

# سنتز و شناسایی مونومر وینیلی استامینوفن و بررسی آزادسازی دارو از آن

Synthesis, Characterization and Drug Release Study of Vinylic Monomer of Acetaminophen

سید مجتبی تقی زاده، روشن رحیمیان  
مرکز تحقیقات پلیمر ایران

دریافت: ۲۴/۸/۹۴، پذیرش: ۲۴/۳/۹۴

## چکیده

در سالهای اخیر آزاد سازی کنترل شده دارو از روشهای مؤثر در بالا بردن آثار درمانی و کاهش عوارض جانبی دارو شناخته شده است. در نتیجه مطالعات و تحقیقات وسیع که روی آزاد سازی کنترل شده دارو انجام گرفته، سیستمها و روشهای مختلفی ارائه شده است. در این کار پژوهشی سیستم کنترل شده شیمیایی مورد نظر است. در این سیستم دارو با یک پیوند شیمیایی به مونومر متصل شده و پس از واکنش پلیمر شدن، با شکستن پیوند بین دارو و زنجیر پلیمری، دارو با سرعت ثابتی آزاد می شود. داروی انتخاب شده استامینوفن (۴- هیدروکسی فنیل استامید) است. آکریلویل کلرید به علت داشتن پیوند دوگانه می تواند در واکنشهای

پلیمر شدن شرکت کند و به علت داشتن گروه عاملی  $\text{-C(=O)-Cl}$  می تواند با استامینوفن پیوند استری تشکیل دهد. پلیمری که بدین ترتیب به دست می آید پلی (۴- استیل آمینوبنزن پروپونیک استر) است. آزاد سازی دارو در اثر شکستن پیوند استری و در نتیجه واکنشهای هیدرولیز انجام می گیرد. در این مقاله سنتز و شناسایی مونومر وینیلی استامینوفن گزارش می شود.

واژه های کلیدی: استامینوفن، پلیمر حامل دارو، آزاد سازی دارو، سیستم کنترل شده شیمیایی، آکریلویل کلرید

**Key Words:** acetaminophen, polymeric prodrug, drug delivery, chemical controlled system, acryloylchloride

## مقدمه

با روشهای علمی و دقیق توانستند از دارو در معالجه بیماران استفاده کنند. در آن زمان از چگونگی عمل دارو در بدن اطلاعاتی در دست نبود. در سالهای اخیر در این زمینه پژوهشهای وسیعی انجام گرفته است که حاصل آن فنون پیشرفته تر، فرمولبندیهای پایدارتر، شکلکهای مختلف آزاد سازی کنترل شده دارو و بالاخره اطلاعاتی در زمینه فارما سینتیک (pharmakinetik) دارو و متابولیزم دارو در بدن بوده است. در واقع، تمام این کارها برای پیدا کردن راهی برای بالا بردن

دارو برای انسان از زمانهای قدیم اهمیت بسیار داشته و وسیله ای برای تسکین دردها و رهایی او از بیماریهای مختلف بوده است. در گذشته های دور با استفاده از گیاهان دارویی به درمان بیماران می پرداختند. بعدها با پیشرفت علم پزشکی، به ویژه داروسازی و علم شیمی، پژوهشگران به مطالعه مواد مؤثر در گیاهان دارویی و استخراج دارو از آنها پرداختند و با انجام آزمایشهای مختلف در آزمایشگاه (in-vitro) و در موجود زنده

بازدهی دارو در بدن است [۱].

آزاد سازی کنترل شده دارو عملی است که به وسیله آن می توان غلظت دارو را در پلاسمای خون در حدی نگاه داشت که برای هر دارو با مطالعات فارما سینتیک به دست آمده است. بدین ترتیب، بازدهی دارو در بدن بالا می رود و علی رغم مصرف مقادیر کم می توان از دارو به صورت مؤثرتری استفاده کرد. در ضمن، آثار جانبی در بدن نیز کاهش می یابد. از آنجا که پلیمرها خواص و کاربردهای متنوعی دارند، در زمینه آزاد سازی کنترل شده دارو نیز می توان از آنها بهره بسیار برد.

