

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

کلیه دستاوردهای این تحقیق  
متعلق به دانشگاه الزهراء (س)  
است.



دانشگاه الزهراء (س)

## پایان نامه

جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد

رشته شیمی تجزیه

## عنوان

تعیین هم زمان متادون و مواد جانبی آن با استفاده از روش های کروماتوگرافی

## استاد راهنما

خانم دکتر زهرا طالب پور

## مشاور

آقای دکتر علیرضا قاسم پور

## دانشجو

نادیا اکباتانی املشی

دی ۹۰



بسمه تعالی

تاریخ : .....

شماره : .....

### صورت جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

نسخه تحصیلات تکمیلی  نسخه پرونده دانشجویی  نسخه مالی

نام و نام خانوادگی دانشجو: ماریا اکبریان (مجلسی) شماره دانشجویی: ۸۸۱۳۴۹۰۰۱ نام رشته: سیمی (تجزیه)

شماره درس پایان نامه: ۵۴۰۵۴۱۱۰۴ تعداد کل واحد پایان نامه: ۶ واحد

عنوان پایان نامه: تعیین هم زمان مسازون و مواد جانبی آن با استفاده از روشی همزمانی

تاریخ دفاع از پایان نامه: ۹۰/۱۰/۲۰

نتیجه نهایی دفاع:  قبول  مردود

نمره ی درس پایان نامه: (به عدد) ۱۹,۷۵ عالی  بسیار خوب  خوب

اعضای هیأت داوری پایان نامه:

نام و نام خانوادگی	سمت	امضا
آقای / خانم دکتر زهره اطاب پور	استاد راهنمای اول	
آقای / خانم _____	استاد راهنمای دوم	
آقای / خانم دکتر محلی رضا ماسمی پور	استاد مشاور اول	
آقای / خانم _____	استاد مشاور دوم	
آقای / خانم دکتر رابعه دلدار	داور داخل	
آقای / خانم دکتر کوروش سباز حسینی	داور خارج	

نام و نام خانوادگی رئیس یا مدیر تحصیلات تکمیلی دانشکده

امضا تاریخ  
۱۳۸۰/۱۰/۲۰

نام و نام خانوادگی مدیر گروه

امضا

بر پایه ی مصوبه ی شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه مورخ ۸۹/۳/۲۵ دانشجو تا دو ماه بعد از تاریخ دفاع ( ) باید

پایان نامه تصحیح و صحافی شده خود را تحویل دهد، در غیر این صورت از نمره دفاعیه او یک نمره کسر خواهد شد.

تاریخ تحویل پایان نامه ..... امضای کارشناس تحصیلات تکمیلی دانشگاه

نمره نهایی پس از اعمال مصوبه ی فوق ..... امضای مدیر تحصیلات تکمیلی دانشگاه

## تقدیم

بوسه ای باید زد

دست هایی را

می شویند غبار خستگی روزگار را

و سیراب می کنند روح تشنه را

تقدیم به گوهران دریای محبت و بخشنده گان بی منت؛

**پدر و مادر عزیزم، آموزگاران زندگی ام که شوق آموختن را در من برانگیختند:**

پدرم که مهرش بنایی شد برای تلاش پر شورم در کسب دانش، او که سال های رشد مرا سرشار از حکمت کرد،

و مادرم که مهرش در دلم گرمی و مقدس است.

برای او که همراه همیشگی لحظات زندگیم بوده

و

**سجاد برادرم و نسرین و ساجده ی عزیز خواهران مهربان و همراهان همیشگی ام.**

## سپاس

یوتی الحکمة من یشاء و من یوت الحکمة فقد اوتی خیر کثیراً (۲۶۹ بقره)

چنین فضل ازسوی یکتا خداست که داناییش بس همه خلق راست

سپاس بی کران خدای را و سجده به درگاه اوی که بخشنده است و کریم و مهربان. آفریدگاری که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درفشان. او که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمودمان ساخت. خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود، عمر و فرصتی عطا فرمود تا به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخر شویم و خوشه چینی از علم و معرفت روزیمان باشد و بدین طریق بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت آزمود.

## سپاس فراوان

اکنون که به یاری خدا مراحل اجرا و نگارش این پروژه به اتمام رسید، در این مجال از اساتید عزیزم که خود را مدیون ایشان می دانم، تشکر می نمایم.

