

ترامادول، تولید و شناسایی

حسین طاشی^۱ و میرسعید سید دراجی^۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۰۵

چکیده

ترامادول یکی از داروهای مورد استفاده در زمینه دردزدایی است که برای کاهش دردهای بیماران سرطانی، زایمان و ناراحتی‌های بعد از عمل جراحی به کار می‌رود. این ترکیب متعلق به گروه ترکیبات شبه مخدر است. براساس آمارهای ستاد مبارزه با مواد مخدر این دارو جزو یکی از مواد پرمصرف افیونی قرار دارد. بر طبق گزارشات، سنین بین ۲۰-۳۰ سال بیشترین میزان مصرف را داشته و نیز بیشترین عوارض برای این سنین گزارش شده است. مصرف بدون تجویز و اعتیادگونه این دارو موجب بروز تشنج، نارسایی کبد و کلیه، مشکلات قلبی، عروقی و مرگ می‌شود. به منظور بررسی میزان ترامادول و ترکیبات آن در پلاسما و سیالات موجود در بدن و همچنین میزان آن در ترکیبات دارویی روش‌های مختلفی به کار گرفته می‌شوند. در این تحقیق ابتدا داروی ترامادول بررسی و معرفی شده و سپس روش تهیه بحث و در نهایت راه‌های شناسایی و اندازه گیری آن بررسی می‌شود.

واژگان کلیدی: ترامادول، مواد افیونی، شناسایی

۱. نویسنده مسئول: کارشناس ارشد شیمی کاربردی، پست الکترونیک: Tashi.hosein@yahoo.com

۲. عضو هیئت علمی گروه شیمی دانشکده علوم دانشگاه زنجان

مقدمه

امروزه می‌توان گفت که میزان مصرف مواد مخدر و مواد آرام‌بخش و مسکن‌ها دارای روندی رو به رشد است. بنا به گزارش «دفتر مواد مخدر و جرم سازمان ملل»^۱ در سال ۲۰۱۴ شیوع مصرف مواد مخدر در سراسر جهان ثابت مانده است. حدود ۲۴۳ میلیون نفر، یا ۵ درصد از جمعیت ۶۴-۱۵ سال جهان، در سال ۲۰۱۲ مواد مخدر مصرف کرده‌اند. در همین حال، تعداد مصرف‌کنندگان مشکل‌ساز مواد مخدر ۲۷ میلیون، حدود ۰/۶ درصد از جمعیت بزرگسال جهان، یا ۱ نفر در هر ۲۰۰ نفر، بوده است (دفتر مقابله با مواد مخدر و جرم سازمان ملل متحد، ۲۰۱۴). از بین مواد مخدر، مصرف ضد دردهای شبه مخدر (اپیوئیدی) به‌عنوان تجربه اولیه و تفریحی مصرف مواد در بیشتر موارد از اهمیت خاصی برخوردار است (اله‌وردی‌پور و همکاران، ۲۰۰۷). از میان ضد دردهای شبه اپیوئیدی مورد استفاده در بین جوانان و به‌خصوص دانشجویان می‌توان به ترامادول اشاره کرد.

در زندگی روزمره، شرایط استرس‌زا باعث بروز درد در انسان می‌شود. مطالعات در مورد تسکین درد با داروهایی که باعث آرام‌بخشی (دردزدایی) می‌شوند خیلی اهمیت دارند. دو نوع داروی دردزدا وجود دارد: شبه مخدرها و آرام‌بخش‌های غیراستروئیدی^۲. تریاک اولین دردزدایی استفاده شده توسط بشر است. اولین منبع در ارتباط با این ترکیب عصاره خشخاش است، که در نوشته‌های *تئوفراستوس*^۳ در قرن سوم پیش از میلاد یافت شده است. تریاک شامل بیش از ۲۰ نوع ماده شبه قلیا متمایز است و در سال ۱۸۰۶ سرچونر^۴ جداسازی یک ماده ناب از تریاک را گزارش کرد و نام آن را مرفین^۵ گذاشت. در انگلستان، در میانه قرن هجدهم، *استون*^۶ درمان تب را با عصاره گرفته شده از پوست درخت بید گزارش کرد که عنصر سازنده فعالش یک گلیکوزید^۷ تلخ بود که سالیسین^۸ نامید. در سال ۱۸۷۵، سدیم سالیسیلات^۹ برای اولین بار برای معالجه تب رماتیسمی و به‌عنوان ماده آنتی‌پیریتیک^{۱۰} استفاده شد. *هافمن*^{۱۱} استیل سالیسیلیک اسید را تهیه و استفاده از آن به‌عنوان دارو را در سال ۱۸۹۹ آغاز کرد.

