

بسمه تعالی

دانشگاه تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکتری

موضوع :

تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی متوکلوپرامید
در افراد ایرانی

بمراه نامی:

استادارجمند سرکار خانم دکتر حسینه تاجرزاده

نگارش :

مهنا زرسولی نژاد

سال تحصیلی : ۱۳۶۴-۶۵

تقدیم به :

ما در مهربا نم که همواره ز لطیف ترین محبتها
و حمایتها ی بیدریغش برخوردار بودم .

تقدیم به :

پدر عزیز و فداکارم که مهر و محبت و کوشش او
تکیه گاهی مطمئن و پشتوانه‌ای استوار در
تحصیل و زندگی‌م بوده و هست .

تقدیم به :

خواهر عزیز و مهربانم

مهرناز

تقديم به :

برادران عزيز و مهربانم

مسعود ، سعيد ، سيا مگ .

" با تشکر و قدردانی از استاد ارجمندم خانم دکتر تاجرزاده که
در تهیه و تنظیم این رساله با کمال صمیمیت راهنمایی
و کمک بیدریغ خود را انثارم نمودند. "

با تشکر از دوستان عزیز:

خانم لطیف	خانم دکتر پیشوا
آقای دکتر سید صفی خانی	آقای یساره افزا
آقای دکتر موفّق	آقای دکتر علی مددی
	آقای روح الامین

که با قبول داوطلبی مراد را این مطالعه یاری کردند و واضح است که بدون کمک
بیدریغشان این مختصر انجام نمیگرفت از خداوند بزرگ سلامتی شان را
آرزو مندم.

با تشکرا زهمکاريها و زحمات :

خانم ليذا حاکمي تکنسین آزمایشگاه بیوفارمسی

آقای عباس یساره افزا تکنسین آزمایشگاه بیوفارمسی

آقای محمد پنددر

با تشکرا ز مسئولین شرکت داروسازی حکیم که قسمتی از هزینه‌های این طرح را تقبل کردند.

" فهرست مطالب "

صفحه

عنوان

فصل اول :

- ۱ - ارزش حیاتی ۱
- ۲- بیواکی والانس (هم سنگی) ۵
- ۳- فاکتورهای که باعث تغییر ارزش حیاتی میشوند ۶
- ۱-۳-۱ روش های Invivo-Invitro در تعیین ارزش ۷
- حیاتی
- ۲-۳-۱ راهنمایی کلی تعیین ارزش حیاتی ۹
- روش متقاطع ۱۰
- ۳-۳-۱ انتخاب استاندارد در تعیین ارزش حیاتی ۱۳
- ۴-۱ تا شراثر عبور اول در ارزش حیاتی ۱۵
- ۵-۱ تعیین فراکسیون جذب ۱۶
- ۶-۱ تخمین ارزش حیاتی با استفاده از داده های Invitro ۱۸
- ۷-۱ اهم پارامترهای لازم برای مطالعه ارزش حیاتی ۱۹

فصل دوم :

- ۱-۲ مواد دوحلال ۲۲
- ۲-۲ دستگاها و وسایل بکار رفته ۲۲
- ۳-۲ متد ۲۳
- ۴-۲ روش استخراج آزمایشات بیولوژیکی (ادرار- خون) ۲۳

فصل سوم :

- متوکلوپرامید ۲۵
- ۱-۳ اثرات فارماکولوژیک ۲۶
- ۱-۳-۱ نحوه اثر ۲۶
- ۲-۳-۱ موارد استعمال ۲۷

" ب "

صفحه

عنوان

۲۸	۳-۱-۳ عوارض جانبی
۲۸	۳-۲ جذب
۲۹	۳-۳ انتشار
۲۹	۳-۴ دفع
۲۹	۳-۵ ارزش بیولوژیکی
	۳-۶ اثر بیماریها و سن
۳۰	۳-۶-۱ اثر سن
	۳-۶-۲ بیماریها
۳۰	۳-۶-۲-۱ بیماریهای کبدی
۳۱	۳-۶-۲-۲ بیماریهای کلیوی
	فصل چهارم:
	- کارهای عملی
۳۲	۴-۱ آزمایشهای
۳۲	۴-۱-۱ سختی قرص
۳۲	۴-۱-۲ زمان باز شدن قرص
۳۳	۴-۱-۳ سرعت انحلال
۳۷	۴-۲ آزمایشات
۳۸	۴-۲-۱ تهیه منحنی استاندارد
۳۸	۴-۲-۱-۱ منحنی استاندارد پلاسمائی
۴۱	۴-۲-۱-۲ منحنی استاندارد درار
	فصل پنجم:
۴۳	۵-۱ نتیجه
۴۳	۵-۱-۱ تجویز خوراکی

