

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه
گاوزنگ - زنجان



بررسی تاثیر داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) بر کمپلکسسیون راپامایسین با آلبومین سرم انسانی

پایان نامه کارشناسی ارشد
آرش خدایی

اساتید راهنما:

خانم دکتر پروین ذاکری میلانی
خانم دکتر لیلا حسنی

استاد مشاور:

آقای دکتر هادی ولی زاده

اردیبهشت ۱۳۹۳

بنام حضرت داوود جان و

سولندبه قلم

وهرا آنچه مينويسد...

سلام.

در روزگاری می نویسم که دیگر بوی کاغذ به مشام ما خوش نمی آید، دیگر جستجوی قفسه‌ای خاک خورده در انباری زیرزمین خانه‌مان برای رسیدن به یک کتاب ارزشمند "هیجان" نیست، و دیگر ارزش‌ها، "ارزش" نیستند.

در روزگاری می نویسم که تک تک ما (کلاه‌تان را قاضی کنید!) برای رسیدن به هدفی که حتی ارزش‌اش را نمی‌دانیم، به هر وسیله‌ای متوسل می‌شویم!

آری!

باید مراتب تشکر را از خدا، خانواده و معلمان و خودم برایتان می‌نوشتیم؛ اما اگر خوب نگاه کنیم تمام کارهایمان تکراری شده است. درس خواندن‌مان، تلاش کردن‌مان، فکر کردن‌مان، هدف‌گذاری‌مان، ارزش‌گذاری‌هایمان، همه و همه به تکرار آلوده شده‌اند.

برعکس تمام آنانی که در ابتدای پایان‌نامه‌شان با شعر و شاعری از زمین و زمان متشکرند، من نیستم! اما زیباست که از پدر و مادر و همسر تشکر کنم که هنوز با من و در کنار من به ارزش‌هایی که به من آموخته‌اند پایبندند.

همه خوب می‌دانیم که کارهایی که در آزمایشگاه‌ها انجام می‌دهیم، نه به اختیار و با فکر که با جبر و تکراری است. همه خوب میدانیم که اینجا آن "مدینه‌ی فاضله" نیست. در اعماق وجودمان خوب می‌دانیم که اینجا هیچ راه جدیدی باز نمی‌شود، همه‌مان راه را ادامه می‌دهیم تا به آن سوی راه برسیم. جایی که باید پرده درید و خویشتن خویش شد. غلط نیست اگر بگویم که همه فرار می‌کنیم؛ اما الزاما این فرار یک مغز نابغه نیست. فرار تک انسان‌هایی است که به ارزش‌هایی که در دوران کودکی‌شان برای‌شان تعریف شده و قصه‌ها گفته شده نرسیده‌اند؛ به دلیری، راستی، پاکی، انسانیت، ارزش‌مداری و ... و جدان؛

ایشان می‌روند تا شاید مفری باشد هر چند کوچک برای تربیت فرزندان بهتر، بماند که آن سوی راه الزاما پاکی نیست.

آموخته‌ام که خوبی و بدی هر دو در این جهان بوده‌اند و تا ابد هم خواهند بود؛ نزاع آنها یک داستان است و بس!

اما این مائیم که طرف خود را باید انتخاب کنیم. به ظن این حقیر اغلب مردمان این دیار خوب هستند و اغلب هم طرف خوبی را گرفته‌اند، با این تفاوت که صرفا طرف خوبی را گرفتن کافی نیست! گویی در زمانه‌ای هستیم که با توسل به هر وسیله‌ای (خوب یا بد) می‌خواهیم خوب باشیم.

شاید بیش از متن خود پایان‌نامه‌ام، به این صفحه اندیشیده‌ام. حرف برای گفتن بسیار است اما مجال اندک!

چطور می‌توانم از جامعه‌ای نگویم که ۳۰۰۰ میلیارد را دزدی می‌داند، ولی عدم پرداخت یک بلیط اتوبوس داخل شهری را اعتراض!!؟

چطور می‌توانم از خانواده‌ای بگویم که در تربیت صحیح فرزندش در زمینه‌ی دفع زباله تمیزی را فقط در خانه یا شهر خود می‌پندارد و دیگران هیچ!!؟

چطور می‌توانم نگویم که سیستمی در تلاش است تا یک دانشجوی مقطع فوق لیسانس به هرطریقی از کار خود، که هیچ تحقیقی در آن نیست، دفاع کند و خلاص!!؟

چطور می‌توانم نگویم که حس کنکاش و تلاش و پرسش را در جوانان ما کشته اند؟
آری!

من در چنین زمانه‌ای می‌زییم. زمانه‌ای که تحصیل باید کرد تا دکترا گرفت، نه اینکه تحصیل کرد تا فهمید و بشر را متعالی ساخت!

