بسم الله الرحمن الرحيم

إِنَّ الَّذِينَ يُبَايِعُونَكَ إِنَّمَا يُبَايِعُونَ اللَّهَ يَدُ اللَّهِ فَوْقَ أَيْدِيهِمْ فَمَن نَّكَثَ فَإِنَّمَا يَنكُثُ عَلَى نَفْسِهِ وَمَنْ أَوْفَى بِمَا عَاهَدَ عَلَيْهُ اللَّهَ فَسَيُؤْتِيهِ أَجْرًا عَظِيمًا

سوره الفتح، آیه ۱۰

۹۶۰۴۲۱

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری تخصصی .Ph.D

موضوع:

بررسی فارماکوکینتیک غیر خطی آلبندازول و متابولیت های اصلی آن در محدوده دوزهای درمانی

براهنمایی اساتید ارجمند:

جناب آقای دکتر محمد رضا روئینی

سرکار خانم دکتر سیمین داداش زاده

نگارش:

دکتر احمد میرفضائلیان

۱۳۸۶ /۶/ ۳۰

سال تحصیلی: ۸۶-۱۳۸۵

شماره پایان نامه: پ-۱۲۵

۹۴۴۲۱

بسم الله الرحمن الرحیم

سپاس خدای را که بمن توفیق انجام این تحقیق را عطا فرمود.

با سپاس و تشکر فراوان از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر روئینی و سرکار خانم دکتر داداش زاده، که زحمت راهنمائی این پایان نامه را تقبّل و اینجانب را در طول این سالها تحمّل نموده اند.

این پایان نامه را تقدیم می دارم به همسر مهربان و پرطاقتم.

با سپاس از مادر و پدرم و برادرانم که بی دریغ مهر ورزیدند.

با تشکر فراوان از خانوادهٔ محترم همسرم که همواره مرا مرهون لطف و محبّت خود کرده اند.

با تشکر فراوان از هیأت محترم قضات «سرکار خانم دکتر تاجرزاده، سرکار خانم دکتر صدرای، جناب آقای دکتر دهپور، جناب آقای دکتر فروتن و جناب آقای ناصری مقدم و جناب آقای دکتر عبداللهی»

با تشکر از آقای رمضان شکری، سرکار خانم شعبانی، آقای اکبر نصیری وآقای نعمت الله نادری، کارشناسان بخش فارماکوکینتیک مرکز تحقیقات دارویی داروپخش که مرا تا به انجام بی دریغ کمک کار بودند.

با سپاس فراوان از آقای اصغری فرد، خانم امینی، آقای رجبی، آقای مرید صالح، آقای ملکی، آقای مقرّبان، آقای نادر نادری، آقای مرتضوی و دیگر کارشناسان و کارمندان مرکز تحقیقات دارویی داروپخش که در راه انجام این پروژه از دل و جان همراهم بودند.

با تشکر از جناب آقای دکتر کرباسی مدیر محترم مرکز تحقیقات دارویی داروپخش که در راه انجام این تحقیق زحمات فراوانی را متقبّل شدند.

باتقدیر فراوان از داوطلبان ارجمند این تحقیق که برغم سختی کار تا به انتها مرا کمک و یاری نمودند.

با قدردانی از زحمات دستیاران و کارکنان آزمایشگاه بیوفارماسی «جناب آقای دکتر رضایی، سرکار خانم دکتر ولد خانی، سرکار خانم دکتر گلابی، سرکار خانم حاکمی و جناب آقای رستمی»

با تشکر و سپاس فراوان از تمامی کسانی که به نحوی از انحا مرا در پیشبرد این پایان نامه همراهی و مساعدت کرده اند.

