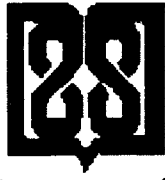
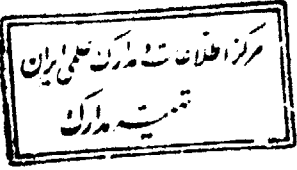


**به نام یگانه
شایسته پرستش**

۲۷۳۸۶



دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی



پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترای داروسازی

عنوان:

**تعیین و بررسی اختلاف فراهمی زیستی و کینتیک تجویز تکدوز
قرص ۶۰ میلی گرمی فنوباربیتال در افراد سیگاری در مقایسه با
افراد غیر سیگاری در جمعیت ایرانی**

اساتید راهنما:

۵۰۹۹

جناب آقای دکتر مسعود محمودیان

جناب آقای دکتر حسن فرسام

نگارش:

فهیمه جهانزاد

شماره پایان نامه: ۴۰۷۴

سال تحصیلی: ۱۳۷۸-۱۳۷۹

۲۷۳۸۹

تقدیم به

پدر و مادر عزیز و مهربانم

که لحظه لحظه موفقیتم را مدیون وجودشان هستم

تقدیم به

خواهران و برادران عزیزم

که همواره وجودشان مایه دلگرمی من است

تقدیم به:

استاد گرامیم جناب آقای دکتر محمودیان

**که چگونه اندیشیدن و خدمت به هم‌نوع را
در جوارشان آموختم**

**با سپاس فراوان از:
جناب آقای دکتر میرفضائیان**

**که در به ثمر رسیدن این پایان نامه نقش
بسیار مهمی داشتند.**

باسپاس فراوان از:

جناب آقای دکتر کرباسی مدیر محترم مرکز تحقیقات دارویی داروپخش
اعضای خوب بخش فارماکو کینتیک مرکز تحقیقات دارویی داروپخش
بخصوص جناب آقای شکری، سرکار خانم شعبانی و سرکار خانم حبیبی
جناب آقای ملکی رئیس بخش کنترل کیفی و اعضای خوب آن بخش
بخصوص جناب آقای بارانی
سرکار خانم حقیقی منشی محترم مرکز تحقیقات دارویی داروپخش
سرکار خانم ملکیان سرپرست محترم کتابخانه مرکز
تحقیقات دارویی داروپخش
جناب آقای دکتر فیض الله دکتر مسئول پروژه داروی فنوباربییتال
داوطلبین گرامی که با خدمت انسان دوستانه خود، به ارتقاء علمی
جامعه داروسازی کمک کردند

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱	پیشگفتار.....
	فصل اول - فنوباریتال، قدیمی ترین داروی ضدصرع
۲	۱- فنوباریتال قدیمی ترین داروی ضدصرع
۲	۱-۱- کلیات
۲	۲-۱- تاریخچه درمان بیماری صرع
۲	۳-۱- طبقه بندی انواع صرع و داروهای مورد مصرف در آن
۳	۱-۳-۱- طبقه بندی انواع صرع
۶	۴-۱- فارماکولوژی ملکولی گیرنده $GABA_A$
۷	۵-۱- نوروفیزیولوژی
۷	۱-۵-۱- گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) و اثر مهارى آن بر نرونها
۷	۲-۵-۱- گلوتامات و اثر تحریکی آن بر نرونها
۸	۶-۱- فنوباریتال
۹	۱-۶-۱- ساختمان شیمیایی
۱۱	۲-۶-۱- مکانیسم عمل
۱۲	۳-۶-۱- جذب ، متابولیسم و دفع فنوباریتال
۱۲	۴-۶-۱- کاربردهای کلینیکی
۱۳	۵-۶-۱- عوارض جانبی
۱۴	۶-۶-۱- تداخل با داروها
۱۴	۷-۶-۱- مصرف در آبستنی و شیردهی
	فصل دوم - متابولیسم داروها
۱۵	۲- متابولیسم داروها