زمانه‌ای که دکترایش، فقط به درد قاب چارچوب شده‌ی روی دیوار می‌خورد و بس! چارچوبی بر روی دیواری در یک آژانس مسافربری!

زمانه‌ای که حتی مبارزه برای یک ارزش هم ضدارزش تلقی می‌شود، زمانه‌ای که استادی در کلاس ادعای انتخاب مستقیم دانشجویش را دارد، بدون توجه به اینکه این دانشجویست که موهایش در پشت درهای آزمون‌ی بی معنی (بخوانید کنکور) سپید کرده است.

زمانه‌ای که از پروفیسوری تنها ریش اش باقی است و از تحقیق فقط ۶۰ صفحه پایان‌نامه‌ی Copy-Paste شده‌اش!

زمانه‌ای که استاد، پشت میز نشین شده و مقاله‌هایش نقل و نبات روی میز!

زمانه‌ای که دانشجویش تنها یک تابوت متحرک است. به لحاظ بیولوژیک زنده است اما به لحاظ مغزی، تنها یک مرده! اوایی که باید در تکاپوی دانستن می‌بود، امروز در تلاش ازدواج و تنازع بقاست!

آری!

اینجا نه یک ماراتون دانستن، که یک عرصه‌ی تنازع بقاست.

بگذریم!

اگر تا بدین جا خوانده‌اید و برنیاشفته‌اید، این یعنی شما هم وجدانی دردمند دارید، حسی که هنوز شما را می‌آزارد. پس برای شما نوشتم...

من نیز با هزاران آموزش و ارزش گذاری، تا بدین جا آمدم. بدون هیچ سهمیه‌ای و شاید نبوغی! راه سخت را برگزیدم و تن به آزمونهای ساده ندادم، به هوای اینکه هر که سخت تلاش کند به بهترین‌ها می‌رسد. اما این بهترین‌ها برایم علمی نبودند؛

بهترین‌های من، خانواده‌ام و همسرم هستند و اینها کم نیستند، لکن برای چون منی کافی هم نیستند. من دوست داشتم دنیا را با سوالاتم کاوش کنم.

پپرسم و بدانم و به بشر تعالی ببخشم. احساس می‌کنم نشد. "اما باور ندارم که نخواهد شد". هنوز زمان برای تسلیم بسیار است.

و خطاب‌ام شماست!

اگر قبل از هر کاری و هر پروژه‌ای دنبال علاقه و خواست خود رفتید، دیگر همچون من نخواهید نوشت؛ آنگاه است که شما از عشق‌تان به هدف‌تان خواهید نوشت و چرایی استمرار در رسیدن به آن.

اگر هنوز در ابتدای تعریف یک پروژه هستید، قبل از هر چیز سعی کنید آنچه را در ذهنتان دارید پیاده کنید. مطمئن باشید در بین اساتیدتان هستند کسانی که بسیار بیشتر از شما از این وضع آزرده‌اند.

اگر در برابرتان پروژه‌ای قرار دادند و اجبار کردند که آنرا انجام دهید، نپذیرید.

عصیان در برابر جبر اولین قدم پیروزی است. بخواهید که آنچه که جزو دلمشغولی‌های شماست را نیز به پروژه بیافزایند. تحقیق کنید که پروژه‌تان تکراری نباشد، در غیر اینصورت آنگاه چه سود است؟

به دوردست‌ها بیاندیشید.

اگر پزشک هستید به اشکان شوق یک بیمار درمان شده بیاندیشید.

اگر مهندس هستید به تسهیل زندگی یک مردم.

هر چه هستید هدف‌تان تعالی بشر باشد نه صرفاً گذرتان از این مقطع!

می‌دانم! عرف است که کارشناسی ارشد یک مرحله‌ی گذار است، اما کدام واکنش شیمی بدون مرحله‌ی گذار به محصول می‌رسد؟؟؟!

الان زمان تلاش است، نه دقیقه‌ای دیگر.

به اطرافتان خوب نگاه کنید! یقیناً افرادی که سعی در دریافت مدرک مشابه (یا بالاتر از شما) را دارند بسیارند. و بسیاری‌تر کسانی اند که از این مدرک تنها برای دور زدن تعدادی از ارزش‌ها بهره می‌برند و نه برای تعالی بشر؛ برای رسیدن به پول و بس.

فراموش نکنید! هدف وسیله را توجیه نمی‌کند!

قرار نیست حتماً دکترا داشته باشید تا رابطه ایجاد کنید. این انسانیت است که رابطه می‌آفریند، نه مدرک!