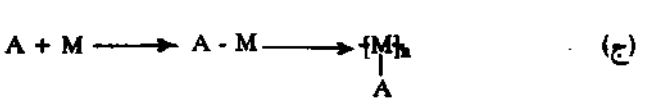
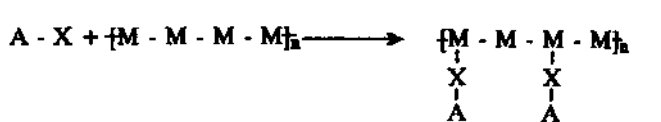
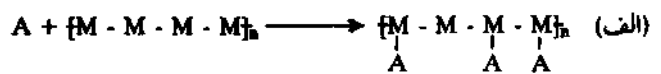
آزاد سازی کنترل شده دارو با استفاده از سیستمهای زیر انجام می گیرد [۳ و ۴]:

- ۱- کنترل شده نفوذی (diffusion controlled)،
- ۲- کنترل شده تورمی (swelling controlled)،
- ۳- کنترل شده شیمیایی (chemical controlled).

در سیستم کنترل شده شیمیایی برخلاف سیستمهای دیگر، پلیمر نقش فعالتری دارد و در واکنشهای شیمیایی شرکت می کند. در این سیستم دارو می تواند به دو صورت توسط پلیمر تثبیت شود [۲]:

- ۱- سیستم تثبیت فیزیکی دارو توسط پلیمر (physically immobilization system)،
- ۲- سیستم تثبیت شیمیایی دارو توسط پلیمر (chemically immobilization system).

در سیستم تثبیت شیمیایی دارو توسط پلیمر، دارو به صورتهای مختلف به پلیمر متصل می شود. روشهای مختلف تشکیل پیوند در این سیستم در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- نمایش روشهای مختلف تشکیل پیوند بین دارو و پلیمر: A دارو، M مونومر و X پل شیمیایی است.

مزیت سیستم یاد شده نسبت به سیستمهای دیگر این است که با استفاده از آن امکان بالا بردن غلظت دارو به حد مورد نیاز وجود دارد این خود نه تنها موجب کاهش دفعات مصرف دارو می شود، بلکه مقدار پلیمر حمل شده به بدن را نیز کاهش می دهد.

داروی استامینوفن که نخستین بار در سال ۱۸۹۳ توسط فون مرینگ (Von Mering) در طب به عنوان مسکن و تب بر مورد استفاده قرار گرفت، به دلیل همراه نداشتن عوارض گوارشی آسپیرین به نحو چشمگیری در بین مردم رواج پیدا کرده است [۱۰]. در ایران سالانه یک و نیم میلیارد قرص استامینوفن مصرف می شود. باید توجه داشت که علی رغم مزایای این دارو، مصرف بیش از حد استامینوفن موجب ناراحتی کبدی و حتی مرگ می شود.

پژوهش حاضر طراحی سیستم آزاد سازی کنترل شده شیمیایی داروی استامینوفن است که در ادامه تحقیقاتی است که در مورد داروهای نظیر نالیدکسیک اسید، بنزوکائین، وارفارین، ایندومتاسین و استامینوفن در مرکز تحقیقات پلیمر ایران صورت گرفته است [۱۱]، که مراحل آن عبارت است از:

- الف- سنتز و شناسایی مونومر،
  - ب- سنتز و شناسایی پلیمر،
  - ج- بررسی نحوه آزاد شدن دارو در آزمایشگاه،
  - د- بررسی نحوه آزاد شدن دارو در موجود زنده.
- در این مقاله کارهای انجام شده در مرحله الف گزارش می شود. در شکل ۲ چگونگی تشکیل پلیمر حاوی استامینوفن، پلی (۳- استیل آمینوبنزن پروپیونیک استر)، نشان داده شده است. پلیمر اخیر با روش پلیمر شدن محلول به دست می آید.

