

"بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ"

۹۶۸۶

شماره پایان نامه : ۲۲۶۵

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع :

روش اسپکتروفتومتری جدید برای تعیین مقدار متادونها
بیدروکلراید و کابربرد آندرفرآورده های داروشی

بیراهنمائی :

استاد محترم جناب آقای دکتر حسن فرسام

نگارش :

نییره خانجی

سال تحصیلی ۶۵-۱۳۶۴

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر حسن فرسام

که تهیه این پایان نامه را مدیون زحمات ایشان

هستم.

با تشکر و قدردانی از همه کسانی که در تهیه این پایان نامه مرا یاری

داده اند.

۱	مقدمه
۳	بخش اول - کلیات
۳	ساختمان و اسامی مترادف
۴	خواص فیزیکی
۴	سنتز متادون
۵	شیمی متادون
۵	اثرات فارماکولوژیک
۸	فرآورده‌های دارویی، اسامی تجاری، راههای مصرف
۱۲	اثرات جانبی، سمیت، اثرات متقابل دارویی، موارد احتیاط
۱۳	تحمل، وابستگی فیزیکی و مصرف نابجا
۱۴	کاربردهای درمانی
۱۵	روشهای مختلف تعیین مقدار متادون‌ها بیدروکلراید
۱۶	روش USP
۱۶	روش BP
۱۷	روشهای دیگر.....

صفحه	عنوان
۲۱	بخش دوم - بخش تجربی: تعیین مقدار متادون‌ها ییدروکلراید به روش اسپکتر فتومتری با معرف بیروموکزول سبز
۲۱	مقدمه
۲۲	وسایل و روش عمل
۲۵	روش عمومی
۲۶	نتایج و بحث: منحنی جذب
۲۸	اثرات PH تعیین ترکیب کمپلکس:
۳۰	۱- روش ایزومولار
۳۰	۲- روش نسبت مولی
۳۱	پیروازقان‌ون بیروودقت روش
۳۴	پایدارگی کمپلکس رنگی
۳۴	تاثیر سایر مواد
۳۸	تعیین مقدار روبایزیایی متادون در فرآورده‌های دارویی
۴۰	خلاصه خلاصه انگلیسی رفرانس بیبلیوگرافی

بنام خدا

مقدمه :

از ترکیباتی که در حال حاضر برای درمان معتادان و بویژه معتادان به هروئین مورد استفاده قرار میگیرد، متادون هایدروکلراید است. تحقیقات زیادی در مورد روشهای مختلف تعیین مقدار متادون انجام شده است، از آن جمله است تعیین مقدار به روشهای : گاز کروماتوگرافی ، لیکوئید کروماتوگرافی، رنگ سنجی ، حجم سنجی در محیط غیر مائی ، تیتراسیون اسیدوباز ، کلریمتری ، اسپکتروفتو متری ماوراء بنفش و اسپکترو فتومتری IR و چند روش دیگر .

اغلب روشهای تعیین مقدار فوق الذکر به علت پیچیدگی کار و یا عدم دسترسی به دستگاههایی که بایستی با آنها کار کرد با دشواری همراه است .

در سالهای اخیر در آزمایشگاه شیمی عمومی و تجزیه ای دانشکده داروسازی دانشگاه تهران در مورد استفاده از مصرف بروموکروزول - گرین در اندازه گیری بعضی آکالوئیدها و آمین های نوع سوم و چهارم

درفراورده‌های دارویی تحقیقاتی بعمل آمده است. در ادامه این تحقیقات نگارنده برآن شده که اندازه‌گیری متادون هایدروکلراید را بطورخالص و در فرآورده‌های دارویی با معرف مذکور موردبررسی قرار دهد. آنچه در این پایان نامه آمده است حاصل این بررسی‌ها است. روشی که در این رساله شرح داده شده است یک روش نوین طیف سنجی است که برخوردار از سهولت، سرعت، سادگی و حساسیت است و میتوان از آن برای اندازه‌گیری متادون و ترکیبات دارویی حاوی آن استفاده کرد.