دروغ، دروغ است و دزدی دزدی! به هر اندازه و مقداری.
در اوایل این مقطع تصمیم گرفتم در تحقیقی نو مشغول شوم، اما به شدت مخالفت کردند. مرا مجبور به کاری کردند که اگر نگویم بیهوده بود، می نویسم دوستش نداشتم!
به هر حال سه سال از عمر با ارزش ام را اول به خاطر اهمال های خودم و بعد به دلیل اجبارهای گروه به هدر دادم. اما امروز که خوب نگاه می کنم، می بینم که اشتباه کرده ام. ای کاش آن روز به شدت اصرار می کردم؛ ای کاش به سخن برخی از اطرافیان و دوستانم که سکوت کن تا بگذرد، و همین است که هست گوش نمی دادم و

اما دیگر گذشته ها گذشته و برای آن روزها کاری نمی توانم انجام دهم.
به هر طریق سخن دراز کشیدیم و حکایت همچنان باقیست... .
اگر منتظر یک تحقیق و نوشته ی بی عیب و نقص هستید، در اشتباهید. نه این تحقیق کامل است و نه نوشته های درونش. امیدوارم این موارد را به بنده ببخشید.
عرف تکراری اطرافم حکم می کرد که از خدا تا بنده ی خدا تشکر و امتنان می کردم، لکن خوب دیدم تا درد دلی ماندگار داشته باشم، باشد که کسی از آن بهره برد.

با احترام

آرش خدایی

ظهر شانزدهم مرداد ماه ۹۳ خورشیدی

تبریز-ایران

چکیده

از آنجایی که میزان تاثیر داروها در بدن به درجه‌ی اتصال به پروتئین‌های پلاسمایی و به دنبال آن غلظت آزاد آنها در پلازما بستگی دارد، بررسی عوامل تاثیر گذار در اتصال پروتئینی داروها، تداخلات دارویی، فارماکوکینتیک داروها (فعالیت بیولوژیک، متابولیسم، جذب، توزیع و دفع) از اهمیت ویژه‌ای در مطالعات بالینی برخوردار می‌باشد، لذا به دلیل اینکه پروتئین آلبومین، مسئول عمده اتصالات پروتئینی داروها در پلازماست، در این پژوهش آلبومین سرم انسانی جهت مطالعه‌ی اتصال پروتئینی داروی سیرولیموس (راپامایسین) و بررسی تداخلات دارویی این دارو با داروهای ضدالتهایی غیراستروئیدی یا NSAIDs¹ نظیر پیروکسیکام، دیکلوفناک و ناپروکسن، در شرایط متغیری از pH و غلظت پروتئین مورد استفاده قرار گرفت. در این بررسی غلظت شش‌گانه‌ی ۸ تا ۱۸ میکروگرم در میلی‌لیتر، از سیرولیموس استفاده شد. به این ترتیب که ابتدا غلظت‌های اشاره شده به طور جداگانه با آلبومین سرم انسانی با غلظت 0.4 gmL^{-1} ، در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و pH ۷/۴، به مدت یک ساعت در داخل ویال شیشه‌ای و به دور از روشنایی انکوبه شدند تا پیوند بین دارو و آلبومین ایجاد شود. سپس داروی آزاد به روش اولترافیلتراسیون از محلول جدا گردیده و با دستگاه HPLC تعیین غلظت گردید تا پارامترهای اتصال پروتئینی سیرولیموس با استفاده از نمودارهای اسکاجارد و کلاتر مربوطه محاسبه گردند. سپس فرایندهای مذکور در حضور NSAID ها و در شرایط مختلفی از pH و همچنین غلظت‌های پایین‌تر آلبومین سرم انسانی انجام گرفت. با توجه به نتایج بدست آمده، حضور NSAID ها در محلول حاوی آلبومین و سیرولیموس، سبب کاهش معنی دار درصد اتصال پروتئینی سیرولیموس به آلبومین شد. میزان این کاهش به لحاظ کمی، برای داروی پیروکسیکام بیشتر از دو داروی دیکلوفناک و ناپروکسن بود. افزایش pH باعث افزایش تداخلات دارویی سیرولیموس با داروهای مورد مطالعه در این پروژه شد. به علاوه مشاهده شده که، در غلظت‌های پایین آلبومین، تداخلات مورد نظر نسبت به تغییرات pH حساسیت بیشتری نشان دادند. نهایتاً با توجه به مشاهدات و نتایجی که از این پروژه حاصل شد، پیشنهاد می‌شود در بیمارانی که سطح آلبومین پلاسمای آنها پایین‌تر از حد نرمال است، در تجویز همزمان این داروها ملاحظات بیشتری انجام گیرد.

کلمات کلیدی: سیرولیموس، NSAIDs، تداخلات دارویی، پیوند پروتئینی، HPLC، اولترافیلتراسیون.

