

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

٤٠٠٦

۴۰۰۶

شماره پایان نامه ۲۱۶۰

دانشگاه تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع : روش اسپکتروفتومتری جدید برای تعیین مقدار

دیونین و کاربرد آن در فرآورده های دارویی

استاد راهنما : جناب آقای دکتر مستم مقصودی

تهیه کننده : زهره فیض

سال تحصیلی : ۲۷-۲۵۳۶



۴۰۰۶

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر مستم مقصودی

تقديم به :

مياك قضات.....

” فهرست مطالب ”

| <u>صفحه</u> | <u>عنوان</u> |
|-------------|--------------------------------|
| ۱ | مقدمه |
| ۲ | بخش اول - کلیات |
| ۳ | ساختمان واسام مترادف |
| ۳ | طرز تهیه |
| ۴ | خواص فیزیکی |
| ۵ | حلالیت |
| ۵ | اسیدیته قلیائیت |
| ۵ | آزمایش های تشخیصی |
| ۷ | استرلیزاسیون |
| ۷ | ناسازگاری |
| ۸ | پایداری دیونین در حلال های آلی |
| ۹ | اشکال دارویی |
| ۱۱ | موارد مصرف |

ب

| <u>صفحه</u> | <u>عنوان</u> |
|-------------|---|
| ۱۲ | دوزد رمانی |
| | - روش های گوناگون تعیین مقدار یونین |
| ۱۳ | هیدروکراید |
| ۱۳ | ۱- روش B.P.C |
| ۱۴ | ۲- روش کدکس فرانسه |
| ۱۴ | ۳- روش های دیگر |
| | بخش دوم : تعیین مقدار یونین بروش اسپکتروفتومتری |
| ۳۸ | بامعرف بروموکزول گرین |
| ۳۸ | مقدمه |
| ۴۰ | - آزمایش ها |
| ۴۰ | دستگاهها |
| ۴۱ | محلوطها |
| ۴۳ | معرف |
| ۴۴ | روش عمومی |
| ۴۵ | نتایج و بحث |

• ج •

| <u>صفحه</u> | <u>عنوان</u> |
|-------------|-----------------------------|
| ۴۵ | منحنی جذب |
| ۴۵ | تعیین ترکیب کمپلکس |
| ۴۶ | اثر پ هاش |
| ۴۷ | پایداری کمپلکس رنگی |
| ۴۷ | پیروی از قانون بیروودقت روش |
| ۵۳ | خلاصه و نتیجه |
| | منابع |

...

مقدمه :

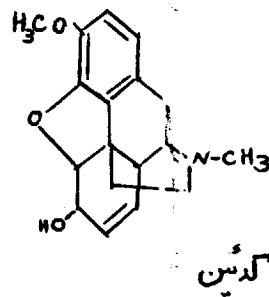
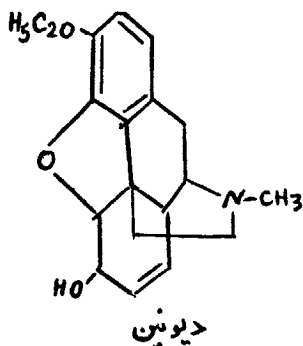
دیونین اولین بار در سال ۱۹۳۲ توسط یک شیمیست فرانسوی

بنام Robiquet از تریاک جدا شده است.

الکالوئید است با دسته مرکزی فنانترن و مشابه کدئین با این

تفاوت که بجای متیل کدئین اتیل قرار گرفته است. در فرمول زیر چگونگی

این شباهت را مشاهده میکنیم :



اثرات درمانی آن نیز مشابه مورفین و کدئین میباشد. یک آنالژیک

ضعیف است اغلب در سرفه و برونشیت و آسم برونشیا و سیاه سرفه بکار

میرود. آرام بخش و مسکن نیز هست.

کم بودن سمیت و عوارض ثانویه آن نسبت به مورفین و کدئین باعث

شده که در ساختمان بیشتر داروها جانشین ایند و آلکالوئید شود

که بصورت های مختلف قرص، الیزیر و شربت و قطره چشی مصرف میشود.

بهمین جهت تحقیقات زیادی در مورد روش های مختلف تعیین مقدار دیونین انجام شده است از جمله کروماتوگرافی و تعیین مقدار در محیط غیر آلی و تعیین مقدار بر روش اسپکتروفتومتری با معرفهای مختلف و غیره که اغلب آنها پیچیده و غیر قابل استفاده در کارهای روزمره آزمایشگاهی میباشد .