1. United Nations Office on Drugs and Crime

2. Nonsteroidal Antiinflammatories (NSAIDs)

3. Teophrastus 4. Sertüner 5. Morphine

8. Salicine

9. Sodium salicylate

6. Acetone 7. Glycoside

10. Antipiretic 11. Hoffman

اعتیاد ایجادشده توسط مخدرها، جستجو برای یافتن داروهای دردزداى غیراعتیادآور را ترغیب کرد. دقیقاً پیش و در طول جنگ جهانی دوم، میپریدین^۱ و متادون^۲ با معایب منفی خود به دست آمده و معرفی شدند، با این وجود، نالورفین^۳ در این بین استثنا بود، زیرا دارای اثر متقابل و خنثی کننده تأثیر مرفین است. از طرف دیگر، آرام بخش های غیراستروئیدی، دردزدا بوده و اعتیادآور نبوده و ارزان هستند (گودمن و گیلمن^۴، ۱۹۹۶). ترامادول^۵ یک ترکیب با خواص دردزدا است که متعلق به گروه ترکیبات شبه مخدر است. واکنش های اصلی سوخت و ساز آن به صورت معمولی یا به صورت اورتو متیل دار شده، یا هر دوی این حالت ها و همراه با گلوکوکورونیک اسید و سولفات انجام می گیرد. اگرچه روش عملکرد آن تاکنون به طور کامل شناخته نشده، از آزمایش بر روی حیوانات، دست کم دو سازوکار مکمل هم مربوط به آن به نظر می رسد. اولی اتصال ترامادول و محصول متابولیت O-دی متیل ترامادول^۶ (m₁) به پذیرنده های ماده افیونی؛ و دومی، یک بازداری ضعیف از فرآیند ریوپتاک انتقال دهنده های عصبی سروتونین و نورپینفرین است (لینتز^۷ و همکاران، ۱۹۸۲؛ فلیک^۸ و همکاران، ۱۹۷۸).

اگرچه ترامادول علائم معمول مواد شبه مخدر را ایجاد می کند (سرگیجه، خواب آلودگی، تهوع، یبوست، تعریق و خارش)، اما باعث تنگی نفس کمتر شده و موجب رهاسازی هیستامین^۹ نمی شود. علاوه بر آن ترامادول می تواند از بازجذب مونوآمین ها مانند نوآپی نفرین^{۱۰} و سروتونین^{۱۱} جلوگیری کند که این خاصیت به اثر ضد دردی آن کمک می کند^{۱۲}، با این وجود، مانند شبه مخدرها، باعث افزایش دامنه تحمل درد می شود. مصرف بدون تجویز و اعتیادگونه این دارو موجب بروز تشنج، نارسایی کبد و کلیه، مشکلات قلبی، عروقی و مرگ می شود.

ترامادول چیست؟

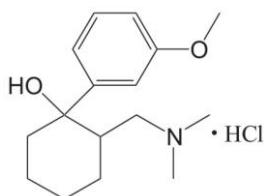
ترامادول، گردی سفیدرنگ و بلوری است که در دمای ۱۷۹ C ذوب می شود، در آب حل شده و به شکل های مختلف مصرف می شود این ماده یک مسکن شبه مخدر است که

- | | | | |
|---|-----------------------|---------------|--------------------|
| 1. Meperidine | 2. Methadone | 3. Nalorphine | 4. Goodman, Gilman |
| 5. Tramadol | 6. O-demethyltramadol | 7. Lintz | 8. Flick |
| 9. Histamine | 10. Norepinephrine | 11. Serotonin | |
| 12. American Hospital Formulary Service, 2004 | | | |

