



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع:

فرمولاسیون پایه هیدروفیل آنترالین با غلظت نیم درصد و محلول
مینوکسیدیل با غلظت دو درصد و بررسی اثرات توأم درمانی دو داروی
مذکور در درمان آلوپسی آره آتا

استاد راهنما:

دکتر حسن صیرفی

35342

استاد مشاور:

دکتر طیبه تولیت

استاد همکار:

دکتر مجید شهرتی

نگارش:

بهمن باقری

شماره پایان نامه: ۳۹۷

سال تحصیلی ۷۸-۱۳۷۷

۲۷۹۵۰

به نام خداوند بخشنده مهربان

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر حسن صیرفی

که پزشک برجسته و ممتاز ایران و راهنمای دانشجویان
و یاور و دلسوز بیماران و مایه مباحث دانشجویان می باشند.

شاگردی ایشان برای همیشه باعث افتخارم خواهد بود

۲۷۹۵۰

تقدیم به :

استاد کرامی سرکار خانم دکتر طیبه تولیت

که در تمام طول تحصیل و نیز انجام تحقیقات پایان نامه
از راهنمایی‌های ایشان بهره‌های بسیار بردم.

تقدیم به:

جناب آقای دکتر مجید شهرتی

به پاس زحمات فراوان
و آرزوی موفقیت روزافزون برای ایشان

تقدیم به :

تمامی دوستانم در ورودی بهمن هفتاد

به یاد روزهای خوش و بیاد ماندنی دوران تحصیل

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------|-----------------------------------|
| ۱ | بخش اول |
| ۱ | خلاصه |
| ۲ | چکیده: |
| ۶ | بخش دوم |
| ۷ | کلیاتی در مورد پوست |
| ۷ | ساختمان تشریحی و منشأ جنینی پوست: |
| ۹ | مو و ساختمان آن |
| ۹ | رشد و رویش مو: |
| ۱۳ | آلופسی آره آتا: |
| ۱۳ | تاریخچه: |
| ۱۳ | تعریف: |
| ۱۴ | اپیدمیولوژی: |
| ۱۵ | سیر طبیعی بیماری: |
| ۱۶ | پاتولوژی: |
| ۱۶ | اتیولوژی و پاتوژنز: |
| ۱۹ | درمان: |
| ۱۹ | استروئیدهای موضعی: |

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------|--|
| ۲۰ | آنترالین موضعی: |
| ۲۱ | مینوکسیدیل موضعی: |
| ۲۱ | استروئیدهای سیستمیک: |
| ۲۲ | فتوکموتراپی |
| ۲۲ | حساس کننده‌های ایمونولوژیک: |
| ۲۳ | سایر درمانها: |
| ۲۴ | تشخیص افتراقی آلورسی آره‌آتا: |
| ۲۵ | اثرات سوء جانبی داروهای بکار رفته در درمان: |
| ۲۵ | الف - اثرات سوء جانبی استروئیدهای موضعی: |
| ۲۵ | ب - اثرات سوء جانبی آنترالین موضعی: |
| ۲۵ | ج - اثرات سوء جانبی محلول مینوکسیدیل موضعی: |
| ۲۶ | د - اثرات سوء جانبی کورتیکواستروئیدهای تزریق شده داخل ضایعه: |
| ۲۶ | ه - اثرات سوء جانبی استروئیدهای سیستمیک: |
| ۲۷ | آنترالین: |
| ۲۷ | تاریخچه: |
| ۲۷ | خصوصیات فیزیکوشیمیایی: |
| ۲۸ | اکسیداسیون آنترالین: |
| ۲۸ | فارماکوکینتیک آنترالین پس از مصرف بر روی پوست: |

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------|---|
| ۲۹ | موارد مصرف: |
| ۳۰ | اثرات جانبی: |
| ۳۰ | مصرف در حاملگی و شیردهی: |
| ۳۰ | روشهای سنجش |
| ۳۲ | مینوکسیدیل: |
| ۳۳ | موارد احتیاط و منع مصرف: |
| ۳۳ | فارماکوکینتیک: |
| ۳۴ | مکانیسم اثر: |
| ۳۵ | بخش سوم: |
| ۳۵ | کار عملی: |
| ۳۶ | روش کار |
| ۳۷ | وسایل مورد استفاده: |
| ۳۸ | نکات مهم در فرمولاسیون آنترالین و مینوکسیدیل: |
| ۳۸ | تست سازگاری |
| ۳۹ | روش فرمولاسیون |
| ۴۰ | - فرمولاسیون مینوکسیدیل: |
| ۴۰ | - فرمولاسیون آنترالین: |

