

دانشگاه تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

موضوع

کنترل و تعیین مقدار ارومهای ضد درد مخدر و ضد دردهای غیرمخدر رواعتیاد آور

براهنمائی

استاد ارجمند جناب آقای دکتر مقصودی

نگارش

اکرم پیکر

شماره پایان نامه ۱۷۶۴

سال تحصیلی ۵۱-۵۰

با سپاس و ستایش بی پایان تقدیم به :

پدر و مادر عزیزم که با مهر و گذشت بید ریغشان همواره  
مرا برای رسیدن به هدف‌هایم امید بخشیده‌اند .

تقدیم به :

شمس‌عزیزم

تقدیم به :

خواهر و برادران خوب و مهربانم

تقدیریم به :

استاد ارجمند و عالیقدر جناب آقای دکتر مقصودی

تقدیریم به :

استاد محترم سرکار خانم دکتر ماهرخ شرقی

تقدیریم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر انگجی

## فهرست مطالب

XX

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	مقدمه
۲	اعتیاد از نظر پزشکی و مکانیسم آن
۳	وسعت اعتیاد و اثر دارو در اعضا مختلف
۴	فرضیه های مکانیسم اعتیاد
۷	فیزیولوژی درد
۸	تقسیم بندی و تعریف داروهای ضد درد
۹	طبقه بندی کلی داروهای ضد درد مخدر
۱۱	تریاک
—	جدول مهمترین ضد درد های مخدر
۱۷	پودر تریاک
۱۸	الگیزیر پارگوریک
۲۰	مرفین
۲۳	مرفین تزریقی
۲۵	سولفات مرفین
۲۹	قرص سولفات مرفین
۳۰	قرص سولفات مرفین و آتروپین
۳۳	کودئین
۳۶	کودئین فسفات
۳۸	کودئین فسفات تزریقی
۴۰	قرص کودئین فسفات
۴۲	کودئین سولفات

۴۴	قرص کود ثین سولفات
۴۶	کود ثین هید روبروماید
۴۷	کود ثین هید روکلراید
۴۷	کود ثین متیل بروماید
۴۸	هروئین
۵۱	دیا مرفین هید روکلراید
۵۳	دیا مرفین تزریقی
۵۵	مرفین هید روکلراید
۵۶	محلول مرفین هید روکلراید
۶۰	تین لایر کروما توگرافی عدد های از مهمترین الکلوئید های ترینسانو مخدرها
۶۱	مشتقات نیمه سنتتیک الکلوئید های تریاک
۶۲	دکسترومتورفان هید روبروماید
۶۴	شربت دکسترومتورفان هید روبروماید
۶۶	قرص دکسترومتورفان هید روبروماید
۶۷	اتیل مرفین هید روکلراید
۷۱	هید رومورفون هید روکلراید
۷۳	هید رومورفون هید روکلراید تزریقی
۷۴	قرص هید رومورفون هید روکلراید
۷۵	لورفانول تارترات
۷۷	لورفانول تارترات تزریقی
۷۸	نالورفین هید روکلراید
۸۰	نالورفین هید روکلراید تزریقی
۸۲	اکسی مورفون هید روکلراید
۸۵	اکسی مورفون هید روکلراید تزریقی
۸۷	نالورفین هید روبروماید

۸۹	نالورفین تزریقی
۹۰	اکسی کود ون نمید روکلراید
۹۲	ضد درد های غیر مخدر و اعتیاد آور
۹۴	الفا پرودین نمید روکلراید
۹۶	انیلریدین
۹۷	انیلریدین تزریقی
۹۹	انیلریدین نمید روکلراید
۱۰۱	قرص انیلریدین نمید روکلراید
۱۰۲	مپریدین نمید روکلراید
۱۰۳	مپریدین نمید روکلراید تزریقی
۱۰۴	شربت مپریدین نمید روکلراید
۱۰۵	متادون نمید روکلراید
۱۰۷	متادون نمید روکلراید تزریقی
۱۰۸	پنتازوسین
۱۱۰	لاکتات پنتازوسین تزریقی
۱۱۳	قرص آسپیرین — فناستین و کودین فسفات
—	جدول مقایسه خواص انواع داروهای مخدر
۱۱۶	قرص پاکسدین
۱۱۷	قرص کودین فسفات — آسپیرین — فناستین و کافئین
۱۲۰	شربت پیرادین
۱۲۲	قرص دیلوپران بایسر
۱۲۵	دراژه کدیمال
۱۲۵	قرص سونالژین
۱۲۵	شربت پکتوکد
۱۲۶	قرص کودرین
—	جدول مهمترین مخدرهای نمید سرفه
۱۲۸	خلاصه
—	منابع و مآخذ

