

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



۱۳۷۴ / ۴ / ۱۷۱

## پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

### موضوع

آنالیز *Sulfamethoxazole* و *Trimethoprim* در حضور همدیگر

با استفاده از روش *Diazotisation* و *Coupling* با بتانفتل

به راهنمایی

استاد گرامی جناب آقای دکتر فاضل شمس

نگارش

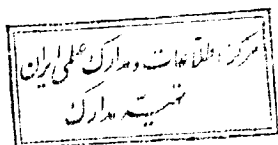
لیلا امانی

سال تحصیلی ۱۳۷۳-۱۳۷۴

شماره پایان نامه ۳۳۹۵

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران  
تهیه مدارک

بنام خداوند بخشنده و مهربان



**آنالیز**

۱۳۷۴ / ۴ / ۱۷

**Sulfamethoxazole و**

**Trimethoprim**

**در حضور همدیگر**

**با استفاده**

**از روش**

**Diazotisation و Coupling**

**با بتانفتل**

تقدیم به  
مادر عزیزم

## فهرست

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
	بخش اول کلیات
۳	ساختمان و اسامی مترادف SMX
۳	خواص فیزیکی SMX
۴	فارماکو کینتیک SMX
۵	سنتز SMX
۶	ساختمان و اسامی مترادف TMP
۶	خواص فیزیکی TMP
۷	فارماکو کینتیک TMP
۹	سنتز TMP
۱۰	اثرات فارماکولوژیک کوتریموکسازول
۱۱	غلظت درمانی کوتریموکسازول
۱۱	مقدار مصرف
۱۲	موارد منع مصرف
۱۲	عوارض جانبی
۱۳	تداخلات
۱۳	اشکال دارویی
۱۴	تستهای تشخیصی TMP
۱۵	تستهای تشخیصی SMX
۱۵	تستهای تشخیصی کوتریموکسازول

۱۸	تعیین مقدار به روش BP
۱۸	تعیین مقدار به روش USP XXIII
۲۱	ساختمان معرف
۲۲	اسید سولفامیک
۲۳	دستگاهها
۲۳	آنالیز مواد در حضور همدیگر
۲۵	ایجاد مشتقات شیمیایی
۲۶	دیازوتاسیون و کوپلینگ آمین آروماتیک
۲۸	بخش دوم (بخش تجربی)
۲۹	تعیین مقدار SMX با استفاده از روش دیازوتاسیون و کوپلینگ آمین آروماتیک
۳۲	تعیین $\lambda_{max}$ ترکیب ایجاد شده
۳۴	بررسی سایر بیکها در طیف جذبی SMX
۳۵	تثبیت و تسریع واکنش
۳۶	تعیین نقطه پایان واکنش
۳۷	پیروی از قانون بیر- لامبرت
۴۰	تهیه Scan از SMX و مشاهده میزان تداخلات آن با TMP در $\lambda_{max}$ اختصاصی TMP
۴۲	رسم منحنی استاندارد TMP در $\lambda_{max}=271 \text{ nm}$

- ۴۴ رسم منحنی استاندارد SMX در  
 $\lambda_{max}$  اختصاصی TMP (271 nm)
- ۴۶ تعیین مقدار قرص سنتتیک
- ۴۷ آنالیز قرص کوتریموکسازول  
(بزرگسالان)
- ۴۹ آنالیز قرص کوتریموکسازول  
(کودکان)
- ۵۰ آنالیز سوسپانسیون کوتریموکسازول
- ۵۲ ارزشیابی صحت و دقت روش
- ۵۶ خلاصه
- ۵۷ نتیجه‌گیری
- ۵۸ رفرنسها

## مقدمه

برخی داروهای سولفامید مانند Sulfamethoxazole به همراه Trimethoprim به علت داشتن اثر Synergism مصرف دارویی پیدا کرده‌اند. برای تجزیه این دو دارو در حضور همدیگر استفاده از uv در دو طول موج مختلف صورت میگیرد. از آنجائیکه آنالیز در ناحیه uv احتیاج به وقت بیشتر و امکان تداخل Excipient وجود دارد لذا برآن شدیم که آنالیز در ناحیه مرئی و با تشکیل ترکیبات رنگی صورت پذیرد.

### (TMP) : Trimethoprim

از طریق مهار دی‌هیدروفولات ردوکتاز عمل کرده و به عنوان یک عامل ضد میکروبی بکار میرود و بر روی تمام میکروبهایی که خودشان اسیدفولیک را سنتز میکنند دارای اثر است.