در انتها این پایان نامه را تقدیم می دارم به

تمامی پویندگان علم و حقیقت

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل ۱: فارماکوکینتیک خطی و غیر خطی	
۱-۱ مقدمه	۱
۱-۲- فارماکوکینتیک خطی	۲
۱-۳- فارماکوکینتیک غیر خطی	۲
۱-۳-۱- فارماکوکینتیک وابسته به دوز	۲
۱-۳-۲- کینتیک وابسته به زمان	٤
۱-۳-۳- دلایل فارماکوکینتیک غیر خطی	٦
۱-۳-۳-۱- جذب از دستگاه گوارش	۶
۱-۳-۳-۱-۱- محدودیتهای آزادسازی	۷
۱-۳-۳-۱-۲- انتقال اشباع پذیر	۸
۱-۳-۳-۱-۳- متابولیسم عبور اول اشباع پذیر	۹
۱-۳-۳-۲- توزیع	۱۰
۱-۳-۳-۲-۱- اتصال اشباع پذیر به پروتئینهای پلاسما	۱۰
۱-۳-۳-۲-۲- اتصال اشباع‌پذیر به بافتها	۱۲
۱-۳-۳-۳- دفع کلیوی	۱۴
۱-۳-۳-۳-۱- ترشح توبولی فعال	۱۴
۱-۳-۳-۳-۲- بازجذب توبولی فعال	۱۵
۱-۳-۳-۳-۳- تغییر pH ادرار	۱۵
۱-۳-۳-۳-۴- اتصال اشباع‌پذیر به پروتئینهای پلاسما	۱۵
۱-۳-۳-۳-۵- نفروتوکسیسیته	۱۵
۱-۳-۳-۳-۶- افزایش جریان ادرار	۱۶
۱-۳-۳-۴- متابولیسم کبدی	۱۶
۱-۳-۳-۴-۱- متابولیسم اشباع پذیر	۱۶
۱-۳-۳-۴-۲- القاء آنزیمی	۱۶
۱-۳-۳-۴-۳- هپاتوتوکسیسیته	۱۷
۱-۳-۳-۴-۴- اتصال اشباع‌پذیر به پروتئینهای پلاسما	۱۷
۱-۳-۳-۴-۵- کاهش جریان خون کبدی	۱۷
۱-۳-۳-۴-۶- مهار توسط متابولیت	۱۷