با تحقیقاتی که در سالهای اخیر در مورد خواص و واکنش های معرف بروموکزول گرین در آزمایشگاه شیمی تجزیه دانشکده داروسازی بعمل آمده است باین نتیجه رسیدیم که کاربرد بروموکزول گرین برای اندازه گیری اسپکتروفتومتری دیونین (ملح دیونین یا بازان) در فرآورده های دارویی مختلف حائز اهمیت میباشد .

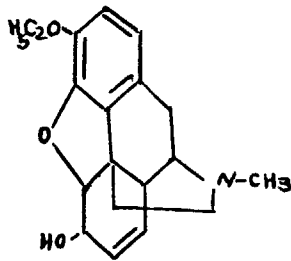
این روش ساده سریع و حساس است و بدین جهت یکی از بهترین و با ارزش ترین روش های اختصاصی برای تعیین مقدار دیونین میباشد . استفاده از این روش برای اندازه گیری دیونین در اشکال مختلف دارویی آن موفقیت آمیز بوده است .

(1,6) ساختمان دیونین:

فرمول بسته: $C_{19}H_{23}NO_3, HCl, H_2O = MOL, wit = 385.86$

که شامل 99-100% از $C_{19}H_{23}NO_3, ClH$ (349.86) میباشد.

فرمول گسترده:



درصد عناصر تشکیل دهنده:

$C 65.14\% \quad H 6.78\% \quad N 4.001\% \quad O 13.73\% \quad Cl 10.14\%$

(6) اسام مترادف:

- (1) Ethyl morphine Hydrochloride
- (2) Dionine
- (3) 7,8-Dihydro-4,5- α -epoxy-3-ethoxy-17-methyl morphinan -6- α -ol- Hydrochloride.

(7.8) طرز تهیه:

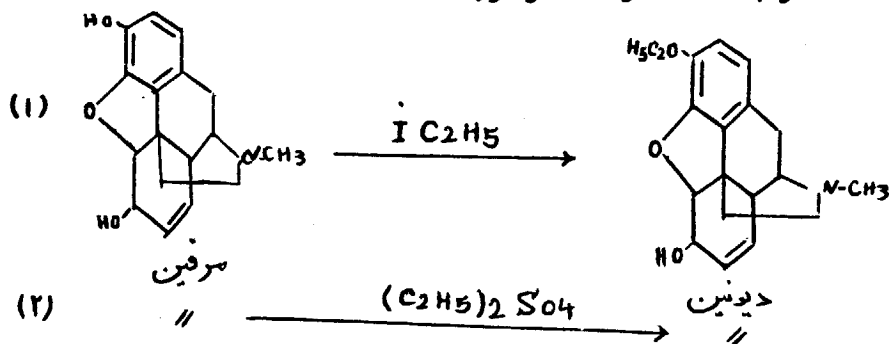
۱- اتیل مورفین هیدروکلراید منواتیل اتر هیدروکلراید مورفین

است . که در اثر مجاور کردن مرفین با اتیل آیداید در محلول قلیایی حاصل میشود . این ترکیب مشابه کدئین است . با این تفاوت که هیدروژن گروه فنلی ملکول مرفین بوسیله گروه اتیل اشغال شده است . اتیل مرفین باید عاری از مرفین کدئین و امونیم باشد .

۲- اتیل مرفین هیدروکلراید در اثر افزودن دیاتیل سولفات به مرفین در محیط الکلی قلیایی حاصل میشود که با اسید کلرید ریک خنثی میشود .

در حدود ۱۲۳ درجه ذوب میشود و در محلولهای آبی

بوسیله معرفهای الكالوئید نی رسوب میکند .



خواص فیزیکی : (۷ ، ۸)

پودریست بصورت میکرو کریستال سفید یا زرد رنگ بامزه تلخ

وتند ، بی بو با چرخش مخصوص ۱۰۲-۱۰۵ درجه نقطه ذوب آن

۱۲۳ درجه ولی فرم انیدر آن ۱۷۰ درجه با متلاشی شدن میباشد.
 از وزن آن نبایستی در حرارت ۱۰۰ درجه بیش از ۱٪ کاسته
 شود و همچنین خاکسترش بیش از ۱/۰٪ نباشد. محلول آن در آب
 به نسبت یک در بیست خنثی است.

حلالیت : (1)

در آب بمیزان یک در ده در الکل در حدود یک در بیست و پنج
 و در الکل گرم یک در یک محلول است. در اتروکلروفرم بسختی حل میشود.
اسید پته و قلیائیت : (1,6)

محلول آن در آب به نسبت یک در بیست نسبت به کاغذ
 Litmus خنثی است.