### تجربی

در این بخش مواد، دستگاهها، روش ساخت مونومر، هیدرولیز و رسم منحنی استاندارد مورد بحث و بررسی قرار می گیرد.

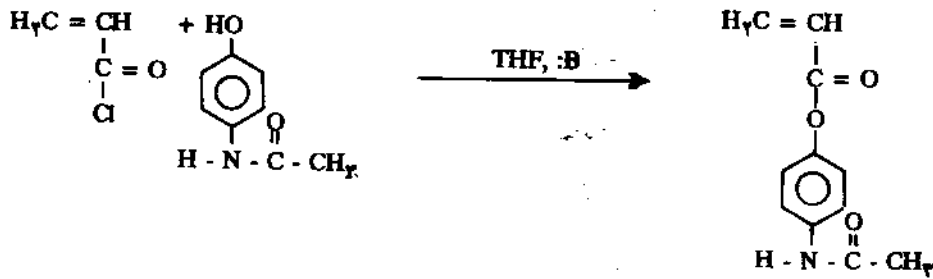
### مواد

استامینوفن از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، آکریلوئیل کلرید، تتراهیدروفوران و باز مصرفی از شرکت مرک تهیه شده اند. تتراهیدروفوران قبل از مصرف تقطیر شده و بقیه مواد عینا مورد استفاده قرار گرفته است.

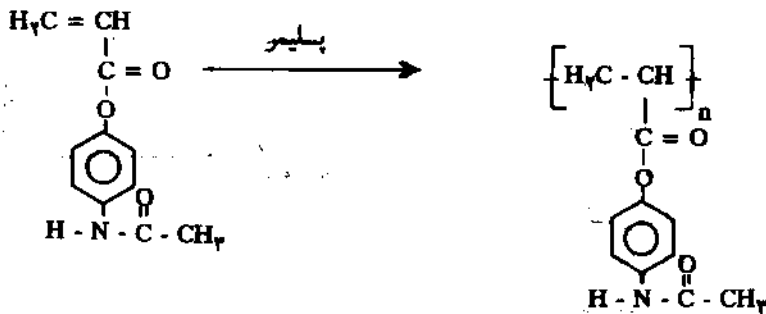
### دستگاهها

آزمونهای انجام گرفته برای شناسایی مونومر ساخته شده توسط دستگاههای زیر انجام گرفته است:

- ۱- طیف FT-IR توسط دستگاه بروکر مدل IFS۴۸،
- ۲- طیف NMR توسط دستگاه بروکر مدل FT-NMR AC۱۰۰،



۴- استیل آمینوبنزن پروپوینیک استر



پلی (۴- استیل آمینوبنزن پروپوینیک استر)

شکل ۲- چگونگی تشکیل مونومر وینیلی استامینوفن (۴- استیل آمینوبنزن پروپوینیک استر) و پلیمر آن.

- ۲- طیف جرمی توسط دستگاه طیف جرمی مدل Finnigan-Mat، Magnetic Sector ۸۴۳C
- ۳- تجزیه گرمایی توسط ترمال ساینس مدل ۷۴۳۰،
- ۴- طیف UV توسط دستگاه فلیپس مدل PU ۸۸CO،
- ۵- دستگاه آنالیز عنصری توسط دستگاه پرکین المر مدل ۲۴۰C،
- ۶- بررسی هیدرولیز توسط دستگاه HPLC واترز مدل ۵۱۰،
- ۷- طیف IR توسط طیف سنج فلیپس مدل PU ۹۷۱۲

