

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۲۵۸.۲



۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

از اطلاعات مرکز علمی ایران
تیم مدیریت

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترا در داروسازی

موضوع:

ارزیابی کارآیی پارامترهای ثانویه (Secondary metrics) در سنجش

هم ارزی زیستی کپسول پیروکسیکام

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

سرکار خانم دکتر سیمین داداش زاده

نگارش:

سیمین فردادامینی

سال تحصیلی: ۸۱-۱۳۸۰

۴۵۵۰۴

شماره پایان نامه:

حاصل این تلاش را تقدیم می‌نمایم به :

پدر و مادر عزیزم که محبت‌های بی‌دریغشان عامل
موفقیت من است و چراغ‌های فروزان زندگی
منند.

به خواهران دلبندم:

رویا، روفیا و مانای عزیزم که وجودشان باعث
دلگرمی من است.

تقدیم به اساتید ارجمندم:

جناب آقای دکتر روئینی و سرکار خانم دکتر
داداش زاده که افتخار شاگردیشان را داشتم.

تقدیم به دوستان عزیزم:

سپیده، طناز، آناهیتا، فرناز و سایر دوستانم

در ورودی ۷۴

باتشکراز:

هیأت محترم قضات که داوری این پایان نامه را
بعهده گرفتند.

باتشکراز:

سرکار خانم حاکمی به خاطر همکاری و
محبت‌هایشان در طول انجام این پایان‌نامه

« فهرست مطالب »

صفحه

عنوان

فصل اول: پیروکسیکام

- ۱-۱- پیروکسیکام ۱
- ۱-۲- خصوصیات فیزیکوشیمیایی پیروکسیکام ۱
- ۱-۲-۱- پلی مرفیسم پیروکسیکام ۱
- ۱-۲-۲- حلالیت پیروکسیکام ۳
- ۱-۳- روشهای شناسایی و تعیین مقدار پیروکسیکام ۳
- ۱-۴- فارماکودینامیک پیروکسیکام ۴
- ۱-۵- فارماکوکینتیک پیروکسیکام ۴
- ۱-۵-۱- اثر غذا بر روی فارماکوکینتیک پیروکسیکام ۶
- ۱-۵-۲- اثر نقص عملکرد کلیوی روی فارماکوکینتیک پیروکسیکام ۶
- ۱-۵-۳- اثر سن و جنس در فارماکوکینتیک پیروکسیکام ۷
- ۱-۶- موارد درمانی پیروکسیکام ۸
- ۱-۷- عوارض جانبی ۹
- ۱-۸- موارد قابل توجه هنگام تجویز پیروکسیکام ۱۰
- ۱-۹- تداخلات ۱۰
- ۱-۱۰- دوز مصرف ۱۱
- ۱-۱۱- اشکال دارویی پیروکسیکام ۱۲
- ۱-۱۲- پیش داروهای پیروکسیکام ۱۲

فصل دوم: فراهمی زیستی

۱۴	۲-۱- فراهمی زیستی
۱۵	۲-۲- اهداف مطالعات فراهمی زیستی
۱۶	۲-۳- روشهای اندازه گیری فراهمی زیستی
۱۸	۲-۴- فراهمی زیستی مطلق
۱۸	۲-۵- مطالعات هم سنگی زیستی
۱۹	۲-۵-۱- موارد انجام آزمایشات
۲۱	۲-۵-۲- چگونگی انجام آزمایشات هم سنگی حیاتی
۲۳	۲-۶-۱- تحلیل آماری داده های فارماکوکینتیکی
۲۳	۲-۶-۲- محاسبه فاصله اطمینان

فصل سوم:

۲۴	۳-۱- مقدمه
۲۴	۳-۲- اعتبار T_{max} و C_{max} در مطالعات هم سنگی زیستی
۲۴	۳-۲-۱- اعتبار T_{max} در مطالعات هم سنگی زیستی
۲۵	۳-۲-۲- اعتبار C_{max} در مطالعات هم سنگی زیستی
۲۶	۳-۳- ارتباط C_{max} ، T_{max} و $Partial AUC$ و MRT با Ka
۲۸	۳-۴- کاربرد $Partial AUC$ (AUC_P) در مطالعات هم سنگی زیستی
۳۰	۳-۵- ارتباط بین پارامترهای ارزیابی کننده هم ارزی و پارامترهای کینتیکی زمینه ای وابسته.
۳۲	۳-۶- کاربرد C_{max} / AUC به عنوان پارامتر ثانویه در مطالعات هم سنگی زیستی
۳۶	۳-۷- Eearly and peak exposure