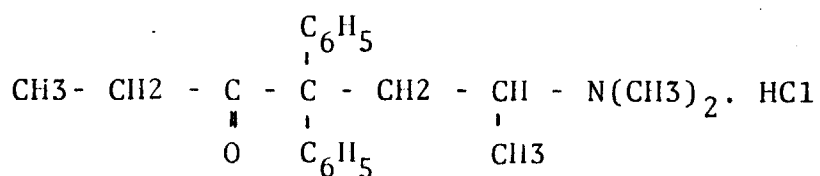
بخش اول - کلیات

Methadone-HCl

ساختمان متادون هایدروکلراید: (۱)

$C_{21}H_{27}NO$, HCl MW = 345.9 فرمول بسته :

فرمول گسترده :



درصد عناصر تشکیل دهنده :

C = 72.91%, H=8.16%, Cl=10.25%, N=4.05%, O=4.63%

اسامی مترادف :

1. 6-Dimethylamino 4, 4-Diphenyl-3-Heptanone, HCl
2. 1,1-Diphenyl-1-(2-Dimethylamino Propyl)-2-
-2-butanone, HCl
3. 4,4-Diphenyl-6-Dimethylamino-3-Heptanone, HCl
4. NN-Dimethyl-(1-methyl-4-OXO-3,3-Diphenyl Hexyl)
Amonium Chloride.

5. Methadone Hydrochlor; Methadoni Hydrochloridum,
Amidone Hydrochloride, Phenadone, (±)-6-Dimethyl-
-amino-4,4-Diphenyl Hepta-3-One Hydrochloride.

خواص فیزیکی: (۱)

نقطه ذوب و شکل ظاهری : گردی سفید رنگ با طعم تلخ که نقطه ذوب

نوع راسمیک آن ۲۳۵ است و نقطه ذوب نوع (1) ۲۴۱ است .

حلالیت :

اقسمت در ۱۲ قسمت آب ، در ۸ قسمت الکل و در ۲/۴ قسمت ایزو-

پروپانول محلول است . و تقریباً " نامحلول در اتروگلیسرین است .

pH : محلول ۱٪ آن در آب دارای pH ۶/۵ - ۴/۵ است .

سنتز متادون:

متادون نخستین بار در پایان جنگ جهانی دوم توسط یک گروه -

شیمیست آلمانی سنتز شد . بعدها توسط دیگران روشهای بهتری برای

سنتز آن ارائه شد . این دارو در دانشکده داروسازی دانشگاه تهران

نیز توسط نفوذی (۴) سنتز و خالص شده است .

شیمی متادون :

فرمول ساختمانی دوبعدی که برای متادون ذکر شده است با وجود اینکه شباهتی با مرفین ندارد ولی فاکتورهای فضایی ملکول را وادار میکند که آرایش فضایی حلقه پزودوپپیپریدین را بیابد که بنظر میرسد این آرایش فضایی ، اساس فعالیت تخدیری آن میباشد .

اثر ضد درد نوع راسمیک آن تقریبا " بطور کامل نتیجه " وجود متادون چپگرد (متادون 1) میباشد که ۵-۸ برابر قویتر از ایزومر راستگرد (متادون d) است . ایزومر d اثر تضعیف تنفسی و خاصیت اعتیاد زایی مشخصی ندارد ولی دارای فعالیت ضد سرفه میباشد .

تعدادی از ایزومرهای ساختمانی متادون هایدرو کلراید که از نظر اثر دارویی بعنوان ضد درد مصرف بالینی دارند ، با متادون هایدروکلراید و مرفین مقایسه شده اند و ملاحظه شده که این داروها هیچگونه برتری به ترکیب مادر خود ندارند .

اثرات فارماکولوژیک :

بارزترین خاصیت متادون اثر ضد درد آن است . کار آیی آن از طریق

خوراکی و دوام اثر آن سبب از بین رفتن علائم فیزیکی قطع دارودر افراد معتاد میشود . تجویز مکرر آن اثر پیوسته نشان میدهد که از جمله خواص ممتاز آنست .

اثر روی دستگاه اعصاب مرکزی :

تزریق یک دوز متادون اثر ضد درد مشخص دارد و از نظر قدرت اثر و دوام با مرفین برابر است . اثر مضعف تنفسی و میوتیک آنرا میتوان تا حدود ۲۴ ساعت و یا بیشتر تشخیص داد .

