

شماره پایان نامه ۲۰۶۲

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

موضوع: روش اسپکتروفتومتری جدید برای تعیین مقدار کدئین و کاربرد

آن در فرآورده‌های دارویی

استاد راهنما: جناب آقای دکتر حسن فرسسام

نگارش: حمید حسن یحیی صائب

سال تحصیلی ۵۸-۱۳۵۷

۱۱۵۸۹

تقدیم به:

استاد عالیقدر جناب آقای دکتر حسن فرسام

115A9

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر مقصودی

تقدیم به :

دوستان عزیزم آقای دکتر فوزی و آقای دکتر  
شمسا که از راهنمایی های پرارزششان متشکرم

تقدیم به :

مهر عزیز و مهربانم که سالهای طولانی

تحمل دوری و مشقت را کشیده اند

تقديم به :

هيئت محترم قضات

فهرست مطالب

<u>شماره صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	مقدمه
۱	بخش اول - کلیات
۴	ساختمان و اسامی مترادف
۵	طرز تهیه کد ثین
۶	خواص فیزیکی
۶	آزمونهای تشخیصی
۹	ناسازگاری کد ثین با داروهای دیگر
۹	جذب بالای بنفش کد ثین
۱۰	اشکال دارویی
۱۲	موارد مصرف
۱۳	مقدار خوراک درمانی
۱۳	مقدار خوراک کشنده
۱۳	روشهای مختلف تعیین مقدار کد ثین
۱۳	۱- روش U. S. P
۱۴	۲- روش B. P
۱۵	۳- روشهای دیگر

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان

بخش دوم - تعیین مقدار کدئین به روش اسپکتروفتومتری با معرف

بروموکرزول گرین

۱۹	مقدمه
۲۲	وسایل و روش عمل
۲۱	رستگاریها
۲۲	محلولها
۲۳	معرف
۲۴	روش عمل
۲۴	منحنی جذب
۲۵	تعیین ترکیب کمپلکس
۲۵	روش اشیاعی
۲۵	روش ایزومولار
۲۶	اثرهای مختلف
۲۶	پایداری کمپلکس رنگی
۲۷	پیروی از قانون بیرودقت روش
۲۷	تأثیر سایر مواد
	بحث
	خلاصه و نتیجه
	منابع و مأخذ



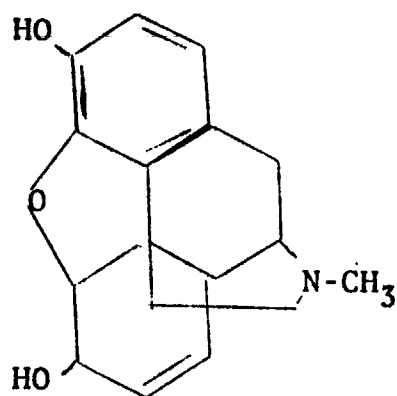
بخش اول

مقدمه:

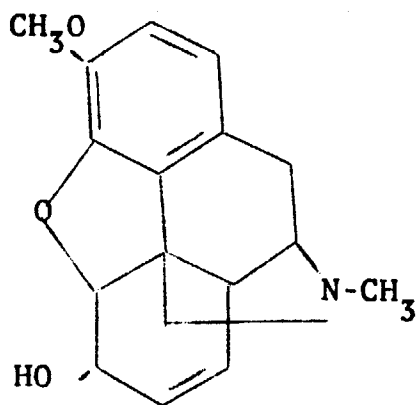
کدئین اولین بار در سال ۱۸۳۲ توسط یک شیمی دان فرانسوی  
بنام روبیکه (۱) از تریاک جدا شده است.

الکالوئیدی است با هسته مرکزی فنانترن و مشابه مورفین با این تفاوت  
که بجای عامل فنلی در مورفین متیل قرار گرفته است.

در فرمول زیر چگونگی این شباهت ملاحظه میشود:



Morphine



Codeine

اثرات درماتی گدئین نیز مشابه مرفین است . گدئین يك آنالژزیک  
 ضعیف<sup>قوی</sup> است که اغلب بعنوان آرام کننده و مسکن سرفه بکار میرود . قدرت  
 گدئین در ایجاد حالت تهوع ، استفراغ ، بی‌خوابی و میوزیس کمتر از مرفین  
 است .

گدئین به علت اهمیت داروشی در ترکیب بسیاری از فرآورده های داروشی  
 بکار برده میشود که به صورت های مختلف قرص ، شربت ، شیاف و آمپول  
 های تزریقی مصرف میشود .

تحقیقات زیاد یدر مورد روشهای مختلف تعیین مقدار گدئین انجام  
 شده است ، از آن جمله کروماتوگرافی غشای نازک ، تعیین مقدار در محیط  
 غیرآبی ، تعیین مقدار به روش پتانسیومتری و کالریمتری ، تعیین مقدار  
 به روش اسپکتروفتومتری با معرفهای مختلف و غیره . اغلب این روشها  
 پیچیده و در کارهای روزمره آزمایشگاهی غیر قابل استفاده است .

با تحقیقاتی که در سالهای اخیر در مورد خواص و واکنش های معرف  
 بروموکروزول گرین در آزمایشگاه شیمی تجزیه ای دانشکده داروسازی بعمل  
 آمده است اهمیت استفاده از معرف بروموکروزول گرین برای اندازه گیری

(۱۱۰) اسپکتروفتومتری که تین در فرآورد ه های داروشی مختلف روشن شده است.