### (SMX) : Sulfamethoxazole

به دنبال آنتاگونیست بودن با PABA در سنتز اسیدفولیک توسط باکتری اخلال ایجاد کرده و نتیجتاً اسیدفولیک تهیه نمیشود و باکتری قادر به ادامه حیات نیست.

## دسته‌بندی داروهای سولفونامید

۱. داروهائیکه دارای حلالیت و جذب کم از راه گوارش هستند، به عنوان داروهای گوارشی و ضد باکتریای دستگاه گوارش مورد استفاده قرار میگیرند:

سولفاگوانیدین Sulfaguanidine .

۲. داروهائیکه دارای جذب سریع و دفع آهسته هستند که به دلیل بالا رفتن غلظت خونی آنها از آنها در سیتی سمی و عفونتهای خونی بهره میبرند:

Sulfacetamid Na

۳. داروهایی که دارای جذب سریع و دفع سریع هستند که از آنها در درمان عفونتهای

دستگاه ادراری بهره میبرند: Sulfamethoxazole - Sulfadizine

روش فارماکوپه‌ای برای آنالیز Sulfamethoxazole و Trimethoprim اغلب بر پایه جداسازی این دو از هم و تعیین مقدار تک‌تک آنها استوار است و فقط چند روش محدود برای آنالیز مخلوط ایندو بکار میروند که عبارتند از:

آنالیز *Trimethoprim, Sulfamethoxazole* در حضور هیدروکسید  
با استفاده از روش *Coupling Diazotisation* با احتیاط

NMR, HPLC, Mass spectrals data

که به دلیل گرانی دستگاهها در کمتر آزمایشگاه یا بخش کنترلی از این روشها برای آنالیز استفاده میکنند.

### متدی که در این پایانامه به توضیح آن میپردازیم بر پایه

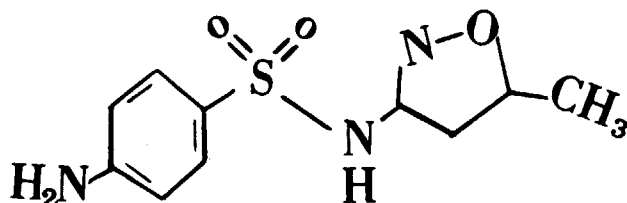
الف) دی آزوتاسیون و *Coupling* آمین آروماتیک و تعیین مقدار *SMX* در حضور *TMP* در ناحیه *Visible*

ب) تعیین مقدار *TMP* در ناحیه *UV* (با استفاده از محاسبه جذب معادل *SMX* تعیین مقدار شده) و ( $\lambda_{max}$ ) اختصاصی *TMP*. که به دلیل مراحل کم و سریع واکنش قابل توجه میباشد.



## Sulfamethoxazole

ساختار شیمیایی جسم:



$C_{10}H_{11}N_3O_3S$       253.28

**Benzen Sulfanamide , 4.Amino-n-(5 Methyl-3- isoxazolyl) - n-(5.Methyl-3- isoxasolyl) Sulfanilamid**

خواص فیزیکی:

دارای کریستالهای سفید رنگ یا کمی متمایل به زرد، بی‌بو، با طعمی ملایم است.

mp: 168 to 172

حلالیت:

<b>Water</b>	<b>Very Slightly Soluble</b>
<b>Carbor Disulphide</b>	<b>1 in 2 (incompletely Soluble)</b>
<b>Alcohol</b>	<b>1 in 50 (Soluble)</b>
<b>Acetone</b>	<b>1 in 3 ( Soluble)</b>
<b>Chloroform</b>	<b>Practically insoluble</b>
<b>Ether</b>	<b>Practically insoluble</b>
<b>Alkali hydroxides Solutions</b>	<b>Soluble</b>

دور از نور نگهداری شود.

### متابولیسم:

بعد از مصرف خوراکی به طور متناوب جذب میشود. اساسا با روش استیله شدن به مشتقات Nacetyl<sup>4</sup> و Nacetyl<sup>1</sup> متابولیزه میشود. با این وجود فقط ۱۵٪ از SMX در خون به صورت متابولیت‌های استیله وجود دارد. در ادرار به صورت متابولیت‌های Nacetyl<sup>4</sup> و کونژوگ‌ها تغییر نیافته ترشح میشود. ترشحات ادراری متغیر و بستگی به PH ادرار دارد، وقتی PH ادرار بازی باشد ترشحات SMX به صورت تغییر نیافته افزایش می‌یابد. به طوریکه در ادرار اسیدی این مقدار ۲۵٪ است و لیکن در صورت بازی کردن ادرار به ۴۰٪ یا بیشتر میرسد. SMX معمولا با TMP تجویز میشود و لیکن اثر بر روی متابولیسم آن نمیگذارد.