¹ Non-Steroidal Anti-inflammatory

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول (مقدمه)

| | |
|----|---|
| ۱ | مقدمه |
| ۳ | ۱،۱ پیوند پروتئینی |
| ۴ | ۲،۱ روش‌های تعیین میزان پیوند پروتئینی داروها |
| ۵ | ۱،۲،۱ روش‌های جداکننده در بررسی اتصال پروتئینی |
| ۵ | ۱،۱،۲،۱ دیالیزتبادل |
| ۸ | ۲،۱،۲،۱ اولترافیلتراسیون |
| ۹ | ۳،۱،۲،۱ اولتراسانتریفیوژ |
| ۹ | ۴،۱،۲،۱ تست نفوذپذیری موازی غشای مصنوعی |
| ۱۰ | ۵،۱،۲،۱ کروماتوگرافی مایع |
| ۱۰ | ۱،۵،۱،۲،۱ کروماتوگرافی محدودیت اندازه |
| ۱۰ | ۲،۵،۱،۲،۱ کروماتوگرافی تمایلی با کارایی بالا |
| ۱۱ | ۶،۱،۲،۱ تکنیک‌های الکتروفورز موئن |
| ۱۱ | ۲،۲،۱ روش‌های غیرجداکننده در بررسی پیوند پروتئینی |
| ۱۱ | ۱،۲،۲،۱ تکنیک‌های طیف سنجی |
| ۱۱ | ۲،۲،۲،۱ تکنیک‌های کالریمتری |
| ۱۲ | ۱،۲،۲،۲،۱ کالریمتری تیتراسیون هم‌دما |
| ۱۲ | ۲،۲،۲،۲،۱ کالریمتری اسکن تفاضلی |
| ۱۳ | ۳،۲،۲،۱ پلاسمون رزونانس سطحی |
| ۱۳ | ۳،۱ تعیین پارامترهای اتصال پروتئینی |
| ۱۶ | ۴،۱ پروتئین‌های پلاسما |
| ۱۶ | ۱،۴،۱ آلبومین سرم انسانی |
| ۱۷ | ۱،۱،۴،۱ ساختار آلبومین سرم انسانی |

صفحه

عنوان

| | |
|----|---|
| ۱۹ | عملکردهای فیزیولوژیک آلبومین سرم انسانی |
| ۲۱ | اتصال به لیگاند |
| ۲۲ | اتصال به اسیدچرب |
| ۲۴ | اتصال به دارو |
| ۲۶ | جایگاه I اتصال به دارو |
| ۲۸ | جایگاه II اتصال به دارو |
| ۳۱ | (راپامایسین) |
| ۳۲ | مکانیسم عمل |
| ۳۳ | اثر ضدقارچی |
| ۳۴ | اثر ضدتوموری |
| ۳۴ | فارماکوکینتیک |
| ۳۴ | موارد مصرف |
| ۳۴ | عوارض جانبی و موارد احتیاط |
| ۳۵ | تداخلات دارویی |
| ۳۵ | اشکال دارویی |
| ۳۶ | داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی |
| ۳۶ | مکانیسم عمل |
| ۳۸ | فارماکوکینتیک NSAIDها |
| ۳۸ | جذب |
| ۳۸ | توزیع |
| ۳۹ | متابولیسم |
| ۳۹ | دفع |
| ۳۹ | عوارض جانبی |
| ۴۱ | دیکلوفناک |

| صفحه | عنوان |
|------|--|
| ۴۱ | ۱,۷,۱ مکانیسم اثر |
| ۴۱ | ۲,۷,۱ مصارف پزشکی |
| ۴۲ | ۳,۷,۱ خواص فیزیکوشیمیایی |
| ۴۳ | ۴,۷,۱ فارماکوکینتیک |
| ۴۳ | ۵,۷,۱ تداخلات دارویی |
| ۴۳ | ۸,۱ ناپروکسن |
| ۴۴ | ۱,۸,۱ مکانیسم اثر |
| ۴۴ | ۲,۸,۱ مصارف پزشکی |
| ۴۴ | ۳,۸,۱ خواص فیزیکوشیمیایی |
| ۴۵ | ۴,۸,۱ فارماکوکینتیک |
| ۴۵ | ۵,۸,۱ تداخلات دارویی |
| ۴۵ | ۹,۱ پیروکسیکام |
| ۴۶ | ۱,۹,۱ مکانیسم اثر |
| ۴۶ | ۲,۹,۱ خواص فیزیکوشیمیایی |
| ۴۶ | ۳,۹,۱ فارماکوکینتیک |
| ۴۶ | ۴,۹,۱ تداخلات دارویی |
| ۴۷ | ۱۰,۱ روش تشخیصی HPLC |
| ۴۷ | ۱,۱۰,۱ اصطلاحات رایج در کروماتوگرافی |
| ۴۸ | ۲,۱۰,۱ انواع کروماتوگرافی بر اساس حالت فاز متحرک |
| ۴۹ | ۱,۲,۱۰,۱ کروماتوگرافی مایع |
| ۴۹ | ۲,۲,۱۰,۱ کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا |

