

سنتز و فرمولاسیون دی متیل فتالات به عنوان دافع حشرات

**

*

✧

چکیده:

زمینه و هدف: قبل از سال ۱۹۴۰ معمولی ترین مواد دافع خوشبو عبارت از روغن سترونلا، روغن دانه میخک و کامفر بودند. بروز جنگ جهانی دوم و نیاز ارتش ها در مناطق گرمسیری باعث تحقیقات و متعاقباً تهیه چندین ماده بسیار مناسب برای دفع حشرات شد. از جمله مواد دافع بسیار مؤثر که برای این امر تهیه شده است می توان به دی متیل فتالات اشاره نمود. با توجه به کارآیی مطلوب این ترکیب، سنتز و فرمولاسیون آن به صورت یک فرآورده دارویی انجام پذیرفت. مواد و روشها: با شروع از فتالیک انیدرید در حضور متانول انیدر (بی آب) و در مجاورت اسید سولفوریک غلیظ دی متیل فتالات تهیه شد. سپس با کمک کاربویل و هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (Hydroxy propyl methyl cellulose) HPMC K15M امکان فرمولاسیون آن به شکل لوسیون و ژل بررسی شد. در بهترین فرمولاسیون به دست آمده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز HPMC K15M (Hydroxy propyl methyl cellulose) به عنوان عامل ژلیفیان به میزان ۲٪ استفاده شده بود که حاوی ۴۵٪ اتانول و ۳۰٪ دی متیل فتالات بود. نتایج: دی متیل فتالات با راندمان ۹۶٪ تهیه شد. ویسکوزیته ژل حاصل مناسب بود. نتیجه گیری: امکان سنتز و تهیه فرآورده های حاوی دی متیل فتالات با استفاده از مواد در دسترس و ارزان قیمت داخلی بررسی شد. به نظر می رسد کاربویل قادر به تشکیل ژل نباشد

واژه های کلیدی: دافع حشرات، دی متیل فتالات، ژل، لوسیون.

مقدمه:

می توان به دی متیل فتالات اشاره نمود. که یکی از استرهای اسید فتالیک بوده و به عنوان دافع حشرات استفاده می گردد (۱،۵،۸). عوامل شیمیایی که برای کنترل حشرات مورد استفاده قرار می گیرند شامل: حشره کش ها، عوامل دود کننده و دور کننده حشرات، عوامل جاذب و دافع حشرات می باشند. حشره کش ها شامل ارگانو فسفره ها، ارگانو کلره ها و

گزش بسیاری از حشرات موجب واکنش های نامطلوب و ناخواسته زیادی می گردد. از طرف دیگر بسیاری از حشرات نقش مهمی در انتقال تعدادی از بیماری های مسری دارند. بروز جنگ جهانی دوم و نیاز ارتش ها در مناطق گرمسیری باعث تحقیقات و متعاقباً تهیه چندین ماده بسیار مناسب برای دفع حشرات شد (۱۲). از جمله مواد دافع بسیار مؤثر که برای این امر تهیه شد

* استادیار گروه فارماسیوتیکس - دانشگاه علوم پزشکی ساری: چهار راه دوم بخش هشت - فلکه دوم سلمان فارسی - دانشکده داروسازی - تلفن:

۰۲۵۹۱۰۲-۰۱۵۱، (مؤلف مسئول).

* استاد گروه شیمی دارویی - دانشگاه علوم پزشکی ساری.

✧ دانشجوی دانشکده داروسازی.

** استادیار گروه فارماسیوتیکس - دانشگاه علوم پزشکی ساری.

Archive of SID

سه تا پنج ساعت در برابر پشه ها محافظت می کند (۴). لباس ها را نیز به مدت یک هفته محافظت می نماید. این ماده غیر سمی است ولی به صورت خفیف موجب سوزش بر روی پوست های حساس می شود. دی متیل فتالات دارای مصارف صنعتی بسیار زیادی می باشد که به دلیل سمیت پایین به عنوان حلال و حامل در عطرها و فرآورده های آرایشی استفاده می شود (۷). فرآورده تجارتي تحت عنوان موسکی توکس Moskitox این منظور در دسترس می باشد که حاوی مخلوطی از دی اتیل تولوآمید و دی متیل فتالات در هگزیلن گلیکول می باشد (۲). دی متیل فتالات به عنوان پلاستی سایزر برای روکش دادن نیز استفاده می شود. این ماده به عنوان دافع حشرات در مرجع مارتین دیل پذیرفته شده است و فرآورده های متعددی از آن وجود دارد (۱۰).

