

۲۴۰۰

شماره پایان نامه : ۱۷۴۲

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

برای دریافت درجه دکتری از دانشگاه تهران

استاد راهنما : آقای دکتر ژرار ناراپتینان

موضوع :

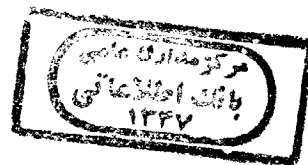
تجسس مرفین در ادرار معتادین بوسپیله نروماتوگرافی

غشای نازک

نگارنده :

سید فضل حسن شاه فضل

سال تحصیلی ۵۰ - ۴۹



تقدیم ہے :

استاد گرامی ام آقائی دکنر زیرار کاراپتیان

وسایر استادان عزیزم .

تقدیم ہے :

ہمہ استادان فاکولتہء د و سازی و طب

و سایر استادان پوهنتون کابل

تقدیم ہے :

ہیئت محترم قضات .

۲۴

تقدیم به :

مادر و پدر بزرگوارم که عمر گرانبهای خود را
وقف سعادت و خوشبختی فرزندان خود نموده اند.

تقدیم به :

خواهران و برادران عزیزم

تقدیم به :

همسر عزیزم و سر عزیزم سید حمایت الله

فهرست مندرجات

<u>صفحه</u>	<u>موضوع</u>
۲ - ۳	مقدمه
۴ - ۵	منبع نباتی ال الوئید های تریاک
۵ - ۷	الذالروئید های تریاک و دسته های مربوطه آنها
۸ - ۱۱	مرفین
۱۱ - ۱۷	جایگزینی و دفع مرفین از بدن
۱۸ - ۲۵	کودئین ، تبائین ، نارکوتین ، نارسئین ، پپاورین گارشای شخصی که برای استخراج مرفین از ادارممتادین انجام داده شده است
۲۶ - ۳۰	تین لیر کروماتوگرافی
۳۱ - ۳۳	انتخاب حلال مناسب برای جدانمودن مرفین و سایر الذالروئید های
۳۲ - ۳۸	اوپیوم در روزی صفحه تین لیر کروماتوگرافی
۳۸ - ۴۶	آزمایش توصیفی مرفین بوسیله رانکتیف ها تعیین مقدار مرفین در ادارممتادین بوسیله تتریشن اسید وقلیائی ، دستگاه فورمازا ، بنفش و متود اسپکترو فتومتری
۴۶ - ۵۲	اثرات مرفین در سید تم های مختلفه عضویت
۵۴ - ۶۷	متابولیسیم مرفین
۷۰ - ۷۳	مسمومیت حاد مرفین و درمان آن
۷۳ - ۷۵	Tolerance , Habituation و مسمومیت مزمن
۷۵ - ۷۹	مکانیسم اعتیاد
۷۹ - ۸۲	درمان مسمومیت مزمن مرفین نتیجه

”بسم الله الرحمن الرحيم“

بسیار مسرورم که فرصتی برایم دست داد تا بعد از گذراندن تعداد واحد
درسی در دانشگاه تهران دانشکده داروسازی موفق به انجام پایان نامه شده ام.
و نظیفه خود میدانم تا سپاس بی پایان خود را نثار محترم رئیس صاحب دانشکده و
استادان عزیزم و سایر کارکنان دانشکده داروسازی نموده توفیق مزیدایشان را در
اجراء امور مربوطه از بارگاه خالق لایزال مسئلت دارم.

از اینکه رساله ترتیب یافته تحت رهنمائی و زحمات استاد ارجمند آقای دکتر
ژیرا رگارا پتیان به پایه اكمال رسیده و دائماً از نظریات و متدهائیکه ایشان جهت
کارهای عطی و سایر قسمتها ارائه داشته اند استفاده شایانی نموده ام. بنابراین
از ایشان سمیمانه سپاسگزارم ، و موفقیت مزیدشان را از خداوند متعال آرزو دارم.
و نیز از همکاری و رهنمائی های استاد گرامی آقای دکتر جواد ارباب زاده قلباً
تشکر نموده و مراتب قدر دانی خود را به پیشگاه ایشان تقدیم داشته موفقیت هرچه
بیشترشان را از او تعالی نیاز دارم.

باعرض حرمت .

