

۳۵۶۴

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا از دانشگاه تهران

موضوع :

تعیین مقدار فنرگان در فرآورده های دارویی

براهنمائی

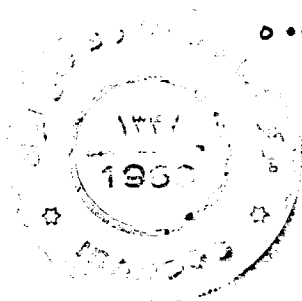
استاد محترم "جناب آقای دکتر رستم مقصودی

نگارش

سید محمد جلال علیوی

شماره پایان نامه ۱۷۳۵

سال تحصیلی ۴۹-۵۰



۳۵۶۴

تقدیم به :

پدر و مادر فداکارم که با از خود گذشتگی راه

تحصیل مرا هموار کردند .

۳۸۶۵

تقدیم به استاد گرامی جناب آقای دکتر مقصدی، نه در تدوین این پایان

نامه مرا راهنمایی کردند.

تقدیم به استاد محترم جناب آقای دکتر انگلی.

تقدیم به استاد محترم جناب آقای دکتر کمانگر که همواره
در طول تحصیل از کمک بی شائبه ایشان برخوردار بوده ام.

۱۳۸۰-۴۹
ع ل نغیبی مقصدی، فرنگا نه در فرآورد ههای دارویی، دکتر ۲۱۸، ۴ : ۱۳۸۱-۱۳۸۲

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۴	پرومتازین هیدروکلراید
۶	تهیه و مورد استفاده
۷	اثرات تجزیه‌ی
۱۱	اثر بر روی التهابات
۱۳	اثر محافظت‌کننده بافتها
۱۴	حساسیت بالینی
۱۶	اثر روی بیماریهای تحریکی
۱۷	مسمومیت
۱۸	مقدار مصرف
۱۹	گاهش وزن در اثر خشک کردن
۲۰	خصوصیات و آزمایشها
۲۲	روشهای مختلف شناسائی ماده اولیه
۲۴	روشهای تعیین مقدار پرومتازین در ماده اولیه

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۹	روشهای تعیین مقدار پرومتازین در فرآورده های داروش
۳۲	تعیین مقدار پرومتازین هیدروکلراید در قرص فنرگان
۳۳	" " فنرگان بروش، U.S.P. 17
۳۵	" " " بروش B.P. 68
۳۷	" " درآمپول فنرگان
۳۸	" " در قرص فنرودین
۳۹	" " در گرم فنرگان
۳۹	" " و استخراج در شربتها
۴۴	تعیین مقدار پرومتازین در شربت فنرگان حاوی کدئین و فنیلافرین
۵۱	خلاصه

مقدمه

Bovet و Fourneau در سال ۱۹۳۳ نشان داده‌اند که

بعضی اترهای فنولی خاصیت ضد هیستامینی دارند .

Bovet و ماد موزل Staub در سال ۱۹۳۹ ضمن آزمایشات

خود ماده آنتی هیستامینی پیدا کردند که در حیوان مؤثر بود ولی در انسان اثر

نداشت .

Halpern در ۱۹۴۲ موفق به کشف Antergan شد ،

سپس آنتی هیستامین‌های دیگری نیز بطریق سنتتیک پیدا کردند که همه دارای -

اثرات جانبی (پاراسمپاتومیمتیک یا سمپاتومس متیک یا سمپاتولیتیک یا اسپاسمولیتیک)

هستند .

از نقطه نظر شیمیائی بیشتر داروهای آنتی هیستامینیک دارای ریشه اتیلن

دیامین هستند ($>NCH_2CH_2N<$) که اختلاف آنها فقط در تعداد و

ساختمان گروه‌های وابسته به آنست ، فعالیت این مواد ظاهراً "مربوط به وجود گروه

دیامین است .

در ترکیبات ضد هیستامینی از آمین بموامل متیل ، اتیل ، یا کلراتیل

می چسبد . گروه اتیلن بتوسط اتصال اتری یا در اغلب موارد بتوسط گروه آمین به هسته های حلقوی (فنیل - پیریدین - پیریمیدین - تیودی فنیل - نفتیل و غیره)

می چسبد . بعلاوه سهولت ساختن این مواد تعداد زیادی از آنها در تجارتهای ساختهمعرضه شده است . از مطالعه ساختن شیمیائی این مواد می توان استنباط

کرد که اینها دارای فرمول عمومی $R-X-\overset{\cdot}{C}-\overset{\cdot}{C}-N <$ می باشند که در آن X

زنجیر جانبی بی آلکیل آمینواتیل را $-CH_2-CH_2-N \begin{matrix} / CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$ به هسته R وصل

می کند X ممکن است N و O و یا C باشد .