با اسم‌های تجاری اولترام، تدامول و بایومادول^۱ و ...، از سال ۱۹۹۵ وارد بازار دارویی شده است. این دارو برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ در کشور آلمان جهت تسکین دردهای بعد از عمل جراحی و کنترل دردهای مزمن پیشنهاد شد (رادبروچ^۲ و همکاران، ۱۹۹۶) و در سال ۱۹۹۵ مورد تأیید سازمان غذا و دارو قرار گرفت و از این تاریخ وارد بازار شد (کنیسلی^۳ و همکاران ۲۰۰۲). ترامادول یک داروی آتپیکال اویوئیدی^۴ با اثر مرکزی است (برزگر و همکاران، ۲۰۰۸) که اثر آگونیستی^۵ آن بر روی گیرنده‌های مخدردی (μ) به تأیید رسیده است (رجب‌زاده، ۲۰۰۹). در ابتدا تصور می‌شد که به دلیل اثرات خفیفی که در تسکین درد داشته و هم چنین به دلیل خواص مخدردی ضعیفی که دارد، می‌توان از آن به‌عنوان داروی ترک اعتیاد استفاده کرد اما بعدها گزارشاتی از وابستگی و علائم شدیدتری از ترک مصرف (به دلیل اثر دارو بر گیرنده‌های مخدر (μ) اویوئیدی) در دستگاه عصبی مرکزی) در افرادی که از آن به‌عنوان داروی ترک اعتیاد یا برای کاهش درد ناشی از ترک اعتیاد استفاده می‌کردند، ارائه شد. اشکال دارویی این ماده که در بازار دارویی ایران موجود است شامل قرص و کپسول ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم و آمپول ۱۰۰ میلی گرم در هر میلی لیتر است. این دارو به‌صورت خوراکی یا تزریقی در دردهای نسبتاً شدید حاد یا مزمن از قبیل دردهای بعد از عمل جراحی و دردهای سرطانی استفاده می‌شود.

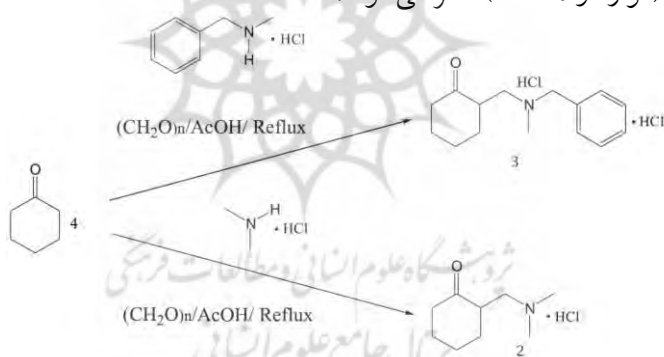
روش تهیه ترامادول

ترامادول نامی است که به ترکیب (±) ترانس-۲-دی متیل-۱-(۳-متوکسی فنیل)-سیکلوهگزانول هیدروکلراید (شکل شماره ۱)، داده شده است. ترامادول و ترکیبات مشابه آن قبلاً توسط شرکت گرونتال شیمی^۶ سنتز شده است (گرونتال شیمی، ۱۹۶۵ و ۱۹۶۷). این روش شامل اتصال آمینوکتون‌ها با مشتقات آریل به‌وسیله واکنش گرنیارد^۷ یا ترکیبات ارگانولیتیم است.