از آنجا که بیماری هایی چون سالک در شمال ایران و مالاریا در جنوب ایران هنوز شایع بوده و عامل انتقال این دو بیماری و بسیاری دیگر از بیماری ها، حشرات و بخصوص پشه هستند لذا بر آن شدیم کوششی در تهیه چند فرآورده کارآمد و مؤثر در دفع حشرات داشته باشیم. در قالب این پروژه مجریان بدنال سنتز و فرمولاسیون یک ماده دافع حشرات بسیار مؤثر و پذیرفته شده توسط فارماکوپه ها هستند. هدف از انجام این تحقیق، علاوه بر تهیه ماده مؤثره در داخل کشور و بررسی امکان تولید انبوه تر آن در مقیاس نیمه صنعتی، فرمولاسیون ترکیب حاصل به صورت ژل در کشور می باشد. گرچه فرآورده ژل از این ترکیب در خارج از کشور، از جمله آلمان، وجود دارد اما با توجیه اقتصادی، اطلاعات در خصوص مواد تشکیل دهنده این فرآورده ها منتشر نشده و هر گونه تلاش در ارائه فرمولاسیون از این ترکیبات مرسوم بررسی ها از پایه می باشد. ژل ها، فرآورده ای که در خلال این تحقیق فرموله شده است، اشکال

کارباماته می باشند. از عوامل دور کننده نیز می توان به عواملی چون فسفین، دی اتیل بروماید و دی بروموکلروپروپان اشاره نمود. استفاده از جاذب های خاص حشرات از جمله پیشرفت های انجام گرفته در کنترل آفت ها می باشد. به صورت تجاری برای بیش از ۲۵۰ گونه از حشرات زیان آور، مواد جاذب در دسترس می باشد. عوامل شیمیایی دافع حشرات ترکیباتی هستند که جهت محافظت انسان مورد استفاده قرار می گیرند. این دسته از ترکیبات روی پوست یا گاهی اوقات لباس استفاده می شوند تا مانع از تماس و گزش حشراتی مثل پشه مالاریایی، کک ها و سایر بند پایان شوند (۳). استفاده از این عوامل شیمیایی در جلوگیری از بروز بیماری هایی که حشرات ناقل آنها هستند بسیار مفید می باشد. در رابطه با مکانیسم عمل ترکیبات دافع نیز تحقیقاتی انجام گرفته است. مشخص شده است که علت عدم توجه و عدم جذب حشرات به برخی از اشخاص به خاطر تفاوت های موجود در شیمی بدن آنها می باشد. بطوری که بین جلب توجه و جذب پشه مالاریا به یک انسان و میزان اسید لاکتیک موجود در استون حاصل از شستشوی دست های فرد، ارتباط مناسب و قوی وجود دارد. از طرف دیگر مشخص شده است که شاخک های پشه از گیرنده هایی پوشیده شده که جریان دی اکسید کربن و بخار آب ناشی از خون گرم میزبان را شناسایی نماید. بنابراین وقتی پشه به هوایی آغشته از این مواد برسد، علائم رسیده به شاخک هایش به طریقی اختلال در تشخیص و یافت میزبان برای او بوجود می آورد. ترکیبات دافع از طریق ایجاد یک بو یا حس شدید و تند و تغییر دادن خصوصیات بوی میزبان باعث ایجاد یک میزبان مخالف و غیر جذاب برای حشره می شود (۱۱). دی متیل فتالات ماده دافع خوبی در مقابل پشه های سیاه، مالاریا، پشه های ریز، کنه ها و کک ها می باشد (۱۰). این ماده پوست را به مدت

فاز کلروفومی جدا گردید. به فاز کلروفومی محلول اشباع بیکربنات اضافه و چند دقیقه بهم زده شد. استرمنومیتیل ایجاد شده وارد فاز کربنات می شود. سپس با استفاده از دکانتور فاز کلروفومی جدا گردید. برای خشک کردن فاز آلی نیز از سدیم سولفات انیدر (بی آب) استفاده شد. بعد از خشک شدن کامل کلروفوم، آنرا در یک بالن ته گرد ریخته و به روتاری (دستگاه خلا چرخان) وصل گردید. درجه حرارت نیز در حدود ۵۰ درجه تنظیم گردید. با توجه به اختلاف نقطه جوش دی متیل فتالات (۲۸۲ درجه سانتیگراد) (۹) و کلروفوم (۶۱ درجه سانتیگراد)، کلروفوم به راحتی خارج می گردد. در نهایت ۲۸/۸ گرم دی متیل فتالات به دست آمد. بازده این واکنش ۹۶ درصد می باشد. خلوص ترکیب حاصل توسط TLC (کروماتوگرافی بر روی لایه نازک، Thin layer chromatography) به طور کیفی و اثبات ساختمان فوق از طریق مقایسه طیف IR آن با دی متیل فتالات استاندارد صورت پذیرفت (۶).