#### روش ساخت مونومر

مقدار ۷/۷۵ گرم (۰/۰۵۱ مول) استامینوفن و مقداری باز و هیدروکینون به یک بالن سه دهانه منتقل و به آن ۱۰۰ میلی لیتر تراهیدروفوران اضافه شد. مخلوط به دست آمده تا دمای رفلکس گرم شد تا به تدریج استامینوفن در تراهیدروفوران حل شود. بعد از حل شدن کامل استامینوفن در تراهیدروفوران بالن تا دمای محیط خنک و از محلول، گاز نیتروژن عبور داده شد. سپس، محلولی از ۵ میلی لیتر (۰/۰۶۲ مول) آکریلویل کلرید و ۵۰ میلی لیتر تراهیدروفوران در دمای محیط با کمک یک دکاتور قطره قطره به بالن اضافه گردید. آن گاه، دمای محتوای بالن تا دمای رفلکس افزایش یافت. بعد از ۷۷ ساعت مخلوط به دست آمده خنک شد و نمک رسوب کرده طی

واکنش از محلول جدا شد. به محلول حاصل هگزان اضافه گردید و رسوب به دست آمده چند بار در THF جل و با هگزان رسوبگیری شد. در آخر رسوب حاصل در خلاء کاملاً خشک شد. بهره واکنش ۹۷٪ و محدوده ذوب مونومر ۴- استیل آمینوبنزن پروپوینیک استر به دست آمده ۱۰۲-۹۹ است که بعد از خالص سازی نقطه ذوب آن به ۱۲۳-۱۲۲ می‌رسد.

#### هیدرولیز

مقدار ۰/۱۶ گرم ۴- استیل آمینوبنزن پروپوینیک استر و ۴۰۰ میلی لیتر باز با ۷/۴ pH به یک بشر منتقل (شکل ۳) و به کمک یک همزن شیشه‌ای با سرعت ۱۰۰-۹۰ rpm هم زده شد. دمای واکنش ۳۷°C بود. برای تعیین مقدار استامینوفن در طول آزمایش در زمانهای معین، مقدار ثابتی از محلول را برای تریق به دستگاه HPLC برداشته و به جای آن همان مقدار محلول بافر با ۷/۴ pH اضافه شد.

#### رسم منحنی استاندارد

برای بررسی نحوه هیدرولیز ۴- استیل آمینوبنزن پروپوینیک استر منحنی استاندارد دارو توسط دستگاه HPLC به روش زیر تهیه شد. ابتدا محلولهایی با غلظتهای متفاوت استامینوفن در محلول بافر با ۷/۴ pH

زمانهای مختلف محاسبه شد. در شکل ۵ چگونگی واکنش هیدرولیز نشان داده شده است.

### نتایج و بحث

نتایج IR(KBr) مونومر ۴ - استیل آمینوبترن پروپونیک استر جذبهایی در  $1768\text{cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{C}=\text{O}$ ، در  $3325\text{cm}^{-1}$  متعلق به  $\text{N-H}$ ، در  $910\text{cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{C}=\text{C}$  و در  $863\text{cm}^{-1}$  متعلق به فنیل را نشان می‌دهند. همچنین نتایج طیف بینی رزونانس مغناطیسی هسته به قرار زیر است:

H-NMR: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ۱۰ (s, ۱H, آمید), ۷/۶۹-۷/۰۲۳ (۹, ۴H, فنیل), ۶/۶۷-۶/۳۳ (m, ۲H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), ۶/۲۳-۶/۷ (m, ۱H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ), ۲/۰۵ (s, ۲H,  $\text{CH}_2$ )