شکل شماره ۱. ترامادول

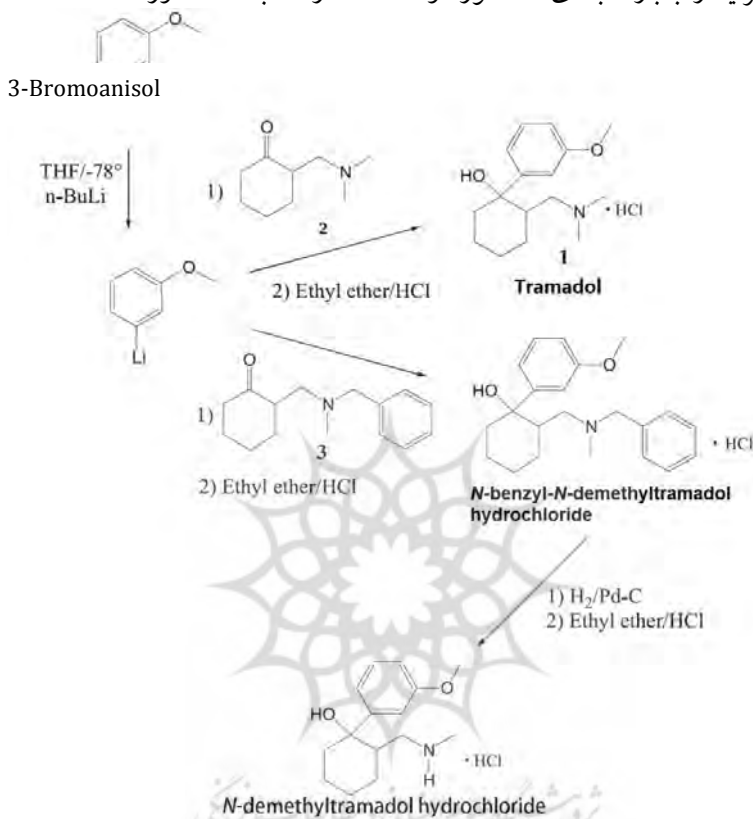
سنتز ترامادول و ترکیبات آن با تهیه کردن آمینوکتون‌ها آغاز می‌شود. همان‌طور که در شکل شماره ۲ مشخص است ابتدا ترکیبات آمینوکتون (۳ و ۲) در فرآیند سنتز توسط شرایط یادشده شده با استفاده از واکنش مانیچ^۱ از سیکلو هگزانون (۴) ساخته می‌شوند، مخلوط واکنش در استیک اسید در دمای رفلاکس حرارت داده می‌شوند. مراحل واکنش را می‌توان با استفاده از کاغذ TLC^۲ دنبال نمود که با این عمل آمینوکتون‌ها با بازده بیش از ۷۵ درصد (الوارادو^۳، ۲۰۰۵) سنتز می‌شوند.



شکل شماره ۲. سنتز ترکیبات آمینوکتون

همان‌طور که از شکل شماره ۳ مشخص است سپس با استفاده از آمینوکتون‌های موجود می‌توان ترامادول و ترکیبات مختلف آن که در دسترس هستند را به‌دست آورد. ۳-برومو آنیزول برای شروع مورد نیاز است که از واکنش ۱:۱ آن با بوتیل لیتیم و سپس آمینوکتون‌ها ترکیبات مورد نظر به‌دست می‌آید و همچنین با استفاده از هیدروژناسون^۴

N-بنزیل-N-دی متیل ترامادول هیدروکلراید می توان N-دی متیل ترامادول هیدروکلراید را با بازده بالای ۸۵ (الورادو، ۲۰۰۵) درصد به دست آورد.



شکل شماره ۳. سنتز ترامادول و ترکیبات آن

نکات مهم در مصرف داروی ترامادول

نباید بدون تجویز پزشک این دارو را مصرف کرد، بدون کم و کاست از نسخه پزشک پیروی کرده و از مصرف دوزهای بالاتر دارو خودداری کنید. روش های مصرف دارو می تواند به صورت تزریقی (عضلانی، وریدی و...)، شیاف و هم خوراکی باشد. بررسی گزارش های ارسالی به مرکز «ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها» نشان داده است که بیشترین عوارض گزارش شده (۷۹/۸۹ درصد) با تزریق عضلانی دارو اتفاق افتاده

است (یوسفیان و همکاران، ۱۳۸۴). متأسفانه در طی سال‌های اخیر به دلیل خاصیت نشئه‌آور ترامادول آمار مصرف بی‌رویه و بدون تجویز پزشک این دارو در بین جوانان ایرانی رو به افزایش است و بسیاری از افراد ناآگاه و معتادان، دچار سوءمصرف این دارو و اعتیاد به آن شده‌اند. به طوری که طبق آمارهای ستاد مبارزه با مواد مخدر کشور میزان سوءمصرف ترامادول با ۲۶/۵ درصد، در بین مواد مخدر مصرفی در ردیف اول مصرف قرار دارد (سرجامعی و همکاران، ۲۰۰۹).