استاد راهنمای بزرگوارم

**سرکار خانم دکتر زهرا طالب پور**

به خاطر صبوری و زحمات، راهنمایی های بی وقفه ی شان در طی پروژه

و

استاد مشاور گرامی

**جناب آقای دکتر علیرضا قاسم پور**

به خاطر زحمات و تجاربی که در طی پروژه بی منت در اختیارم نهادند.

خدا را شاکرم و این افتخاری در زندگیم خواهد بود که توانستم برگگی از صفحه ی زندگی ام را در خدمت این دو بزرگوار ورق بزنم و برای ایشان آروزی سلامت و بهروزی دارم.

همچنین لازم می دانم از سرکار خانم دکتر ژیلآ آزاد و جناب آقای دکتر کوروش تبار حیدر که داوری این پروژه را به عهده داشتند و قبول زحمت نمودند، تشکر نمایم.

از تمامی اساتید گروه شیمی دانشگاه الزهرا (س) بخصوص سرکار خانم دکتر لیدا فتوحی به خاطر همراهی و همدلی و راهنمایی شان کمال تشکر را دارم.

از دوستان عزیزم خانم ها ملاعباسی، تاراجی، رنجبر، باقری و ایمانی که حضورشان در طی پروژه مایه ی دلگرمی بوده و راهنمایی شان کارساز، تشکر می نمایم.

از تمامی دوستان و همکاران در آزمایشگاه تحقیقاتی شیمی تجزیه دانشگاه الزهرا(س)، پژوهشکده ی گیاهان دارویی دانشگاه شهید بهشتی که خالصانه اطلاعات خود را در اختیار اینجانب قرار دادند و مرکز داروسازی دانشگاه شهید بهشتی و مرکز انرژی اتمی تهران صمیمانه تشکر می نمایم.

همتم بدرقه ی راه کن ای طایر قدس      که دراز است ره مقصد و من نوسفرم



## چکیده

در تولید دارو تهیه ی محصول با بازده ی ۱۰۰ درصد بسیار نادر است. به طور معمول محصولات جانبی، مواد تخریب شده، مواد اولیه یا حدواسط ها در محصول تولید شده باقی می ماندند. از آن جایی که حضور ناخالصی در محصولات دارویی بر خواص فیزیکی و پایداری آن مؤثر است، لذا شناسایی و جداسازی و تعیین آن ها ضروری می باشد. در این تحقیق روشی جدید بر پایه ی کروماتوگرافی گازی (GC) برای تعیین هم زمان متادون به همراه ناخالصی های آن ارائه شد. شناسایی ناخالصی ها توسط دو روش افزایش استاندارد ناخالصی های موجود به محلول متادون و طیف های جرمی ثبت شده در روش کروماتوگرافی گازی- طیف سنجی جرمی انجام شد.

بر اساس نتایج حاصل از تفسیر طیف های جرمی به دست آمده متادون دارای سه ناخالصی در زمان های بازداری ۰/۹۶، ۰/۹۱ و ۰/۸۸ نسبت به زمان بازداری خود بوده، که به ترتیب به والرونیتریل، -تیلیدین- ۵و۱- دی متیل- ۳و۳- دای فنیل-پیرولیدین<sup>۱</sup> (EDDP) و ایزومتادون نسبت داده شد. این در حالی است که کروماتوگرام متادون هیدروکلراید این ناخالصی ها را نشان نمی داد.

علاوه بر این از روشی جدید بر پایه ی کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) نیز جهت تعیین متادون و ناخالصی های آن استفاده شد. کروماتوگرام های حاصل دو ناخالصی را در زمان های بازداری ۰/۶۹ و ۰/۵۸ نسبت به زمان بازداری متادون نشان می داد. در این روش شناسایی ناخالصی ها با افزایش استاندارد ناخالصی های در دسترس انجام شد. بر اساس نتایج حاصل ناخالصی زمان نسبی ۰/۶۹ به والرونیتریل نسبت داده شد.