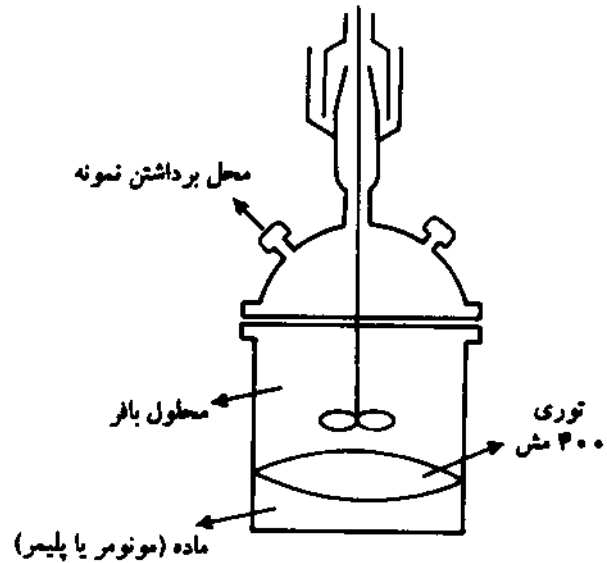
همان طور که در شکل ۲ دیده می‌شود پیوند بین استامینوفن و آکریلوئیل کلرید یک پیوند استری است. جذب در ناحیه  $3166\text{cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{OH}$  و جذب در  $1768\text{cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{C}=\text{O}$  استر است که ایجاد پیوند استری را تایید می‌کند. همچنین جذب در ناحیه ۶/۲ ppm و ۶/۵-۶/۴ در طیف به دست آمده از H-NMR وجود پیوند دوگانه  $\text{C}=\text{C}$  را در ۴ - استیل آمینوبترن پروپونیک استر تایید می‌کند. نقطه ذوب ماده به دست آمده بین  $102^\circ\text{C}$  -  $99^\circ\text{C}$  در حالی که نقطه ذوب استامینوفن  $170^\circ\text{C}$  -  $169^\circ\text{C}$  است. نتایج تجزیه عنصری در جدول زیر نشان داده شده است.

عنصر	C	H	N	
مقادیر محاسبه شده	۶۳/۹	۵/۴۷	۶/۹	
مقادیر به دست آمده	۶۴/۳۴	۵/۳۷	۶/۸۲	

طیف جرمی ۴ - استیل آمینوبترن در شکل ۶ نشان داده شده است که جرم مولکولی مونومر حاصله را نشان می‌دهد.

میزان خلوص مونومر به دست آمده (۴ - استیل آمینوبترن پروپونیک استر) با استفاده از دستگاه HPLC تعیین شد. در شکل ۷ دو پیک به دست آمده از HPLC نشان داده شده است. قابل توجه است که در شرایط تزریق یاد شده پیک استامینوفن دو قله دارد.

نتایج به دست آمده از هیدرولیز ۴ - استیل آمینوبترن پروپونیک استر نشان می‌دهد که تمام استامینوفن در مدت ۲۵ دقیقه آزاد می‌شود. مقدار استامینوفن آزاد شده در زمانهای مختلف در شکل ۸ نشان داده شده است.



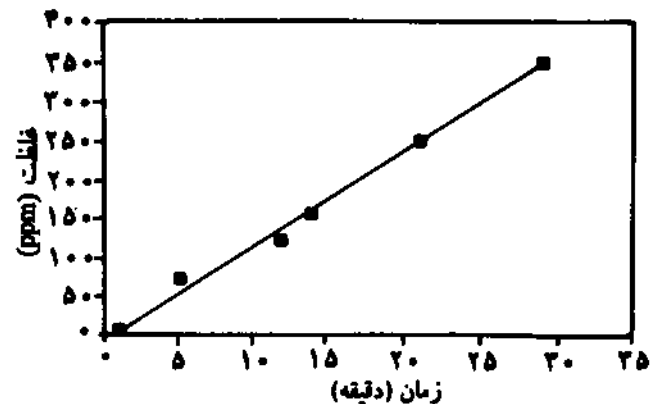
شکل ۳ - ظرف آزمایش هیدرولیز.

[۲/۶۰ گرم  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  و ۵/۷۹ گرم  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ] تهیه شد و طبق شرایط زیر میزان جذب در  $\lambda_{\text{max}}=242\text{nm}$  (که قبلاً توسط دستگاه UV تعیین شده بود) به دست آمد. منحنی حاصل در شکل ۴ نشان داده شده است.

