

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



۱۳۸۲ / ۲ / ۲۰

## دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی  
توسعه داروسازی

### پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترا در داروسازی

### موضوع:

تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی ستیریزین و مقایسه هم ارزی  
زیستی فرآورده ساخت داخل کشور با استاندارد خارجی با  
استفاده از داده‌های خونی

### استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر سیما صدرای

### استاد مشاور:

سرکار خانم دکتر طیبه تولیت  
جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

### نگارش:

پوران دخت حمیدی

۴۵۴۴۶

شماره پایان نامه: ۴۳۶۷

سال تحصیلی: ۸۲-۱۳۸۱

سپاس خدایی را که در دل‌های ما بذر محبت کاشت و بر  
جانهای ما الطاف رحمت نگاشت، به لطف ما را دست  
گرفت و به کرم ما را به ما مگذاشت.

### تقدیم به مادر عزیزم:

که اولین معلم من است و هیچ کلمه‌ای نمی‌تواند بیانگر آنچه در قلبم است باشد مهر بی‌انتهای او هستی بخش زندگی ماست و همه تلاش ما در جبران ذره‌ای از گذشت و فداکاری او نمودی ندارد.

### تقدیم به پدر عزیزم:

مشوق همیشگی من در راه تحصیل

### تقدیم به:

برادر و خواهر عزیزم که می‌دانند چقدر برایم عزیز هستند.

### **تقدیم به استاد عزیزم:**

سرکار خانم دکتر سیما صدرای که جز با راهنمایی  
بی دریغشان انجام این پایان نامه مسیر نبود و افتخار  
شاگردیشان همیشه مایه سربلندی ام می باشد.

### **با تشکر فراوان از:**

سرکار خانم دکتر طیبه تولیت و جناب آقای دکتر  
محمد رضا روئینی و جناب آقای دکتر سعید رضایی که در  
این گذر سعادت یافتم تا از راهنمایی های ایشان بهره مند  
گردم.

### **با سپاس از:**

هیأت محترم داوران که با قبول زحمت قضاوت این  
پایان نامه را به عهده داشتند و با سپاس از محبت های  
بی دریغ و همراهی صمیمانه سرکار خانم لیدا حاکمی و با  
سپاس از دوستانم در ورودی ۷۵.

عنوان	صفحه
پیشگفتار .....	
فصل اول: ستیریزین .....	۱
۱-۱- ساختمان شیمیایی .....	۳
۲-۱- نام شیمیایی .....	۳
۳-۱- نام‌های تجاری .....	۴
۴-۱- فرمول عمومی و وزن مولکولی .....	۴
۵-۱- خواص ارگانولپتیکی .....	۴
۶-۱- خواص فیزیکی .....	۴
۷-۱- خلوص .....	۵
۸-۱- روش‌های شناسایی ستیریزین .....	۵
۹-۱- کاهش وزن در اثر خشک شدن .....	۵
۱۰-۱- کاهش وزن در اثر سوزاندن .....	۵
۱۱-۱- بسته‌بندی و نگهداری .....	۵
۱۲-۱- فارماکودینامیک .....	۶
۱-۱۲-۱- انتخابی بودن اثر روی گیرنده .....	۶
۲-۱۲-۱- اثر آنتی‌هیستامینی .....	۷
۳-۱۲-۱- اثر آنتی‌آلرژیک .....	۷
۴-۱۲-۱- اثر روی سیستم عصبی .....	۸
۵-۱۲-۱- اثر روی قلب .....	۸
۱۳-۱- فارماکوکیتیک .....	۸

