

شماره پایان نامه: ۲۲۰۰

دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع : تویین مقدار آنتی هیستامینیک ها

بروش (گاز کروماتوگرافی مایع)

استاد راهنما : جناب آقای دکتر فرزاد نامی گهر

نگارش : همایون سلیمانی فروغ

سال تحصیلی ۵۹ - ۱۳۵۸

۱۰۸۷۵

تقديم به :

استاد عالیقدر ، جناب آقای دکتر نامی گهر کهدز ،
تهیه و تنظیم این رساله مرا تشویق و رهبری فرمودند .

۱۰۸۷۶

تقديم به :

هيئت محترم قضات

تقدیم به :

پدر و مادر مهربان و فداکارم که وجودشان
زینت بخش خانواده است و همواره از محبت‌های
فراوانشان برخوردار هستم .

تقدیم به :

همسر عزیزم که همیشه مرا با کار و کوشش مداوم تشویق

و با اداکاریها و همکاریهایش آسایش مرا تاءمین نمود.

تقديم به :

برادرهای عزیزم

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	مقدمه
۱	بخش اول - تئوری گاز کروماتوگرافی
۱	۱- زمان نگهداری
۱	۲- حجم نگهداری
۲	۳- فاصله نگهداری
۲	۴- حجم نگهداری تصحیح شده
۲	۵- حجم نگهداری مطلق
۲	۶- حجم نگهداری مخصوص
۳	۷- نگهداری نسبی
۴	۸ - پلاتوی تئوری
۶	۹- ارتفاعی معادل پلاتوی تئوری
۱۰	۱۰- دستگاه گاز کروماتوگرافی
۱۰	۱۱- گاز حامل
۱۱	۱۲- ستون
۱۹	۱۳- دتکتور
۲۲	۱۴- کاربرد گاز کروماتوگرافی در کنترل دارو
۲۲	۱۵- تزریق نمونه
۲۳	۱۶- محاسبه سطح پیک
۲۴	۱۷- طریقه محاسبه اندازه گیری کمی
۲۹	۱۸- بخش دوم (سیبلوگرافی)
۳۷	۱۹- استروئیدها

صفحه	عنوان
۴۲	- الكالوفيدها
۵۲	- آنتی هیستا مینیکها
۵۹	- قند ها
۶۲	- ویتا مینها
۶۸	- آنتی بیوتیکها
۷۴	- آنالژزیکها
۷۹	- آرام بخشها
۸۵	- متفرقه
۸۵	- اسیدهای آمینه
۸۷	- اتانول
۸۹	- اکسیداتیلن
۹۰	- اجسام فرار آئروسول
۹۱	- بنزیل الکل و فنیل اترالکل
۹۱	- دکسترومتورفان و برومکسین
۹۲	- دیوکسین
۹۳	- دی فنیل هیدانتونین
۹۳	- سیکلوفسفامید
۹۴	- گلیکولات گلسیرول
۹۵	- منواستات روزرینول
۹۶	بخش سوم - کاربرد گاز کروماتوگرافی مایع در کنترل دابو (کاربرد تجربی)
۹۹	- دی فن هیدرامین هیدروکلراید

صفحه

عنوان

۱۰۷

- پرومنا زين هيدروكلرايد

۱۱۴

- كلر فنيرا مين مالئات

۱۲۵

- بحث ونتيجه

۱۳۱

- منابع وماخذ

مقدمه

در سالهای اخیر وسائلم مدرن فیزیکی مانند کروماتوگرافی ، فلورومتري کلریمتری ، اسپکتروفتومتری ، پلاروگرافی و غیره در آزمایشگاه کنترل رونق یافته و در تشخیص و تعیین جداسازی مواد دارویی پیشرفت شایانی حاصل نموده است .

یکی از این تکنیکهای جدید فیزیکی گاز کروماتوگرافی است که برخلاف آنچه در ذهن آنالیستها بواسطه پیچیدگی و گران قیمت بودن آن مورد استفاده قرار نگرفته است با رونق تکنولوژی امروزی دستگاهی است با کاربرد سریع و دقیق و می تواند با زار مهمی در لابراتوار کنترل دارو بشمار آید و احتیاج به متخصصین گاز کروماتوگرافی نداشته و با آموزش کوتاه مدتی همانند دستگاههای متداول در لابراتوار کنترل دارو مورد بهره برداری قرار گیرد .