۱۵	۱-۲- مقدمه
۱۶	✽ بطور خلاصه
۱۷	۲-۲- آنزیمهای متابولیزه کننده داروها
۱۹	۱-۲-۲- سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450
۲۱	۲-۲-۲- ایزوزیمهای مختلف سیتوکروم P-450 (CYP)
۲۲	۳-۲- راههای شیمیایی متابولسیم داروها
۲۲	۱-۳-۲- واکنشهای اکسیداتیو
۲۳	۱-۱-۳-۲- هیدروکسیلاسیون
۲۳	۲-۱-۳-۲- دالکیلاسیون اکسیداتیو
۲۳	۱-۳-۲- N-اکسیداسیون
۲۳	۴-۱-۳-۲- اکسیداسیون الکلها آلیفاتیک
۲۳	۲-۳-۲- واکنشهای احیاء
۲۳	۳-۳-۲- واکنشهای هیدرولیز
۲۴	۴-۳-۲- واکنشهای کونژوگاسیون (واکنشهای سینتیک)
۲۵	۱-۴-۳-۲- کونژوگاسیون با اسید گلوکورونیک
۲۸	۲-۴-۳-۲- کونژوگاسیون با سولفات
۲۸	۳-۴-۳-۲- N-استیلاسیون
۲۹	۴-۴-۳-۲- متیلاسیون
۲۹	۵-۴-۳-۲- کونژوگاسیون با گلوتاتیون (GSH)
۳۰	۶-۴-۳-۲- کونژوگاسیون با اسیدهای آمینه
۳۱	۴-۲- عواملی که روی متابولسیم داروها مؤثرند
۳۱	۱-۴-۲- سن
۳۱	۱-۱-۴-۲- دوران پیری
۳۱	۱-۱-۱-۴-۲- جذب

۳۱ ۲-۱-۱-۴-۲- متابولیسیم
۳۲ ۳-۱-۱-۴-۲- ترشح
۳۳ ۴-۱-۱-۴-۲- حساسیت رسپتورها
۳۳ ۲-۴-۲- القای آنزیمی
۳۵ ۱-۲-۴-۲- سیگار بعنوان منبع غنی از بنزوآپیرن
۳۶ ۳-۴-۲- مهار آنزیمی
۳۶ ۴-۴-۲- بیماری
۳۷ ۵-۴-۲- همزمانی تجویز داروها
۳۷ ۶-۴-۲- عوامل فارماکوژنتیک
۳۹ ۷-۴-۲- تفاوت‌های گونه‌ای

فصل سوم - اعتیاد به سیگار و سایر دخانیات

۴۱ ۳- اعتیاد به سیگار سایر دخانیات
۴۱ ۱-۳- مقدمه
۴۲ ۲-۳- مواد تشکیل دهنده گاز و ذرات دود سیگار
۴۲ ۳-۳- تحریک کننده‌ها و مهار کننده‌های موجود در دود سیگار
۴۲ ۱-۳-۳- آنزیم آریل هیدروکربن هیدروکسیلاز
۴۳ ۴-۳- تداخل اثر سیگار با عوامل ثانوی
۴۳ ۵-۳- کینتیک داروی فنوباریتال در افراد سیگاری

فصل چهارم - هدف از انجام این مطالعه

۴۴ ۴- هدف از انجام این مطالعه
----	----------------------------------

فصل پنجم - روش کار

۴۵ ۵- روش کار
۴۵ ۱-۵- مواد و دستگاهها
۴۵ ۱-۱-۵- موادها

۴۵	الف - داروهای مورد مصرف
۴۵	ب - مواد مصرفی
۴۵	ج - حلالهای مصرفی
۴۶	۲-۱-۵ - دستگاهها و وسایل بکار رفته
۴۷	۲-۵ - آزمایش In-vitro
۴۷	۱-۲-۵ - تعیین سرعت حلالیت
۴۷	۱-۱-۲-۵ - شرایط دستگاه
۴۷	I : شرایط دستگاه حلالیت
۴۸	II : شرایط دستگاه اسپکتروفتومتر
۴۸	۲-۱-۲-۵ - روش کار تعیین حلالیت
۴۹	۳-۵ - آزمایشات In vivo
۴۹	۱-۳-۵ - وضعیت داوطلبان
۴۹	۲-۳-۵ - شرایط تجویز دارو به صورت دوز منفرد
۵۰	۳-۳-۵ - خونگیری و جداسازی پلاسما
۵۰	۴-۳-۵ - استخراج فنوباریتال از پلاسما
	۱-۴-۳-۵ - آزمایش بررسی اثر نیکوتین موجود در پلاسمای افراد سیگاری و متابولیت‌های
۵۳	آن در روند استخراج فنوباریتال