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|----------|---|
| | کنترل: |
| ۴۱ | الف - ارزیابی پایداری حرارتی: |
| ۴۱ | ب - بررسی نسج پایه، شکل ظاهری و خواص رئولوژیکی: |
| ۴۱ | ج - کنترل شسته شدن سریع از روی پوست: |
| ۴۱ | د - اندازه گیری پ هاش فرآورده: |
| ۴۲ | کاربالینی: |
| ۵۱ | جدول ها و نمودارها: |
| ۵۴ | بخش چهارم: |
| ۵۴ | بحث و نتیجه گیری: |
| ۵۷ | مراجع: |

بخش اول

خلاصه

چکیده:

آلپسی آره‌آتا یکی از شایعترین بیماریهای پوستی است که فرضیه اتوایمیون در مورد اتیلوژی آن مطرح شده است یکی از جدیدترین روشهای درمانی استفاده از آنترالین موضعی با غلظت نیم درصد در یک پایه هیدروفیل همراه با محلول موضعی مینوکسیدیل دو درصد می‌باشد. این دو دارو اثرات سینرژیستی خوبی بر روی این بیماری دارند. (۱)

در این طرح ابتدا فرمولاسیون آنترالین با پایه هیدروفیل و سپس محلول هیدروآلکلی مینوکسیدیل زیر نظر سرکار خانم دکتر طیبه تولیت انجام گرفت و پس از انجام آزمایشات مربوط به پایداری فرمولاسیون، محصولات تهیه شده جهت انجام تحقیقات In - vivo بکار گرفته شد.

محل انجام تحقیق درمانگاههای پوست بیمارستان رازی زیر نظر استاد ارجمند جناب

آقای دکتر حسن صیرفی بود.

پس از انجام فرمولاسیون مذکور روش انجام تحقیق بدین صورت بود که ابتدا ۲۶ بیمار مبتلا به فرم‌های مقاوم آلپسی آره‌آتا انتخاب شدند در مقابل ۲۷ بیمار دیگر نیز بعنوان شاهد بطور رندوم که هر دو گروه بطور نسبی به سایر درمانها پاسخ مناسب نداده بودند انتخاب شدند.

روش درمان با کرم آنترالین بصورت شورت کنتاکت (۱) انجام گرفت بدین صورت که شب‌ها از کرم مذکور بر روی نواحی گرفتار مالیده شده پس از ۱۵ تا ۲۰ دقیقه که بر حسب تحمل بیمار این زمان افزوده می‌شد تا به یکساعت در روز می‌رسید. بعد سر با شامپوی پیریتیون زینک شستشو داده شده و پس از خشک شدن از محلول مینوکسیدیل دو درصد

برای نواحی گرفتار استفاده می‌شد. صبح روز بعد هم از محلول مینوکسیدیل بر روی سر استفاده می‌شد. جهت افراد گروه پلاسیبو از پایه تنهای هر دو فرآورده استفاده می‌شد. نتایج پس از ۴، ۸، ۱۲، ۱۶، ۲۰، ۲۴ و ۳۰ هفته مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. بیماران در طول دوره درمان از لحاظ بیماریهای قلبی عروقی مورد بررسی قرار می‌گرفتند و نیز قبل از شروع درمان هیچ‌گونه سابقه بیماریهای قلبی و عروقی نباید داشته باشند و باردار نباشند و نیز درمانهای قبلی را از یکماه قبل قطع کرده باشند. بیماران از لحاظ بیماریهای تیروئیدی و تغییرات ناخن‌ها و وجود کانونهای عفونی احتمالی در بدن و سایر بیماریهای اتوایمیون دیگر قبل و بعد از درمان مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج بدست آمده بطور خلاصه بدین شرح است:

تعداد بیماران ۵۳ نفر؛ ۲۶ نفر گروه آزمایش و ۲۷ نفر گروه شاهد از نظر جنسیت ۳۲ مرد و ۲۱ زن - میانگین سنی ۱۸/۳۵ سال که کمترین سن ۴ سال و بیشترین آن ۳۸ سال بود. تعداد بیماران خارج شده از طرح صفر نفر بود.

از نظر موقعیت محل گرفتاری به دو گروه سایر و Ophiasis تقسیم‌بندی شد که ۶۶ درصد سایر نقاط سر و ۳۴ درصد موقعیت Ophiasis داشتند. ۱۳ نفر (درصد ۲۴/۵) سابقه قبلی از بیماری داشتند و ۴۰ نفر (درصد ۷۵/۵) بدون سابقه بیماری بودند. ۱۴ نفر (درصد ۲۶/۴) سابقه خانوادگی این بیماری را داشتند و ۳۹ نفر (درصد ۷۳/۶) بدون سابقه خانوادگی از این بیماری بودند.

۱۸ نفر (درصد ۳۴) سابقه اتوپی در خود و خانواده داشتند و ۳۵ نفر (درصد ۶۶) سابقه اتوپی در خود و خانواده را نداشتند.