### سمیت :

غلظت پلاسمایی بیشتر از 100 میکروگرم/میلی‌لیتر ممکن است موجب اثرات توکسیک شود.

### نیمه عمر پلاسمایی :

نیمه عمر پلاسمایی 9-12 h است.

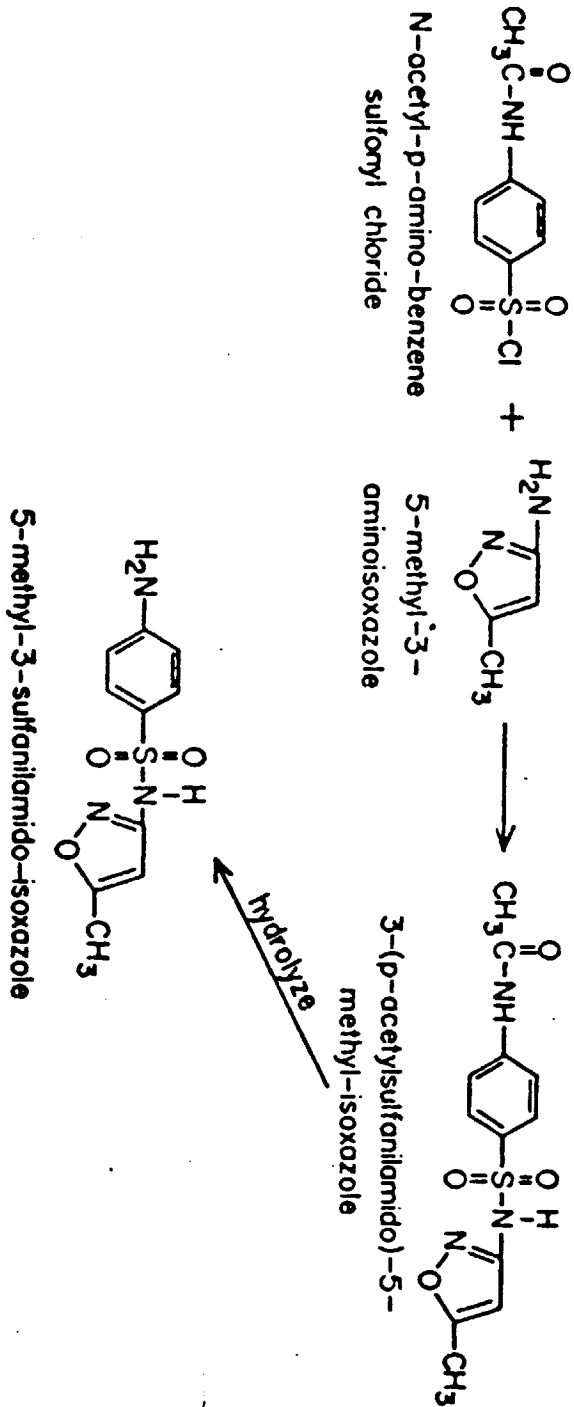
### کلیرنس :

کلیرنس پلاسمایی در حدود 0.2ml/mi/kg است.

### : Protein Binding

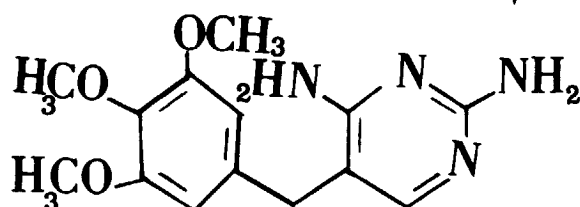
در پلاسما 60-70% است.

### Synthesis of Sulfamethoxazole



## Trimethoprim

ساختمان شیمیایی جسم:



C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>      290.32

2,4-Pyrimidine diamine , 5-[(3,4,5, trimethoxy phenyl) methyl]. 2,4-Diamino-5- (3,4,5,-trimethoxy benzyl) Pyrimidine].

خواص فیزیکی :

دارای کریستالهای سفید رنگ یا کمی مایل به زرد، بی بو، با طعمی ملایم است.

mp: 199 to 203

حلالیت:

Water	1 in 2500 (Soluble)
Alcohol	1 in 300 (Soluble)
Chloroform	1 in 55 (Soluble)
Methyl Alcohol	1 in 80
Benzyl alcohol	Soluble
Acetone	Slightly Soluble
Ether	Practically insoluble
Carbon tetra chloride	Practically insoluble

دور از نور نگهداری شود.

## متابولیسم:

بعد از مصرف خوراکی سریعاً جذب میشود.

متابولیسم دارو شامل واکنشهای:

۱- اکسیداسیون گروه متیلین به گروه هیدروکسی متیل.