فصل دوم (مواد و روش‌ها)

| | |
|----|----------------|
| ۵۳ | ۱,۲ مواد |
|----|----------------|

عنوان

صفحه

| | |
|---|----|
| ۲,۲ وسایل و تجهیزات مورد استفاده | ۵۴ |
| ۳,۲ روش کار | ۵۵ |
| ۱,۳,۲ رسم منحنی کالیراسیون سیرولیموس توسط دستگاه HPLC | ۵۵ |
| ۲,۳,۲ روش تهیهی محلولهای مورد استفاده | ۵۶ |
| ۱,۲,۳,۲ تهیه بافر فسفات پتاسیم مونوبازیک (pH= ۷/۴) | ۵۶ |
| ۲,۲,۳,۲ تهیه فاز متحرک | ۵۶ |
| ۳,۳,۲ روش انجام آزمایش | ۵۶ |
| ۱,۳,۳,۲ اولترافیلتراسیون | ۵۶ |
| ۲,۳,۳,۲ رسم نمودارهای Klotz و Scatchard جهت تعیین پارامترهای پیوند پروتئینی داروی سیرولیموس | ۵۷ |
| ۳,۳,۳,۲ رسم نمودارهای Klotz و Scatchard سیرولیموس در حضور داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی | ۵۸ |

فصل سوم (نتایج)

| | |
|---|----|
| ۱,۳ آزمایش کنترل: محلول سیرولیموس به همراه آلبومین ۴ % در pH ۷/۴ | ۵۹ |
| ۲,۳ آزمایش اول: محلول سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۴ % در pH ۷/۹ | ۶۱ |
| ۳,۳ آزمایش دوم: محلول سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۴ % در pH ۷/۴ | ۶۳ |
| ۴,۳ آزمایش سوم: محلول سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۴ % در pH ۶/۹ | ۶۵ |
| ۵,۳ آزمایش چهارم: محلول سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۲ % در pH ۷/۹ | ۶۷ |
| ۶,۳ آزمایش پنجم: محلول سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۲ % در pH ۷/۴ | ۶۹ |
| ۷,۳ آزمایش ششم: محلول سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۲ % در pH ۶/۹ | ۷۱ |
| ۸,۳ آزمایش هفتم: محلول سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۴ % در pH ۷/۹ | ۷۳ |
| ۹,۳ آزمایش هشتم: محلول سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۴ % در pH ۷/۴ | ۷۵ |
| ۱۰,۳ آزمایش نهم: محلول سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۴ % در pH ۶/۹ | ۷۷ |
| ۱۱,۳ آزمایش دهم: محلول سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۲ % در pH ۷/۹ | ۷۹ |
| ۱۲,۳ آزمایش یازدهم: محلول سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۲ % در pH ۷/۴ | ۸۱ |

صفحه

عنوان

| | | | |
|-----|--------------------|---|-----------------------------------|
| ۸۳ |pH ۶/۹ در ۲ % | آلبومین و آبروکسیکام به همراه سیرولیموس | به همراز دوازدهم: محلول سیرولیموس |
| ۸۵ |pH ۷/۹ در ۴ % | آلبومین و آبروکسن | به همراز سیزدهم: محلول سیرولیموس |
| ۸۷ |pH ۷/۴ در ۴ % | آلبومین و آبروکسن | به همراز چهاردهم: محلول سیرولیموس |
| ۸۹ |pH ۶/۹ در ۴ % | آلبومین و آبروکسن | به همراز پانزدهم: محلول سیرولیموس |
| ۹۱ |pH ۷/۹ در ۲ % | آلبومین و آبروکسن | به همراز شانزدهم: محلول سیرولیموس |
| ۹۳ |pH ۷/۴ در ۲ % | آلبومین و آبروکسن | به همراز هفدهم: محلول سیرولیموس |
| ۹۵ |pH ۶/۹ در ۲ % | آلبومین و آبروکسن | به همراز هجدهم: محلول سیرولیموس |
| ۹۷ | | سیرولیموس | پیوند پروتئینی سیرولیموس |
| ۱۰۳ | | سیرولیموس | کالیبراسیون سیرولیموس |

