

دانشگاه تهران  
دانشکده داروسازی

پایان نامه :  
جهت دریافت درجه دکتری

موضوع :

روش اسپکتروفتو متری جدید برای تعیین مقدار کوکائین هایید روکلراید  
و کاربرد آن در فرآورده های دارویی

پراهنمائی :

استاد گرامی جناب آقای دکتر حسن فرسام

نگارش :

افشین پیروی

سال تحصیلی : ۷۰-۶۹ شماره پایان نامه : ۲۷۶۰

۱۴۲۳

تقديم به :

همه

دوستانم

در

طول

و

عرض

زمان

۱۴۲۳

فهرست

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	پیشگفتار
۴	بخش اول - کلیات
۴	ساختمان و اسامی مترادف
۵	مشخصات فیزیکی
۷	اثرات فارماکولوژیک
۹	فارماکوکینتیک
۱۱	کاربرد درمانی و (اطلاعات دارویی)
۱۷	اشکال دارویی
۱۸	روشهای مختلف تعیین مقدار کوکائین هایدروکلراید
۶	روش USP
۶	روش BP
بخش دوم - بخش تجربی: تعیین مقدار کوکائین هایدروکلراید به روش اسپکتروفتومتری با معرف پروموکرزول گرین	
۲۰	مقدمه
۲۲	وسایل و روش عمل
۲۴	روش کلی اندازه گیری

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲۵	نتایج و بحث: منحنی جذب
۶	اثرات
۲۶	تعیین ترکیب کمپلکس
۶	۱- روش ایزومولار
۲۷	۲- روش نسبت مولی
۶	پیروی از قانون بیر-لامبرت
۲۸	محاسبه صحت و دقت و برخی شاخصهای آماری
۲۹	پایداری کمپلکس رنگی
۶	تاثیرات مواد دیگر
۳۱	تعیین مقدار روبازیایی کوکائین هایدروکلراید در فرآورده های دارویی
۳۳	خلاصه
۳۶	خلاصه انگلیسی
	رفرانسها
	بیبلیوگرافی

بنام خدا

۱

### پیشگفتار

کوکائین یکی از آلکالوئیدهای جدا شده از گیاه اریتروکسیلین  
کوکا از خانواده اریتروکسیلاسه ناسا بر گونه‌های اریتروکسیلین  
میباشد. برگهای خشک شده گونه مذکور، در تجارت به نام کوکا هوانا کو  
مشهور است. درخت کوکا گیاه کوچکی با ارتفاع ۲ متری میباشد، که  
بومی نواحی مشخصی از آمریکای جنوبی میباشد. این گیاه قرن‌هاست  
که در این نواحی کشت میشود، و امروزه نیز در اندونزی و سیلان کشت  
میشود. اریتروکسیلون در زبان یونانی به مهنای چوب قرمز است  
که اشاره به رنگ گیاه دارد.

قسمت عمده دارویی که امروزه در تجارت وجود دارد، از گیاهان  
کشت شده در نواحی پرو و بولیوی در ارتفاع ۵۰۰ تا ۲۰۰۰ متر بدست  
می آید. محصول برداری در سه نوبت (بهار، تابستان و پاییز) بوسیله  
کندن برگها از شاخه‌ها انجام میگردد. با اینکه قسمت اعظم محصول  
توسط اهالی بومی به مصرف جویدن یا استخراج کوکائین میرسد، پیرو  
در سال مقدار قابل توجهی کوکائین خام صادر میکنند.

اولین بار کوکائین در سال ۱۸۶۵ جدا گردید و تا سال ۱۸۸۱ برگهای  
کوکا را به جای برگ چای به کار می بردند، در همین سال کولر

خاصیت بیحس کنندگی موضعی آنرا کشف نمود.

برگهای کوکادا: رای سه دسته آکالوئید میباشند:

۱- مشتقات اکگونین      ۲- مشتقات تروپین      ۳- مشتقات هیگرین

کوکائین جزء مشتقات اکگونین است و فقط این دسته از نظر تجاری مهمند. همانظوری که اشاره شد برگهای کوکا توسط بومیان پرو و بولیوی بطور مخلوط با آهک یا ساده جویده میشود که به این وسیله بدون احساس خستگی یا نیاز به غذا قادر به انجام کار هستند که به نظر دکتر شولتس استاد دانشگاه هاروارد (برگهای کوکا که توسط افراد بومی جویده میشود هیچگونه خطر جسمی و اجتماعی و اخلاقی ندارد و هیچ رابطه ای با اعتیاد

به کوکائین که معمولا " درجای دیگر شایع است ندارد.)