عوارض مصرف در تمام گروه‌های سنی قابل مشاهده است، اما بنا به گزارشات مرکز ثبت و بررسی عوارض ناخواسته داروها، بیشترین عوارض مصرف این دارو در سنین ۲۰-۳۰ سال گزارش شده است. مدت زمان تأثیر ترامادول ۴ تا ۶ ساعت است و موارد مصرف آن برای تسکین درد معمولاً به مدت کمتر از ۵ روز و به مقدار ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت تجویز می‌شود. ترامادول را با یک لیوان پر آب مصرف کنید. همچنین می‌توان دارو را با یا بدون غذا مصرف کرد اما هر بار به روشی مشابه از دارو استفاده کنید. ولی مصرف آن را نباید به طور ناگهانی قطع کرد، این اقدام باعث سندرم ناخوشایند قطع مصرف می‌شود که علائم آن شامل اضطراب، تعریق، تهوع، اسهال، ترمور (رعشه)، لرز، توهم، اختلال خواب یا مشکلات تنفسی است (برزگر و همکاران، ۲۰۰۸).

ترامادول را نباید همراه با الکل یا مواد مخدر، داروهای آرام‌بخش، ضد افسردگی و ضد اضطراب مصرف کرد. همچنین در دوران حاملگی و شیردهی به دلیل اثرات مضر بر روی جنین و نوزاد منع مصرف دارد. این دارو نباید برای افراد زیر ۱۸ سال تجویز شود. به دلیل وابستگی که ترامادول ایجاد می‌کند، نباید مصرف آن را به دیگران توصیه کرد (به‌ویژه فردی که سابقه اعتیاد دارویی دارد) و تنها باید توسط فردی که دارو برای او تجویز شده استفاده شود.

شناسایی و اندازه‌گیری ترامادول

ترامادول یک ترکیب با فعالیت متعادل و ملایم با تأثیر آگونیستی بر روی گیرنده‌های مخدري غ است که در داروشناسی، دارویی است که به یک گیرنده اتصال می‌یابد و

سپس عملکرد آن گیرنده را تحریک و احتمالاً عمل تنظیمی بدن را تقلید می‌کند. در تحقیقی که توسط سم سلومون^۱ و همکاران بر روی اندازه‌گیری همزمان ترامادول و پاراستامول صورت گرفته نشان داده که روش اندازه‌گیری توسط HPTLC دارای حساسیت و انتخاب‌گری لازم و همچنین جواب‌های تکرارپذیر برای این شناسایی است (سم سلومون و همکاران ۲۰۱۰).

روش‌های مختلف تجزیه‌ای برای شناسایی ترامادول و متابولیت‌های آن در نمونه‌های بیولوژیکی به کار رفته است. کروماتوگرافی گازی لوله موئین (GC) با دتکتور گزینشی نیتروژن (بکر^۲ و همکاران، ۱۹۸۶)، GC با دتکتور یونیزاسیون شعله‌ای (۱۷-۵) و GC-اسپکتروسکوپی جرمی (MS) برای شناسایی ترامادول و متابولیت‌ها به کار رفته است (لینتز^۳ و همکاران، ۱۹۸۶؛ ۱۹۸۱). روش الکتروفورز لوله موئین (CE) برای شناسایی فضاگزینی ترامادول و متابولیت‌ها^۴ نیز توسعه یافته است (روداز^۵ و همکاران، ۲۰۰۰). شناسایی مستقیم ترامادول در ادرار بدون استخراج آن یا پیش تغلیظ توسط روش CE ذکر شده با یک دستگاه UV القای لیزری همراه با آشکارساز فلورسانس قابل انجام است.

در پژوهشی توسط نوبیلیس از یک روش تجزیه‌ای بیولوژیکی شامل یک استخراج مایع-مایع از نمونه‌های پلاسما و به دنبال آن کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا برای شناسایی ترامادول و متابولیت آن O-دی متیل ترامادول، با استفاده از آشکارساز فلورسانس استفاده شد که این روش برای جداسازی ترامادول، O-دی متیل ترامادول و N-دی متیل ترامادول گزینش‌پذیر است (نوبیلیس^۶ و همکاران، ۲۰۰۲).