فصل چهارم (بحث و نتیجه گیری)

| | | |
|-----|-------|--|
| ۱۰۵ | | بحث |
| ۱۰۷ | | بررسی پارامترهای پیوند پروتئینی داروی سیرولیموس به آلبومین |
| ۳,۴ | | تغییرات ایجاد شده در پارامترهای پیوند پروتئینی سیرولیموس در حضور داروی دیکلوفناک در شرایط مختلف |
| ۱۰۸ | | |
| ۴,۴ | | تغییرات ایجاد شده در پارامترهای پیوند پروتئینی سیرولیموس در حضور داروی پیروکسیکام در شرایط مختلف |
| ۱۱۰ | | |
| ۵,۴ | | تغییرات ایجاد شده در پارامترهای پیوند پروتئینی سیرولیموس در حضور داروی ناپروکسن در شرایط مختلف |
| ۱۱۴ | | نتیجه گیری کلی |
| ۱۱۶ | | پیشنهادات برای کارهای آتی |

فهرست اشکال

فصل اول

| | | |
|---|-------|--|
| ۳ | | شکل ۱,۱: طرحی شماتیک از اتصال پروتئینی دارو و توزیع آن |
|---|-------|--|

عنوان

صفحه

| | |
|--|----|
| شکل ۲,۱: روش‌های قابل استفاده برای بررسی تعیین میزان اتصال پروتئینی داروها..... | ۴ |
| شکل ۳,۱: دیالیز: ابزار انجام دیالیز تعادلی | ۵ |
| شکل ۴,۱: اصول دیالیز تعادلی | ۶ |
| شکل ۵,۱: اولترافیلتراسیون | ۹ |
| شکل ۶,۱: نمودار معکوس مضاعف کلاتر | ۱۵ |
| شکل ۷,۱: نمودار اسکاچارد | ۱۵ |
| شکل ۸,۱: توالی آمینواسیدی آلبومین سرم انسانی | ۱۸ |
| شکل ۹,۱: ساختار قلبی شکل آلبومین سرم انسانی و دومین‌های تشکیل دهنده‌ی آن | ۱۸ |
| شکل ۱۰,۱: ساختار قلبی شکل آلبومین سرم انسانی در ترکیب با برخی لیگاندها | ۲۴ |
| شکل ۱۱,۱: جایگاه I سادلو و اسیدآمینوهای مهم در اتصال دارو | ۲۷ |
| شکل ۱۲,۱: ساختار برخی داروهای متصل شونده به جایگاه I سادلو | ۲۸ |
| شکل ۱۳,۱: جایگاه اتصال دارو و اسیدآمینوهای شرکت کننده در اتصال دارو..... | ۲۹ |
| شکل ۱۴,۱: ساختار برخی داروهای متصل شونده به جایگاه II سادلو | ۳۰ |
| شکل ۱۵,۱: ساختار شیمیایی سیرولیموس | ۳۲ |
| شکل ۱۶,۱: مکانیسم عمل سیرولیموس | ۳۳ |
| شکل ۱۷,۱: مسیر واسطه‌های پیش التهابی بعد از آسیب سلولی | ۳۷ |
| شکل ۱۸,۱: مسیر و اهداف بافتی ایزوفرم های COX-1 (درون زا) و COX-2 (القائی) در متابولیسم آراشیدونیک اسید | ۳۸ |
| شکل ۱۹,۱: ساختار شیمیایی دیکلوفناک | ۴۳ |
| شکل ۲۰,۱: ساختار شیمیایی ناپروکسن | ۴۵ |
| شکل ۲۱,۱: ساختار شیمیایی پیروکسیکام | ۴۶ |
| شکل ۲۲,۱: نمایش شماتیک یک سیستم HPLC | ۵۱ |

فصل دوم

| | |
|---|----|
| شکل ۱,۲: نحوه‌ی واکنش واکنشگر برادفورد با پروتئین | ۵۷ |
|---|----|

عنوان

صفحه

فصل سوم

- شکل ۱,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش کنترل ۶۱
- شکل ۲,۳: پیک مربوط به غلظت ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش اول ۶۳
- شکل ۳,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش دوم ۶۵
- شکل ۴,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش سوم ۶۷
- شکل ۵,۳: پیک مربوط به غلظت ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش چهارم ۶۹
- شکل ۶,۳: پیک مربوط به غلظت ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش پنجم ۷۱
- شکل ۷,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش ششم ۷۳
- شکل ۸,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش هفتم ۷۵
- شکل ۹,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش هشتم ۷۷
- شکل ۱۰,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش نهم ۷۹
- شکل ۱۱,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش دهم ۸۱
- شکل ۱۲,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش یازدهم ۸۳
- شکل ۱۳,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش دوازدهم ۸۵
- شکل ۱۴,۳: پیک مربوط به غلظت ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش سیزدهم ۸۷
- شکل ۱۵,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش چهاردهم ۸۹
- شکل ۱۶,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش پانزدهم ۹۱
- شکل ۱۷,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش شانزدهم ۹۳
- شکل ۱۸,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش هفدهم ۹۵
- شکل ۱۹,۳: پیک مربوط به غلظت ۱۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر در آزمایش هجدهم ۹۷
- شکل ۲۰,۳: کروماتوگرام منحنی کالیبراسیون سیرولیموس ۱۰۴
- شکل ۲۱,۳: منحنی کالیبراسیون سیرولیموس ۱۰۴