دارویی نیمه جامدی هستند که به دلیل داشتن خصوصیتی مانند پخش آسان روی پوست و عدم ایجاد منظره چرب از نظر پذیرش بیمار بسیار مطلوب و مناسب می باشند.

مواد و روشها:

۱- سنتز دی متیل فتالات: ۳۰ گرم (۰/۲ مول) فتالیک انیدرید در یک ارلن ۵۰۰ میلی لیتری در ۱۶۲ میلی لیتر (۴ مول) متانول مطلق حل گردید. سپس ۱۶ میلی لیتر (۰/۳ مول) اسید سولفوریک غلیظ به آرامی به مخلوط فوق در حال بهم زدن اضافه گردید. بعد از افزودن تمام اسید سولفوریک، مجموعه به یک مبرد جهت انجام رفلاکس متصل شد. پس از اتمام رفلاکس، مبرد جدا شده و بعد از خشک شدن ارلن جهت خارج شدن کامل متانول مجموعه به روتاری وصل گردید. پس از خارج شدن کامل متانول، کلروفوم و آب مقطر به ارلن اضافه شد. در این حالت باقیمانده اسید سولفوریک وارد فاز آبی می شود. در مرحله بعد کل سیستم به یک دکانتور انتقال داده شد و

جدول شماره ۱: اجزاء مختلف فرمولاسیون در لوسیون های تهیه شده

شماره فرمولاسیون	دی متیل فتالات	آب مقطر	اتانول ۹۶ درجه	پروپیلن گلیکول	توئین-۸۰
	W/V	W/V	W/V	W/V	W/V
۱	٪۳۶/۴	٪۲۷/۳	٪۳۶/۴	-	-
۲	٪۳۴/۴	٪۲۷/۳	٪۳۱/۸	-	٪۴/۵
۳	٪۳۳/۳	٪۳۳/۳	٪۳۳/۳	-	-
۴	٪۴۴/۱	٪۱۱/۸	-	٪۴۴/۱	-
۵	٪۴۰	٪۲۰	٪۴۰	-	-
۶	٪۴۰	٪۲۰	٪۳۵	-	٪۵

پایداری تمامی لوسیون های تهیه شده مناسب بود.

جدول شماره ۲: اجزاء مختلف فرمولاسیون در ژل های تهیه شده

شماره فرمولاسیون	کربوپل W/V	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز W/V	دی متیل فتالات W/V	اتانول ۹۶ درجه W/V	آب مقطر W/V
۷	۰/۷۵	-	۳۰	۴۵	۲۵
۸	۱	-	۳۰	۴۵	۲۵
۹	۱/۵	-	۳۰	۴۵	۲۵
۱۰	-	۱	۳۰	۴۰	۳۰
۱۱	-	۱/۵	۳۰	۴۰	۳۰
۱۲	-	۲	۳۰	۴۰	۳۰
۱۳	-	۲	۳۰	۴۵	۲۵
۱۴	-	۲	۳۳	۴۵	۲۲
۱۵	-	۲	۳۳	۴۷	۲۰

در فرمولاسیون های ۷ تا ۹ که در آنها از کربوپل استفاده شده بود، ژل تشکیل نشد. ویسکوزیته ژل های تولید شده با هیدروکسی پروپیل متیل سلولز در فرمولاسیون های ۱۰ و ۱۱، پایین بود. فرمولاسیون های ۱۲ و ۱۴ علی رغم تشکیل ژل با ویسکوزیته مناسب، پس از چند روز دچار ناپایداری شدند. فرمولاسیون های ۱۳ و ۱۵ ژل های با ویسکوزیته خوب و پایداری مناسب تشکیل دادند.