تجویز مکرر آن در برخی از بیماران آرامش مشخصی میدهد . اثر آن بر روی سرفه و ترشح هورمونهای هیپوفیز از نظر کیفی شبیه مرفین است .
اثر روی ماهیچه های صاف :

متادون مانند مرفین تنش روده را افزایش می دهد و دامنه ۶- انقباضات را پائین می آورد و باعث کاهش مشخص حرکات روده میشود که یبوست و اسپاسم مجرای صفرا از نتایج آن است .

جذب و دفع :

ده دقیقه پس از تزریق زیر جلدی متادون ، غلظت های قابل توجه

آنرا میتوان درپلازما یافت . ازدستگاه معدی روده ای بخوبی
 جذب میشود و ۳۰ دقیقه پس از تجویز خوراکی درپلازما قابل تشخیص
 است ۴ ساعت پس از مصرف غلظت آن به حداکثر می رسد . حدود ۹۰
 درصد متادون پس از مصرف درماتی به پروتئین های پلازما می چسبد
 بیک غلظت های ماکزیمم آن در مغز ، ۱ تا ۲ ساعت پس از تزریق زیر
 جلدی یا داخل ماهیچه دیده میشود . و این مسئله بخوبی باشد ت
 دوام اثر ضد درد آن مطابقت دارد . متادون درکبد بطور وسیعی
 متابولیزه میشود . متابولیت های عمده آن که حاصل دمتیله شدن N
 و حلقوی شدن برای تشکیل پیرو لیدین ها و پیرو لین میباشد ، همراه
 با مقداری از داروی تغییر شکل نیافته از طریق ادرار و صفرا دفع
 میشود . هنگامیکه ادرار اسیدی شود ، دفع متادون از ادرار افزایش
 می یابد . نیمه عمر آن حدود یک تا یک و نیم روز است .
 بنظر میرسد متادون با پروتئین در نسوج مختلف اتمال محکم پیدا
 می کند ، از جمله نسوج مغز . تجویز مکرر آن سبب تجمع تدریجی
 متادون در نسوج میشود . با قطع تجویز دارو غلظت های پلازمایی

آن در نتیجه، رها شدن آهسته دارو از محلهای اتصال خارج عروقی،

کاهش پیدا میکند . این روند به احتمال زیاد علت سندروم نسبتاً " -

خفیف ولی بادوام قطع دارو میباشد .

فرآورده های دارویی ، اسامی تجارتي ، راههای مصرف :

فرآورده های دارویی متادون: (۳)

۱- محلول تزریقی متادون هایدروکلراید (U.S.P) حاوی :

۹/۵-۱۰/۵ میلی گرم در میلی لیتر

۲- محلول تزریقی متادون (B.P) حاوی ۱۰ میلی گرم -

در میلی لیتر

۳- لینکتوس متادون B.P حاوی :

متادون هایدروکلراید ۲ میلی گرم

آب ۰/۶ میلی لیتر

محلول تارترازین مرکب^۱ ۰/۰۴ میلی لیتر

گلیسرین ۱/۲۵ میلی لیتر

شربت تلو تا ۵ میلی لیتر

1. Compound Tartrazine Solution

۴- مخلوط متادون ^۱ یک میلی گرم در میلی لیتر حاوی:

متادون هایدروکلراید ۵ میلی گرم

شربت ۲/۵ میلی لیتر

محلول سبز و تارترازین ^۲ ۰/۰۱ "

محلول تارترازین مرکب ^۳ ۰/۰۴ "

محلول کلروفورم در آب ۰/۵ درصد حجمی تا ۵ "

۵- محلول متادون هایدروکلراید خوراکی (U.S.P)

حاوی : ۹- ۱۱ میلی گرم در هر میلی لیتر .

۶- قرص متادون هایدروکلراید (U.S.P) حاوی: ۵ میلی گرم

ماده مؤثره .

۷- قرص متادون هایدروکلراید (B.P) حاوی ۵ میلی گرم ماده

مؤثره .

1. M. Mixture
2. Green S and Tartrazine Solution
3. Compound Tartrazine Solution