اعتبار روش برای هر دو روش پیشنهادی GC و HPLC با رسم منحنی کالیبراسیون، تعیین ضریب همبستگی خطی ( $R^2$ )، حد تشخیص (LOD)، حد کمی (LOQ)، استقامت و همچنین دقت و صحت روش گزارش گردید. منحنی کالیبراسیون در روش GC با استفاده از هفت غلظت از محلول متادون (۲۰۰، ۵۰۰، ۷۰۰، ۱۰۰۰، ۱۲۰۰، ۱۵۰۰ و  $2000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) رسم شد. این منحنی در فاصله ی ۲۰۰ تا  $2000 \mu\text{g mL}^{-1}$  خطی بود. ضریب همبستگی برابر ۰/۹۹۲۳ و LOD و LOQ روش به ترتیب برابر ۸۶ و  $200 \mu\text{g mL}^{-1}$  گزارش گردید. دقت و صحت درون روز و بین روز به ترتیب در دامنه ی ۰/۵ تا ۳/۰٪ و ۹۷ تا ۱۰۵٪ به دست آمد. منحنی کالیبراسیون در روش HPLC با استفاده از ده غلظت از محلول متادون (۵، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۲۵۰، ۵۰۰، ۹۰۰، ۷۰۰ و  $1500 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) رسم شد. منحنی در فاصله ی ۵ الی  $1500 \mu\text{g mL}^{-1}$  خطی بوده و ضریب همبستگی برابر ۰/۹۹۹۵، حد تشخیص روش ۱/۹ و حد کمی روش  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$  گزارش شد. دقت و صحت درون روز و بین روز به ترتیب در رنج ۰/۳ تا ۲/۴٪ و ۹۹ تا ۱۰۵٪ به دست آمد.

در بخش دیگری از این تحقیق به بررسی پایداری متادون به عنوان محصول ناخالص و مقایسه ی آن با متادون هیدروکلراید خالص پرداخته شد. براساس استاندارد مجمع مذاکره بین المللی<sup>۲</sup> (ICH) برخی از آزمون های پایداری (تحت شرایط اسیدی، قلیایی، خنثی، اثر گذشت زمان، دما، اکسیداسیون و نور UV) با دو روش پیشنهادی GC و HPLC بررسی شد. نتایج حاصل از تفسیر طیف های جرمی به دست آمده از بررسی اثر حرارت بر پایداری نمونه، تولید ایزو متادون کیتیمین را به عنوان محصول تخریبی تأیید کرد. علاوه بر این در تمام موارد بررسی پایداری نتایج نشان داد، متادون پایداری کمتری نسبت به متادون هیدروکلراید دارد، که می توان آن را به حضور ناخالصی ها در نمونه مرتبط دانست.

واژگان کلیدی: متادون، ناخالصی، کروماتوگرافی گازی، کروماتوگرافی مایع، پایداری

<sup>۱</sup> 2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl- pyrrolidine (EDDP)

<sup>۲</sup> International Conference on Harmonization (ICH)

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	<b>فصل اول: مقدمه</b>
۱-۱-۱-۱.....	دسته بندی داروها
۱-۱-۱-۱.....	داروهای طبیعی
۲-۱-۱-۱.....	داروهای نیمه سنتزی
۳-۱-۱-۱.....	داروهای سنتزی
۲-۱-۱-۲.....	ناخالصی های دارویی
۱-۲-۱-۱.....	ناخالصی های آلی
۱-۲-۱-۱.....	مواد اولیه و حدواسط ها
۲-۱-۲-۱.....	محصولات جانبی
۳-۱-۲-۱.....	محصولات تخریبی
۴-۱-۲-۱.....	ترکیبات کایرال
۲-۲-۱-۱.....	ناخالصی های معدنی
۳-۲-۱-۱.....	حلال باقی مانده
۳-۱-۳-۱.....	دارو های مخدر
۱-۳-۱-۱.....	محرک ها
۲-۳-۱-۱.....	توهم زاها
۳-۳-۱-۱.....	افسرده کننده ها
۴-۱-۴-۱.....	متادون

۱۶	۱-۴-۱- متابولیسم متادن
۱۸	۲-۴-۱- سنتز متادن
۲۱	۳-۴-۱- روش های اندازه گیری و شناسایی متادون
۲۴	۵-۱- روش BP برای شناسایی و بررسی کمی متادون و مواد جانبی آن
۲۶	هدف پایان نامه