## مقدمه :

تسکین درد یکی از بزرگترین هدف‌های درمانی است. داروهای که بر درد غلبه کرده و آنرا تسکین می‌دهند ضد درد نامیده شده‌اند که ممکن است اعتیادآور و غیراعتیادآور باشند، ضد درد های اعتیادآور معمولاً " اشاره به مخدرها میکنند .

الانالوئید های تریاک توهایید سرین احتیاطهای تجریری در علم پزشکی وارد میشود و شیمیست ها موفق به ساختن بسیاری از مشتقات سنتتیک مرفین و سایر داروهای شبه مخدر بعدی شده‌اند . گرچه داروی کاملاً " ایده آلی هنوز پیدا نشده ولی بعضی از این ترکیبات سنتتیک نتایج بسیار خوبی داده‌اند .

ولی نباید حالت عادت و تخدیری که در اثر مصرف دسته ای از این داروها در شخص مصرف کننده بوجود میآید نادیده گرفت ، و این مسووضموع سبب شده است که این دسته از داروها مورد بررسی و مطالعه بیشتری قرار گیرند .

بدین جهت در این رساله مکانیسم اثر این داروها در بدن و چگونگی کنترل مواد خام و فرآورده های دارویی مربوطه مورد بررسی قرار میگیرند .

اعتیاد از نظر پزشکی و مکانیسم آن :

اعتیاد در پزشکی بمعنی تحمل اکتسابی و لغات مترادف آن :

Accountumance = Addiction = Mythridatism میباشد.

تحمل استعمال مقادیر سمی را در صورت موجود که با واکنش خفیف توأم است

Tolerance گویند که خود برد و نوع است :

۱- تحمل مادرزادی ( مقاومت نسبی به بعضی از داروها ) .

۲- تحمل اکتسابی ( اعتیاد ) .

از نظر فارماکولوژی تعریف اعتیاد یا عادت بطور کامل عبارت از حالت تحمل

اکتسابی میباشد که در نتیجه استعمال متمادی دارو در بدن حاصل میشود بطوریکه استمدا

مکرر دارو موجب کاسته شدن تدریجی اثرات آن میشود ، بنابراین بعد از مدتی شخص

مقادیر سمی دارو را میتواند بدون بروز ناراحتی تحمل کند و در صورتیکه آن دارو به بدن

نرسد ، اختلالات روانی و فیزیکی موسوم به سندرم محرومیت یا عوارض حذف دارو -

( Abstinence = Withdrawal Symptoms ) حاصل میشود .

ند از آنجائیکه تعریف فوق تمام جنبه‌های اجتماعی و اقتصادی اعتیاد را نمیپوشا

کمیته متخصصان داروهای اعتیاد دهنده سازمان بهداشت جهانی ( W.H.O. )



مجموع طبل متفق تمریف زیر را بیان کرده اند : Toxicomanie

اعتیاد به يك دارو عبارت است از مسمومیت مزمن

که بتوسط استعمال مکرر يك داروی طبیعی یا مصنوعی ایجاد شود و مشخصات آن عبارت است از :

۱- احساس خوشی ( بعد از استعمال ) .

۲- احتیاج شدید و غیر قابل مقاومت بریدست آوردن و استعمال دارو به هر

وسیله و آریقه . ( چه در این مرحله وجود دارو برای انجام عمل آبیعی سلولهای بدن لازم است ) .

۳- تمایل به ازدیاد مقدار استعمال ( بعلمت تحمل مقدار پرمحمولی ) .