فهرست جداول

| عنوان | صفحه |
|--|------|
| فصل اول | |
| جدول ۱،۱: تعدادی از لیگاندهای متصل به آلبومین سرم انسانی و ثابت اتصال آنها | ۲۱ |
| جدول ۲،۱: تعدادی از داروهای متصل شونده به جایگاه های I و II آلبومین سرم انسانی و ثابت اتصال آنها | ۲۵ |
| جدول ۳،۱: دسته بندی کلی داروهای دسته‌ی NSAID | ۳۶ |
| جدول ۴،۱: برخی از عوارض جانبی مربوط به NSAIDها | ۴۰ |

فصل سوم

| | |
|---|----|
| جدول ۱،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون سیرولیموس و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۴ | ۵۹ |
| جدول ۲،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، دیکلوفناک و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۹ | ۶۱ |
| جدول ۳،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، دیکلوفناک و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۴ | ۶۳ |
| جدول ۴،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، دیکلوفناک و آلبومین ۴٪ در pH ۶/۹ | ۶۵ |
| جدول ۵،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، دیکلوفناک و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۹ | ۶۷ |
| جدول ۶،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، دیکلوفناک و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۴ | ۶۹ |
| جدول ۷،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، دیکلوفناک و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۷۱ |
| جدول ۸،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، پیروکسیکام و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۹ | ۷۳ |
| جدول ۹،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، پیروکسیکام و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۴ | ۷۵ |
| جدول ۱۰،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، پیروکسیکام و آلبومین ۴٪ در pH ۶/۹ | ۷۷ |
| جدول ۱۱،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، پیروکسیکام و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۹ | ۷۹ |
| جدول ۱۲،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، پیروکسیکام و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۴ | ۸۱ |
| جدول ۱۳،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، پیروکسیکام و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۸۳ |
| جدول ۱۴،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۹ | ۸۵ |
| جدول ۱۵،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۴ | ۸۷ |
| جدول ۱۶،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۶/۹ | ۸۹ |

عنوان

صفحه

| | |
|---|-----|
| جدول ۱۷،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۹ | ۹۱ |
| جدول ۱۸،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۴ | ۹۳ |
| جدول ۱۹،۳: نتایج حاصل از اولترافیلتراسیون محلول حاوی سیرولیموس، ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۹۵ |
| جدول ۲۰،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش کنترل | ۹۷ |
| جدول ۲۱،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش اول | ۹۸ |
| جدول ۲۲،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش دوم | ۹۸ |
| جدول ۲۳،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش سوم | ۹۸ |
| جدول ۲۴،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش چهارم | ۹۹ |
| جدول ۲۵،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش پنجم | ۹۹ |
| جدول ۲۶،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش ششم | ۹۹ |
| جدول ۲۷،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش هفتم | ۱۰۰ |
| جدول ۲۸،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش هشتم | ۱۰۰ |
| جدول ۲۹،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش نهم | ۱۰۰ |
| جدول ۳۰،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش دهم | ۱۰۱ |
| جدول ۳۱،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش یازدهم | ۱۰۱ |
| جدول ۳۲،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش دوازدهم | ۱۰۱ |
| جدول ۳۳،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش سیزدهم | ۱۰۲ |
| جدول ۳۴،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش چهاردهم | ۱۰۲ |
| جدول ۳۵،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش پانزدهم | ۱۰۲ |
| جدول ۳۶،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش شانزدهم | ۱۰۳ |
| جدول ۳۷،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش هفدهم | ۱۰۳ |
| جدول ۳۸،۳: نتایج مربوط به تغییرات درصد پیوند پروتئینی سیرولیموس در آزمایش هجدهم | ۱۰۳ |