شماره ۲ ارائه شده است. در کلیه موارد برای تهیه ژل مقدار معینی از پلیمر روی آب مقطر پخش و بعد از گذشت ۲۴ ساعت و هیدراته شدن پلیمر محلول الکلی دی متیل فتالات به آرامی به پایه ژل در حال بهم خوردن اضافه شد. پس از تهیه فرمولاسیون ها، با استفاده از منحنی استاندارد ترسیم شده برای دی متیل فتالات با دستگاه اسپکتروفتومتر UV، دی متیل فتالات در فرمولاسیون ها تعیین مقدار گردید. اجزاء فرمولاسیون های تهیه شده در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

نتایج:

امکان سنتز و تهیه داخلی دی متیل فتالات با استفاده از مواد در دسترس و ارزان قیمت مورد بررسی

۲- فرمولاسیون دی متیل فتالات سنتز شده به صورت لوسیون و ژل: جهت تهیه لوسیون حلالیت تقریبی دی متیل فتالات در آب مقطر و در حضور مقادیر متفاوتی از اتانول، پروپیلن گلیکول و تسوین ۸۰ مورد بررسی قرار گرفت. پس از انتخاب مقادیر مناسب از کمک حلال ها و سورفکتانت توین ۸۰ لوسیون ۴۰ درصد مناسب که در دمای یخچال پایدار باشد تهیه گردید. اجزاء لوسیون های تهیه شده در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. جهت تهیه ژل نیز ابتدا دو پلیمر هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و کربوپل ۹۳۴ انتخاب گردیدند. در ادامه کار به دلیل عدم تشکیل ژل در هنگام استفاده از کاربوپول این پلیمر حذف و کار تنها با HPMCK15M ادامه یافت فرمولاسیون های تهیه شده با این پلیمر در جدول

بعد از گذشت مدتی پدیده رسوب کردن رخ داد.

بحث:

استفاده از فتالیک انیدرید در تهیه دی متیل فتالات و بررسی شرایط انجام واکنش نشان داد که این روند ساده بوده و امکان اجرای آن در مقادیر زیاد (مقیاس صنعتی یا نیمه صنعتی) در داخل کشور براحتی میسر می باشد. تقطیر مجدد متانول ایرانی خلوص و آبزدایی را در حد بسیار مطلوبی انجام خواهد داد. چنین حلالی بدون هیچ مشکلی در روند سنتزی به عنوان ماده اولیه قابل استفاده خواهد بود. به جهت اختلاف شدید قطبیت (حلالیت) بین دی متیل فتالات و حد واسط واکنش (منو متیل استر)، مراحل خالص سازی با سهولت زیاد انجام شد. TLC و بررسی طیف مادون قرمز محصول نهایی و مقایسه آن با طیف استاندارد مربوطه همگی حاکی از خلوص محصول بود. بازده پایانی بسیار مناسب و بالا بود (۹۶٪). جسم حاصل مستقیماً در فرمولاسیون مرحله بعد بکار رفت.

نتایج به دست آمده از بررسی فرمولاسیون های تهیه شده نشان می دهد که فرمولاسیون های ۱۰ و ۱۱ ژل هایی با ویسکوزیته پایین تشکیل دادند. به همین دلیل در فرمولاسیون های بعدی درصد پلیمر افزایش داده شد. فرمولاسیون ۱۲ ژلی با ویسکوزیته مناسب تشکیل داد که بعد از مدتی نگهداری دچار ناپایداری فیزیکی گردید. در فرمولاسیون ۱۳ برای جلوگیری از رسوب دی متیل فتالات میزان الکل به ۴۵ درصد افزایش یافت که نتیجه یک ژل پایدار بود. در فرمولاسیون های ۱۴ و ۱۵ درصد دی متیل فتالات افزایش یافت که مجدداً برای جلوگیری از رسوب دی متیل فتالات درصد اتانول نیز به ۴۷ درصد افزایش پیدا نمود.

قرار گرفت (۷،۴). با شروع از فتالیک انیدرید و متانول ایرانی در محیط اسیدی، دی متیل فتالات با بازده ۹۶ درصد به دست آمد.

نتایج به دست آمده از بررسی فرمولاسیون های تهیه شده نیز نشان می دهند که:

الف- فرمولاسیون های ۶ تا ۹ که به منظور تهیه لوسیون طراحی گردیده اند همگی لوسیون هایی با پایداری مناسب تشکیل دادند.

ب- در هیچ یک از فرمولاسیون های ۷ تا ۹ که در آنها از کاربوپول به عنوان عامل ژلیفیان استفاده شده بود ژل تشکیل نگردید.