با استفاده از این دستگاه نه تنها می توان مخلوط چند دارو را در فرآورد آورده دارویی در حد نانوگرم اندازه گیری کمی نمود بلکه میتوان نیز با اندازه گیری زمان نگهداری ، یک ، یک مواد موثره دارویی را تشخیص داد . کروماتوگرافی برای اولین بار در سال ۱۹۰۶ توسط TSETT^w برای جدا کردن پیگمانهای گیاهی مورد استفاده قرار گرفت . در واقع در سال ۱۹۳۰ بود که کروماتوگرافی جهت جدا کردن مواد مختلف موارد استفاده فراوانی پیدانمود .

در سال ۱۹۴۱ SYNGE و MARTIN پیشنهاد نمودند در کروماتو-گرافی تقسیم از گاز بجای مایع بعنوان یک فاز حامل استفاده گردد . در سال ۱۹۵۲ اولین دستگاه گاز کروماتوگرافی ساخته شد و با روشهای مختلفی

مورد استفاده قرار گرفت و چون در آن زمان با تجربیات گوناگون جوابهای مطلوبی حاصل نشد، از توسعه سریع این دستگاه بمیزان زیادی جلوگیری شد. بهره برداری از نقطه نظر کمی اولین بارتوسط JAMES و MARTIN برای اندازه گیری کمی اسیدهای چرب آلیفاتیک و اسیدفرمیک انجام گردید. چنانکه قبلاً ذکر شد نظریه اینکه در محیط های علمی گاز کروماتوگرافی با نظر شک و تردید مورد استفاده قرار گرفته و کاربرد آن از نقطه نظر تجزیه و سم شناسی کم بوده و بیشتر جهت جدا نمودن اجسام مختلف بکار برده میشود. در این رساله سعی شده است از این تکنیک جدید در لابرا توار کنترل فیزیک و شیمیایی دانشکده داروسازی جهت اندازه گیری کیفی و کمی مواد مؤثره های مختلفی در فرآورده های داروئی گوناگون مورد بهره برداری قرار گیرد.

در ابتدای این رساله مقدمه ای در روش گاز کروماتوگرافی بطور مختصر که در کاربرد عملی مؤثر واقع میشود ذکر شده، در قسمت دوم بیبلو-گرافی کار برده عملی این تکنیک خصوصاً "در کنترل دارو در قسمت سوم - تحقیقات تجربی انجام شده در لابراتوار نگاشته شده است.

بخش اول

تئوری گازکروماتوگرافی

گاز کروماتوگرافی روش جدا کردن فیزیکی است که در آن اجسام جداشونده بین دو فاز تقسیم میشوند .

معمولا " گاز کروماتوگرافی از ستون حاوی فاز ثابت مایع و یا جامد بوده و یک فاز حامل گاز و فاز ثابت از ذرات کوچک و یکنواخت که اندازه آن تقریبا " معادل $0/2 - 0/3$ میلیمتر میباشد، تشکیل شده و وقتی در ستون قرار گرفت منافذی وجود دارد که گاز میتواند از آن عبور نماید .

محلول تزریقی پس از تبخیر شدن در اتاقک تزریق وارد ستون میشود و در هر نقطه ای از فاز ثابت تعادلی از جسم بین فاز ثابت و حامل برقرار میشود که ضریب توزیع نامیده میشود . (K)

$$K = \frac{\text{مقدار جسم در فاز ثابت در واحد حجم}}{\text{مقدار جسم در فاز متحرک در واحد حجم}}$$

بنابراین اگر دو محلول را که ضریب توزیع مختلفی داشته باشند وارد ستون نمائیم در مدت زمان بیشتری از ستون خارج خواهند شد .

I - اصطلاحات مترادف در گاز کروماتوگرافی :

اصطلاحات مترادفی که در گاز کروماتوگرافی بکار میرود بطور جامع جهت کاربرد صحیح از این دستگاه بصورت زیر خلاصه شده است .

۱- زمان نگهداری TR :

فاصله زمانی است بین تزریق محلول جسم A و زمانی که محلول از ستون گذشته و بوسیله دتکتور پیک حاصله A به نقطه ماکزیمم برسد .