صفحه	عنوان
۸	۱-۱۳-۱- جذب
۹	۱-۱۳-۲- توزیع
۱۰	۱-۱۳-۳- حذف: متابولیسم و دفع
۱۱	۱-۱۴-۱- موارد مصرف
۱۲	۱-۱۵-۱- عوارض جانبی
۱۳	۱-۱۶-۱- موارد ممنوعیت مصرف
۱۳	۱-۱۷-۱- موارد احتیاط
۱۴	۱-۱۸-۱- سمیت حاد
۱۴	۱-۱۹-۱- تداخلات دارویی
۱۴	۱-۲۰-۱- مصرف در دوران بارداری و شیردهی
۱۵	۱-۲۱-۱- اشکال دارویی
۱۵	۱-۲۲-۱- مقادیر مصرف
۱۶	فصل دوم: فراهمی زیستی و هم ارزی زیستی
۱۷	۲-۱- تعاریف
۱۷	۲-۲- اهداف مطالعات فراهمی زیستی
۱۸	۲-۳- روش‌های اندازه‌گیری فراهمی زیستی
۱۹	۲-۳-۱- داده‌های پلاسمایی
۲۱	۲-۳-۲- داده‌های ادراری
۲۱	۲-۳-۳- اثرات فارماکودینامیک حاد
۲۱	۲-۳-۴- مشاهدات بالینی

عنوان	صفحه
۲-۳-۵- مطالعات برون‌تنی.....	۲۱
۲-۴-۴- فراهمی زیستی مطلق.....	۲۲
۲-۵-۵- فراهمی زیستی نسبی.....	۲۲
۲-۶-۶- داروهای هم‌ارز زیستی.....	۲۳
۲-۷-۷- لزوم انجام مطالعات هم‌ارزی زیستی.....	۲۳
۲-۸-۸- اساس مطالعات هم‌ارزی زیستی.....	۲۴
۲-۹-۹- موارد لزوم انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی.....	۲۴
۲-۱۰-۱۰- مواردی که انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی ضروری نمی‌باشد.....	۲۶
۲-۱۱-۱۱- چگونگی انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی.....	۲۷
۲-۱۱-۱-۱- داوطلبان.....	۲۷
۲-۱۱-۲-۲- استاندارد مرجع.....	۲۸
۲-۱۱-۳-۳- تجویز و نمونه‌گیری.....	۲۹
۲-۱۲-۱۲- ارزیابی داده‌ها.....	۲۹
۲-۱۲-۱-۱- روش آنالیز.....	۲۹
۲-۱۲-۲-۲- ارزیابی فارماکوکینتیک داده‌ها.....	۳۰
۲-۱۲-۳-۳- ارزیابی آماری داده‌ها.....	۳۰
فصل سوم: مواد و روشها.....	۳۲
۳-۱-۱- مواد و حلالها.....	۳۳
۳-۲-۲- دستگاهها و وسایل به کار رفته.....	۳۳
۳-۳-۳- روش کار.....	۳۵



صفحه	عنوان
۳۵	۱-۳-۳-آزمایشهای برون تنی in-vitro .....
۳۵	۱-۱-۳-۲-تهیه محلول استاندارد از پودر استاندارد .....
۳۵	۲-۱-۳-۲-تهیه منحنی استاندارد .....
۳۶	۳-۱-۳-۳-آزمون تعیین مقدار ماده مؤثره دارویی (Assay) .....
۳۶	۴-۱-۳-۳-آزمون تعیین یکنواختی ماده مؤثره دارویی در هر قرص .....
۳۷	۵-۱-۳-۳-آزمون میزان و سرعت انحلال .....
۳۸	۲-۳-۳-آزمایشات درون تنی .....
۳۸	۱-۲-۳-۳-تهیه محلولها .....
	۲-۲-۳-۳-روش کروماتوگرافی جهت تعیین غلظت پلاسمایی سیتریزین
۳۹	شرایط دستگاه HPLC (فاز معکوس) .....
۳۹	۳-۲-۳-۳-رسم منحنی کالیبراسیون پلاسمایی .....
۴۰	۴-۲-۳-۳-بازیابی مطلق .....
۴۰	۵-۲-۳-۳-ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی سیستم HPLC .....
۴۱	۳-۳-۳-انتخاب دو اطلبان .....
۴۱	۴-۳-۳-نحوه تجویز دارو بصورت تک دوز .....
۴۲	۵-۳-۳-خون گیری و جداسازی پلاسما .....
۴۲	۶-۳-۳-آماده نمودن نمونه‌ها جهت تزریق به دستگاه .....
۴۳	۷-۳-۳-تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی .....
۴۴	۸-۳-۲-روشهای آماری .....

