

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



۱۳۸۱ / ۴ / ۲۲

رژیم‌های داروهای آنتی‌بیوتیک
توسط دکتر آقا

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری

موضوع:

مطالعه ارتباط برون تن-درون تن فرمولاسیونهای خوراکی جمفیبروزیل

براهنمایی:

جناب آقای دکتر محمد رضا رویینی

نگارش:

مهدی بلوچستانی اصل

سال تحصیلی ۸۱-۱۳۸۰

شماره پایان نامه : ۴۲۸۳

تاریخ دفاع : ۸۰/۱۲/۲۶

۴۱۹۵۹

تقدیر و تشکر

این رساله را اگر قدری باشد نتیجه راهنمایی‌ها و زحمات استاد ارجمندم جناب آقای دکتر روئینی است. پس با کسب اجازه از محضر ایشان، با کمال فروتنی و احترام آنرا تقدیم میکنم به عزیزانم که هستی من از آنهاست:

تقدیم به پدرم ، بزرگترین حامی و اولین معلم
فداکاری و ایثار ، آنکه با همت و پشتکار و مهربانی
بی حد و حصرش راه را برای رسیدن من به این
نقطه هموار ساخت.

تقدیم به مادرم ، نور چشمانم ، تک ستاره آسمان
مهربانی و عطوفت، به نازنین وجودی که سمبل
واژه‌هایی چون عشق ، عطوفت و ایثار است.

تقدیم به همسر عزیز و باگذشتم ، که یار و
همسفرم در خوشی‌ها و ناخوشیهای طول راه
زندگیم خواهد بود.

تقدیم به خواهران عزیزم وشوهرخواهر گرامیم ،
کسانی که همواره یاریگرم بودند و محبت خویش را
از من دریغ نکردند .

تقدیم به استاد ارجمندم ، جناب آقای دکتر
روئینی که همچون برادری صبور ، مهربان و
صمیمی راهنمای من در تمام مراحل این رساله
بودند.

با تشکر از سرکار خانم دکتر صدرای ، جناب
آقای دکتر میرفضائلیان ، جناب آقای دکتر حریریان،
جناب آقای دکتر پیرعلی و جناب آقای دکتر
شاهوردی که زحمت قضاوت این پایان نامه را
بعهدہ داشتند .

با تشکر از اعضای با محبت و صمیمی گروه
بیوفارماسی ، جناب آقای دکتر رضائی ، سرکار
خانم دکتر گلابی ، سرکار خانم دکتر ولدخانی ،
سرکار خانم حاکمی ، آقای پدندر و آقای رستمی

تقدیم به دوست عزیزم ماهان و دیگر دوستانم
علیرضا ، مرجان ، ساسان ، محمد و همه دوستانم
در ورودی ۷۴ که یاد و خاطره ۶ سال تحصیل در
کنارشان را هیچگاه فراموش نخواهم کرد.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول - مقدمه

۱	۱- ویژگیهای جمفیروزیل.....
۱	۱-۱- ویژگیهای فارماکولوژیک.....
۲	۱-۲- ویژگیهای فیزیکی و شیمیایی.....
۲	۱-۳- ویژگیهای فارماکوکینتیک جمفیروزیل.....
۳	۲- مصارف درمانی.....
۴	۳- فارماکولوژی.....
۵	۴- موارد منع مصرف.....
۵	۵- توصیه.....
۵	۵-۱- سنگ کیسه صفرا.....
۶	۵-۲- رابدومبولیز.....
۶	۵-۳- میوزیتوزیس.....
۶	۵-۴- آسیب عملکرد کلیه.....
۶	۵-۵- کارسینوژنزیس.....
۷	۵-۶- آسیب در باروری.....
۷	۵-۷- مصرف در دوران بارداری و شیردهی.....
۷	۶- تداخل های دارویی.....

۷- عوارض جانبی ۸

فصل دوم - بخش ۱

شناسایی و تعیین مقدار داروها ۱۰

کروماتوگرافی مایع با کارایی عالی ۱۱

اصول کلی سیستم HPLC ۱۳

بخش ۲

انحلال (Dissolution) ۱۷

انحلال کپسولها ۲۱

فصل سوم - مطالعه ارتباط ویژگیهای برون تن - درون تن

مقدمه ۲۲

۱- بررسی سطوح مختلف ارتباط In vitro - In vivo (IVIVC) ۲۴

۲- روشهای عملی مطالعات IVIVC ۳۱

فصل چهارم - مواد و شرح آزمایشها

۱- مواد و وسایل بکار رفته ۳۸

الف - مواد و حلالها ۳۸

ب - دستگاهها و وسایل بکار رفته ۳۹

۲- روشها ۴۰

الف - آزمایشهای برون تن (in vitro) ۴۰

ب - آزمایشهای درون تن (in vivo) ۴۶

فصل پنجم - نتایج

الف - آزمایشهای برون تن ۵۸

۱- محاسبه درصد انحلال ۵۸

۲- محاسبه درصد باقیمانده برای انحلال ۶۲

۳- محاسبه ثابت سرعت انحلال ۶۳

۴- محاسبه MDT ۶۴

ب - آزمایشهای درون تن ۶۴

۱- تعیین غلظت سرمی جمنفیروزیل در داوطلبان ۶۴

۲- تعیین میانگین غلظت سرمی برای هر فرآورده ۶۷

۳- منحنی غلظت سرمی - زمان جمنفیروزیل برای هر فرآورده ۶۸

۴- منحنی میانگین غلظت سرمی - زمان جمنفیروزیل برای تمام فرآورده ها .. ۷۱

۵- محاسبه پارامترهای فارماکوکینتیکی برای هر فرآورده ۷۱

۶- محاسبه مقدار باقیمانده برای جذب ۷۲

۷- محاسبه ثابت سرعت جذب (Ka) ۷۳

۸- محاسبه MRT ۷۳

ج - بررسی سطوح ارتباط برون تن - درون تن ۷۴

۱- بررسی سطح A ۷۴

۸۴	۲- بررسی سطح B ارتباط
۸۵	۳- بررسی سطح C ارتباط
۹۰	بحث
۹۱	۱- مطالعه سطح A ارتباط
۹۲	۲- مطالعه سطح B ارتباط
۹۳	۳- مطالعه سطح C ارتباط
۹۴	نتیجه نهایی