ج- در فرمولاسیون های ۱۰ و ۱۱ که در آنها از HPMC K15M به عنوان عامل ژلیفیان به ترتیب به میزان ۱ و ۱/۵ درصد استفاده شده بود و هر دو فرمولاسیون نیز حاوی ۴۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد دی متیل فتالات بودند ژل هایی با ویسکوزیته پایین تشکیل شد.

د- فرمولاسیون ۱۲ که در آن از HPMC K15M به عنوان عامل ژلیفیان به میزان ۲ درصد استفاده شده بود و همچنین حاوی ۴۰ درصد اتانول و ۳۰ درصد دی متیل فتالات بود، ژلی با ویسکوزیته مناسب تشکیل شد ولی بعد از مدتی دچار ناپایداری فیزیکی گردید.

ه- فرمولاسیون ۱۳ که در آن از HPMC K15M به عنوان عامل ژلیفیان به میزان ۲ درصد استفاده شده بود و همچنین حاوی ۴۵ درصد اتانول و ۳۰ درصد دی متیل فتالات بود، ژلی با ویسکوزیته مناسب تشکیل شد.

و- در فرمولاسیون های ۱۴ و ۱۵ از دی متیل فتالات ۳۳ درصد و به ترتیب ۴۵ و ۴۷ درصد اتانول استفاده گردید. در هر دو مورد ژل هایی با ویسکوزیته مناسب بدست آمد. ولی در مورد فرمولاسیون ۱۴

حلال ها را نیز تغییر داد (جدول شماره ۱).

فرمولاسیون ژلی شفاف با ویسکوزیته مناسب بود که پایداری فیزیکی آن به مدت ۴۵ روز در دمای ۴ درجه سانتیگراد مورد بررسی قرار گرفت و هیچ گونه علامت ناپایداری مشاهده نگردید (جدول شماره ۲). در مورد لوسیون ها نیز می توان لوسیون هایی با درصدهای مختلف از دی متیل فتالات تهیه نمود که در هر مورد با توجه به درصد آن باید مقدار کمک

تشکر و قدر دانی:

بدینوسیله نویسندگان این مقاله از پشتیبانی و حمایت های مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران که انجام این طرح را امکان پذیر نموده اند تشکر و قدردانی می نمایند.

Reference:

1. Abu-Qare AW.; Abou-Donia MB. Delevopment of high performance liquid chromatographic method for the quantification of chlorpyrifos, pyridostigmine bromide, N, N- diethyl toluamide and their methabolites in rat plasma and urine, J Chromatogr B, 754: 533-8, 2001.
2. Api AM. Toxicological profile of diethyl phthalate: a vehicle for fragrance and cosmtic. Ingredients, 39: 97-108, 2001.
3. Der Marderosian AH.; Gennaro AR. Pesticides. In: Der Marderosian AH.; Gennaro AR. Remington: the science and practice of pharmacy: From Mack Publishing Company. Pennsylvania: USA, Vol II, 19th ed. 1358, 1995.
4. Faith K.; Clark M. Repellents. In: Lowenheim FA. Industerial chemicals. Lowenheim: From Wiley-Interscience. NewYork: USA, 4th ed. 318-24, 1975.
5. Fradin M. Mosquitoes and mosquito repellent. Annals of Internal Medicine and Mosquito Repellent, 128(11): 931-40, 1998.
6. Furniss BS. Aromatic compounds. In: Furniss BS.; Hannaford AJ. Vogel's textbook of practical organic chemistry: From Longman. NewYork: USA, 4th ed. 842, 1978.
7. Markovic G.; Agbaba D.; Stakic DZ. Determination of some insect repellent in cosmetic products by high performance thin layer chromatography. J Chromatogr B, 847: 365-8, 1999.
8. Niazi HJ. Initial degradation of dimethylphthalate by esterases from bacillus species. FEMS Microbiol Lett, 15: 201-5, 2001.
9. O'Neil MJ. In: The merck index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals: From Merck Company Inc. Whitehouse station: USA, 3281, 2001.
10. Sweetman SC. Pesticide and Repellents. In: Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference: From Pharmaceutical Press. London: UK, 33rd ed. 1431, 2002.
11. Wilcox CF. Pheromones and Insect repellents. In: Wilcox CF.; Wilcox MF. Experimental organic chemistry, a small-scale approach: From Prentice-hall Englewood Cliffs. New Jersey: USA, 2nd ed. 492-5, 1995.
12. Wilkinson JB. Insect repellents. In: Wilkinson JB.; Moor RJ. Harrys cosmeticology: From Longman Scientific & Technical. Singapore: 7th ed. 207-8, 1996.

Archive of SID