”مقدمه“

از مانی که بشر بر روی زمین امرارحیات داشته جهت کسب لذت و آرامش فکری خود به جستجوی ماده بوده اند تا در صورت مصرف آن لحظه آسایش و راحت را حاصل کرده و در پناه آن رنج و آلام زندگی را فراموش نمایند ، چه بسیاری از موادیکه این - آرامش را سبب میشود منبع طبیعی و سنتیک داشته که در مراحل اول بحیث دوا و بعد بنا بر خاصیت مرموز خرد شخص را محکوم مینماید که هیچگاه موفق بـه ترك آن نشود .

بنا بر روایات تاریخی انسانها ، ۱۵۰۰ ق م و حتی بیشتر از آن به خواص دوائی و تسکین دهنده درد تریاک آگاهی داشتند و تا امروز از اثر دوائی که الكالوئید تریاک از خود بروز میدهد ، با الخوص الكالوئید صرفین از جمله بهترین دوائی انالژنیک ، به شدت رفته و هیچ دارو انالژنیک با این خاصیت صرفین - رقابت کرده نتوانسته و هیچ گاه نمی توان از اینهمه اثرات نیکو صرفین انکار کرد . اما نکته قابل یادآوری این است که قرار قانون طبیعت هر آنچه بیشتر سودمند باشد ، ولی اگر انسان در مصرف آن حد اعتدال را رعایت نکند بایستی از - نتایج و عواقب نامطلوب آن غافل نبود . چنانچه این قاعده کلی درباره این ماده تسکین دهنده دردها و آلام بشر که قدرت فوق العاده جهت بر طرف نمودن درد و ناراحتی های حاصله از آن را دارد نیز صادق بوده و در صورت عدم رعایت تعادل آنقدر بدبختی ها و بیچارگیها را با خود همراه دارد تا بآن قوه ای که قبلاً بهبودی و راحت شخصی را فراهم مینمود ، حالا به قوه هر چه شدیدتر و علاج ناپذیر تر اقدام ورزیده آنقدر شخص را در نظر هموعانش ذلیل و بیچاره نموده و عاقبت

به اینهمه بیچارگی‌پایش اکتفا نکرده و اگر مریض علاج نشود شریک از اعضای بدنش را آنقدر ناتوان مینماید تا دیگر قادر به فعالیت روزمره خود نباشد.

چنین اشخاصی بار دوش جامعه بوده که یکی از پرابلم‌های طبیسی و اجتماعی عصر ما را تشکیل میدهند.

با انتخاب این موضوع به عنوان پایان نامه خود خواستم تا فوائد و ضررهای ناشی از مرفین را مورد بحث قرار داده و نیز آزمایشهای لازم و پیچونگی دریافت مرفین در ادارات معتادین و اندازه‌گیری مرفین را به تفصیل یادآور شوم.

امید وارم این هدیه ناچیز مورد استفاده خوانندگان عزیز قرار بکیرد.

Papaver Somiferum

Famil (Papaveraceae)

گیاهی علفی به ارتفاع (۱ - ۲) متر ، دارای ساقه ای قائم ،

منشعب ، بی کرک ، برگها متناوب باریک سبز غبارآلود است. برگهای قسمت فوقانی ساقه این پهن با بریدگیهای نامنظم و نسبتاً عمیق دارند .

بعلاوه قاعده پهن آن دارای وضعی است که قسمتی از ساقه را فرا میگیرد و گلهای بزرگ و زیبای آن در وارپته های مختلف برنگهای متفاوت بوده ، میوه اش کپسول ناشکفته و محتوی دانه های بسیار است ، ازین گیاه وارپته های متعددی

وجود دارد که ازین آنها وارپته Var. album Boiss و Var. nigrum

بیشتر مورد توجه بوده با آنکه وارپته اول برای تهیه تریاک و وارپته دوم

برای تهیه روغن خشخاش مورد استفاده ذکر گردیده معیناً از هر دوی آنها

و بعضی وارپته های دیگر برای تهیه تریاک و روغن خشخاش استفاده بعمل

میآید .

ازین وارپته های دیگر این گیاه که پیوسته در معرض استفاده است دو گیاه

زیر ذکر میگردد :

الف - Var. Segiterum که بصورت نوع جداگانه P. Segiterum D.C

مشخص گردیده ، ولی در واقع نوع وحشی و قابل استفاده این گیاهان را تشکیل میدهد .

ب - Var. laubrum که در آسیای صغیر پرورش می یابد .