مقالات بررسی شده نشان می‌دهند که روش‌های مختلفی برای اندازه‌گیری ترامادول و ترکیبات آن در سیال‌های بیولوژیکی و ترکیبات دارویی می‌تواند به کار گرفته شوند. از جمله این روش‌ها شامل اسپکتروفوتومتری (عبدالعاتف^۷ و همکاران، ۲۰۰۶)، HPLC (پدرسن^۸ و همکاران، ۲۰۰۳)، GC (والی^۹ و همکاران، ۲۰۰۱) و HPTLC جفت شده با ماوراءبنفش (سکادو^{۱۰} و همکاران، ۱۹۹۷)، LC-MS/MS (پاتل و همکاران، ۲۰۰۹)،

الکتروفورز مویین (کاو^۱ و همکاران، ۲۰۰۲)، ولتامتری (گاریدو^۲ و همکاران، ۲۰۰۳)، فلونورسانس (کامپانرو^۳ و همکاران، ۲۰۰۴) و پتانسیومتری (ابوشاویز^۴ و همکاران، ۲۰۱۱) هستند.

اگرچه اسپکتروسکوپی جذب اتمی (AAS) روشی سریع بوده و حد تشخیص پایینی دارد تاکنون برای اندازه گیری ترامادول، به خصوص هنگامی که با هدایت سنجی همراه باشد به کار نرفته است که ثابت کرده روشی ساده، حساس، قابل اطمینان، خیلی راحت و دارای روش کاری آسان است. در پژوهشی که توسط آنیس^۵ و همکاران در سال ۲۰۱۱ صورت گرفته شش روش ساده (F, E, D, C, B, A) و قابل اجرا برای اندازه گیری ترامادول کلراید ارایه شده است، به این صورت که ابتدا کبالت (II) تیوسیانات با ترامادول واکنش داده و یک کمپلکس سه وجهی پایدار قابل استخراج با متیلن کلراید تشکیل می دهد. کمپلکس توسط اسپکتروفوتومتری (روش A) با اندازه گیری رنگ استخراج پذیر گرینیش بلو در ۶۲۵ نانومتر یا توسط اسپکتروسکوپی جذب اتمی (روش B) به طور غیرمستقیم با استفاده از محلول آبی اسیدی استخراج شده از ترکیب کبالت (II) در کمپلکس سه وجهی یا با اندازه گیری تغییرات هدایت (روش C) با پیمایش تیتراسیون ترامادول با کبالت (II) تیوسیانات می تواند اندازه گیری شود. عملکرد مشابه با استفاده مولیدیم تیوسیانات نیز می تواند برای اندازه گیری ترامادول توسط دستگاه اسپکتروفوتومتری (روش D) یا با دستگاه اسپکتروسکوپی جذب اتمی (روش E) انجام شود. در حالی که در روش F بستگی به واکنش برموتیمول بلو با ترامادول در $PH=3/7$ برای تشکیل کمپلکس اجتماع یافته، یونی پایدار قابل استخراج با متیلن کلراید دارد. این کمپلکس دارای ماکزیمم جذب در ۴۱۱ نانومتر است.

در پژوهش دیگری توسط موشوف و همکاران (۲۰۰۶)، تعیین و شناسایی انانتیومری ترامادول و 0-Dی متیل ترامادول توسط کروماتوگرافی مایع-اسپکتروسکوپی جرمی (HPLC-MS) انجام گرفت و از HPLC-MS با فشار اتمسفری برای جداسازی ترامادول از

O-دی متیل ترامادول در پلاسما خون بعد از استخراج مایع-مایع استفاده شد. جداسازی انانتیومری با ستون چیرالپاک¹ AD حاوی آمیلاز تری-۵،۳-دی متیل فنیل کربامات به عنوان گزینش گر کایرال صورت گرفت. در استفاده‌های کلینیکی مخلوط راسمیکی از ایزومر ترانس ترامادول که فعالیت بیشتری از ایزومر سیس دارد استفاده می‌شود. علاوه بر این (+)-ترانس ترامادول فعالیت دردزدایی ۱۰ برابر بیشتری از انانتیومر (-) آن دارد. (+)-ترامادول اثر مخدري نشان داده و از فرآیند ریوپتاک سرتونین جلوگیری می‌کند. درحالی که (-)-ترامادول یک بازدارنده ریوپتاک نورادرنالین است (رافا^۲ و همکاران، ۱۹۹۳). ترامادول برای بیماری‌های زنانه، پس از عمل جراحی، زایمان و دردهای سرطانی نیز مصرف می‌شود.