۱-۳-۳-۵- تشکیل یا حذف غیر خطی متابولیت ۱۸

۱-۳-٤- پی آمدهای بالینی ۱۸

۱-۴- منابع ۲۰

فصل ۲: آلبندازول

۲-۱- مقدمه ۲۵

۲-۲- آلبندازول ۲۶

۲-۲-۱- نام ها و خواص شیمیایی ۲۷

۲-۲-۲- تاریخچه ۲۷

۲-۳- مکانیسم اثر ۲۸

۲-۴- فارماکوکینتیک آلبندازول ۲۸

۲-۵- موارد مصرف ۳۰

۲-٦- *عوارض جانبی* ۳۱

۲-۷- *موارد منع مصرف* ۳۱

۲-۸- منابع ۳۲

فصل ۳: طراحی روش HPLC مناسب جهت آنالیز متابولیتهای اصلی آلبندازول در سرم انسان

۳-۱- مقدمه ۳٤

۳-۲- مواد و دستگاهها ۳٤

۳-۲-۱- مواد ۳٤

۳-۲-۲- دستگاهها ۳۵

۳-۳- روشها ۳٦

۳-۳-۱- انتخاب فاز متحرک ۳٦

۳-۳-۲- آماده سازی نمونه های سرمی ۳٦

۳-۳-۳- شرایط کروماتوگرافی ۳۷

۳-٤ - آزمونهای ارزشیابی ۳۸

۳-٤-۱ تهیه منحنی استاندارد ۳۸

۳-٤-۲- بازیابی مطلق ۳۸

۳-٤-۳- تغییرات روزانه و بین روز (دقت روش) ۳۹

۳-۴-۴- حداقل غلظت قابل تشخیص ۳۹

۳-۵- ارزیابی روش آنالیز طراحی شده برای انجام مطالعات درون تن ۳۹

۳-۵-۱- شرایط داوطلبان ۴۰

۳-۵-۲- تجویز دارو به داوطلبان سالم ٤۰

۳-٦- نتایج و بحث ٤۱

۳-٦-۱- منحنی استاندارد ٤۳

۳-۶-۲- آزمونهای ارزشیابی ٤٤

۳-۶-۲-۱- بازیابی مطلق ٤٤

۳-۶-۲-۲- تغییرات روزانه و بین روز (دقت روش) ٤٤

۳-۶-۲-۳- حداقل غلظت قابل تشخیص و حداقل غلظت قابل تعیین مقدار ٤٥

۳-۶-۲-٤- تجویز دارو به داوطلبان سالم ٤٥

۳-۶-۳- مزایای روش ٤٦

۳-۷- خلاصه ٤٨

۳-۸- منابع ٤٩

فصل ۴: بررسی پارامترهای فارماکوکینتیکی آلبندازول سولفوکساید و آلبندازول سولفون پس از تجویز خوراکی آلبندازول در تک دوز و دوز های مکرر

٤-۱- مقدمه ٥١

٤-۲- روش و شرایط تجویز دارو به داوطلبان ٥٢

٤-۲-۱- داوطلبان ٥٢

٤-۲-۲- *تجویز دارو و نمونه گیری* ٥٣

٤-۳- آنالیز فارماکوکینتیک ٥٤

٤-۳-۱- پارامترهای فارماکوکینتیکی ٥٤

٤-۳-۲- محاسبه پارامترهای فارماکوکینتیک ٥٥

٤-۳-۳- آنالیز آماری ٥٦

٤-٤- نتایج ٥٦

۴-۵- بحث ۶۷

۴-۵-۱- فارماکوکینتیک ABZ-SO ۶۷

۴-۵-۲- فارماکوکینتیک $ABZ\text{-}SO_2$ ۶۸

٤-٦- خلاصه ٧١

۴-۷- منابع ٧٢

فصل ۵: بررسی پارامترهای فارماکوکینتیکی آلبندازول سولفوکساید و آلبندازول سولفون پس از تجویز خوراکی دوزهای متفاوت آلبندازول (۴۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی گرمی) در تک دوز

۵-۱- مقدمه ٧٥

۵-۲- شرایط داوطلبان ، تجویز دارو و نمونه گیری ٧٦

۵-۲-۱- داوطلبان	۷۶
۵-۲-۲- تجویز دارو و نمونه گیری	۷۶
۵-۳- آنالیز فارماکوکینتیکی	۷۷
۵-٤- آنالیز آماری	۷۸
۵-۵- نتایج	۷۸
۵-۶- بحث	۹۱
۵-۶-۱- فارماکوکینتیک ABZ-SO	۹۱
۵-۶-۲- فارماکوکینتیک $ABZ-SO_2$	۹۳
۵-٦-۳- نتایج مشترک	۹٤
۵-۷- خلاصه	۹۶
۵-۸- منابع	۹۷

خلاصه

آلبندازول دارویی از دستهٔ بنزیمیدازول ها است که بر ضدّ انگلهای کرمی بکار می رود و بعنوان انتخاب اول در درمان داروئی اکینوکوکوز شناخته می شود. این دارو پس از مصرف خوراکی سریعاً و بطور کامل در عبور اوّل به متابولیت اولیّه و فعّال خود (آلبندازول سولفوکساید) تبدیل می شود. (داروی اصلی در سرم انسان و دیگر جانوران غیرقابل ردیابی است.) این متابولیت سپس خود بترتیب به متابولیتهای غیرفعّال آلبندازول سولفون و آلبندازول آمینو سولفون تبدیل می شود. گزارشهای متناقضی دربارهٔ القا و مهار آنزیمها در محیطهای درون و برون تن و نیز متغیر بودن و ناکافی بودن انحلال درون تن این دارو دارو وجود دارد که می تواند نشاندهنده فارماکوکینتیک غیرخطی احتمالی این دارو و متابولیت های آن باشد. بنابر این بر آن شدیم تا وابستگی این دارو به دوز و زمان را در داوطلبان سالم بررسی کنیم.