تعیین مقدار که تین با مصرف B.C.G. به روش اسپکتروفتومتری روشی

ساده و سریع و حساس است و بدین جهت یکی از بهترین ها ارزشترین

روشهای اختصاصی برای تعیین مقدار که تین چه به صورت تنها و چه بصورت

مخلوط با ترکیبات داروشی دیگر میباشد .

ترکیبات داروشی سیگناله که معمولاً همراه با که تین بکار برده میشود

چندان مزاحمتی ایجاد نمی کنند ، در صورتیکه یکی از این ترکیبات که

همراه با که تین میباشد و با مصرف B.C.G. کمپلکس ایجاد کند میتواند

که تین را به روش کریما توگرافی غشاء نازک جدا و سپس به روش عمومی

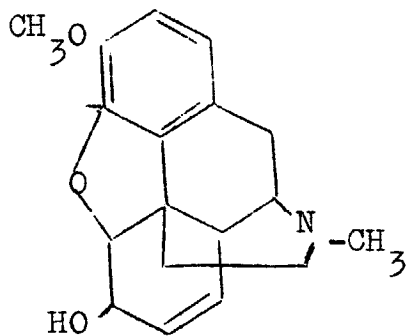
تعیین مقدار کرد .

ساختمان کدین ( ۱ )

$C_{18} H_{21} NO_3$  ; Mol.Wt. = 299.36

فرمول خام:

درصد عناصر تشکیل دهنده ::  $C_{72.22\%}$  ,  $H_{7.07\%}$  ,  $N_{4.68\%}$  ,  $O_{16.03\%}$



فرمول گسترده کدین:

اسامی مترادف: ( ۲ و ۱ )

- 1- Codeine
- 2- Methyl Morphine
- 3- Morphine Methyl Ether
- 4- 7,8- Dehydroxy-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-N-methyl morphinan

طرز تهیه گدئین : ( ۳ )

مقدار گدئین که با اورمستقیم از شیره تریاک گرفته میشود ، احتیاجاً در روئی به این آکالوئید را بر طرف نمیکند .

مقدار مصرف گدئین بیش از مرفین است و این احتیاج با سنتر کردن آن از مرفین بر طرف میشود . این روش بدین ترتیب انجام میگردد که OH فنولیک مرفین را متیله میکنند ، عامل متیله کننده که مورد استفاده قرار میگیرد عبارتست از فنیل تری متیل آمونیوم هیدروکساید ، که جداگانه تهیه میشود و زیاد ر همان موقع از فنیل تری متیل آمونیوم متوسولفات یا فنیل تری متیل آمونیوم کلراید تهیه میشود ( این نمکها را به ترتیب از دی متیل آلانین و دی متیل سولفات یا فنیل کلراید تهیه میکنند ) .

مرفین خشک را در مقدار نظری هیدروکسید پتاسیم که در الکل مطلق حل شده است حل کرده ، مقدار لازم عامل متیله کننده بآن افزوده و محلول را تا حرارت ۱۳ درجه سانتیگراد حرارت داده میشود . بعد از سرد کردن بدان آب اضافه کرده و محلول بدست آمده با اسید سولفوریک به درجه اسیدی رسانده میشود که در نتیجه این عمل دی متیل آلانین

جدامی شود . الکل با تقطیر کردن جدا میگردد . قلیائی نمودن با محلول  
سود غلیظ کدئین را رسوب میدهد . موقمی که مرفین در واکنش شرکت  
نکرده باشد توسط سود در محلول باقی میماند . کدئین خام را توسط  
روش بلوری کردن به صورت سولفات درمی آوریم .

### خواص فیزیکی : ( ۲ )

حلالیت : یک قسمت کدئین در ۱۲ قسمت آب ، ۵۰ قسمت

اتر و قسمت کلر و فرم محلول است .

نقطه ذوب و شکل ظاهری : گردی است بلوری که به آمستگسی

در هوای خشک بلورهای آن حالت درخشندگی پیدا میکنند و نور اشعه

نامالایی بر آن دارد . محلول اسید یا اتانولی آن چپ بر است .

نقطه ذوب کدئین انیدرت تقریباً مساوی ۱۵۴-۱۵۸ درجه

سانتیگراد است .

آزمونهای تشخیصی : ( ۲ ) برای تشخیص کیفی کدئین از آزمونهای

زیرمیتوان سود برد :

الف - به يك ميلي گرم فسفات کد ثين ۰ / ۵ ميلي ليتر اسيد سولفوریک

که محتوی يك قطره فورمالدئيد T.S در هر ميلي ليتر است اضافه کرده که رنگ آبی مایل به بنفش بلافاصله ظاهر میشود .

اختلاف با مرفین که رنگ شدید ارغوانی میدهد .

ب - به يك ميلي گرم فسفات کد ثين حد و ۰ / ۵ ميلي ليتر اسيد

سولفوریک که محتوی ۵ ميلي گرم اسيد سلی نوس در هر ميلي ليتر است اضافه کرده که بلافاصله رنگ سبز ظاهر و فوراً به آبی تبدیل میشود و سپس به آهستگی به سبز زیتونی تغییر میکند .

اختلاف با مرفین در اینست که مرفین آنارنگ آبی میدهد که به سبز

تغییر می یابد .

ج - در يك لوله آزمایش به محلول محتوی ۵ ميلي گرم کد ثين فسفات

۵ ميلي ليتر اسيد سولفوریک اضافه سپس يك قطره کلریدر فريك T.S اضافه مینمائیم ، مخلوط کرده ، سپس در آب جوش بمدت ۱۰ دقیقه حرارت میدهم . رنگ آبی بوجود میآید که با اضافه کردن يك قطره اسيد نیتريك به قرمز متمایل به قهوه ای تغییر میکند . اتیل مرفین و مرفین همین رنگ را