فصل چهارم: مباحث عملی

۳۸	۴-۱- آزمایشات In-Vitro
۳۸	۴-۱-۱- فرآورده‌های مورد بررسی
۳۸	۴-۱-۲- تعیین مقدار ماده مؤثره کپسول آزمون و مرجع
۴۰	۴-۱-۳- تعیین یکنواختی محتویات
۴۰	۴-۱-۴- اندازه‌گیری میزان و سرعت انحلال
۴۱	۴-۲- آزمایشات In-Vivo
۴۱	۴-۲-۱- مواد
۴۲	۴-۲-۲- دستگاههای بکار رفته
۴۴	۴-۲-۳- روشها
۴۴	۴-۲-۳-۱- طراحی روش HPLC برای آنالیز دارو در نمونه پلاسمایی
۴۴	۴-۲-۳-۱-۱- انتخاب فاز متحرک
۴۴	۴-۲-۳-۱-۲- آماده سازی نمونه‌های پلاسمایی
۴۵	۴-۲-۳-۱-۳- رسم منحنی کالیبراسیون
۴۶	۴-۲-۳-۱-۴- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی
۴۷	۴-۲-۳-۲- مشخصات داوطلبین
۴۹	۴-۲-۳-۳- تجویز دارو و نمونه‌گیری خون

فصل پنجم: نتایج و بحث

۵۰	۵-۱- نتایج آزمایشات برون تن
۵۰	۵-۱-۱- مقدار پیروکسیکام در فرآورده‌های آزمون و مرجع

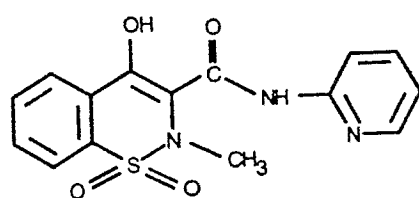
۵-۱-۲- نتایج یکنواختی فرآورده‌های آزمون و مرجع	۵۰
۵-۱-۳- نتایج میزان و سرعت انحلال فرآورده آزمون و مرجع	۵۱
۵-۲- نتایج مربوط به روش آنالیز دارو در پلاسما	۵۵
۵-۲-۱- کروماتوگرام و زمان بازداری	۵۵
۵-۲-۲- منحنی کالیبراسیون پلاسمایی	۵۶
۵-۲-۳- نتایج ارزیابی اعتبار روش و تکرارپذیری درون روزی و بین روزی	۵۷
۵-۲-۴- حد تشخیص روش (حد آشکارسازی)	۵۸
۵-۲-۵- درصد بازیافت پیروکسیکام	۵۸
۵-۳- نتایج آزمایشات درون تن	
۵-۳-۱- نتایج هم‌سنگی زیستی	۵۹
۵-۳-۱-۱- غلظت‌های پلاسمایی داوطلبین در زمان نمونه‌گیری	۵۹
۵-۳-۱-۲- مقادیر پارامترهای فارماکوکینتیکی حاصل از تجویز فرآورده پیروکسیکام و Felden ۷۰	
۵-۳-۱-۳- بررسی نسبت پارامترهای فارماکوکینتیکی فرآورده آزمون به مرجع	۷۰
۵-۳-۱-۴- محاسبه C_{max} / AUC (پارامتر ثانویه) برای فرآورده آزمون و مرجع	۷۶
۵-۳-۱-۵- بررسی نسبت پارامترهای فارماکوکینتیکی ثانویه فرآورده آزمون و مرجع	۷۶
۵-۴- بحث و نتیجه‌گیری نهایی	۸۱
خلاصه فارسی	۹۳
خلاصه انگلیسی	۹۴
منابع	۹۵

فصل اول

پیروکسیکام

۱-۱ - پیروکسیکام

پیروکسیکام از دسته داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی با فعالیت ضد التهاب و ضد درد و ضد تب و نیمه عمر طولانی است که از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین عمل می‌کند (۱ و ۲). این دارو از مشتقات اکسیکامهاست که توسط سنتز شیمیایی تهیه می‌شود و خاصیت اسیدی ضعیف این دارو و سایر مشتقات آن اکسیکامها مربوط به توتومری گروه انولیک در آن بوده و خصوصیات آن را مشابه NSAID های دارای گروه پیرازولون می‌گرداند (۳).