ابتدا نیاز به روشی حسّاس برای اندازه گیری متابولیت های اصلی این دارو (آلبندازول سولفوکساید، آلبندازول سولفون و آلبندازول آمینو سولفون) در سرم داوطلبان انسانی بود. بدین منظور یک روش HPLC مناسب طراحی شد. این روش شامل استخراج مایع-مایع سرم بوسیله اتیل استات، تمیز کردن محلول با n-hexane و استخراج مجدد با اتیل استات بوده و سپس نمونه های پلاسمایی استخراج شده به ستون RP-C8 تزریق شدند. فاز متحرّک شامل متانول: استونیتریل: اسید استیک: آب (۴۹:۱۰:۱:۴۰) بود. آلبندازول سولفوکساید (ABZ-SO) و مبندازول (MBZ) (استاندارد داخلی) بوسیله ردیاب UV: (۲۸۶nm)، آلبندازول آمینو سولفون ($ABZ\text{-}SO_2\text{-}NH_2$) بوسیله ردیاب فلورسانس در طول موج تحریکی ۲۸۶ نانومتر و طول موج تابش ۳۱۵ نانومتر و آلبندازول سولفون $ABZ\text{-}SO_2$ نیز بوسیله ردیاب فلورسانس در طول موج تحریکی ۲۸۶ نانومتر و طول موج تابشی ۳۳۰ نانومتر اندازه گیری شدند.

روش پیشنهاد شده برای آنالیز متابولیت های آلبندازول از نظر دقت، صحت و حساسیت قابل قبول بوده و می تواند روشی حساس و مناسب برای انجام مطالعات فارماکوکینتیک در انسان باشد. مزایای عمده ی روش حاضر نسبت به روشهای گزارش شده قبلی عبارتند از: اندازه گیری آلبندازول آمینو سولفون در انسان که برای اولین بار انجام گرفته است، حداقل قابل تشخیص و حداقل قابل اندازه گیری پایین خصوصاً برای آلبندازول سولفون و آلبندازول آمینو سولفون بدلیل استفاده همزمان از ردیابهای UV و فلوئورسانس وکوتاه بودن زمان تزریق.

فارماکوکینتیک دو متابولیت ناشی از آلبندازول (ABZ-SO و $ABZ-SO_2$)، در۱۳ داوطلب سالم بررسی شد. داوطلبان بصورت دو سوکور ۸۰۰ میلی گرم در روز بصورت تک دوز خوراکی روزانه بمدت ۱۵ روز دارو دریافت می داشتند. از داوطلبان بمدت ٢٤ ساعت در زمانهای مشخص نمونه گیری بعمل آمد. پس از تجویز تک دوز و دوزهای مکرر این دارو بررسی شد. AUC_{0-24} ، $AUMC_{0-24}$، $T_{1/2}$ و Cl/F آلبندازول سولفوکساید در روزهای اول و آخر تجویز با هم اختلاف معنی دار داشتند، در حالیکه در T_{max}، C_{max} و V_d/F بین روز اول و آخر تفاوت قابل ملاحظه ای مشاهده نشد. همچنین مقادیر AUC_{0-24}، $AUMC_{0-24}$ و Cl/F آلبندازول سولفون در روزهای اول و آخر تجویز با هم اختلاف معنی دار داشتند، در حالیکه در $T_{1/2}$، T_{max}، C_{max} و V_d/F بین روز اول و آخر تفاوت قابل ملاحظه ای مشاهده نشد. بر اساس مشاهدات فوق فارماکوکینتیک ایندو متابولیت غیر خطی و وابسته به زمان است و می توان این پدیده را به القاء آنزیم های مسیر های متابولیک تبدیل ABZ-SO به متابولیت های دیگر (بجز $ABZ-SO_2$) نسبت داد.