فصل ششم - بحث و نتیجه گیری

۵۴	۶ - بحث و نتیجه گیری
۵۴	۱-۶ - نتایج و تفسیر
۵۴	۱-۱-۶ - بررسی قابلیت انحلال فراورده‌های A و B
۵۴	۱-۱-۱-۶ - بررسی قابلیت انحلال فراورده A در مقابل فراورده B
۵۶	۲-۱-۶ - ویژگیهای تعیین مقدار فنوباریتال در پلاسما
۵۶	۱-۲-۱-۶ - تعیین مقدار فنوباریتال در پلاسما

۵۶Reproducibility and accuracy قابلیت تکرارپذیری و صحت روش
۵۸(Recovery) بازیافت
۵۸- بررسی تأثیر نیکوتین سیگار بر استخراج فنوباریتال از پلاسما
۵۹۳-۱-۶- بررسی فراهمی زیستی نسبی قرص ۶۰ میلی گرمی فنوباریتال
۱-۳-۱-۶- بررسی فراهمی زیستی نسبی قرص ۶۰ میلی گرمی فنوباریتال ساخت
۵۹ کارخانه A و B در افراد سیگاری و غیرسیگاری
۲-۳-۱-۶- بررسی اختلاف فراهمی زیستی و کینتیک قرص ۶۰ میلی گرمی فنوباریتال
۶۰ در افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیرسیگاری
۶۲۲-۶- بحث و نتیجه گیری نهایی
۶۳منابع

پیشگفتار

هدف از این مجموعه تلاشی بوده است در جهت روشن ساختن اهمیت تفاوت سینتیک داروی فنوباریتال در افراد سیگاری و غیرسیگاری در جمعیت ایرانی. همانطور که می دانید وجود تفاوت های ژنتیکی در نژادهای مختلف، بر اعمال جذب، توزیع و حذف داروها باعث تفاوت فراهمی زیستی محصولات دارویی در هر کشور می باشد و برحسب این اختلاف نژادی، میزان دوز لازم برای کنترل بیماری تغییر خواهد کرد.

علاوه بر این، در سالهای اخیر اثر عاداتی نظیر تدخین سیگار و حشیش، مشروبات الکلی و ورزش به عنوان عوامل مؤثر در کینتیک برخی از داروها مورد بررسی قرار گرفته اند. مشخص شدن اثر عواملی نظیر عوامل مذکور در سینتیک هر دارو، ما را قادر می سازد که به تصمیم گیری در مورد تغییر رژیم درمانی و یا عدم تغییر آن پردازیم.

فنوباریتال یک داروی ضدصرع می باشد که اثر خود را از طریق تشدید روندهای مهاری و کاهش انتقال تحریکی در نورونهای غیرطبیعی ایفا می کند.

مصرف کنندگان دخانیات در بسیاری از کشورهای جهان و مخصوصاً کشورهای در حال پیشرفت، در حال افزایش روزافزون است. سیگار باعث القای تعدادی از آنزیمهای متابولیزه کننده کبدی است و احتمالاً تداخلات فراوانی با داروها خواهد داشت.

با وجود اینکه داروی فنوباریتال مدت زمان زیادی است که در داخل کشورمان در درمان افراد دچار صرع مصرف می گردد ولی تاکنون اثرات عاداتی افراد مانند سیگار کشیدن بر روی آن بررسی نشده است.

این مجموعه کوششی است در جهت روشن ساختن کینتیک داروی فنوباریتال در افراد سیگاری و غیرسیگاری در ایرانیان و بدین منظور از نمونه داروی ایرانی و داروی خارجی (استاندارد) استفاده گردیده است.

فصل اول :

فئوبار بپتال، قءیمی ترین

ءاروی ضد صرع

۱- فنوباریتال قدیمی ترین داروی ضد صرع

۱-۱- کلیات

صرع بعد از سکنه مغزی شایع ترین بیماری عصبی است که با یک درمان استاندارد در ۸۰٪ موارد می توان حملات تشنج را کنترل کرد.

صرع یک بیماری مزمن با مجموعه ای از علائم ناهمگون است که مشخصه آن حملات تشنجی عودکننده می باشد. تشنج که رویداد نهایی اختلال عمل مغزی می باشد، ناشی از تخلیه غیرطبیعی نرونهای مغزی است.

علل حملات تشنج متعدد بوده و بیماریهای گوناگون عصبی از عفونت تا تومور و ضربه مغزی را در بر می گیرد. در معدودی از زیرگروهها، اثر عامل اصلی بیماری است.

دارودرمانی در غالب بیماران صرعی بر اساس طبقه بندی تجربی تشنجهای انتخاب می شود^(۱).