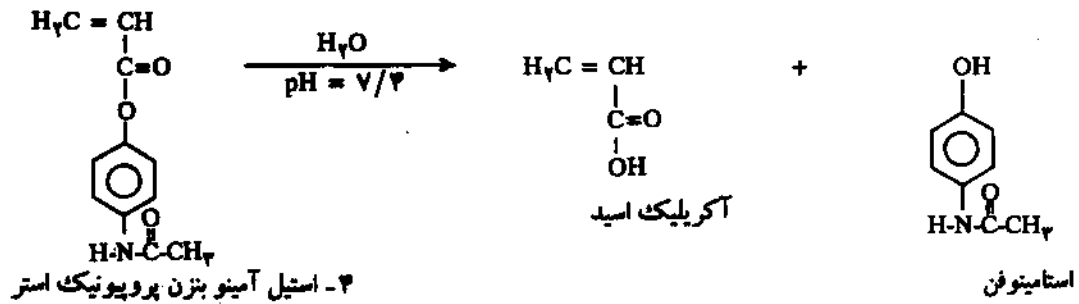
شرایط دستگاه HPLC برای رسم منحنی استاندارد:

دبی برابر  $0.5\text{ cm}^3/\text{min}$ ، فاز ثابت  $\mu\text{Bondapak C}_{18}$  و فاز متحرک مخلوط محلول باز و متانول با نسبت ۸۵ به ۱۵.

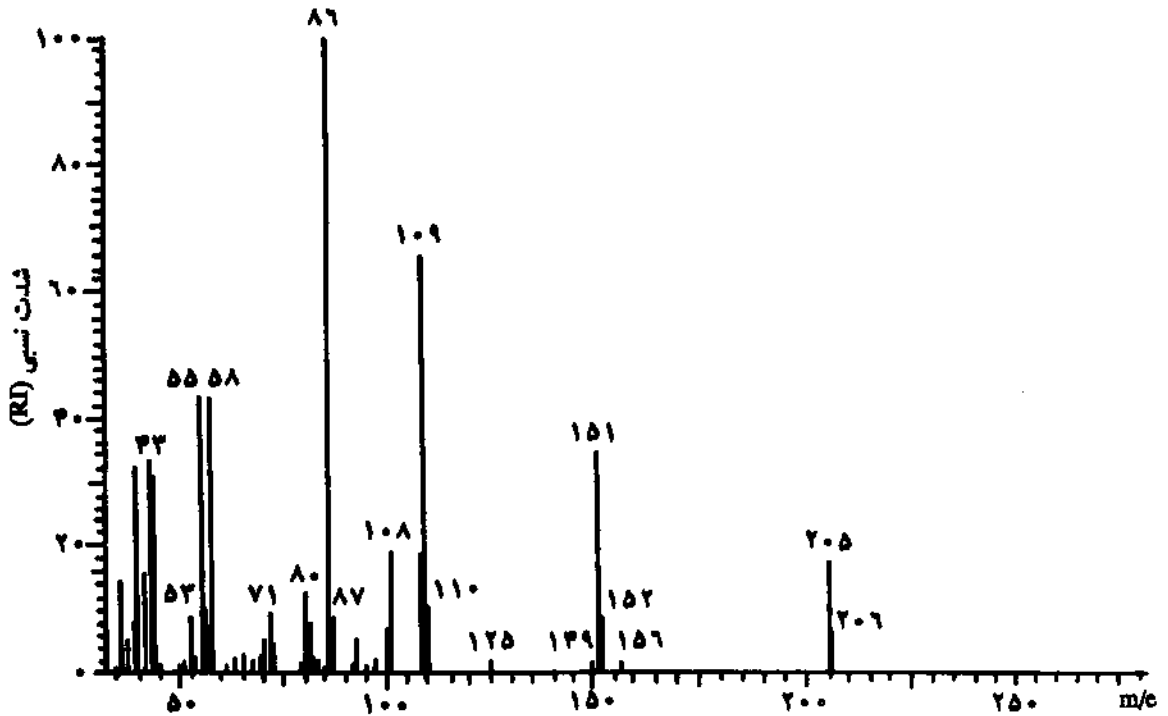
هریک از نمونه‌ها (مقدار ثابتی از محلول) در شرایطی یکسان با شرایط دستگاه HPLC برای رسم منحنی استاندارد به دستگاه تزریق شد. سپس به کمک منحنی استاندارد میزان استامینوفن آزاد شده در