۲- حجم نگهداری VR :

اگر دبی گاز حامل DS باشد در موقع خروج از ستون حجم نگهداری - برابر است با حاصل ضرب زمان نگهداری در دبی گاز حامل .

$$VR = DS \cdot TR$$

۳- فاصله نگهداری :

اگر سرعت کاغذ دکتور U_4 باشد dR برابر خواهد شد با :

$$dR = \frac{U_4 \cdot VR}{DS} \quad \text{و یا بصورت دیگر} \quad dR = \frac{DS \cdot TR \cdot U_4}{DS} = TR \cdot U_4$$

۴- حجم نگهداری تصحیح شده :

حجم نگهداری که در فوق ذکر شد مستقیماً " مورد استفاده قرار نمیگیرد

زیرا در تمام دستگاههای G.C فاصله dR رسم شده روی کاغذ در-

زمان TR انجام نشده و چون TR جمع زمان حقیقی و زمان تلف شده در

اتاقک تزریق و دکتور می باشد ، بنابراین زمانیکه جسم A از ستون -

میگذرد برابر است با .

$$T'R = TR - T_m$$

$T'R$ زمان نگهداری تصحیح شده ° جسم A (که از ستون میگذرد) .

TR زمان نگهداری و T_m زمان مرده میباشد بدین ترتیب حجم نگهداری

تصحیح شده برابر خواهد بود با :

$$VR' = DS \cdot T'R = DS (TR - T_m) = VR - V_m$$

بنابراین حجم مرده در مراحل مختلف برابر با V_m خواهد بود .

۵- حجم نگهداری مطلق :

$$VN = J \cdot V'R$$

$$J = \frac{(P_i/P_0)^2 - 1}{(P_i/P_0)^3 - 1}$$

حجم نگهداری مطلق برابر است با .

P_i = فشار گاز حامل در ابتدای ستون

P_0 = فشار گاز حامل در انتهای ستون

۶- حجم نگهداری مخصوص V_g :

$$V_g = VN \cdot 273/T \cdot W_1$$

حجم نگهداری مخصوص V_g برابر است با .

T = درجه حرارت مطلق

W_1 = وزن مایع درستون بر حسب میلی‌گرم که در G.C اهمیت زیادی دارد .

طبق رابطه فوق حجم نگهداری به وزن مایع در ستون بستگی دارد . همچنین رابطه ای بین درجه حرارت ستون و حجم نگهداری برقرار است بنابراین باید دقت زیاد نمود که ستون در طول آزمایش در درجه حرارت معین ثابت بماند . بوسیله فرمول دالتون رابطه بین بخار و مایع نشان

$$\text{Log.Vg} = \frac{\Delta H}{2.3RTC} + C \quad \text{داده شده است :}$$

ΔH = حرارت مولکولی تبخیر محلول در حلال

از این رابطه نتیجه گرفته میشود که Log حجم نگهداری مخصوص با عکس درجه حرارت مطلق رابطه مستقیم دارد . پس با پائین بردن درجه حرارت ستون پیکهای مخلوط در جسم A و B روی کروماتوگرام بهتر جدا خواهند شد ، ولی باید در نظر داشت که پیکهای حاصله پهن و نامتقارن میشوند . بنابراین پائین آوردن درجه حرارت ستون راه حل مناسبی جهت تفکیک دو پیک نمی باشد .

۷- نگهداری نسبی :

نگاهداری نسبی برای دو جسم A, B برابر است با .

$$\alpha_{ab} = \frac{V'g(A)}{V'g(B)} = \frac{d'R(A)}{d'R(B)}$$

بیشتر اوقات در اندازه گیری کمی از حجم نگهداری یا فاصله نگاهداری نسبی استفاده میگردد، که از این طریق در نسبت حجم و یا فاصله نگهداری جسمی مشخص به حجم و یا فاصله نگهداری جسم نامشخص که ثابت خواهد بود استفاده میشود .

منظور از استفاده فاکتورهای نگهداری :

حجم نگهداری یک جسم توسط ستون به جذب آن در فاز ثابت بستگی خواهد داشت . پس برای یک فاز ثابت مشخص حجم نگهداری اجسام مختلف میتواند