صفحه	عنوان
۴۶	فصل چهارم: نتایج و بحث.....
۴۷	۴-۱- آزمایشات برون تنی.....
۴۷	۴-۱-۱- تعیین مقدار ماده مؤثره.....
۴۷	۴-۱-۲- تعیین یکنواختی محتوای ماده مؤثره.....
۴۸	۴-۱-۳- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال.....
۵۰	۴-۲- آزمایشات درون تنی.....
۵۰	۴-۲-۱- منحنی کالیبراسیون و تعیین مقدار ستیریزین در نمونه های پلاسمایی.....
۵۲	۴-۲-۲- بازیابی مطلق.....
۵۲	۴-۲-۳- بررسی تغییرات درون روزی و بین روزی.....
۵۳	۴-۲-۴- حداقل غلظت قابل تشخیص.....
۵۴	۴-۲-۵- تعیین مقدار دارو در نمونه های پلاسمایی.....
۷۴	خلاصه فارسی.....
۷۵	خلاصه انگلیسی.....
۷۶	منابع.....

صفحه	عنوان
۴۷	جدول (۱-۴): نتایج آزمون یکنواختی محتوای دارو در فراورده‌های آزمون و مرجع
۴۸	جدول (۲-۴): میانگین جذب و ضریب تغییرات مربوط به غلظت‌های ۱ تا ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر
۵۰	جدول (۳-۴): درصد انحلال ستیریزین از فراورده‌های آزمون و مرجع
۵۱	جدول (۴-۴): میانگین پاسخ روش و ضریب تغییرات مربوطه برای غلظت‌های منحنی استاندارد ستیریزین
۵۲	جدول (۵-۴): درصد بازیابی ستیریزین از پلاسما
۵۲	جدول (۶-۴): تغییرات درون روزی
۵۳	جدول (۷-۴): تغییرات بین روزی
۵۶	جدول (۸-۴): غلظت‌های پلاسمایی ستیریزین پس از تجویز فراورده آزمون
۵۶	جدول (۹-۴): غلظت‌های پلاسمایی ستیریزین پس از تجویز فراورده مرجع
۶۵	جدول (۱۰-۴): پارامترهای فارماکوکینتیکی محاسبه شده پس از تجویز ۲۰ میلی‌گرم از فراورده آزمون و مرجع و محاسبه نسبت آن در هر دو اطلب
۶۶	جدول (۱۱-۴): خلاصه پارامترهای فارماکوکینتیکی بدست آمده از تجویز ۲۰ میلی‌گرم ستیریزین دی‌هیدروکلراید
۶۸	جدول (۱۲-۴): نتایج آزمون‌های t یک طرفه و آزمون فاصله اطمینان نسبت پارامترهای فارماکوکینتیکی فراورده آزمون به مرجع

عنوان	صفحه
شکل (۱-۲): نمونه منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز خوراکی دارو به صورت تک دوز.....	۲۰
شکل (۱-۴): منحنی استاندارد و مشخصات خط رگرسیون جهت اندازه‌گیری آزادسازی دارو .....	۴۹
شکل (۲-۴): روند انحلال فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○).....	۴۹
شکل (۳-۴): منحنی استاندارد و مشخصات خط رگرسیون جهت تعیین مقدار ستیریزین در نمونه‌های پلاسمایی.....	۵۱
شکل (۴-۴): کروماتوگرام پلاسمای شاهد و داوطلبان و حداقل مقدار قابل تشخیص ..	۵۵
شکل (۵-۴): منحنی (میانگین $SD_{\bar{x}}$ ) غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○).....	۵۷
شکل (۶-۴): منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○) در داوطلبان A و B.....	۵۸
شکل (۷-۴): منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○) در داوطلبان C و D.....	۵۹
شکل (۸-۴): منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○) در داوطلبان E و F.....	۶۰
شکل (۹-۴): منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○) در داوطلبان G و H.....	۶۱
شکل (۱۰-۴): منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○) در داوطلبان I و J.....	۶۲
شکل (۱۱-۴): منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز فرآوردهٔ آزمون (●) و مرجع (○) در داوطلبان K و L.....	۶۳