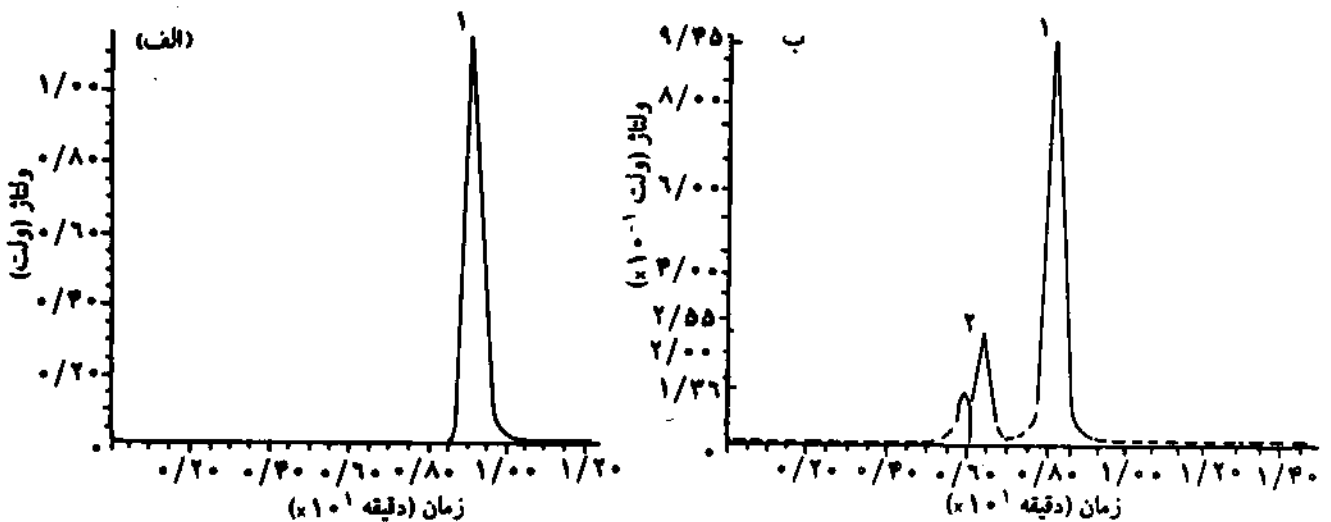
شکل ۴ - منحنی استاندارد استامینوفن.



شکل ۵- هیدرولیز مونومر ۴- استیل آمینو بنزن پروپیونیک استر.



شکل ۶- طیف جرمی ۴- استیل آمینو بنزن پروپیونیک استر.



شکل ۷- (الف) پیک مربوط به ۴- استیل آمینو بنزن خالص<sup>(۱)</sup>، (ب) پیک مربوط به ۴- استیل آمینو بنزن<sup>(۲)</sup> و ناخالصی مربوط به استامینوفن<sup>(۱)</sup>.

3 Fan L.T. and Singh S.K., *Controlled Release: A Quantitative Treatment Polymer/Properties and Applications*, 13, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989.

۴ روشهای نوین آزاد سازی کنترل شده دارو توسط مواد پلیمری، مهدی فولادی، سید مجتبی تقی زاده، مجله علوم و تکنولوژی پلیمر، سال ششم، شماره دوم، مرداد، ۱۳۷۲.