آزمایشهای تشخیصی : (5)

۱- ۰/۱ گرم از آنرا در ۱ میلی لیتر اسید سولفوریک حل
 میکنند و یک قطره کلروفریک با آن افزوده گرم می کنند. رنگ بنفش یا
 آبی ظاهر میشود. که در اثر افزودن یک قطره اسید نیتریک به قرمز پررنگ
 تبدیل میشود.

۲- به ۵ میلی لیتر از محلول ۴٪ آن در آب یک میلی لیتر محلول

آمونیاک رقیق اضافه می کنند. بلافاصله که پورت سفیدی ایجاد میشود .

(تشخیص افتراقی از کدئین هیدروکلراید) .

۳- مثل کلراید ها واکنش نشان میدهد .

۴- واکنش مشابه مرفین : به ۵ میلی لیتر از محلول ۲٪ $\frac{W}{V}$

جسم در اسید کلریدریک $\frac{N}{10}$ ۲ میلی لیتر از محلول ۱٪ $\frac{W}{V}$ نیتریت

سدیم در آب اضافه می کنند . سپس ۳ میلی لیتر آمونیاک رقیق به آن افزوده

رنگ زردی تولید میشود که این رنگ بیشتر از ۵ میلی لیتر از محلول ۰.۰۲ / .

درصد $\frac{W}{V}$ مرفین انیدر در $\frac{N}{10}$ ClH که بهمان روش عمل شده

نیست ، واکنش مخصوص مرفین است .

۵- تست های رنگی :

با اسید سولفوریک (تست فرمالدهید) که رنگ زرد ایجاد

میکند سپس تبدیل به ارغوانی و بعد سیاه میشود (حساسیت ۱ / ۰ میکروگرم)

با مولیبدات امونیم رنگ سبز میدهد که بعد آبی میشود (حساسیت

۱ میلی گرم) .

۶- تست های کریستال میکرو:

بامحلول ید و مرکوبات پتاسیم کریستالهای خوشه ای شکل
 میدهد. (حساسیت یک در دو بیست) بامحلول پتاسیم تری آیدات
 کریستالهایی مثل سوزن میدهد (حساسیت یک در هزار پانصد) .

استریلیزاسیون : (1,5,6)

محلول را با حرارت دادن با یک باکتریسید یا تند الیزاسیون و
 یا بوسیله صاف کردن استریل می کنند که محلول استریل شده را بایستی
 جمع آوری کرده و در آن نورنگهداری کرد . همچنین قلیائیت شیشه هائی
 که محلول دیونین در آنها نگهداری میشود اندازه گیری میشود .

ناسازگاری : (19,20)

اتیل مرفین با بسیاری از داروها از جمله تربین هیدرات افنونین
 کافئین ، فناستین ، اسپیرین ، دی متیل آمینوفنیل دی متیل پیرازولو^ن
 و گلیسیرین والکل سازگاری دارد .

ولی حضور آن از فعالیت بعضی از اجسام میگذرد و یا بالعکس

مواد دیگر فعالیت دیونین را کاهش میدهد مانند مصرف دیونین هیدروکلراید^{ید} (1)

همراه با کدئین هیدروکلراید (۲) که اثرات سمی یکدیگر را کم کرده و سمی مصرف توام آیند و از اثرات آنالژزیکی دیونین هیدروکلراید می‌کاهد .

میزان مرگ و میر در تجویز تک تک این دو دارو مخلوط آنها بصورت

زیر است : $2 < 1 < 2-1$

و میزان LD50 با تجویز ID بموش از جسم (۱) ۱۴۷/۵ و از جسم

(۲) ۱۱۰ و مخلوط آنها ۱۴۴/۵ میلی گرم برای هر کیلو گرم است .

همچنین تجویز داروهای ضد بارداری با دیولین هیدروکلراید

سبب تغییراتی در متابولیسم دیونین میشود و بطور عمده ای دی میتلاسیون

در ناحیه اورتو اتیل مرفین هیدروکلراید در کبد افزایش می‌یابد .

تجویز مقدار زیاد از داروی ضد بارداری بصورت *Invitro*

باعث مهار میتلاسیون اتیل مرفین هیدروکلراید میشود .

پایداری دیونین در حلال های آلی : (19)

در حلالهای آلی چون متانول اتانول ، واستن و کلروفرم

و بنزن که نور خورشید را از خود عبور میدهند از بین میروند . فتوشیمی

در اینجانب نقش مهمی را ایفا میکند .

محلولهای الکلی آن تقریباً پایدارند ، محللول الکلی آن نسبتاً