فارماکوکینتیک دو متابولیت اصلی آلبندازول (ABZ) – آلبندازول سولفوکساید (ABZ-SO) و آلبندازول سولفون ($ABZ- SO_2$) در انسان در سه دوز مختلف خوراکی آلبندازول نیز مطالعه شد. بدین

منظور ۱۰ داوطلب سالم بصورت دو سوکور متقاطع، ٤۰۰، ۸۰۰ و ۱۲۰۰ میلی گرم دارو بصورت تک دوز خوراکی با فاصله زمانی ۱۵ روز دارو دریافت داشتند. از داوطلبان بمدت ۲٤ ساعت در زمانهای مشخص نمونه گیری بعمل آمد. تفاوت قابل ملاحظه ای در $t_{1/2}$، C_{max}/Dose، T_{max} و MRT ی دو متابولیت (ABZ-SO و $ABZ-SO_2$) بین دوزهای مختلف مشاهده نشد، درحالیکه AUC/Dose و AUMC/Dose ی هر دو متابولیت با افزایش دوز بطور چشمگیری کاهش و Cl/F و Vd/F افزایش نشان می داد. این مشاهدات به انحلال ناکافی درون تنی دارو (آلبندازول) نسبت داده شد که موجب کاهش فراکسیون داروی جذب شده میشود. بنابراین نتیجه گرفته شد که فارماکوکینتیک متابولیتهای آلبندازول (ABZ-SO و $ABZ-SO_2$) غیرخطی و وابسته به دوز است که بعلت انحلال ناچیز درون تن آلبندازول در دوزهای بالاتر و در نتیجه کاهش فراکسیون داروی اصلی (ABZ) ا ست که پس از جذب، به متابولیت تبدیل و به جریان عمومی خون می رسد. نتایج فوق نشانگر غیر منطقی بودن تجویز تک دوزهای بزرگ این داروبصورت خوراکی است و درصورت نیاز به دوزهای بزرگ روزانه دوزهای منقسم کوچک پیشنهاد می شود.

Abstract

Albendazole (ABZ) is a benzimidazole carbamate used as the drug of choice in treatment of echinococcosis. After oral administration, it is quickly oxidized into its pharmacologically active main metabolite; ABZ-SO. Further liver oxidative and hydrolytic metabolism produces albendazole sulphone (ABZ-SO_2) and albendazole amino sulphone (ABZ-SO_2-NH_2) respectively, which are thought to be anthelminitically inactive. Few studies exist on the disposition, pharmacokinetics, and concentration-effect relationship of ABZ and its metabolites in human. The parent compound is undetectable in the serum after administration to man and other species. There are various controversial reports on induction and inhibition of hepatic enzymes by the main drug or its active metabolite in vivo and in vitro. There are also reports on erratic and incomplete in vivo dissolution of ABZ, which can be indicative of non-linear pharmacokinetics. Therefore we decided to study non-linearity of pharmacokinetics of ABZ and its main metabolites in human.

For that a sensitive, simple assay for ABZ main metabolites - ABZ-SO, ABZ-SO_2 and ABZ-SO_2-NH_2- in serum using high-performance liquid chromatography was developed.

The method involves liquid-liquid extraction of the serum by ethyl acetate, clean up with n-hexane and re-extraction with ethyl acetate, followed by separation on RP-C_8 column with a mixture of methanol: acetonitrile: acetic acid: water (40:1:10:49) as the eluting solvent. ABZ-SO and mebendazole (MBZ) –used as

internal standard- were detected by UV (λ=286 nm), and ABZ-SO_2 and ABZ-SO_2-NH_2 with flourescence spectrophotometer at (Ex.=286 nm, Em=333 nm) and (Ex.=286 nm, Em=315 nm) respectively.

The assay was accurate and reproducible with a detection limit of 10 ng/mL for ABZ-SO, 2 ng/mL for ABZ-SO_2 and 4 ng/mL for ABZ-SO_2-NH_2. Disregarding ABZ determination, which is not of pharmacokinetic importance as it is not found in human plasma after oral administration, the proposed method is appropriate for further pharmacokinetic and metabolism study of this drug.

Time dependency in pharmacokinetics of albendazole main metabolites (albendazole sulphoxide (ABZ-SO) & albendazole sulphone (ABZ-SO_2)) was studied in 13 healthy human volunteers in a double blind design before and following oral administration of 800mg albendazole daily for 15 days. The serum levels of ABZ-SO and ABZ-SO_2 were analyzed by a modified high-pressure liquid chromatography method (explained above).