از Var. Album نه تنها برای استخراج تریاک استفاده بعمل میآید بلکه

بلکه کپسول نارس و یا رسیده آن برای مداوای بیماران مورد استفاده قرار می گیرد. این داریته که مهمتر از سایر نمونه ها است گل‌های بزرگ و زیبا بزرگ سفید داشته در سطح گلبرگ های آن تزئینات ضعیف بصورت مشبک و از رنگهای قرمز و بنفش تزئین یافته ، میوان مدور ، ناشکوفته ، و محتوی دانه های بسیاری در حدود (۴۵۰۰ - ۳۰۰۰) دانه است. پس از رسیدن میوه ها دانه های داخل آن از راه سوراخ های رأس کپسول بیخارج ریخته میشود .

Opium

تریاک را در حدود ۱۵۰۰ ق ، م سومریها در کتاب مقدس خود راجع به آن ذکری نموده اند ، و از اثرات بسیار سودمند تریاک از زمانه های خیلی قدیم بشر استفاده مینموده است.

راجع به این ماده مهم دوائی آشنائی داشته اند . بطور کلی خواص اثرات ضد درد و eupharia تریاک مربوط به ماده معجزه آسای مورفین بوده که درآینده از لحاظ مختلف مورد بحث قرار خواهیم داد . بعد از مورفین بدرجه دوم سایر الکلوئید های تریاک ارزش خود را در طبابت حفظ نموده و درآینده نیز بشر از این ماده با اهمیت استفاده خواهد نمود و با وجود کشفیات زیادی که بصورت داروهای سنتتیک به بازار تجارت از طرف کمپانی های بزرگ عرضه میشود باز هم به اهمیت مرکبات اوپیوم انزوده شده با وجود پیشرفت علوم ارزش دوائی ترکیبات تریاک روز افزون میگردد .

از لحاظ اینکه تریاک دارای چه نوع الکلوئید های هستند و الکلوئید های آن مربوط به

کدام دسته های شیمیائی اند به ترتیب زیر دسته بندی میشود :

- 1- Benzyl isoquinoline
- 2- Phenantrin
- 3- Tetrahydro isoquinoline
- 4- Cryptopine

۵ - الكالوئید هائیکه ساختمان مشخصی ندارد .

مرفین ، کودئین ، و تبائین مربوط به گروپ isoquinoline

پاپا ورین ، نارسئین ، نارکوتین مربوط به گروپ Phenantrin

الكالوئید های اپیوم را از لحاظ خاصیت بازیک آن میتوان به سه گروپ تقسیم بندی نمود :

۱ - آن دسته از الكالوئید هائیکه دارای سه اتم اکسیژن بوده و عبارتند

از مرفین ، کودئین ، تبائین میباشد و جزء بازهای قوی و خیلی سمی تریاک را تشکیل میدهند .

۲ - دسته دوم دارای (۳ - ۵) اتم اکسیژن بوده مثل پاپا ورین ،

لودامین و .

۳ - عبارت اند از آن دسته از الكالوئید هائیکه دارای (۷ - ۹)

اتم اکسیژن بوده و شامل بازهای ضعیف تریاک است و نیز سمیت آنها کمتر است .
مثل نارکوتین ، نارسئین .

همانطوریکه ذکر شد پر ارزش ترین الكالوئید های اپیوم را آن دسته از الكالوئید

هائیکه مربوط به دسته ایزو کینولین و فنا نترن بوده ولی تعداد حدود ۹ الكالوئید

که مقدارش خیلی کم است نیز در او بیوم وجود دارد .

مواد دیگری که در او بیوم موجود است عبارتند از :

- ۱ - مواد معدنی ، از قبیل کلسیم ، منیزیم ، و املاح قلیائی .
- ۲ - اسیدهای الفاتیک که مهمترین ازهن اسید Meconicacid است که در اثر موجودیت این اسید در مرحله اول به تشخیص تریاک پی برده میشود .
- ۳ - به مقدار کم اسیدهای معدنی مانند اسید کلرئیدریک ، اسید سولفوریک ، اسید نیتریک نیست - در تریاک موجود است .
- ۴ - مواد غیرمخیم مانند پکتین ، قند ، مواد رنگی ، مواد ضمفسی و ریزین نیز در تریاک وجود دارد .