فصل اول

مقدمه

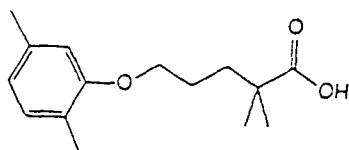
۱- ویژگیهای جمفیروزیل:

۱-۱- ویژگیهای فارماکولوژیک:

جمفیروزیل در سال ۱۹۶۸ با ساختمانی شبیه به کلوفیبرات سنتز گردید. این ترکیب از میان ۸۷۰۰ ترکیبی که بعنوان کاهنده چربی در حیوانات مورد استفاده قرار گرفتند، بعنوان مؤثرترین و در عین حال کم سمیت‌ترین ترکیب انتخاب و در سال ۱۹۷۱ وارد مرحله کارآزمایی بالینی گردید. جمفیروزیل یک ترکیب کاهنده چربی می‌باشد که سبب کاهش میزان تری‌گلیسرید سرم و VLDL به میزان ۴۰-۵۵٪ و افزایش HDL به میزان ۲۵-۲۰٪ می‌گردد. حداکثر اثر کاهنده چربی این دارو در کاهش LDL بسیار ناچیز بود و در بیماران هیپرلیپیدمیک قادر به کاهش حداکثر ۱۰٪ در میزان LDL می‌باشد.

۱-۲- ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی:

جمفیروزیل بنرمول بسته $C_{15}H_{22}O_3$ و به وزن مولکولی ۲۵۰/۳gr پودری است کریستالی، چرب و به رنگ سفید [۱]. نقطه ذوب این ترکیب ۵۸-۶۱ درجه سانتیگراد می‌باشد. جمفیروزیل در آب و محلولهای اسیدی تقریباً نامحلول است (یعنی حلالیتی حدود ۰.۰۱۹٪) [۲] اما در محلولهای رقیق قلبایی بمیزان بیشتری (یعنی حدود ۰.۱٪) حل می‌گردد [۳ و ۴]. جمفیروزیل در اتانول، متانول و کلروفرم محلول می‌باشد [۵]. این ترکیب در شرایط عادی پایدار است [۲]. محلول مائی جمفیروزیل دارای بیشینه جذب در طول موج ۲۷۶ نانومتر می‌باشد. فرمول ساختمان شیمیایی جمفیروزیل بصورت زیر است [۶]:



۱-۳- ویژگی‌های فارماکوکینتیک جمفیروزیل:

این دارو پس از مصرف خوراکی از طریق مجرای GI (معدی - روده‌ای) بخوبی و بسرعت جذب می‌شود [۷ و ۸]. غلظت پلاسمایی این دارو طی ۱-۲ ساعت بعد از مصرف خوراکی به حداکثر میزان می‌رسد و دارو پس از ۷-۱۴ روز از مصرف به سطح ثابت پلاسمایی (Steady State) می‌رسد [۹ و ۱۶]

متعاقب مصرف دوز ۶۰۰ میلی گرمی (دو کپسول ۳۰۰ میلی گرم) از جمفیروزیل حداکثر غلظت پلاسمایی ۶۰-۱۵ میکروگرم در میلی لیتر، گزارش گردیده است [۸]. این ترکیب بیش از ۹۵٪ اتصال پروتئینی داشته و عمدتاً به آلبومین خون متصل می‌گردد. جمفیروزیل در دوزهای درمانی قادر به جابجا کردن وارفارین از روی آلبومین می‌باشد.

توزیع بافتی جمفیروزیل و انتقال آن به شیر یا عبور آن از جفت در انسان گزارش نشده است [۸].

از ۸۲/۵٪ مادهٔ رادیواکتیو در ادرار، ۴۸٪ جمفیروزیل و ۲/۳٪ متابولیت I و ۲/۶٪ متابولیت II و ۱۸/۸٪ متابولیت III و ۱۰/۷٪ متابولیت IV بودند.

۷۰٪ این دارو از طریق ادرار بصورت کونژوگه گلوکورونید و کمتر از ۲٪ آن بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود و ۶٪ آن نیز از طریق مدفوع دفع می‌شود [۷].

نیمه عمر حذف آن در مصرف تک دوز حدود ۱/۵ ساعت و در مصرف مکرر حدود ۱/۳ ساعت گزارش گردیده است [۷].

جمفیروزیل با اشکال دارویی کپسول ۳۰۰ و قرص‌های ۴۵۰ و ۶۰۰ و ۹۰۰ میلی گرم و به نامهای Fibrocit ، Lipur ، Lopid و در دسترس می‌باشد [۴].

۲- مصارف درمانی:

۲-۱- در درمان هیپرتری گلیسیریدمی (تیپ IV و V) بکار می‌رود. بطوریکه در افراد بزرگسالی