فهرست نمودارها

فصل سوم

| | | |
|--------------|---|----|
| نمودار ۱,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۴ | ۶۰ |
| نمودار ۲,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۴ | ۶۰ |
| نمودار ۳,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۹ | ۶۲ |
| نمودار ۴,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۹ | ۶۲ |
| نمودار ۵,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۴ | ۶۴ |
| نمودار ۶,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۴ | ۶۴ |
| نمودار ۷,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۶/۹ | ۶۶ |
| نمودار ۸,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۶/۹ | ۶۶ |
| نمودار ۹,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۹ | ۶۸ |
| نمودار ۱۰,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۹ | ۶۸ |
| نمودار ۱۱,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۴ | ۷۰ |
| نمودار ۱۲,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۴ | ۷۰ |
| نمودار ۱۳,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۶/۹ | ۷۲ |
| نمودار ۱۴,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه دیکلوفناک و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۶/۹ | ۷۲ |
| نمودار ۱۵,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۹ | ۷۴ |
| نمودار ۱۶,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۹ | ۷۴ |
| نمودار ۱۷,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۴ | ۷۶ |
| نمودار ۱۸,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۷/۴ | ۷۶ |
| نمودار ۱۹,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۶/۹ | ۷۸ |
| نمودار ۲۰,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۴٪ در pH ۶/۹ | ۷۸ |
| نمودار ۲۱,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۹ | ۸۰ |
| نمودار ۲۲,۳: | نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۹ | ۸۰ |
| نمودار ۲۳,۳: | نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۰.۲٪ در pH ۷/۴ | ۸۲ |

عنوان

صفحه

| | |
|--|----|
| نمودار ۲۴,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۴ | ۸۲ |
| نمودار ۲۵,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۸۴ |
| نمودار ۲۶,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه پیروکسیکام و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۸۴ |
| نمودار ۲۷,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۹ | ۸۶ |
| نمودار ۲۸,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۹ | ۸۶ |
| نمودار ۲۹,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۴ | ۸۸ |
| نمودار ۳۰,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۷/۴ | ۸۸ |
| نمودار ۳۱,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۶/۹ | ۹۰ |
| نمودار ۳۲,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۴٪ در pH ۶/۹ | ۹۰ |
| نمودار ۳۳,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۹ | ۹۲ |
| نمودار ۳۴,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۹ | ۹۲ |
| نمودار ۳۵,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۴ | ۹۴ |
| نمودار ۳۶,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۷/۴ | ۹۴ |
| نمودار ۳۷,۳: نمودار اسکاچارد برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۹۶ |
| نمودار ۳۸,۳: نمودار کلاتز برای اتصال سیرولیموس به همراه ناپروکسن و آلبومین ۲٪ در pH ۶/۹ | ۹۶ |

فصل اول

مقدمه

مقدمه

اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما یا سرم تأثیر زیادی روی فعالیت بیولوژیک، متابولیسم، توزیع، سرعت دفع و سمیت دارو در بدن دارد (۱، ۲). معمولاً داروی آزاد و غیر باند شده به پروتئین‌ها است که از لحاظ فارماکولوژیکی و توکسیکولوژیکی فعال است. همچنین اتصال به پروتئین‌های پلاسما روی طول مدت اثر و شدت اثر دارو نیز تأثیر می‌گذارد (۳، ۴). داروهای با اتصال پروتئینی بالا در فضای داخل رگ‌ها محبوس می‌شوند و در نتیجه حجم توزیع کمی خواهند داشت (۵-۷). آلبومین فراوانترین پروتئین در پلاسما است و به خاطر ویژگی‌های اتصال به لیگاندها، به عنوان یک مخزن جاری برای ترکیبات درون‌زا و برون‌زا^۱ مانند داروها عمل می‌کند (۸، ۹). به صورت کمی اتصال به پروتئین‌های پلاسما می‌تواند با قانون جرم^۲ توصیف شده و میزان تمایل به اتصال با اصطلاحاتی از قبیل محل اتصال (۷) و ثابت اتصال ظاهری (K) آنالیز می‌شود (۱۰). از آنجاییکه درصد داروی آزاد موجود در پلاسما به غلظت کل دارو و آلبومین و نیز به ثابت‌های v و K برای واکنش بین دارو و آلبومین بستگی دارد، بنابراین هرگونه تغییر فیزیولوژیکی و یا پاتولوژیکی باعث تغییر میزان درصد داروی آزاد خواهد شد (۱۱). سیرولیموس (راپامایسین)^۳، لاکتون ماکروسیکلیکی^۴ است که توسط میکروارگانیسم *استرپتومایسس هیگروسکوپیکوس*^۵ تولید می‌شود و به منظور سرکوب دستگاه ایمنی بعد از پیوند کلیه به کار می‌رود (۱۲). با توجه به اهمیت مصرف، پنجره‌ی درمانی باریک و میزان بالای پیوند پروتئینی سیرولیموس، در این تحقیق به بررسی تداخلات دارویی در پیوند پروتئینی این دارو پرداخته و عوامل موثر بر آن را مورد مطالعه قرار داده‌ایم.

¹ Endogenous and Exogenous

² Law of Mass

³ Sirolimus (Rapamycin)

⁴ Macrocyclic lactones

⁵ *Streptomyces hygroscopicus*