۴- وابستگی به اثرات روانی و گاهی بدنی آن ( چه نرسیدن آن موجب

بروز سندرم محرومیت Withdrawal Sy. میشود .

وسعت اعتیاد و اثر دارو در اعضا مختلف :

اعتیاد از نظر وسعت عمل در روی اعضا و بافت ها بر دو قسم است :

۱- اعتیاد کلی ( در روی تمام بافت ها ) .

۲- اعتیاد نسبی ( در روی بعضی از بافت ها و اعضا ) .

اثرات اعتیاد به مرفین در روی مغز مشهود است ( بقسمتی که مقدار یزر زیاد ی از آن برای تسکین درد لازم میشود ) . ولی روی مردمك چشم و حرکات روده اثر آن کم نمیشود ( میوزیس و پیوست Constipation در نتیجه اعتیاد ) . تحمل ناشی از اعتیاد بعد از قطع دارو از بین میرود ( نکته قابل ملاحظه در معتادین به مواد مخدره بعد از ترك آن ) .

#### فرضیه های مکانیسم اعتیاد :

برای توجیه چگونگی اعتیاد به داروها ( مخصوصاً نسبت به مرفین ) سه فرضیه کلی زیر عنوان شده است :

۱ - فرضیه ایمنی و مقاومت اکتسابی سلولهای بدن نسبت به اثرات دارو،

Tachyphylaxie مبنی بر اینکه گیرنده های سلولی با ماده دیگری ترکیب شده و

محللی برای تاثیر داروی اعتیاد دهنده ایجاد میکند .

این فرضیه خیلی ضعیف است چه توجیه تحمل مقدار یزر زیاد دارو را نمیکند و

در مورد نالورفین که شباهت ساختمانی با مرفین دارد حتی عوارض محرومیت را تشدید

می کند .

۲ - فرضیه های بیوشیمیائی مبنی بر تغییرات متابولیسم بدن .

الف - استعمال ممتد مرفین موجب کاهش تالییمی فعالیت آنزیمی میشود ( این

کیفیت در باکتریها دیده میشود ) مرفین که مقدار اعظم آن در بدن انسان به شکل کونژوگ دفع میشود در سنگ و موش صحرائی در موارد اعتیاد دفع آن بشکل کونژوگ کم شده و بیشتر به شکل آزاد دفع میشود ( ولی این تخمیرات نسبت به تحمل دارو ناچیز است ) ،  
ب - مرفین به اکسی مرفین تبدیل می شود که بجای اثر ضد درد اثر تحریکی دارد ( ولی هیچوقت چنین ماده های در بدن پیدا نکرد ه اند ) .

ج - تخمیر متابولیسم فسفولیپید ها ( Starkenstein ) مرفین

جای گولین را در ملگول لسیتین سلولهای عصبی میگیرد باین ترتیب جزء ترکیب سلول درآمده نمیتواند به محل اثر طبیعی خود برود ( ولی مقدار گولین مغز بموجب تحقیقات Levy تخمیری نمی کند ) .

۳- فرضیه های فیزیولوژیک ( Tatum-Seevers ) مرفین دارای

دو عمل است ( محرک در رگربه و موش ، مضعف در انسان و سگ ) و باد و دسته ساده گیرنده ترکیب میشود .

الف - در سطح نرون ( مرحله خارج سلولی ) این اتصال شل و فقط ناشی

از قوای فیزیکیوشیمی است لذا تمداد گیرنده ها متناسب با غلظت مرفین است و بنا بر این

مرفین اگر به مقدار کافی باشد اثر ضعیف دارد ولی هیچوقت به درجه اشباع کامل نمی‌رسد. نالورفین بتوسط کیفیت رقابتی قادر به طرد مرفین از گیرنده هاست.

ب - درون سلول ( مرحله درون سلولی ) این نوع تثبیت در شخص

طبیعی دیده نمیشود و ترکیب دارو با مواد طبیعی سلول اثر تحریکی دارد و فقط با مقادیر خیلی زیاد دارو دیده میشود.