کوکائین استرمتیلک کوکائین بنزوئیل اکگونین میباشد، و در اثر هیدرولیز تبدیل به اکگونین، اسید بنزوئیک و الکل متیلک میگردد. کوکائین به صورت صنایع نیز تهیه شده است.

کوکائین دارای اثراتی مانند بیحس کنندگی موضعی، تحریک سیستم اعصاب مرکزی و اثرات عمومی و قلبی میباشد. (۱)

کوکائین در آمریکا و تا اندازه ای در اروپا یکی از عمده ترین مسائل تهدید کننده اجتماعی است با توجه به اینکه سوء مصرف آن در ایران بسیار

محدود است، اما با توجه به جوان بودن جمعیت و تبلیغات وسیع برای القاء الگوی جوانان آمریکا، در ایران، و ترافیک قابل توجه سوداگران مواد مخدر امکان اشاعه آن بجای سایر مواد وجود دارد.

تحقیقات زیادی در مورد روشهای مختلف تعیین مقدار کوکائین و نمک هیدروکلراید آن انجام شده که اکثر آنها یا پیچیده اند یا نیاز به کاربرد دستگاههای پیچیده دارند.

موضوع این پایان نامه پیدا نمودن روشی برای اندازه گیری کوکائین هیدروکلراید بود که در عین سرعت و سادگی دارای محسوس ودقت کافی باشد.

\*\*\*\*\*

بخش اول

کلیات

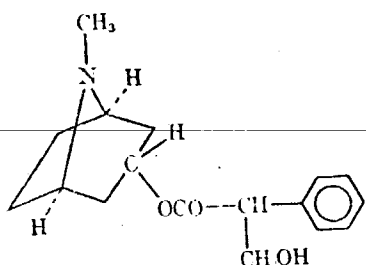
گروه کوکائین ، از آلکالوئیدهای تروپان هستند که از دسته

آتروپین بواسطه حضور یک گروه اگزو کربوکسیل ( با کربوکسیل استریفیه )

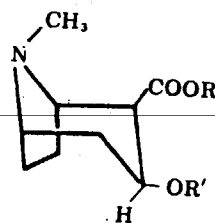
در موقعیت ۲ وهم آرائی فضائی اگزو ( بجای اندو ) عامل استر- ۳ ، از

نظر شیمیایی تمیز داده میشود . از این نظر این دسته جزو مشتقات اکگو-

نین **Ecgonine** بحساب میروند که ساختمان کلی آنها بمسورت



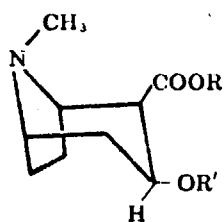
(۲) آتروپین



زیراست . (۲)

آلکالوئید های گروه کوکائین

جدول زیر هویت R و R' را برای مشتقات معمولی اکگونین نشان میدهد .



R	R'	Name of derivative
H	H	Ecgonine
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO-(benzoyl)	Cocaine
H	CH <sub>3</sub>	Methylecgonine
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCO-(cinnamoyl)	Cinnamoylcocaine
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	Benzoylcocaine

**Cocaine Hydrochloride**

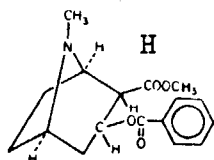
C<sub>17</sub> H<sub>21</sub> N O<sub>4</sub> HCl

ساختمان و اسمی مترادف

فرمول بسته

وزن مولکولی

۳۲۹ / ۸۲ گرم



C1

فرمول گسترده

(۷)



درصد عناصر تشکیل دهنده :

C = 60.08, H = 6.53, Cl = 10.43, N = 4.12, O = 18.83

اسامی مترادف

- (1R,2R,3s,5S)-
- A) 2-methoxycarbonyltropan-3-yl benzoate hydrochloride. 1) Cocaine Hydrochloride  
2) Neurcaine "
- B) 3) Cocaine muriate  
Methyl 3β-hydroxy-1αH,5αH-tropan-2β-carboxylate, benzoate (ester) hydrochloride [53-21-4] C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>.HCl (339.82).
- C) 8-Azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid, 3-(benzoyloxy)-8-methyl-, methyl ester, hydrochloride, [1R-(exo,exo)]-, Neurocaine Hydrochloride

(۷)

مشخصات فیزیکی

کوکائین هیدروکلراید بی رنگ ، یا گرد بلوری سفیدرنگه بی بو، جا ذالرطوبه است . نقطه ذوب آن حدود ۱۹۷ درجه سانتی گراد است که این ذوب شدن معادف با تجزیه شدن آن نیز می باشد . ۱ گرم آن در ۵/۵ میلی لیتر آب ۲/۵ میلی لیتر اتانل و ۱۵ میلی لیتر کلروفرم حل می شود . در اثر روغنهای ثابت تقریباً "نا محلول است ولی در کلیرین قابل حل است . (۷)