طبق تحقیقاتی که بعمل آمده تریاک از لحاظ داشتن الکلوئید نظریه نواحی مختلف دنیا ازهنم فرق دارند که در زیر فیصدی هر یک الکلوئیدها را ذکر مینمائیم :

ترکیه	مرفین	نارکوتین	کودئین	پاپاورین	تبائین
۱۱-۱۲٪	۳-۴٪	۰.۸-۱.۴٪	۱-۱.۵٪	۱-۱.۵٪	۱-۱.۵٪
۱۳-۱۵٪	۳٪	۱.۱-۱.۵٪	۱-۱.۵٪	۱-۱.۵٪	۰.۸-۱.۲٪
۹.۵-۱۰.۵٪	۵-۶٪	۲.۵-۴٪	۲-۲.۵٪	۳-۴٪	۳-۴٪
۱۰-۱۱٪	—	۲.۵-۳.۵٪	۰.۸٪	۰.۵-۱٪	۰/۵-۱٪

Morphine

مرفین از کلمه Morphe به معنی رب النوع خواب گرفته شده

و از جمله موثرترین کالوئیدهای اپیومشمار می‌رود .

مرفین اولین کالوئیدی بود که در قرن هجدهم جهت دانستن ماده مرثراپیوم تحقیقات دامنه‌داری آغاز شد و درابتداء قرن هجدهم علماء موفق به شناخت مرفین گردیدند .

Bucholz در اثر زحمات و کوششهای بی‌گنجه خود يك ماده پودر کریستلی از اوپیوم بدست آورد ، در حدود ۱۸۰۰ م تعداد بی‌شماری از دوا سازان عصر برای پیدا نمودن ماده موثر تریاک اقدام جدی بعمل آوردند تا بتوانند ماده اساسی تریاک را بدست بیاورند که یکی از جمله دوا سازان عصر در سال ۱۸۰۰ موفق شد تا Noreotine را از تریاک جدا نماید .

در طول همین سالها بود که عالم فرانسوی بنام Seguin در اثر تحقیقاتی که درباره تریاک مینمود ماده ای را از تریاک بدست آورد که ماده شناخته شده بوسیله نامبرده همین کالوئید مرفین بود ولی عالم نام برده تا سال ۱۸۱۴ درباره ماده موثرایکه از تریاک بدست آورده بود هیچ نشریه‌ای انتشار نداد .

اما در سال ۱۸۰۶ عالم جرمنی F. W. Adam Sertruner اعلام داشت که يك ماده کریستلی بازیکی را از اوپیوم بدست آورده و ماده جدید را با اسم Morpium مسمی نمود که یکی از کالوئیدهای نباتی میباشد . در نشریه ایکه نامبرده درین خصوص انتشار داد کالوئید جدید را بدسترس اهل فن قرارداد .

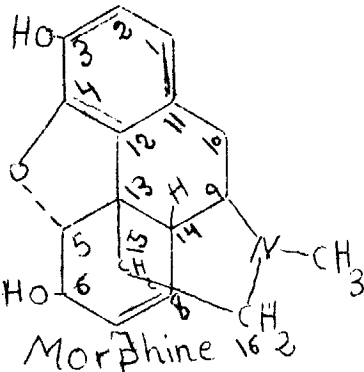
Liebig در ۱۸۳۱ فرمول مورفین را چنین شرب داد : $C_{34}H_{36}N_2O_6$

که بعد تر در سال ۱۸۴۷ فرمول مورفین بوسیله Laurent چنین وانمود

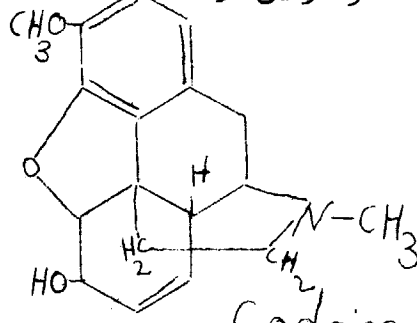
شد $C_{17}H_{19}NO_3$ وزن ملکولی آن ۲۸۵/۳۵ میباشد .

پس از سالیان دراز تحقیق و تتبع درباره مورفین بوسیله علماء فرمول

دقیق مورفین را نیز بدست آوردند و بالاخره در این اواخر در اثر زحمات فراوان



موفق به سنتز مورفین نیز شده اند .



مورفین دارای وزن ملکولی ۲۸۵/۳۵ بوده که دارای ۷۱/۵۶٪ کاربن

و ۶/۷۱٪ هیدروژن و ۴/۹۱٪ ازوت ، و ۱۶/۸۲٪ اکسیژن .