در صورتیکه $X=N$ باشد ترکیبات بی آلکیل آمینواتیل آمین مانند

پیرانیزامین Pyranizamine بدست می آید .

در صورتیکه $X=O$ باشد ترکیبات بی آلکیل آمینواتوکسی مانند بی فن -

هیدرامین Diphenhydramine بدست می آید .

در صورتیکه $X=C$ باشد ترکیبات بی آلکیل آمینواتیل مانند پرفن -

پیریدامین Profenpyridamine بدست می آید و چهارمین گروه شامل مشتقات

سیکلیزین هستند که بجای اتیلن بی آمین دارای هسته بی پرازین و بجای گروه -

های بی اتیل ریشه متیل در آنها وجود دارد .

۱- ترکیبات اتیلن دی‌امین که مهمترین آنها عبارتند از :

Antergan الف - آنترگان

Pyrilamine ب - پیریلامین یا پیرانیزامین یا میپرامین

Tryplamine ج - تری پلن آمین

Thiazinamium د - تiazین آمیوم

Promethazine ه - پرومتازین

۲- ترکیبات اترهای آمینوآلکیل که عبارتند از :

Diphenhydramine دی فنیدرامین

Dimenhydrinate دی من هیدرینات

۳- ترکیبات آلکیل آمین که مهمترین آنها :

Phenylamine فنیرامین یا پروفن پیریدامین است .

۴- مشتقات سیکلیزین شامل :

Thenophenopiperidine تنوفنوپسی پیریدین تارترات و فنین دامین

که ازمیان ترکیبات فوق طرح کلرئیدرات پرومتازین از دسته ترکیبات اتیلن

دی‌امین که بنام فنرگان مشهور است مورد بحث است و به تفصیل درباره آن میپردازیم.

پرومتازین هیدروکلراید یا دیپرازین یا پروآزامین کلراید

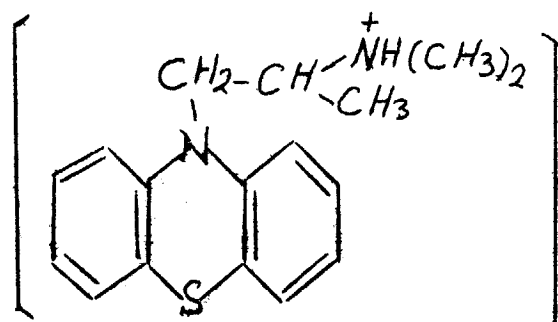
Promethazine, HCl-Diprazine

اسامی تجارتي :

Phargan پروتازین ————— فنرگان Phenergan فارگان



پرومتازین را میتوان جزو آنتی هیستامین های دسته اتیلن دی آمین دانست که در آن يك گروه آمین اتیلن دی آمین به حلقه فنوتیازین متصل شده است و يك اتم هیدرژن متصل بکربن وصل به عامل آمین دیگر با يك گروه متیل استخلاف



Promethazine, HCl

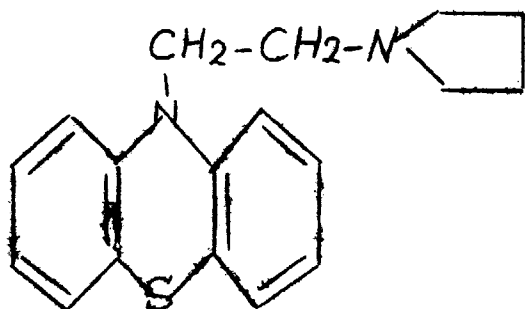
شده است.