## پیشگفتار

هدف از انجام این مطالعه تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی و بررسی هم ارزی زیستی داروی ستیریزین دی هیدروکلراید در افراد سالم می باشد. ستیریزین یک مشتق پیرازینی و متابولیت کربوکسیله شده هیدروکسی زین و از نسل دوم آنتی هیستامین هاست که اثر آنتاگونیستی انتخابی بر روی گیرنده  $H_1$  محیطی دارد. اثرات آنتی آلرژیک این دارو، تنها به اثر آنتاگونیستی آن روی گیرنده  $H_1$  مربوط نمی شود. این دارو باعث مهار فراخوان ائوزینوفیل ها و سایر سلولهای التهابی به محل التهاب می شود. این دارو از سدخونی - مغزی عبور نمی کند، بنابراین عوارض مربوط به CNS را ندارد. شروع اثر سریع و طول اثر بالا و مصرف یک بار در روز آن باعث شده که به خوبی مورد پذیرش بیماران قرار بگیرد. این دارو به خوبی تحمل می شود و در درمان رینیت آلرژیک فصلی و دائمی، ورم ملتحمه، کهیر مزمن به خوبی مؤثر است.

به دلیل این که این دارو نسبت به سایر داروهای هم گروه اش مزیت های متعددی دارد، لزوم ساخت آن در داخل و اضافه نمودن آن به فهرست داروهای کشور مورد توجه قرار گرفت.

یافتن روشهای مناسب تر برای بررسی فارماکوکینتیکی ستیریزین و نیز بررسی هم ارزی زیستی این دارو، مهمترین اهداف این مطالعه بوده اند.

**فصل اول**

**ستیریزین**

## مقدمه‌ای در مورد آنتی هیستامین‌ها

به طور کلی اصطلاح آنتی هیستامین در مورد داروهایی به کار می‌رود که روی گیرنده<sup>۱</sup>  $H_1$  اثر آنتاگونیستی دارند. فعال شدن گیرنده‌های  $H_2$  باعث ترشح اسید معدی می‌شود و داروهایی که آنتاگونیست گیرنده<sup>۲</sup>  $H_2$  هستند مانند رانیتیدین، سایمتیدین و فاموتیدین تحت عنوان آنتاگونیست‌های  $H_2$  یا  $H_2$  بلاکرها شناخته می‌شوند.

تمام آنتی هیستامین‌هایی که در حال حاضر در دسترس هستند صرف نظر از دسته شیمیایی آنها (الکیل آمین‌ها، اتیلن دی آمین‌ها، اتانل آمین‌ها، فنوتیازین‌ها، پیریدین‌ها و پی‌پرازین‌ها) تقریباً به یک اندازه اثر هیستامین را آنتاگونیزه می‌کنند و اکثر آنها کم و بیش اثرات سداتیو و اثرات آنتی کولیرژیک دارند. تفاوت در اثرات فارماکولوژیکی و موارد مصرف بالینی آنتی هیستامین‌ها به اثرات غیرهیستامینی (مانند اثر آنتی‌سروتونینی) و عوارض جانبی آنها مربوط می‌شود. بنابراین داشتن اطلاعات در مورد این عوامل برای انتخاب داروی مناسب ضروری است.

از آنجا که اکثر آنتی‌هیستامین‌ها برای اتصال به گیرنده با هیستامین به رقابت می‌پردازند و اثر مهارری روی میزان آزاد شدن هیستامین ندارند، بنابراین تنها باعث تسکین علائم آلرژیک می‌شوند. تعدادی از موارد مصرف آنتی‌هیستامین‌ها عبارتند از: رینیت آلرژیک فصلی و دائمی، رینیت وازوموتور، احتقان آلرژیک، کهیر و آنژیوادم و واکنش‌های آلرژیک به خون و پلاسما و به‌عنوان درمان حمایتی در شوک آنافیلاکتیک (۱).

### رابطه ساختمان - فعالیت

همه آنتی‌هیستامین‌های موجود، مهارکننده<sup>۳</sup> رقابتی و برگشت‌پذیر اتصال هیستامین و گیرنده<sup>۴</sup>  $H_1$  هستند. اکثر آنتی‌هیستامین‌ها مانند هیستامین یک گروه اتیل آمین دارند، اما برخلاف هیستامین که دارای آمین نوع اول و تنها یک حلقه آروماتیک می‌باشد،