو شکل ایزومر طبیعی الفا و بتا-ا

دید میشود شکل الفا که از دار رازن آبستن بدست می آید خیلی قوی (۳۰ برابر بتا)

و شکل بتا که از دار رادریان استخراج میشود تقریباً بی اثر است شکل ایزو ترکیب مصنوعی

است .

۲- مشتقات نیمه مصنوعی : بصورت استرهای مزدوج و مشتقات مختلفه از استروژن-

های طبیعی برای مصرف بالینی که دارای خواص زیرند .

الف - اثر طولانی تر و قوی تر (بعلت اشکال تجزیه در کبد) .

ب - موثر از راه همان (بعلت عدم تجزیه بتوسط آنزیمهای گوارشی) .

۳- مشتقات مصنوعی غیر استروئیدی :

Dodds که از سال ۱۹۳۳ روی کربوره های سرطانزا (باستادختان

چند حلقه بی) کار میکرد در ابتدا موفق شد از Stillbene (دی فنیل اتیلن)

بتوسط اضافه کردن دو گروه OH و اتیل ماده بی با ساختن و اثر مشابه استروژنهای

طبیعی بنام Stillboestrol بدست آورد . بعد تعداد زیادی مواد

با خاصیت استروژنی بطور مصنوعی از منابع مختلف (نفت ، مخمر آب جو و قطران زغال سنگ)

تهیه کردند که گرچه ظاهرا از نظر ساختمان شیمیایی استروئید نیستند ولی در بدن

به استروئید تبدیل شد و همان اثرات بیولوژیک استروژنهای طبیعی را ظاهر مینمایند .

استروژنهای مصنوعی بعلت مزیت زیر در درمان شناسی استعمال میشود .

الف - موثر از راه همان ب - ارزانی قیمت

اعمال فیزیولوژیک - سی :

استروژن از سلولهای دانه دار و قشر داخلی فولیکولهای دوگراف و هم چنین -

سلولهای بین بافتی تخمدان و سلولهای جفت ترشح میشود و دارای سه عمل فیزیولوژیک است .

۱- نمو اعضا^۴ تناسلی و صفات ثانوی جنسی

۲- تغییرات اعضا^۴ تناسلی

۳- نمو رحم و پستان هنگام آبستنی و مهیا نمودن رحم برای تأثیر پروژسترون.

استروژن دارای اثرات منفی بقرار زیر می باشد :

۱- وقفه^۴ تخمک گذاری در حیوان ماده و تحلیل سلولهای مولد منی در نر.

۲- تحلیل صفات جنسی ثانوی (آتر فی لوله های منی و کیسه منی و پرستات

و وقفه بلوغ جنسی در حیوان نر به علت خنثی کردن بعضی اثرات اندروژن در محیط) .

توضیح استروژن در تخمدان تحت اثر گوناگون استیرومولین های هیپوفیز قد امی است .

موجب رسیدن فلیکول دوگراف و ترشح کهور استروژن میشود در حالیکه

موجب تحریک ترشح استروژن بمقدار زیاد ترکیب فلیکول و تبدیل آن به جسم

زرد میشود . استروژن در تمام مدت قاعدگی ترشح میشود ولی حد اکثر آن عموماً

در روز ۱۴ تخمک گذاری و ۲۲ است مدت مقدار استروژن بین ۱۰ - ۱۰۰ گاما در ادرا

۲۴ ساعت نوسان میکند .

خواص فارماکودینامیک :

۱- روی اعضا^۴ تناسلی : استروژن بمقدار فیزیولوژیکی اثرات بیولوژیک معمولی