5 Narasimhaswamy T., Sumathi S.C., Reddy B.S.R. and Devasagaym G.D., *Poly.Int.*, 27, 75-80, 1992.

6 Ghosh M., *Polym.Mat.Sci.Eng.*, 57, 815-18.

7 Kuzuya M., Kondo S., *Chem.Pharm.Bull.*, 39, 11, 3018-3022, 1991.

8 Kuzuya M., Kondo S. and Noguchi A., *Macromolecules*, 24, 4047-4053, 1991.

9 Narasimhaswamy T., Sumathi S.C. and Reddy B.S.R., *Macromolecules*, 25, 3338-3344, 1992.

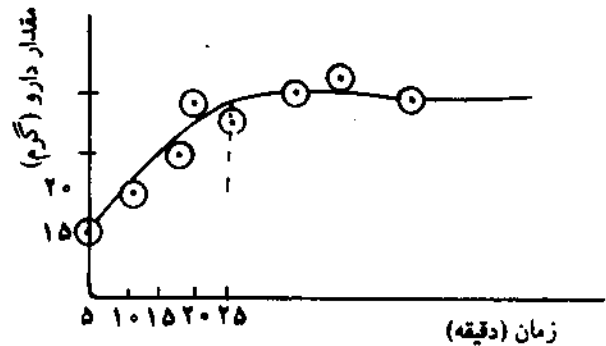
10 Goodman Gilman A., Goodman L.S., Rall T.W. and Mural F., *The Pharmacological Basis of therapeutics*, Mac Millan Publishing Co., 1985.

۱۱ مهدی فولادی، سید مجتبی تقی زاده، پایان نامه فوق لیسانس، ۱۳۷۲.

12 Meeting Report, Report of the 2nd Workshop Held December 1988, WASHINGTON DC., U.S.A, *Journal of Controlled Release*, 14, 95-106, 1990.

13 *HPLC Methods on Drug Analysis*, Ghosh M.K., Springer-Verlag, 1992.

14 *Waters Source Book of Chromatography*, Millipore Waters Chromatography.



شکل ۸- منحنی آزاد سازی استامینوفن از ۴- استیل آمینوبنزن پروپیونیک استر.

### نتیجه گیری

مونومر ۴- استیل آمینوبنزن پروپیونیک استر با استفاده از استامینوفن و اکریلوئیل کلرید سنتز شد و ساختار آن توسط IR، NMR، طیف جرمی و تجزیه عنصری بررسی و تأیید شد.

هدف ما در آینده علاوه بر انجام تحقیقات بیشتر در زمینه سنتز مونومر، تهیه پلیمر آن و در نهایت بررسی نحوه آزاد شدن دارو از پلیمر می باشد.

### مراجع

1 Johnson P. and Lloyd Jones J.G., *Drug Delivery Systems: Fundamentals and Techniques*, Ellis Horwood Series in Biomedicine, England, 1987.

2 Akashi M. and Takemo K., *New Aspects of Polymer Drugs*, Advance in Polymer Science Series, 97, 107, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1990.

از پاورقی صفحه ۱۱۲

اسید مارول بنیانگذار بخش پلیمرهای سنگین بود که تبدیل به بخش شیمی پلیمر در انجمن شیمی آمریکا شد و از ۱۹۵۰ تا ۱۹۵۱ نیز ریاست این قسمت را به عهده داشت. وی در طول ۷۴ سال عضویت در انجمن شیمی آمریکا، برای هر منصب اداری ممکن از جمله ریاست در ۱۹۴۵ انتخاب شد. سالن اجتماعات ساختمان انجمن شیمی آمریکا در واشینگتن به احترام مارول به دلیل نقش وی در جمع آوری اعانه برای ایجاد این ساختمان، "سالن مارول" نام گرفته است. وی طی زندگی کاری طولانی متواضعانه بخشی از وقتش را در اختیار کمیته‌ها و هیئت‌های تحریریه مختلف و همین‌طور در دانشگاه محل کارش گذاشت. دانشگاه ایلنوی و آریزونا هر دو سمت تدریس و کمک هزینه تحصیلی سالیانه‌ای به نام مارول دارند. در سال ۱۹۸۴ دانشگاه آریزونا، ساختمان آزمایشگاه شیمی را که مارول در آن کار می‌کرد، آزمایشگاه‌های شیمی کارل مارول نامید. وی در سن ۹۴ سالگی در سال ۱۹۸۸ درگذشت.

Nelson J. Leonard

April 21, 1988