

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری داروسازی

عنوان:

ارزیابی کارآیی پارامترهای ثانویه (*Secondary Metrics*) در

سنجش هم‌ارزی زیستی جملیبروزیل

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر روئینی

نگارش:

علیرضا پرواز

شماره پایان نامه: ۴۳۱۶

سال تحصیلی: ۸۱-۱۳۸۰

۴۵۹۳۴

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
توسعه منابع انسانی

۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

سلام بر

مهدی موعود

او که روزی جهان را پر از عدل و داد

خواهد کرد.

این پایان نامه را اگر قدری باشد؛

تقدیم می‌کنم به یگانه همراه زندگیم، همسر عزیزم ؛

«مهندس میترا حسینی»

فرشته‌ایی که زندگی سخت دوران دانشجویی‌ام را بزرگوارانه

تحمّل نمود و مرا در این راه طولانی مونس بود.

به پاس تمامی محبت‌ها و صبوری‌ها و به احترام همه همدلی‌ها و

همزبانی‌هایش.

و تقدیم می‌کنم به اولین معلم دوران زندگی پدر بزرگوارم

دکتر مسین پرواز

هم او که برای رشد و تعالی علمی و معنوی فرزندانش از هیچ

تلاشی دریغ نوزیده است.

و نیز تقدیم می‌کنم به زیباترین واژه هستی؛ مادرم

انسان والایی که تمامی وجودش مملو از عشق، صفا، ایثار و

محبت است.

بر دستان پرمهرش خاضعانه بوسه می‌زنم.

تشکر فراوان دارم از محضر استاد گرانقدرم

جناب آقای دکتر روئینی

دانش و تجربیات ذیقیمت ایشان همواره گره‌گشای مشکلاتم

در طول انجام این تحقیق بوده است.

زحمات بی‌دریغ این استاد بزرگوار را بر دیده‌ منت می‌نهم.

همچنین مراتب سپاس خود را خدمت هیئت محترم قضات

تقدیم می‌دارم.

و این اثر را تقدیم می‌کنم به:

خانواده بسیار محترم همسر به خاطر تمامی تلاش‌های
فالمصانه‌ای که برای شکل‌گیری هرچه بهتر آینده من و همسر
انجام می‌دهند.

آنان که وجودشان آکنده از محبت و آراسته به افلاق و کردار
نیک است.

تشکر خالصانه‌ام را تقدیم می‌کنم به تکنسین ممتز
آزمایشگاه بیوفارماسی «سرکار خانم حاکمی» با حضور ایشان
در آزمایشگاه، شادابی و طراوت خاصی ایجاد می‌شد و امیدی
که در گفتار و کردار ایشان موج می‌زد، همگان را وا می‌داشت
تا در انجام کارهایشان مصمم‌تر و امیدوارتر قدم بردارند.
همیشه مدیون محبتها و زحمات ایشان خواهم بود.

و نیز این تمقیق را تقدیم می‌کنم به برادرانم؛

ممیدرضا، امیرعباس، محمدجواد و فواهره فاطمه

شادابی و موفقیت آنان را از خداوند خواستارم

تشکر فراوان دارم از دستیاران محترم گروه بیوفارماسی؛

جناب آقای دکتر میرفضائیان، جناب آقای دکتر رضایی

و سرکار خانم دکتر گلابی.

هیچگاه آموخته‌هایم را از این بزرگواران فراموش نخواهم کرد.

با سپاس بیکران از تمامی دوستان فوبم بخصوص

هم‌فوابگاهی‌هایم و نیز هم‌دوره‌ای‌هایم در ورودی ۷۴ که

بهترین و خاطره‌انگیزترین لمظات دوران تحصیلم را با آنان

داشتم.

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه.....	۱
۱-۱- فارماکوکینتیک.....	۲
۱-۲- اهداف مطالعات فارماکوکینتیک.....	۲
۱-۲-۱- اهمیت بالینی فارماکوکینتیک.....	۳
۱-۳- عوامل موثر بر مرحله جذب.....	۵
۱-۳-۱- خواص فیزیکوشیمیائی مواد داروئی.....	۵
۱-۳-۲- عوامل فیزیولوژیک.....	۵
۱-۳-۳- خواص فرآورده داروئی.....	۶
۱-۳-۴- عوامل دارویی موجود در فرمولاسیون.....	۶
۱-۴- عوامل مؤثر بر مرحله توزیع.....	۶
۱-۵- عوامل موثر بر مرحله حذف.....	۶
۱-۵-۱- دفع کلیوی.....	۶
۱-۵-۲- دفع کبدی.....	۷
۱-۵-۳- دفع صفراوی.....	۷
۱-۵-۴- دفع ریوی.....	۷
۱-۶- درمان هایپرلیپیدمی.....	۷
۱-۶-۱- فارماکولوژی داروهای ضد هایپرلیپیدمی.....	۷
۱-۷- جمفیبروزیل.....	۹