۲- N \_ اکسیداسیون.

۳- O \_ دمتیلاسیون.

۴- هیدروکسیلاسیون.

۵- کونژوگه شدن با اسید گلوکرونید یا سولفات.

در اندرار به صورت متابولیتهای کونژوگه و بیشتر به صورت متابولیتهای تغییر نیافته ترشح میشود. ترشح اندراری متغیر و بستگی به PH اندرار دارد، وقتی اندرار اسیدی باشد ترشحات به صورت TMP تغییر نیافته افزایش مییابد.

## سمیت:

غلظت پلاسمایی بیشتر از 20 میکروگرم/میلیلیتر ممکن است موجب اثرات توکسیک شود.

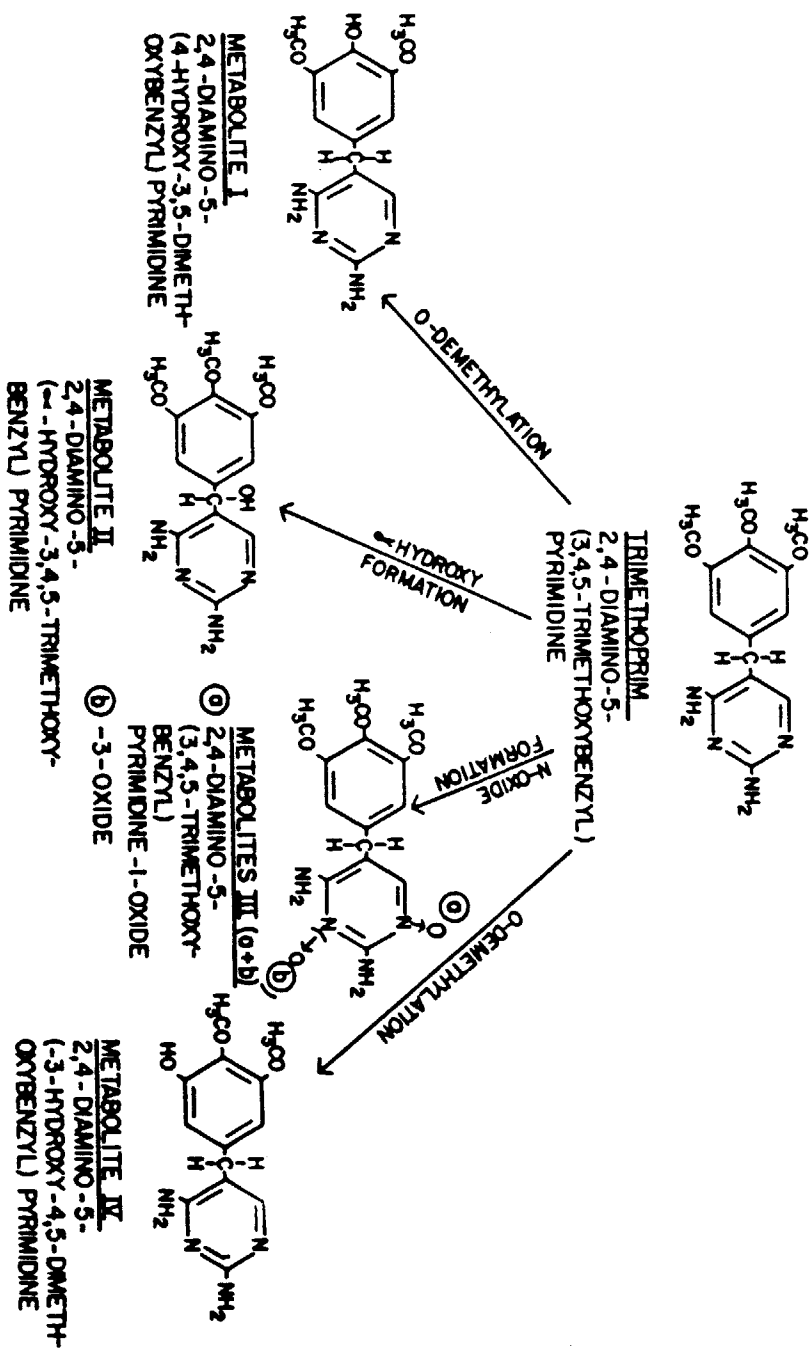
## نیمه عمر پلاسمایی:

نیمه عمر پلاسمایی 8-17h به طور متوسط ۱۱ ساعت.

## کلیرنس و Protein Binding:

کلیرنس پلاسمایی 2ml / min / kg، پروتئین بایندینگ در پلاسما: 40-70%

### Metabolites of Trimethoprim



### Synthesis of Trimethoprim