۱-۲- تاریخچه درمان بیماری صرع

درمان صرع قبل از کشف و توسعه داروهای ضد صرع شامل بریدن قطعه ای مدور از استخوان جمجمه، حجامت، مصرف داروهای گیاهی و عصاره حیوانات بود.

در سال ۱۸۷۵ درمان صرع قاعدگی (caramenial) با برومید پتاسیم گزارش شد.

فنوباریتال نخستین بار در سال ۱۹۱۲ برای درمان صرع مورد استفاده قرار گرفت و در مدت ۲۵ سال و بعد از آن در سال ۱۹۳۱ فنی توئین مورد توجه قرار گرفت و در بین سالهای ۱۹۶۰-۱۹۳۸ قدمتهای بزرگی برای پیشبرد مذنهای تجربی و روشهای انتخاب و آزمایش داروهای ضد صرع برداشته شد. ولی بعد آن بدلیل وضع قانونی دال بر وجود دلیل و مدرک برای اثربخشی هر داروی پیشنهادی، ارائه داروهای ضد صرع به طور چشمگیری کاهش یافت ولی بهر حال تا سال ۱۹۹۵ چند ترکیب جدید در دسترس قرار گرفتند.

۱-۳- طبقه بندی انواع صرع و داروهای مورد مصرف در آن

برای مدت طولانی تصور می شد که می توان با دسترسی به یک دارو تمام انواع صرع را درمان

کرد ولی امروزه این کار بعید به نظر می‌رسد.

داروهایی که در دو نوع اصلی حملات تشنجی عمومی و پارشیال (جدول ۱-۱) مصرف

می‌شوند از نظر اثرات بالینی کاملاً متفاوتند و در دو طبقه جدای فارماکولوژیک قرار می‌گیرند^(۲۰).

جدول ۱-۱

Table 37-1. Major Seizure Types*

Clinical seizure type	Key ictal EEG manifestations	Major clinical manifestations
I. Partial (focal, local) seizures A. Simple partial seizures	Local contralateral discharge	Seizures may be limited to a single limb or muscle group; may show sequential involvement of body parts (epileptic "march"); consciousness usually preserved; may be somatosensory (hallucinations, tingling, gustatory sensations); may have autonomic symptoms or signs such as epigastric sensations, sweating, pupillary dilation, etc.
B. Complex partial seizures (psychomotor epilepsy, temporal lobe epilepsy)	Unilateral or bilateral asynchronous focus; most often in temporal region	Impairment of consciousness, may have automatisms, flashback (déjà vu, terror); autonomic activity such as pupil dilation, flushing, piloerection, etc.
C. Partial seizures evolving to secondary generalized seizures		May generalize to tonic, clonic, or tonic-clonic
II. Generalized seizures	3-Hz polyspike and wave	Brief loss of consciousness, with or without motor involvement; occurs in childhood with a tendency to disappear following adolescence
A. Absence seizures (petit mal epilepsy)		Sudden, brief, shocklike contractions of musculature (myoclonic jerks)
B. Myoclonic seizures		Repetitive muscle jerks
C. Clonic seizures	Fast activity (10 Hz or more; slow waves)	Rigid, violent muscular contraction with limbs fixed
D. Tonic seizures	Low-voltage, fast activity	Loss of consciousness; sudden sharp tonic contractions of muscles, falling to ground, followed by clonic convulsive movements; often postictal depression and incontinence
E. Tonic-clonic seizures (grand mal epilepsy)	Fast activity (10 Hz or more) increasing in amplitude during tonic phase; interrupted by slow waves during clonic phase	
F. Atonic seizures (astatic)	Polyspikes and wave	Sudden diminution in muscle tone affecting isolated muscle groups, or loss of all muscle tone; may have extremely brief loss of consciousness

*Modified from the International Classification of Epileptic Seizures. It should be noted that various methods of seizure classification are used by different authors.

۱-۳-۱- طبقه‌بندی انواع صرع

- حملات تشنجی پارشیال حملاتی هستند که از نقطه مشخصی شروع می‌شود که در نوع

ساده، تخلیه الکتریکی غیرطبیعی گسترده کمی دارد ولی در نوع کمپلکس گسترش زیادتر و هر دو

طرف نیمکره مخ درگیر می‌شوند. در حالتی که به تونیک-کلونیک ژنرالیزه تبدیل می‌شود، نوع سوم

تشنجات پارشیال را ایجاد می‌کند.