نالورفین چون داخل سلول نمیشود اثر رقابتی در داخل سلول ندارد،

بنابراین تمام اثر ضد دارو در سطح سلول است. اعتیاد وقتی حاصل میشود که گیرنده

های سطحی اشباع شوند و باین ترتیب قابلیت نفوذ سلول زیاد شده مرفین در سلول

نفوذ کرده اثر تحریکی آن موجب پوشاندن اثر تضعیفی آن میشود، فقط افزایش غلظت

اثر تضعیفی دارد.

کیفیت محرومیت ناشی از این است که مرفین تثبیت شده در خارج سلول

بعلت شل بودن ترکیب زود دفع میشود و مرفین تثبیت شده داخل سلول بعلت -

استحکام ترکیب در آنجا باقی میماند.

چنانکه ملاحظه میشود فرضیه فوق خیلی جالب است ولی تا حال هیچگونه

دلیل تجربی و عینی برای آن پیدا نکرده اند.

فیزیولوژی درد :

درد حس نا مطبوعی است که تحت اثر تحریکات شدید خارجی یا داخلی

آسیب رساننده ، گیرنده های حسی ( Nocicepteur ) ایجاد میشود . وسا

واکنش های دفاعی Nociceptive ( در زمره رفلکسهای بدن و نهاتی شبیه

به رفلکسهای هیجانی ) همراه میباشد .

از نظر فیزیولوژی برای دریافت حس درد در محیط گیرنده های بخصوصی

( Recepteur ) پیدا نکرده اند .

درد مهمترین علامتی است که وجود یک بیماری را در بدن اعلام میکند و بیمار

را به درمان آن مجبور میسازد ولی استعمال داروهای ضد درد بمنظور درمان کامل درد

بدون توجه به علت بیماری از دو نظر خطرناک است :

۱- حذف کامل درد تشخیص بیماری را مشکل میسازد .

۲- وقتی جان نشین درمان اساسی شود علت بیماری همچنان باقی میماند .

” داروهای ضد درد مخدر ”

Analgesics narcotics

تقسیم بندی :

داروهای ضد درد را از نظر تاثیر روی مسیر عصبی حس درد به سه دسته زیر

میتوان تقسیم کرد :

- ۱- آنهائیکه موجب حذف محرک درد میشوند ( قلیائاتی ها در درد زخم و ترشی معده ، نیتريت ها در دردهای بیماریهای کورونفر قلبی و غیره ) .
- ۲- آنهائیکه موجب حذف انتقال عصبی حس درد میشوند ( بی حس کننده های موضعی مانند نووکائین ، الکل و تزریق دور یا داخل عصب ) .
- ۳- آنهائیکه موجب افزایش آستانه احساس درد میشوند که خود به چهار

دسته تقسیم میشوند :

- ۱- داروهای بیهوش کننده .
- ۲- داروهای خواب آور و مسکن .
- ۳- داروهای ضد درد مخدر .
- ۴- داروهای ضد درد و تب .

در این پایان نامه از چهار دسته فوق گروه سوم را مورد بررسی و مطالعه

قرار میدهم:

تصریف و طبقه بندی:

داروهای ضد درد مخدر آنهاست استند که به مقدار کم موجب تسکین درد (Analgesics) ، سستی و رخوت و احساس خوشی و چرت ، به مقدار متوسط موجب خواب نسبتاً عمیق (Narcotics) و به مقدار خیلی زیاد موجب اغما و مرگ میشوند و همه آنها کم و بیش موجب اعتیاد میشوند . ضد درد های مخدر برخلاف ضد درد های غیر اعتیاد آور که اثر ضد درد آنها منحصر به درد های محدود و سطحی میباشد در درد های احشائی یا عمومی موثرند و آستانه جواب را در برابر محرکهای مولد درد بالا میبرند .

این داروها را از نظر منشأ میتوان به سه گروه تقسیم کرد :

A - تریاک و فرآورده های طبیعی آن .

B - مشتقات نیمه سنتتیک آلکالوئید های تریاک .

C - مخدر های سنتتیک شبه تریاکی یا ضد درد های غیر مخدر و اعتیاد آور .

A - تریاک و فرآورده های طبیعی آن :

Paregoric Elixir

الف - تریاک ( بصورت پودر و گرانول ) و الکزیر پارگوریک .