نباید فراموش کرد که خود حلقه فنوتیازین هسته اصلی ساختمان — بسیاری از داروهای دیگر نیز هست

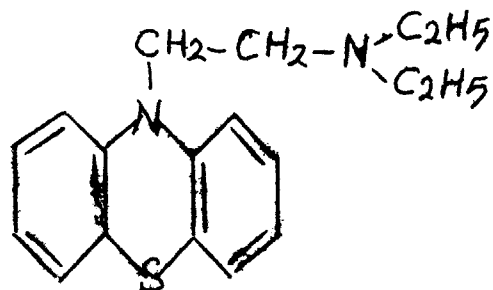
بمنوان مثال می توان پیراتیازین و همچنین داروهای Pyrazithiazine

پاراسمپاتولیتیک دیپارکول Diparcol و Profenamine, HCl را نام برد

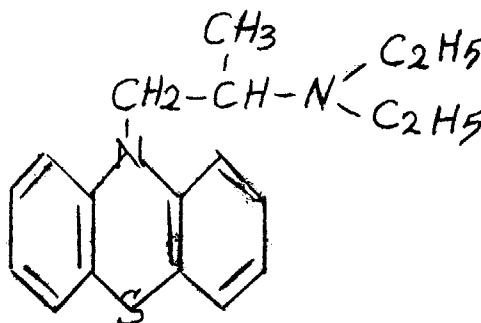
که ترکیب اخیر همولوگ پرومتازین است



Pyrethiazine



Diparcol (Diethazine)



Profenamine (Parsidol)

xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx

طرز تهیه : ه

پرومتازین را می توان از ترکیب ۲- کلو ۱- دی متیل آمینوپروپان و فنوتیازین

در حضور سودامید Sodamide و یا از ترکیب ۱. فنوتیازین پروپیول

کلراید با دی متیل آمین بدست آورد .

مورد استفاده :

این آنتی هیستامین مشتق فنوتیازین ابتدا بعنوان ترکیب R.P. ۷۷ ۳۲

معرفی شد . گزارش های اولیه درباره فعالیت آنتی هیستامینی آن بوسیله

Halpern و Ducrot داده شده و کارهای بعدی بوسیله Halpern

انجام شده است . پرومتازین دارای اثر آنتی هیستامینی و آنتی آنافیلاکتیک سایر

آنتی هیستامین هاست و اثرش از بیشتر ترکیبات این دسته در بعضی موارد زیادتر

است . در صورتیکه قابلیت نفوذ مویرگی بوسیله هیستامین زیاد شده باشد پرومتازین

آنرا کم می کند همچنین دارای اثر شبیه اتروپین و نیز اثر آنستزیک موضعی است

هالپرن و Roux با آزمایش روی حیواناتی که با تزریق داخل وریدی این نفرین

و یا استنشاق فمژن دچار خیز ریوی (ادم edema) شده اند .

خاطر نشان کرده اند که این دارو اثر آنتی ادم نیز دارد ، همچنین Winter و -

Loew اشاره کرده‌اند که مقادیر زیاد مورد احتیاج ایجاد یک اثر

Adrenergic-blocking می‌کند که بدنبال اثر آنتی هیستامینی حیوانات

را بر علیه خیز ریهی این نفرین محافظت می‌کند Beauvallete کاغش -

هیپرتانسیون این نفرین را با مقادیر زیاد پرومتازین گزارش کرده است. با وجود

این باید توجه داشت که درمعالجه با آنتی هیستامین ها در صورتیکه دقت کافی

نشود علائم مشخصه ترشح مایع بداخل بافتها مثل : کهیر Urticaria ، رینیت

وازموتور و غیره دیده می‌شود .

Dupont ارزش جلوگیری کننده Prophylactic و درمانی

آنها روی حیواناتی که در معرض گاز کلر بوده‌اند شرح داده است و آرنولد

کاهش مقاومت در برابر فشار هوا و پائین افتادن دامنه حرکات تنفسی را مشاهده

کرده است .

اثرات تجربی : Action

مطالعات تجربی زیادی درباره اثرات داروشی این ماده و مشتقات فنوتیازین

در اروپا بعمل آمده است. دانیلویولو Daniellopolo در سال ۱۹۴۸ اثر

ضد استیل کولینی پرومتازین را شرح داده است .