### فصل دوم: بخش تجری

۲۷	۱-۲- مواد
۲۸	۲-۲- دستگاه ها
	۱-۲-۲- استفاده از روش GC و GC-MS در بررسی متادون و نمک متادون
۲۸	هیدروکلراید در حضور ناخالصی ها
	۲-۲-۲- استفاده از روش HPLC در بررسی متادون و نمک متادون هیدروکلراید در
۲۹	حضور ناخالصی ها
۲۹	۳-۲-۲- دستگاه طیف بینی مادون قرمز (FTIR)
۳۰	۴-۲-۲- دستگاه کالریمتری وزن سنجی حرارتی- روشی تفاضلی (TGA-DSC)
۳۰	۵-۲-۲- دستگاه پراش اشعه X (Xray diffraction(XRD))
۳۱	۳-۲- بهینه سازی شرایط جداسازی در روش پیشنهادی GC
۳۳	۴-۲- بررسی ناخالصی ها با روش پیشنهادی GC
۳۳	۵-۲- اندازه گیری متادون و برخی از ناخالصی های آن با روش پیشنهادی GC
۳۴	۱-۵-۲- رسم منحنی کالیبراسیون
۳۴	۲-۵-۲- بررسی دقت و صحت روش

- ۳۵ ..... ۶-۲- بررسی پایداری متادون با استفاده از روش GC
- ۳۵ ..... ۱-۶-۲- بررسی اثر زمان در تخریب متادون
- ۳۵ ..... ۲-۶-۲- بررسی اثر حرارت در تخریب متادون
- ۳۶ ..... ۳-۶-۲- بررسی اثر نور در تخریب متادون
- ۳۶ ..... ۷-۲- بهینه سازی شرایط جداسازی در روش پیشنهادی HPLC
- ۳۶ ..... ۱-۷-۲- بهینه سازی فاز متحرک
- ۳۷ ..... ۲-۷-۲- بهینه سازی اصلاح گر
- ۳۷ ..... ۸-۲- شناسایی ناخالصی ها با استفاده از روش پیشنهادی HPLC
- ۳۸ ..... ۹-۲- اندازه گیری متادون در حضور ناخالصی های آن با روش پیشنهادی HPLC
- ۳۸ ..... ۱-۹-۲- رسم منحنی کالیبراسیون
- ۳۸ ..... ۲-۹-۲- بررسی دقت و صحت روش
- ۳۹ ..... ۳-۹-۲- بررسی استقامت روش HPLC
- ۳۹ ..... ۱۰-۲- بررسی پایداری دارو با روش HPLC
- ۳۹ ..... ۱-۱۰-۲- بررسی پایداری متادون در محیط اسیدی
- ۴۰ ..... ۲-۱۰-۲- بررسی پایداری متادون در محیط بازی
- ۴۰ ..... ۳-۱۰-۲- بررسی پایداری متادون در محیط خنثی
- ۴۰ ..... ۴-۱۰-۲- اثر زمان در تخریب متادون
- ۴۱ ..... ۵-۱۰-۲- اثر حرارت در تخریب متادون
- ۴۱ ..... ۶-۱۰-۲- اثر نور UV در تخریب متادون
- ۴۱ ..... ۷-۱۰-۲- بررسی پایداری متادون در مجاورت پراکسید هیدروژن

فصل سوم: نتایج و بحث

بخش اول.....	۴۲
۳-۱- توسعه روش GC برای جداسازی، شناسایی و اندازه‌گیری محصولات دارویی متادون ..	۴۲
۳-۱-۱- بهینه‌سازی شرایط جداسازی.....	۴۲
۳-۱-۲- شناسایی ناخالصی‌ها.....	۴۵
۳-۱-۳- اندازه‌گیری متادون در حضور ناخالصی‌های آن.....	۵۵
۳-۱-۳-۱- رسم منحنی کالیبراسیون.....	۵۵
۳-۱-۳-۲- بررسی دقت و صحت روش.....	۵۸
۳-۱-۳-۴- بررسی پایداری متادون با استفاده از روش GC.....	۵۹
بخش دوم.....	۶۴
۳-۲- توسعه روش HPLC در جداسازی، شناسایی و اندازه‌گیری محصولات دارویی متادون.	۶۴
۳-۲-۱- بهینه‌سازی شرایط جداسازی.....	۶۴
۳-۲-۲- شناسایی ناخالصی‌ها.....	۶۸
۳-۲-۳- اندازه‌گیری متادون و برخی از ناخالصی‌های آن با روش پیشنهادی.....	۷۰
۳-۲-۳-۱- رسم منحنی کالیبراسیون.....	۷۰
۳-۲-۳-۲- بررسی دقت و صحت روش.....	۷۱
۳-۲-۳-۳- بررسی استقامت روش.....	۷۲
۳-۲-۴- بررسی پایداری دارو با روش HPLC.....	۷۴
بخش سوم.....	۷۶
۳-۳- خواص فیزیکوشیمیای متادون.....	۷۶