No significant differences were observed in T_{max} and V_d/F of ABZ-SO, whereas C_{max}, AUC, AUMC and $T_{1/2}$ of this metabolite were significantly reduced and Cl/F was significantly increased in multiple dosing.There was also no significant differences in T_{max}, V_d/F and $T_{1/2}$ of ABZ-SO_2, whereas AUC and AUMC of this metabolite were significantly reduced and Cl/F was significantly increased in multiple dosing.

These observations suggest time dependent pharmacokinetics of albendazole (observed for ABZ-SO and ABZ-SO_2), which was explained on the basis of

induction of enzymes involved in metabolism of of ABZ-SO (albendazole sulphoxide) to metabolites other than albendazole sulphone in multiple dosing.

Dose dependency in pharmacokinetics of albendazole in three different single oral doses (400mg, 800mg & 1200mg) was studied in 10 healthy human volunteers in a double blind three-way crossover design. The serum levels of albendazole main metabolites (albendazole sulphoxide and albendazole sulphone) were analyzed by a modified high-pressure liquid chromatography method (explained above).

For both metabolites, there was no significant difference in the biological half life ($t_{1/2}$), normalized serum peak concentration (C_{max}/Dose), time to reach peak concentration (T_{max}) and mean residence time (MRT), whereas apparent clearance (Cl_p/F), apparent distribution volume (V_d/F), normalized area under the serum concentration-time curve (AUC/Dose) and normalized area under the first moment curve (AUMC/Dose) of albendazole metabolites were statistically different at different doses, resulting in substantially lower serum concentration and thereafter AUC/Dose and AUMC/Dose in higher doses. These observations indicate dose dependent pharmacokinetics of albendazole (observed for albendazole sulphoxide and albendazole sulphone), which were explained on the basis of a change in fraction of dose absorbed (F) as a result of slow and incomplete dissolution of the main drug in the GI tract.

It was proposed that the clinical efficacy of albendazole can be increased and side effects reduced by giving it in small divided doses instead of large doses.

فصل ۱

فارماکوکینتیک خطی و غیرخطی

۱-۱- مقدمه

فارماکوکینتیک خطی[1] یک دارو در یک فرد نشانگر آن است که برای یک دارو در یک فرد تمام نمودار های غلظت-زمان تصحیح شده نسبت به زمان و میزان دوز، برروی هم منطبق می شوند. مدلهای فارماکوکینتیک خطی که از کینتیک ساده درجه یک بهره می گیرند، در اکثریت قریب به‌اتفاق موارد به خوبی قادربه توصیف رفتار داروها در بدن می‌باشند. این مدلهای خطی فرض می‌کنند که پارامترهای فارماکوکینتیک دارو درتجویز دوزهای متفاوت و یا دوزهای مکرر و یا تجویز دارو در طولانی مدت دستخوش تغییر نمی‌گردند. در موردبرخی از داروهاافزایش دوز یا تجویز دارو طی زمانی طولانی سبب انحراف از نمودار خطی فارماکوکینتیک که دارو درتجویز دوزهای کوچک منفرد نشان می‌دهد می‌گردند. این رفتار را فارماکوکینتیک غیر خطی[2] می‌نامند. بعبارتی فارماکوکینتیک غیر خطی یک دارو در یک فرد بیانگر آن است که بر ی یک دارو در یک فرد نمودار های غلظت-زمان تصحیح شده برای زمان و میزان دوز بعلت وابستگی به زمان و یا دوز بر روی هم منطبق نمی شوند که بترتیب فارماکوکینتیک غیر خطی وابسته به زمان یا دوز نامیده می شوند. رفتار غیرخطی را می توان بسته به روندی که تغییر می کند (جذب-توزیع-حذف) دسته بندی کرد.