عنوان	صفحه
۱-۷-۱- خواص شیمیایی.....	۱۰
۱-۷-۲- خواص فیزیکی.....	۱۰
۱-۷-۳- خصوصیات فارماکوکینتیک جمفیپروزیل.....	۱۳
۱-۷-۴- موارد مصرف.....	۱۴
۱-۷-۵- مکانیسم اثر.....	۱۵
۱-۷-۶- موارد منع مصرف.....	۱۵
۱-۷-۷- اخطارها.....	۱۶
۱-۷-۸- مصرف در دوران بارداری و شیردهی.....	۱۷
۱-۷-۹- موارد احتیاط.....	۱۷
۱-۷-۱۰- تداخل‌های دارویی.....	۱۸
۱-۷-۱۱- عوارض جانبی.....	۱۹
۱-۷-۱۲- اشکال دارویی موجود در ایران.....	۱۹
۱-۷-۱۳- نام‌های تجاری جمفیپروزیل.....	۲۰
۱-۷-۱۴- مقدار و نحوه مصرف.....	۲۰
فصل دوم: فراهمی زیستی و هم‌ارزی زیستی.....	۲۱
۲-۱- فراهمی زیستی (Bioavailability).....	۲۲
۲-۲- عوامل موثر بر فراهمی زیستی.....	۲۲

عنوان	صفحه
۲-۲-۱- ویژگی‌های داروها.....	۲۲
۲-۲-۲- ویژگی‌های خاص بیماران.....	۲۳
۲-۲-۳- روندهای بیماری.....	۲۵
۲-۲-۴- تداخلات دارویی.....	۲۵
۲-۲-۵- عوامل بیولوژیکی.....	۲۵
۲-۲-۶- اثر پیش داروها.....	۲۶
۲-۳- اهمیت بالینی فراهمی زیستی.....	۲۶
۲-۴- پارامترهایی که در تعیین فراهمی زیستی یک دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند.....	۲۷
۲-۴-۱- داده‌های پلاسمایی.....	۲۷
۲-۴-۲- داده‌های ادراری.....	۲۸
۲-۴-۳- اثرات فارماکولوژیک حاد.....	۲۸
۲-۴-۴- مشاهدات بالینی.....	۲۸
۲-۵- فراهمی زیستی مطلق.....	۲۸
۲-۶- فراهمی زیستی نسبی.....	۲۹
۲-۷- هم‌ارزی زیستی.....	۲۹
۲-۸- لزوم انجام آزمایشات فراهمی زیستی و هم‌ارزی زیستی.....	۲۹
۲-۹- چگونگی انجام آزمایشات فراهمی زیستی.....	۳۱

عنوان	صفحه
۲-۱۰- تحلیل آماری داده‌های فارماکوکینتیکی.....	۳۳
۲-۱۰-۱- آنالیز واریانس.....	۳۳
۲-۱۰-۲- محاسبه فاصله اطمینان.....	۳۳
فصل سوم: پارامترهای ثانویه.....	۳۴
۳-۱- ارزیابی پارامترهای ثانویه در برآورد هم ارزی زیستی.....	۳۵
۳-۲- روش مطالعه.....	۳۸
۳-۳- روش نمونه‌گیری و آنالیز.....	۳۹
۳-۳-۱- آنالیز داده‌ها.....	۳۹
فصل چهارم: مواد و روشها.....	۴۰
۴-۱- مواد و حلالها.....	۴۱
۴-۲- دستگاهها و وسایل بکار رفته.....	۴۱
۴-۳- آزمایشهای برون تن (<i>in-vitro</i>).....	۴۳
۴-۳-۱- آزمایش تعیین مقدار دارو (<i>Assay</i>).....	۴۳
۴-۳-۲- آزمایش تعیین یکنواختی در توزیع دارو (<i>Content uniformity</i>).....	۴۳
۴-۳-۳- آزمایش میزان و سرعت حلالیت (<i>Dissolution - Test</i>).....	۴۳
۴-۳-۲- آزمایش تعیین یکنواختی دارو در هر کپسول.....	۴۶

عنوان	صفحه
۴-۳-۳- اندازه‌گیری میزان و سرعت انحلال	۴۶
۴-۴- آزمایشات درون تن (<i>in vivo</i>)	۴۹
۴-۴-۱- روش کروماتوگرافی	۴۹
۴-۴-۲- آزمون‌های ارزشیابی	۵۰
۴-۴-۳- بازیابی مطلق	۵۰
۴-۴-۴- حداقل غلظت قابل تشخیص	۵۱
۴-۴-۵- تغییرهای روزانه و بین روزانه	۵۱
۴-۴-۶- انتخاب داوطلبان	۵۲
۴-۴-۷- شرایط تجویز دارو به صورت تک دوز	۵۳
۴-۴-۸- خون‌گیری و جداسازی سرم	۵۴
۴-۴-۹- استخراج جمفیبروزیل از سرم	۵۵
۴-۴-۱۰- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی	۵۵
۴-۴-۱۱- آزمونهای آماری	۵۷
فصل پنجم: نتایج و بحث	
۵-۱- نتایج	۶۱
۵-۱-۱- آزمایشهای برون تن (<i>in-vitro</i>)	۶۱
۵-۲-۱- آزمایشهای درون تن (<i>in-vivo</i>)	۶۵