Piroxicam

ساختمان و نام شیمیایی پیروکسیکام:

شکل ۱-۱ - ساختمان شیمیایی پیروکسیکام (۴)

نام شیمیایی :

2H - 1, 2 - Benzothiazine - 3 - carboxamide, 4 - hydroxy 2 - methyl - N - 2 - pyridinyl -
1, 1 dioxide.

۱-۲ - خصوصیات فیزیکوشیمیایی پیروکسیکام :

پیروکسیکام پودر سفید متمایل به خرمایی یا زرد رنگ، کریستالی و پلی مورف می‌باشد. وزن ملکولی آن ۳۳۱/۳۵ دالتون، نقطه ذوب آن ۱۹۸-۲۰۰ ° C و pka آن برابر ۶/۳ می‌باشد.

این ترکیب در ظروف مقاوم به هوا و دور از نور نگهداری می‌شود (۵ و ۶).

۱-۲-۱ - پلی مرفیسم پیروکسیکام :

نخستین تفاوت اجسام دارای پلی مرفیسم در حلالیت و سرعت حلالیت آنهاست. این تفاوتها

قاعدتاً در میزان فراهمی زیستی این فرآورده ها اثر می گذارد. حالات پلی مرفیک نیمه پایدار نسبت به حالات پایدار حلالیت بیشتری دارند. البته باید این مسئله را در نظر داشت که پلی مرفهای نیمه پایدار در حالت جامد ناپایدارند. پلی مرفیسم در پیروکسیکام از سال ۱۹۸۲ بررسی شده است و هنوز مشخص نیست که بعضی از حالات پلی مرف آن چگونه بوجود می آید. پلی مرفیسم خصوصاً در پیروکسیکام به این دلیل حائز اهمیت است که جذب آن در شرایط اسیدی رخ می دهد و حلالیت و سرعت حلالیت آن در شرایط اسیدی پایین است.

متدهای فراهم آوری پلی مرفهای پیروکسیکام :

۱. کریستالیزاسیون : برای اینکار مقدار مشخصی از پیروکسیکام در حلال خویش حل و سپس در یخچال 4°C و یا فریزر 20°C - نگهداری می شود و بعد از ۲۴ ساعت توسط فیلتراسیون جدا و خشک و سپس از الک ۱۲۵ میکرون عبور داده می شود.

۲. سرد کردن پیروکسیکام ذوب شده :

حدود ۲۵ میلی گرم از فرآورده را وزن و در یک ظرف آلومینیومی درپوش دار قرار می دهند بعد از قرار دادن در DSC cell دما به 207°C رسانده شده و بلافاصله به صفر درجه رسانده می شود.

روشهای آنالیز کریستال شامل IR Spectroscopy Termal Analysis است. برای تشخیص انواع پلی مرف از DSC و IR و xRay استفاده می شود. حالت های پلی مرف در طیف IR ، شکست xRay و نقطه ذوب تفاوت دارند. پلی مرف I دارای نقطه ذوب $201/6^{\circ}\text{C}$ ، پلی مرف II دارای نقطه ذوب $195/5^{\circ}\text{C}$ ، پلی مرف III دارای نقطه ذوب $178/4^{\circ}\text{C}$ و پلی مرف IV دارای نقطه ذوب $164/1^{\circ}\text{C}$ می باشد. این پلی مرفها به دو شکل مکعبی و سوزنی وجود دارند.

توسط کریستالیزاسیون ساده فقط حالت های II و I و مونوهیدرات فراهم می شود حالتهای دومیی