---

[1] Linear pharmacokinetics

[2] Nonlinear Pharmacokinetics

۱-۲- فارماکوکینتیک خطی

بطور معمول، پس از تجویز دارو بصورت تک دوز یا دوز های مکرر، غلظت پلاسمایی (خونی)، غلظت داروی آزاد و مقدار دارو و متابولیت دفع شده در ادرار، در هر زمان متناسب با افزایش دوز تغییر یافته، در نتیجه مقادیر بدست آمده (تصحیح شده نسبت به دوز) در تمام زمانها بر روی هم منطبق می شوند. این مطلب به قاعده کلی انطباق[1] اشاره می کند. هنگامی که انطباق صورت گیرد فارماکوکینتیک دارو خطی یا غیر وابسته به دوز خواهد بود.(۱)

۱-۳- فارماکوکینتیک غیر خطی

فارماکوکینتیک خطی بدو دسته فارماکوکینتیک وابسته به دوز و وابسته به زمان تقسیم می شود؛(۲)

۱-۳-۱- فارماکوکینتیک وابسته به دوز[2]

در مورد اکثر داروها غلظت داروی آزاد در خون و همچنین مقدار دارو و متابولیتهای دفع شده آن از بدن در هر زمان نسبت‌مستقیم با افزایش دوز دارد، بعبارت دیگر فارماکوکینتیک دارو از روند خطی تبعیت نموده و غیر وابسته به دوز می باشد. در چنین شرایطی‌پارامترهای k, Vd, F, Cl و $t_{1/2}$ در تجویز دوزهای متفاوت دارو و یا تجویز دارو به صورت دوزهای مکرر تغییرنمی‌نمایند. در مورد برخی داروها تغییر میزان دوز دارو یا سرعت تجویز دارو با وجود ثابت بودن سایر پارامترها موجب بروز تغییراتی در برخی از پارامترهای فارماکوکینتیک می‌گردد. در اینصورت فارماکوکینتیک دارو را وابسته به دوزمی‌گویند. بسیاری از روندهای جذب، توزیع،متابولیسم و دفع،آنزیمی بوده یا سیستمهایی با واسطه حامل می‌باشند.برای برخی از داروها در سطوح درمانی یکی از این روندها ممکن است اشباع شده و

---

[1] Superimposition

[2] Dose dependent pharmacokinetics

سبب بروز فارماکوکینتیک غیرخطی گردند. علاوه بر این، تغییرات پاتولوژیک در جذب، توزیع و حذف داروها نیز می‌توانند موجب ایجاد فارماکوکینتیک غیر خطی گردند. به عنوان مثال آمینوگلیکوزیدها می‌توانند نفروتوکسی‌سیته ایجاد نموده و در نتیجه دفع کلیوی‌داروها را تغییر دهند. انسداد مجرای صفراوی در اثر تشکیل سنگ کیسه صفرا مثال دیگری در این مورد است که‌می‌تواند سبب تغییر در روند دفع صفراوی داروها گردد.داروهایی که کینتیک اشباع‌پذیر دارند معمولاً ویژگیهای زیر رادارا هستند:

-حذف دارو از کینتیک ساده درجه یک پیروی نمی‌نماید، به عبارت دیگر کینتیک حذف غیر خطی می‌باشد.

- نیمه عمر حذف با افزایش دوز افزایش می‌یابد.

- سطح زیر منحنی غلظت-زمان متناسب با میزان دوز تجویز شده نمی‌باشد.

- اشباع روندهای باظرفیت محدود می‌تواند تحت تأثیر سایر داروهایی که به همان آنزیم یا سیستم با واسطه حامل‌نیاز دارند قرار گیرد.

- ماهیت متابولیتهای دارو ممکن است در اثر تغییر دوز دارو تغییر نماید.

از آنجا که ثابت سرعت حذف ظاهری دارو در دوزهای بالاتر تغییر می‌نماید، پیش بینی غلظت خونی دارو بر اساس‌داده‌های حاصل ز دوزهای پایین‌تر مقدور نمی‌باشد،چرا که غلظت دارو در خون به سرعت با اشباع روند حذف‌افزایش می‌یابد. به طور کلی متابولیسم و ترشح فعال توبولی داروها معمول ترین روندهایی هستند که اشباع می گردند.

در تجویز دوزهای پایین از آنجا که هنوز اشباع سیستم رخ نداده است،کینتیک از روند درجه یک ظاهری تبعیت‌می‌نماید در صورتی که در دوزهای بالاتر با بروز اشباع در سیستم کینتیک از روند درجه صفر ظاهری پیروی می‌نماید.