نتیجه گیری..... ۸۱

مراجع..... ۸۲

## فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ تقسیم بندی ناخالصی های دارو .....	۴
شکل ۲-۱ متابولیسم متادون در بدن .....	۱۷
شکل ۳-۱ واکنش دی فنیل استونیتریل و ۱- دی متیل آمینو-۲-کلروپروپانول .....	۱۹
شکل ۴-۱ تولید نمک آزنویم .....	۱۹
شکل ۵-۱ واکنش ۲و۲-دی فنیل آمینووالرو نیتریل با اتیل منیزیم برمید .....	۲۰
شکل ۱-۲ سه برنامه دمایی اعمال شده به GC جهت جداسازی متادون و متادون هیدروکلراید از ناخالصی های موجود .....	۳۳
شکل ۱-۳ کروماتوگرام به دست آمده از ستون TRB-1 در GC- محلول $1000 \mu\text{g ml}^{-1}$ (الف) متادون و ب) متادون هیدروکلراید .....	۴۴
شکل ۲-۳ کروماتوگرام های به دست آمده از ستون TRB-1، الف- متادون، ب- افزایش ۱- دی متیل آمینو-۲- کلروپروپان، ج- افزایش دی فنیل استونیتریل، د- افزایش والرونیتریل، ه- افزایش بوتیرو نیتریل به محلول متادون .....	۴۶
شکل ۳-۳ کروماتوگرام کل یونی (TIC) حاصل از تزریق $1 \mu\text{L}$ محلول متادون $1000 \mu\text{g ml}^{-1}$ به ستون HP-5 .....	۴۷
شکل ۴-۳ طیف MS و مسیر شکست های احتمالی متادون .....	۴۹
شکل ۵-۳ طیف MS و مسیر شکست های احتمالی والرونیتریل .....	۵۰

- شکل ۳-۶ طیف MS و مسیر شکست های احتمالی ۲-تیلیدین - ۱و۵- دی متیل-۳و۳- دی فنیل- پیرولیدین (EDDP) ..... ۵۱
- شکل ۳-۷ طیف MS و مسیر شکست های احتمالی ایزو متادون ..... ۵۲
- شکل ۳-۸ نتایج آنالیز MS به دست آمده از متادون ..... ۵۳
- شکل ۳-۹ درصد ترکیبات مشاهده شده در محصول دارویی متادون با استفاده از روش پیشنهادی GC با دو ستون TRB-1 و HP-5 ..... ۵۴
- شکل ۳-۱۰ منحنی استاندارد متادون با رسم هفت نقطه با استفاده از روش GC و ستون TRB-1 ..... ۵۵
- شکل ۳-۱۱ منحنی استاندارد والرونیتریل با شش غلظت ۱، ۱۰، ۱۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و  $2000 \mu\text{g mL}^{-1}$  با استفاده از روش GC و ستون TRB-1 ..... ۵۶
- شکل ۳-۱۲ منحنی استاندارد متادون هیدروکلراید با پنج غلظت ۱، ۱۰، ۱۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و  $2000 \mu\text{g mL}^{-1}$  ..... ۵۷
- شکل ۳-۱۳ نتایج آنالیز اثر زمان، حرارت و نور در تخریب متادون با استفاده از ستون TRB-1 ..... ۶۰
- شکل ۳-۱۴ نتایج آنالیز اثر زمان، حرارت و نور در تخریب متادون هیدروکلراید با استفاده از ستون TRB-1 ..... ۶۰
- شکل ۳-۱۵ طیف جریان کل یونی حاصل از تخریب دو نمونه الف) متادون و ب) متادون هیدروکلراید تحت حرارت ..... ۶۱
- شکل ۳-۱۶ طیف MS و مسیر شکست های احتمالی ایزومتادون کیتیمین ..... ۶۲