Winter (J. Pharmacol, 1948, 7) مشخص کرده است که این دارو با دوز ۰.۴٪ اثر خواب آور باربیتوریکها را دارد. Halpern و همکارانش اثر آنستزیک این دارو را سه مرتبه بیشتر از کوکائین گزارش داده اند. همچنین

Paolini و Erspamer دریافته اند که تزریق زیر جلدی پرومتازین در حیوانات مانع اثر پورگاتیف روغن کرچک و رزین ژالاپ که از راه خوراکی مصرف شده است می شود بطور موضعی روی عروق موئی حیوانات پستاندار اثر کرده و وازوکنسترکسیون بیشتر از این نفرین دارد. Reuse بترتیب از پیریلامین Ppyrilamin که قویترین آنتاگونیست اختصاصی هیستامین روی عضله جدا شده و برهنه است آزمایش کرده، پرومتازین، دی فنیدرامین، آنتازولین و Dibucaine دی بوکائین را بترتیب افزایش فعالیت مخصوص طبقه بندی کرده است.

کاهش اثر گشاد کننده هیستامین در سیستم واسکولر بوسیله Binet و Burstin بطریقه تزریق داخل شریانی روی پنجه جدا و دنروه denerve و پرفوزیونه قورباغه آزمایش شده است، با مقدار زیاد پرومتازین اثر استیل کولین و توبوکورارین از بین می رود ولی اثر پاپا ورین، تئوفیلین theophiline و پپیراکسان Piperoxan و این نفرین از بین نمی رود.

در پریپاراسیون عضله عصب دار قورباغه Melezach و Klupp -

فعالیت فلج کننده را بترتیب زیر گزارش کرده اند :

فعالیت فلج کننده پروکائین را بطور دلخواه ۱ تعیین کرده اند و با یمن

ترتیب آنتازولین ۰/۹۸ ، پیریلامین ۲/۱۸ ، پرومتازین ۱۱/۳ ، فنین دامین

Phenindamine ۱۴/۴ ذکر شده است . اثر فلج کننده پرومتازین

و پروکائین رو با افزایش بود ، Winter و Flataker مطالعه ای روی اثر

داروهای آنتی هیستامین مختلف در مورد زمان لازم برای بالا رفتن موشهای Rat از

یک طناب که به طور عمودی آویخته شده انجام داده اند . در صورتیکه دارو از طریق

داخل صفاقی مصرف شود زمان لازم با مقدار زیر دوبرابر میشود :

پرومتازین هیدروکلراید ۶ میلی گرم برای هر کیلوگرم ، تریپلن آمین هیدروکلراید

tryplenamine, HCl ۹/۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم ، فنین دامین

تارتات ۱۵ میلی گرم در کیلوگرم ، دی فنیدرامین هیدروکلراید ۱۷ میلی گرم برای هر

کیلوگرم پیریلامین مالئات ۲۴ میلی گرم برای هر کیلوگرم توپوکورارین ۰/۱۶ میلی گرم

برای هر کیلوگرم وزن میباشد . تمام این داروها بجز فنین دامین که ایجاد تحریک می

کند باعث ناهماهنگی ضربان ماهیچه ای و ضعف قوای دماغی می شوند .

ضعف ایجاد شده از مصرف پرومتازین بوسیله آمفتامین سولفات یا کافئین

بصورت طح سدیم بنزوات خنثی میشود .

Adrenalectomized درموشی که غده های ^{فوق} کلیوی آنها برداشته اند

حساسیت آشکار به هیستامین بوسیله هالپرن و wood مطالعه شده است.

LD₅₀ برای هیستامین در حیوانات آدرنالکتومیزه (۱/۰) حیوانات نرمال بوده

است. درمان با پرومتازین تحمل حیوانات آدرنالکتومیزه را نسبت به هیستامین

افزایش میدهد اما مقاومت حیوانات معمولی را در برابر هیستامین اضافه نمی کند .

مطالعه غلظت خون در این حیوانات نشان میدهد که اثر پرومتازین روی قابلیت نفوذ

مویرگی حیوانات مبتلا به نارسائی غده فوق کلیوی آنها را در برابر شوک هیستامین

حفظ می کند .

هالپرن و بریوت Briot دریافتند که پرومتازین هم موش نرمال و هم

موش آدرنالکتومیزه را از ادم حاصل از تزریق آلبومین تخم مرغ یا دکستران حفظ می کند

همچنین پرومتازین از هیپرتانسیون میوکاردی و نندولهای واسکولر و نفروز

کلروزیس حاصله از مصرف دزوکسی کورتیکوسترون استات در موشهایی که یک کلیه آنها

برداشته شده و بوسیله مقدار زیادی کلرورسدیم تغذیه شده اند جلوگیری کرده است.

احتمالا این خاصیت بعلمت اثر پرومتازین روی قابلیت نفوذ غشائی می باشد که بدین