نتیجه‌گیری

ترامادول نام ماده‌ای به ترکیب (\pm) ترانس=۲-دی متیل-۱- (۳-متوکسی فنیل)-سیکلوهاگزانول هیدروکلراید است که یک ترکیب با خواص دردزدا متعلق به گروه ترکیبات شبه مخدر است. ترامادول یک داروی آتپیکال اویپوئیدی با اثر مرکزی است که اثر آگونیستی آن بر روی گیرنده‌های مخدري مو (μ) به تأیید رسیده است. ترامادول و ترکیبات مشابه آن توسط روش شرکت گروننتال شیمی سنتز می‌شوند. ترامادول دارای سنتزی ساده بوده که تهیه آن در مقیاس آزمایشگاهی با کمترین امکانات آزمایشگاهی قابل انجام است؛ این فرآیند با تهیه کردن آمینوکتون‌ها آغاز می‌شود و با اتصال آمینوکتون‌ها با مشتقات آریل به وسیله واکنش گرنیارد یا ترکیبات ارگانولیتیم ادامه می‌یابد. طیف‌های NMR می‌تواند مؤید سنتز دارو باشند. روش‌های گوناگونی برای شناسایی و اندازه‌گیری میزان داروی ترامادول در بدن و نیز ترکیبات دارویی وجود دارند. این روش‌ها معمولاً با یک استخراج اولیه و یا پیش‌تخلیص همراه بوده و سپس به اندازه‌گیری دارو می‌انجامد، از جمله روش‌هایی که برای اندازه‌گیری ترامادول و ترکیبات مختلف آن می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند روش‌هایی شامل اسپکتروفوتومتري،

HPLC، GC و HPTLC جفت شده با ماوراءبنفش، LC-MS/MS، الکتروفورز موئین، ولتامتری، فلئورسانس و پتانسیومتری را می توان نام برد. در چند سال اخیر مصرف ترامادول در جامعه رشد زیادی داشته است. این دارو با توجه به مزایای خود در عین حال پرعارضه ترین داروی مخدر به شمار می رود. مصرف بدون تجویز و اعتیادگونه این دارو موجب بروز تشنج، نارسایی کبد و کلیه، مشکلات قلبی و عروقی و مرگ می شود. عمده مصرف این دارو در پزشکی برای کاهش دردهای مفصلی، جراحی، زایمان با میزان درد متوسط تا شدید است و از این جهت ضعیف تر از مرفین، پتیدین و قوی تر از مسکن هائی نظیر بروفن و استامینوفن است و همواره توصیه می شود مصرف این دارو بیش از دو هفته مجاز نیست و باعث وابستگی دارویی و اعتیاد می شود.

منابع

- یوسفیان، شادی؛ شلویری، گلوریا؛ دریاباری، نازنین؛ زربخش، آیدا؛ غلامی، خیراله. (۱۳۸۴). عوارض ناشی از ترامادول، *نشریه رازی*، شماره ۱ (۱۷)، ۴۳-۴۶.
- Abdellatef, H. El-Henawee, M. El-Sayed, H. Ayad, M. (2006). *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 65. 1087-1092.
- Abu-Shawish, H. Saadeh, S. Al-Dalou, A. Abu Ghalwa, N. Abou Assi, A. (2011). *Mater. Sci. Eng.* 31. 300-306.
- Allahverdiipour H, Farhadinasab A, Bashirian S, Mahjub H. (2007). Pattern of drug abuse among younger adults. *Journal of Yazd University of Medical Sciences*; 15(4): 35-42.
- Alvarado C, Guzman A, Diaz A, Patino R. (2005). *Synthesis of Tramadol and Analogous*. J. Mex. Chem. Soc., 49 (4): 324-327.
- Anis, S. Hosny, M. Abdellatef, H. El-Balkiny. (2011). Spectrophotometric atomic absorption and conductometric analysis of tramadol hydrochloride. *Chem. Ind. Chem. Eng. Q.* 17 (3) 269-282.
- Barzeghar A, Kamali M, Eizadpanah F. (2008). *Tramadol: use and misuse*. Tehran: Peghane Andishe: 11-31.
- Becker, R. Lintz, W. (1986). *Chromatogr.* 377 213.
- Campanero, M. Garcia-Quetglas, E. Sadaba, B and Azanza, J. (2004). *Simultaneous stereoselective analysis of tramadol and its primary phase I metabolites in plasma by liquid chromatography*. Application to a pharmacokinetic study in humans. *J. Chromatogr. A* 1031:219-228.
- Cao, W. Liu, J. Qiu, H. Yang, X. Wang, E. (2002). *Electroanalysis* 14. 1571-1576.