راه تهیه

کوکائین هیدروکلراید را با اضافه نمودن کوکائین به یک محلول الکلی اسید کلریدریک و سپس بلور کردن محلول تهیه میکنند . (۲)

## راههای شناسائی

---

الف- یک محلول ۰/۰۰۲ درصدوزنی - حجمی در اسیدکلرئیدریک  
 ۰/۰۱ مولار دوماکزیموم در ۲۳۳ نانومترو ۲۷۳ نانومتر میدهد. جذب  
 محلول ۱ درصد در سلول ۱ سانتی متری در ۲۳۳ نانومتر حدود ۳۹۰ و در ۲۷۳ -  
 (۴)  
 نانومتر حدود ۳ است.

ب- به ۵ میلی لیتر از محلول  $\frac{1}{4}$  کوکائین هیدروکلراید ۵ قطره از  
 محلول  $\frac{1}{4}$  تری اکسید کرم  $CrO_3$  اضافه می کنیم ، رسوب زرد رنگی  
 تشکیل میشود که با چندتکان ملایم به سرعت ناپدید میشود. چنانچه  
 به این محلول مقدار ۱ میلی لیتر اسید کلر هیدریک اضافه نمائیم ،  
 بلورهای پایدار بی رنگ نارنجی تشکیل میگردد. (۵)

### مقدار رطوبت

---

چنانچه بمدت ۳ ساعت روی سلیکا ژل خشک بشود بیش از ۱٪ وزنش  
 را ناپایدار دست بدهد. (۵)

### استاندارد مرجع

---

کوکائین هیدروکلراید استاندارد مرجع U S P را قبل از استفاده  
 باید بمدت ۳ ساعت روی سلیکا ژل خشک کرد. (۵)

## نگهداری

در ظرف کاملاً "سربسته و مقاوم به نور نگهداری شود." (۷)

## اثرات فارماکولوژیک

کوکائین سبب توقف آغاز یا انتقال تحریکهای (ایمپالسهای) عصبی میگردد. و انقباض عروقی شدیدی را بوجود می آورد. بارزترین اثر سیستمیک کوکائین تحریک عمومی سیستم اعصاب مرکزی است، که خود را بصورت احساس لذت و حالت کیفوری (افوری)، تحریک، کاهش خستگی، وراجی، تحریکات جنسی، بالارفتن توانائی ذهنی، هوشیاری

و بالارفتن خصیمه جامعه جوئی (Sociality) بروز میدهد.

وقتی که دوز افزایش مییابد، لرزش و تشنجات تونیک - کلونیک ممکن است رخ دهد، که برخی معتقدند که تشنجات از بخش لیمبیک منشاء میگیرد که در این صورت امکان استفاده از این دارو برای تحقیق در مورد صرع تمپورال وجود دارد. البته کوکائین حتی بعد از یک تک دوز هم میتواند این تشنجات را ایجاد کند (برخلاف آفتامین که برای چنین منظوری باید مکرراً استفاده شود).

با افزوده شدن دوز علاوه بر امکان بروز تشنجات ممکن است که مرکز استفراغ نیز تحریک شود. بزودی تحریکات تبدیل به دپرسیون میگردد،

مراکز بصل النخاعی نیز مآلاً " دچار دپرسیون میگردند ، سپس مرگ بدلیل نارسائی تنفسی صورت میگیرد .

دوزهای کم کوکائین ممکن است ضربان قلب را کند بنماید ، که به دلیل تحریک مرکزی واگ است ، ولی بعد از دوزهای مناسب سرعت ضربان قلب افزایش مییابد . اگرچه فشارخون ممکن است سرانجام پائین بیفتد ، اما در آغاز یک افزایش فشارخون واضح دیده میشود که بععلت اثرات سمپاتیکی چون تاکی کاردی و انقباض عروقی است .

کوکائین بطور محموسی تبزا است . فعالیت عضلانی را افزایش میدهد که بنوبت خود تولیدگرما را افزایش میدهد ، انقباض عروقی نیز از هدر رفتن گرما نیز جلوگیری میکند . ضمناً " این ماده ممکن است دارای یک اثر مستقیم روی مراکز تنظیم گرمای درونی باشد . (۸)

کوکائین با اثر بر روی پایانه های عصبی آدرنرژیک پیش سینا پسی در جذب نوراپی نفرین و دوپامین دخالت کرده و حساسیت به کاتکولامین ها را ممکن است سبب شود . کوکائین فعالیت و مکانیزمهای سروتونینرژیک را تغییر میدهد ، مثلاً " برداشت تریپتوفان را در سینا پستها مهار میکند . این عمل یا وجود اینکه فعالیت تریپتوفان هیدروکسیلاز افزایش مییابد ، معهداً باعث کم شدن تبدیل تریپتوفان به سروتونین خواهد شد . کوکائین ، هیدروکسی تریپتوفان را کاهش میدهد که