مورفین عبارتست پودری کریستلی سوزن مانند با جلای منشوری بوده و در

هوای آزاد مقاومت داشته و به زودی تخریب نمیشود در ۲۵۰ درجه سانتی گراد

تخریب میگردد محلول ۱٪ مورفین در متانول دارای قوه پرخش ۱۳۲ - و

اگر محلول ۱٪ در اسید سولفوریک باشد دارای قوه پرخش ۱۱۶ - خواهد

بود .

انحلالیت : ۱ گرم مورفین در ۵۰۰۰ میلی لیتر آب در ۲۱۰ میلی

لیتر الکل (بالخصوص در متانول انحلالیت زیادی دارد) ، در ۱۲۲۰ میلی لیتر

کلر فرم در ۶۵۰۰ میلی لیتر اتر در ۱۰۰ میلی لیتر آب اهنک دار در ۱۰۷ میلی لیتر

آب جوشان و ۶۸ میلی لیتر الکل جوشان قابلیت حل شدن را داشته ، اما در بنزن غیر محلول است ، در محلول های قلیائی و قلیائی زمینی به زودی حل میشود . نا گفته نماند که این انحلالیت در حالی است که مرفین بصورت بازیک باشد ، اما اگر مرفین به شکل ملح باشد انحلالیت آن در آب خیلی زیاد است .

مرفین دارای ۲ گروهمان هایدروکسیل بوده که یکی هایدروکسیل فنولی در موقعیت ۳ و دیگری هایدروکسیل الکل دوم در موقعیت ۶ فرمول مرفین ————— می باشد .

گروه هیدروکسیل فنولی که در موقعیت کاربن ۳ قرار دارد دارای اثر ضد درد و تشنجی مرفین را ارائه مینماید .

رابطه دوگانه بین کاربن ۷ و ۸ دارای خاصیت تخدید و است فراغ آزرشی باشد . چنانچه جهت اثبات این موضوع میتزان با تغییراتی که در گروه هیدروکسیل های مرقوطه وارد آورده در نتیجه ملاقاته میشود که دارای اثر متمایز نسبت به مرفین است . و دارو کاملاً جدیدی بدست میاید .

چنانچه با تعویض کردن هیدروکسیل فنولیک مرفین با متیل دوا جدید بنام کودئین تشکیل میشود که اثر تخدیوی خیلی کم درحالیکه اثر ضد سرفه خیلی قوی دارد . و نیز دو گروه هیدروکسیل مرفین یعنی هیدروکسیل فنولی و الکیلیک مرفین با اسید استیک دای استیل مرفین و یعنی هروئین را تشکیل میدهد .

چنانچه dihydromorphine با تعویض گروه OH هایدروکسیل الکیلیک

با اکسیژن کیتونیه تبدیل شده و رابطه دوگانه مجاور آن نیز تخییر محال داده و Dilaudid را تشکیل میدهد.

بنابراین با تسویض گروپمان های هیدروکسیل ترکیباتی را تشکیل میدهد که ارزش دوائی بسیار مهم دارد.

Nalorphine که یکی از جمله انتی دوت های مرفین به شمار میسرود

با تبدیل گروپ متیل در موقعیت ازوت هسته مرفین به رادینال الیل -

$\text{CH}_2-\text{CH}=\text{BH}_2$ نالورفین تشکیل میشود. که به حیث انتی دوت مرفین جهت

نجات مریض از تسموم مرفین ارزش بس ارزنده دارد.

مرفین به شکل املاح سولنات و کلوریدرات مصرف داشته از آنجائیکه

الکالوئیدها به شکل نمک در آب خوب حل میشوند، لذا سولفات مرفین یکی از

جمله پرمصرف ترین نمک های مرفین به شمار رفته و در آمپول های یک میلی لیتر

موجود بوده و نیز بصورت تابلیت ها به اندازه های مختلف که جهت تهیه

محلولات همزریق بنام میرود در بازار تجارت موجود است.

جایگزینی و دفع مرفین از بدن : مرفین مانند سایر الکالوئیدهای

تریاک به زودی از طریق تزریقی عضلانی و زیر جلدی و نیز از راه جهاز هاضمه

جذب شده و بسیار به زودی glucuronic acid که در کبد وجود دارد،

ترکیب شده به شکل Conjugate در می آید و از طریق ادرار اطراح

شده و نیز به اندازه کم از راه مدفوع دفع میگردد.

زرق تحت جلدی از محلول مرفین در میمونی که Tolerant در مقابل

مرفین نداشته باشد به شکل مرفین آزاد و کانسجوگیت و در پلا سما حیوان -