درمانهای قبلی به ۵ گروه مینوکسیدیل، سیگنولین، کورتیکو استروئید،

کورتیکواستروئید بعلاوه مینوکسیدیل و سایر درمان‌ها تقسیم‌بندی شد که ۱۸ نفر (۳۳/۹۶ درصد) در گروه کورتیکواستروئید، ۱۲ نفر (۲۲/۶۴ درصد) در گروه سیگنولین و ۹ نفر (۱۶/۹۸ درصد) در گروه مینوکسیدیل و ۹ نفر (۱۶/۹۸ درصد) در گروه کورتیکواستروئید بعلاوه مینوکسیدیل و در گروه آخر یعنی سایر درمان‌ها ۵ نفر (۹/۴۱ درصد) جای گرفتند. ۱۴ نفر (۲۶/۴ درصد) به درمان‌های قبلی پاسخ داده بودند و ۳۹ نفر (۷۳/۶ درصد) به درمان‌های قبلی پاسخ نداده بودند.

۱۸ درصد بیماران دارای گرفتاری حدود ۲۵٪ سر، (چارک اول) ۳۵ درصد گرفتاری ۵۰٪ (چارک دوم یا میانه) و ۷۰ درصد گرفتاری ۷۵٪ و بیشتر داشتند (چارک سوم). از نظر رویش مجدد مو ۲۸ نفر (۵۲/۸ درصد) جواب مثبت و ۲۵ نفر (۴۷/۲ درصد) جواب نگرفتند.

زمان شروع بهبودی از ۲۰ تا ۱۶۰ روز متغییر بود با میانگین ۷۷/۸۸ روز.

از کل بیماران ۱۲ نفر (۲۲/۷ درصد) جواب کاسمتیک گرفتند.

از لحاظ عوارض جانبی هنگام درمان، از مینوکسیدیل هیچ‌گونه عوارضی مشاهده نشد

ولی آنترالین عوارضی از قبیل اریتم و ایجاد لکه‌های رنگی دارد.

بطور کلی از تمام بیماران ۳۳ نفر (۶۲/۳ درصد) اریتم را نشان دادند و ۲۶ نفر (۴۹/۱ درصد)

درصد) ایجاد لکه‌های رنگی را بر روی پوست خود تجربه کردند.

بطور کلی با تجزیه و تحلیل داده‌های آماری با نرم‌افزارهای کامپیوتری اینطور نتیجه

می‌شود که فرمولاسیون مورد بحث نسبت به فرمولاسیون‌های قدیمی که از پایه چرب

استفاده می‌شود اثرات درمانی بهتر و عوارض جانبی کمتری با توجه به منابع متعدد

اطلاعاتی دارا می‌باشد (۲) و نیز کاربرد توام این دو دارو اثرات سینرژیستی خوبی در

درمان ترمیم مو با فرمولاسیون آره آنا دارا می‌باشد.

درمان فرمهای مقاوم آلپسی آره آتا دارا می باشد.

امید است که فرمولاسیون مذکور گامی در جهت نیل به خودکنفایی و صرفه جویی ارزی برای مملکت باشد و امکان تولید انبوه کرم مذکور در داخل فراهم شود و از واردات انواع مشابه نظیر دیتروکرم بی نیاز شویم و نیز روش درمانی مذکور گامی موثر در جهت درمان آلپسی آره آتا و رهایی بیمارانی که از این بیماری رنج می برند، گردد.

بخش دوم

مقدمه

کلیاتی در مورد پوست

پوست یکی از مهمترین اعضا بدن و عامل اصلی حفاظت سایر اعضا و مایعات داخلی و نسوج بدن بوده و موثرترین مانع نسبت به تنها جهات مختلف خارجی است. از نظر وزنی سنگین ترین عضو بدن می باشد و ۵ درصد کل وزن بدن را تشکیل می دهد. مساحت پوست حدود ۲ مترمربع می باشد.

ساختمان تشریحی و منشأ جنینی پوست:

از نظر تشریحی پوست شامل ۳ طبقه اصلی می باشد که از خارج به داخل عبارتند از:

۱- اپیدرم ۲- درم ۳- هیپودرم یا نسوج چربی زیر جلدی

الف - اپیدرم

اپیدرم یا روپوست ضخامتی بین ۰/۰۴ الی ۱/۵۶ میلی متر داشته و از خارج به داخل شامل پنج لایه است که عبارتند از: لایه شاخی - لایه روشن - لایه دانه دار - لایه خاردار و لایه زایاکه همگی جز لایه شاخی زنده هستند. لایه شاخی مانع موثری سر راه عبور مواد و اشعه ماوراء بنفش می باشد. منشاء طبقه شاخی سلولهای لایه زایا می باشند که بتدریج هسته خود را از دست داده و کراتینیزه شده و به سمت خارج رانده می شوند و سپس از روی سطح پوست کنده می شوند.

لایه روشن شامل یک ردیف سلولهای پهن فاقد هسته می باشد که شبکه ای از الیاف کراتین از این سلولها عبور نموده اند.

طبقه دانه دار که از ۱ الی ۴ لایه سلولی تشکیل یافته است بیشتر واجد کراتوهیالین