- Ceccato, A. Chiap, P. Hubert, P. and Crommen J. (1997). *Automated determination of tramadol enantiomers in human plasma using solid-phase extraction in combination with chiral liquid chromatography*. J. Chromatogr. B.
- Chemie Gruenenthal G.m.b.H. (1965). Brit. 997,399 *Chem Abst.*, 63, 9871.
- Chemie Gruenenthal G.m.b.H. (1967). Neth. Appl 6,610,022. *Chem. Abst.*, 67, 21507.
- Flick K, Frankus E, Friderichs E. (1978). *Chem. Abstr*, 88, 145970t, 28, 107-113.
- Garrido, E. Garrido, J. Borges, F. Delerue- Matos, C (2003). *Pharm. Biomed. Anal.* 32. 975-981.
- Goodman & Gilman. (1996). **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. Int. Ed. 9th ed., McGraw Hill, New York, , 521, 617-618.
- Knisely JS, Campbell ED, Dawson KS, Schnoll SH. (2002). Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals. *Drug Alcohol Depend*; 68(1): 15-22 .
- Lintz W, Erlacin S, Francus E, Uragg H. (1982). *Chem. Abst*, 96, 62523p.
- Lintz, W. Barth, H. Osterloh G. (1986). *Schmidt-Boethelt, Arzneim. Forsch.* 36.1278.
- Lintz, W. Erlacin, S. Frankus, E. Uragg, H. (1981). *Arzneim. Forsch.* 31. 1932.
- Musshoff, F. Madea, B. Stuber, F. Stamer, M. (2006). Enantiomeric Determination of Tramadol and O-Desmethyltramadol by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry and Application to Postoperative Patients Receiving Tramadol. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 30.
- Nobilis, M. Kopecky, J. Kvečina, J. (2002). *Chromatography A*, 949. 11° 22.
- Patel, B. Sharma, N. Sanyal, M. Shrivastav, P. (2009). *J. Pharm. Biomed. Anal.* 49. 354-366.
- Pedersen, R. Broesen, K. Nielsen, F. (2003). *Chromatographia* 57. 279-285.
- Radbruch L, grond S, Lehmann kA. (1996). *A riskbenefit assessment of tramadol in the management of pain*. Drug Saf: 15(1): 8-29 .
- Raffa, R. Friederichs, E. Reinmann, W. Shank, R. Codd, E. Vaught, J. Jacoby, H and Selve, N. (1993). *Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 267:331-340.
- Rajabizadeh GH, Kheradmand A, Nasirian M. (2009). Psychosis following tramadol withdrawal. *Addiction Health*; 1(1): 58-62 .
- Rudaz, S. Cherkaoui, S. Dayer, P. Fanali, S. Veuthey, L. (2000). *J. Chromatogr. A* 868. 295.
- Sam Solomon W.D, Vijai Anand P.R, Shukla R, Sivakumar R, Venkatnarayanan R. (2010). Application of TLC- Densitometry Methodfor Simultaneous Estimation of Tramadol Hcl andParacetamol in Pharmaceutical Dosage Forms. *ChemTech*. Vol.2, No.2, pp 1188-1193.
- Valli, A. Poletini, A. Papa, P. Montagna, M. (2001). *Ther. Drug Monit.* 23. 287-294.