مبین تفاوت احتمالی بین مکانیسم عمل کوکائین و آمفتامین است. کوکائین همچنین برداشت استیل کولین را کاهش میدهد. با در نظر گرفتن این مطلب که لیتوم میتواند اثرات کوکائین را کاهش دهد و مکانیسم های اندورفینرژیک ممکن است دخیل باشند باید گفت که مراحل کامل مکانیسم های اثر کوکائین در CNS هنوز هم بخوبی روشن نشده و احتمالاً بسیار پیچیده است. (۹)

کوکائین با این که یک تشنج آور قوی است در شرایطی نیز خواص ضد تشنج دارد. با آنکه گیرنده های برای کوکائین مشخص نشده است. خصائیل ویژه اتصال آن عرضه شده است، گزارشهایی در مورد گرایش اتصال

کوکائین با پایانه های سروتونرژیک در قشر مغزی داده شده است. (۸)

#### فارماکوکینتیک

#### جذب و توزیع

کوکائین از تمام سطوحی که استعمال میگردد. قابلیت جذب دارد. ( زیر جلدی، مخاطی و حتی خوراکی ) و این جذب سطحی در حضور آسپیرین بیشتر میشود. یک محلول ۱۰٪ کوکائین با دوز ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم که از راه مخاط بینی استفاده گردد، حداکثر سطح پلاسمائی آن بین ۱۵-۳۰ دقیقه ایجاد میشود. که در عرض ۵-۳ ساعت کاهش پیدا میکنند.

حداکثر اشربین ۲-۵ دقیقه دیده میشود. که این اشربین ۳۰-۱۲۰ دقیقه

ادامه مییابد. (۸)

### متابولیسیم و دفع

کوکائین در کبد به متابولیسیمهای خود مثل بنزوئیل اکگونین

تبدیل میشود، این ماده سپس توسط ادرار دفع میشود، دردوزهای درمانی

کمتر از بیست درصد آن تغییر نیافته دفع میشود. نیمه عمر آن تقریباً "

۱ تا ۲/۵ ساعت میباشد. استرازاها بخصوص کولین استراز پلاسما

نقش مهمی در متابولیزه نمودن کوکائین دارند. کولین استرازه های

اختصاصی همگی در متابولیسیم کوکائین نقش دارند. در افرادی که میزان -

فعالیت کولین استراز آنها کم است متابولیسیم این ماده و متابولیت های

آن آهسته تر است، فیزوستیگمین و سایر مهارکننده استرازاها نیز سرعت

متابولیزه شدن کوکائین را بطور قابل ملاحظه ای کند میکند. در افراد

و گونه های مختلف که تفاوتهای وراثتی و ژنتیکی در استراز پلاسما

دارند سرعت متابولیزه شدن بطور واضحی با هم متفاوت است.

در افرادی که عدد دیبوکائین پایینی دارند علاوه بر این که سوکسی نیل -

کولین را به آهستگی متابولیزه میکنند کوکائین را نیز به آهستگی

متابولیزه میکنند. عدد دیبوکائین معیاری است جهت سنجش

درصد مهار فعالیت استراز توسط دیبوکائین . که یک تست معمول  
 کلینیکی است و برای تشخیص و تمیز دادن حساسیت غیرعادی به شل  
 کننده عضلانی ( سوکسی نیل کولین ) بکار میرود . برخی اختلالات نیز  
 نظیر بیماری کبدی ، وجود کارسینوم ، مصرف داروهای آنتی کولین  
 استراز نیز فعالیت کولین استراز را کاهش میدهد . فعالیت کولین  
 استراز در جنین ، نوزادان و زنان سالمند کم میباشد " فعالیت  
 این آنزیم در زمان بارداری کاهش میابد . ( ۸ و ۹ )

#### کاربرد درمانی

---

( ۸ ) کوکائین بعنوان بیحس کننده موضعی در غشا های مخاطی بکار میرود .

#### موارد منع استعمال

---

استفاده سیستمیک ، حساسیت مفرط کوکائین ، بیحسی در چشم

پزشکی . ( ۸ )

#### اخطارها

---

الف - وابستگی : گرچه کوکائین وابستگی فیزیکی با علائم معین قطع  
 دارورسانی دهد ، اما در مصرف طولانی وابستگی روانی بسیار شدیدی را  
 بوجود می آورد ، و گاه دپرسیون بعنوان یک اثر مستقیم آن میباشد