به طور کلی در کینتیک وابسته به دوز یکی از پارامترهای فارماکوکینتیک k, V_d, F, Cl و $t_{1/2}$ یا ترکیبی از آنها درتجویز دوزهای متفاوت دستخوش تغییر می‌گردند که در بررسی‌های مربوطه میبایست مد نظر قرار گیرند.

جهت تشخیص وبررسی تبعیت دارو از کینتیک وابسته به دوز، دارو در دوزهای متفاوت تجویز گردیده و منحنی‌غلظت پلاسمایی- زمان برای هر دوز ترسیم می‌گردد. در صورتی که شیب منحنی‌های حاصل با یکدیگرموازی بوده، همچنین نمودار سطح زیر منحنی‌های غلظت-زمان(AUC) در برابر دوزهای‌متفاوت خطی باشد، کینتیک دارو خطی است.

۱-۳-۲- کینتیک وابسته به زمان[1]

هرگاه بدنبال تجویز دارو در زمانهای مختلف، مثلاً ساعات مختلفی از شبانه روز (و البته با رعایت شرایط یکسان) پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو متفاوت باشد و یا پیش بینی فارماکوکینتیک دارو پس از تجویز دوزهای مکرر بر اساس داده های دوزهای منفرد ممکن نباشد گفته می شود که دارو کینتیک وابسته به زمان دارد. مطالعه تغییرات کینتیک دارو نسبت به زمان در طول روز، ماه یا سال را کرونوفارماکوکینتیک[2] می‌نامند که بیانگر تأثیر تغییر ریتم فیزیولوژیک شبانه روزی بر روی فرآیند های جذب، توزیع و دفع داروست.

کاربامازپین دارویی است که بدلیل پدیده خود القایی[3] این ویژگی را به خوبی نشان می‌دهد (۳). خودالقائی القاء آنزیم های متابولیزه کننده دارو توسط خود آن دارو بوده و عموماً بعلت سنتز یک

[1] Time dependent pharmacokinetics
[2] Chronopharmacokinetics
[3] Autoinduction

پروتئین جدید می باشد که موجب افزایش بیان ژن می شود(٤، ٥). اگر چه مکانیسم هایی پس ازاین مرحله که وابسته به mRNA و پایدارسازی پروتئین ها[1] می باشند نیز گزارش شده است (٦). مدلی که معمولاً بیانگر خودالقائی میباشد، نشانگر افزایش کلیرانس بر اساس معادله زیر است (۷):

$$Cl_t=Cl_{max}-\Delta Cl\ e^{-K_I\cdot t}$$

$$\Delta Cl=Cl_{max}-Cl_o$$

Cl_t کلیرانس در زمان

K_I: ثابت سرعت حذف درجه یک دارو پس از القای آنزیمی

Cl_{max} حداکثر کلیرانس القا شده

Cl_o کلیرانس پایه قبل از القا (زمان صفر)

کاهش غلظت بیشینه کاربامازپین در تجویزخوراکی به صورت دوزهای مکررمی تواند بیانگرکاهش فراهمی زیستی خوراکی یا افزایش کلیرانس دارو با گذشت زمان باشد. که مورد اخیردر مورد کاربامازپین که متابولیسم خود را القاء می‌نماید توجیه کننده بهتری می‌باشد (۸). خودالقائی همانند بسیاری دیگر از روندهای وابسته به زمان وابسته به دوز و همچنین وابسته به غلظت می‌باشد.

پی آمدهای درمانی متعددی برای خودالقایی ذکر گردیده‌اند. خودالقایی بر زمان رسیدن به غلظت یکنواخت[2] اثر نموده و مانع ازکاربرد اطلاعات حاصل از تجویز تک دوز در پیش بینی کینتیک حاصل از تجویز دوزهای مکرر یا مداوم می‌گردد. به‌علاوه این ویژگی ممکن است متابولیسم ترکیبات دیگری را نیز که همزمان با آن مصرف می‌گردند و از همان مسیرآنزیمی متابولیزه می‌گردند، القاء نماید.

---

[1] Protein Stabilization

[2] Steady State