شکل ۳-۱۷ کروماتوگرام HPLC متادون ( $1000 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) با استفاده از فاز متحرک مخلوط بافر استات: استونیتریل (۵۵:۴۵ v/v) با pH ۴ و سرعت جریان  $1 \text{ ml min}^{-1}$  و طول موج آشکارساز  $230 \text{ nm}$ ..... ۶۵

شکل ۳-۱۸ کروماتوگرام HPLC متادون ( $100 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) با استفاده از فاز متحرک مخلوط بافر استات: استونیتریل (۵۵:۴۵ v/v) با pH ۴ و سرعت جریان  $1 \text{ ml min}^{-1}$  و طول موج آشکارساز  $230 \text{ nm}$  (الف) در حضور تری اتیل آمین و (ب) بدون حضور تری اتیل آمین..... ۶۶

شکل ۳-۱۹ کروماتوگرام HPLC محلول ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  الف) متادون و (ب) متادون هیدروکلراید در حلال متانول با استفاده از فاز متحرک مخلوط بافر استات: استونیتریل (۵۵:۴۵ v/v) در pH برابر ۴، سرعت جریان  $1 \text{ ml min}^{-1}$  و طول موج  $230 \text{ nm}$ ..... ۶۷

۳-۲۰ کروماتوگرام محلول متادون (الف) قبل و بعد از افزودن استاندارد (ب) والرونیتریل، (ج) بوتیرونیتریل، (د) دی فنیل استونیتریل، (ه) دی متیل آمینو ایزوپروپیل کلرید..... ۶۹

شکل ۳-۲۱ منحنی استاندارد متادون با رسم ۱۰ نقطه با استفاده از HPLC..... ۷۰

شکل ۳-۲۲ نتایج بررسی تغییرات محلول متادون تحت شرایط اسیدی، بازی، خنثی، نور UV، گذشت زمان و اکسیداسیون با  $\text{H}_2\text{O}_2$ ..... ۷۵

شکل ۳-۲۳ نتایج بررسی تغییرات محلول متادون هیدروکلراید تحت شرایط اسیدی، بازی، خنثی، نور UV، گذشت زمان و اکسیداسیون با  $\text{H}_2\text{O}_2$ ..... ۷۵

شکل ۳-۲۴ طیف FTIR متادون..... ۷۷

شکل ۳-۲۵ طیف FTIR متادون هیدروکلراید..... ۷۷

شکل ۳-۲۶ الف) منحنی TGA متادون، ب) منحنی TGA متادون هیدروکلراید ..... ۷۹

شکل ۳-۲۷ الف) منحنی DSC متادون، ب) منحنی DSC متادون هیدروکلراید ..... ۷۹

شکل ۳-۲۸ طیف XRD الف) متادون و ب) متادون هیدروکلراید ..... ۸۰

## فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱ بررسی علل تخریب دارو و ناپایداری آن در شرایط متفاوت	۱۰
جدول ۲-۱ معرفی متادون به عنوان ماده ای مسکن از خانواده ی مواد مخدر	۱۶
جدول ۳-۱ تعیین مقداری متادون با استفاده از روش های متفاوت تجزیه ای	۲۲
جدول ۴-۱ شرایط پیشنهادی BP در بررسی متادون با استفاده از روش کروماتوگرافی گازی	۲۴
جدول ۵-۱ معرفی ناخالصی های پیش بینی شده ی متادون توسط BP	۲۵
جدول ۱-۳ داده های به دست آمده از منحنی استاندارد متادون و متادون هیدروکلراید	۵۵
جدول ۲-۳ بررسی دقت و صحت درون روز (n=۳) با استفاده از GC	۵۸
جدول ۳-۳ بررسی دقت و صحت بین روز (n=۳) با استفاده از GC	۵۸
جدول ۴-۳ منحنی کالیبراسیون به دست آمده برای متادون با روش پیشنهادی HPLC	۷۰
جدول ۵-۳ بررسی دقت و صحت درون روز (n= ۳) روش پیشنهادی HPLC	۷۱
جدول ۶-۳ بررسی دقت و صحت بین روز (n= ۳) روش پینهادی HPLC	۷۱
جدول ۷-۳ نتایج بررسی استقامت روش پیشنهادی HPLC (n=۳)	۷۳

# مقدمه