" ج "

صفحه

عنوان

۴۵	۵-۱-۲ تجویز و ترییدی
۴۶	۵-۱-۳ ارزش حیاتی فرآورده ساخت فرانسه
۴۶	۵-۱-۴ ارزش حیاتی قرص متوکلوپیرا مید ساخت حکیم
	۵-۲ بحث
۶۶	خلاصه
	خلاصه انگلیسی
	منابع

" فهرست جداول "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۸	۱- روشهای بررسی ارزش حیاتی
۱۱	۲- جدول متقاطع برای تجویز دارو به‌دراست‌ترین سال
۱۴	۳- انتخاب استاندارد روی ارزش حیاتی داروها
۳۲	۴- جدول مقایسه منحنی ، زمان با زدن قرص ساخت داروسازی حکیم ودولگرا نژاد
۴۷	۵- جدول پارامترهای فارماکوکینتیک حاصل از تجویز خوراکی قرص ۱۰ میلی گرم ساخت فرانسه
۵۰	۶- جدول پارامترهای فارماکوکینتیک حاصل از تجویز خوراکی قرص ۱۰ میلی گرم ساخت فرانسه ، در داخل و طلبینی که یک کامپارتمنتی نشان دادند .
۵۳	۷- جدول پارامترهای فارماکوکینتیک حاصل از تجویز ۱۰ میلی گرم متوکلوپرامید هایدروکلراید بصورت وریدی ساخت فرانسه
۵۷	۸- جدول پارامترهای مربوط به ارزش حیاتی قرص متوکلوپرامید ساخت (فرانسه) .
۵۸	۹- جدول پارامترهای حاصل از تجویز خوراکی قرص ۱۰ میلی گرم ساخت فرانسه
۶۴	۱۰- جدول مقایسه ماکزیمم غلظت پلاسمائی پریمپران و حکیم

" فهرست اشکال "

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
	۱- تغییر غلظت دارو در پلاسما در مقابل زمان بدن با تجویز دوز خوراکی . .
	۲- وسعت ارزش حیاتی و کارآئی کلینیکی
	۳- منحنی غلظت دارو- زمان برای سه محصول دارویی با سطح منحنی یکسان . .
۲۴	۴- دیاکرام استخراج متوکلوپرا مید در مایعات بیولوژیکی
۲۵	۵- منحنی استاندارد برای تعیین سرعت انحلال
۳۶	۶- مقایسه سرعت انحلال متوکلوپرا مید قرص ساخت جکی-م و پریمپران
۳۹	۷- کروما توگرام حاصل از ۲۵ میکرولیتر از محلول منوکلو-پرا مید در فاز متحرک
۴۰	۸- منحنی استاندارد پلاسمائی
۴۰	۹- منحنی استاندارد در آری
	۱۰- منحنی نمایشی دویخی با زغیر عروقی با روش باقیمانده ها ۴۴
۴۸	۱۱- منحنی نیمه لگاریتمی غلظت پلاسما / زمان پریمپران ساخت (فرانسه)
	۱۲- منحنی نیمه لگاریتمی $\sum X_{u\infty} - X_u$ در مقابل
۴۹	زمان بدن با تجویز ۱۰ میلی گرم قرص منوکلوپرا مید ساخت فرانسه
	۱۳- منحنی نیمه لگاریتمی غلظت پلاسمائی - زمان متوکلو-پرا مید ساخت فرانسه (نمایش یک کامپارتمنتی)
۵۱	۱۴- منحنی نیمه لگاریتمی $\sum X_{u\infty} - X_u$ در مقابل زمان بدن با تجویز قرص ۱۰ میلی گرم ساخت (فرانسه)
	۱۵- منحنی نیمه لگاریتمی غلظت پلاسمائی / زمان بعد از تجویز ۱۰ میلی گرم منوکلوپرا مید بصورت وریدی (ساخت فرانسه)
۵۴	۱۶- منحنی نیمه لگاریتمی $\sum X_{u\infty} - X_u$ در مقابل زمان بدن با تجویز ۱۰ میلی گرم منوکلوپرا مید بصورت وریدی
۵۵	۱۷- نمایش محاسبه سطح زیر منحنی با استفاده از متد وزنقه

" فهرست اشکال "

صفحه

عنوان

- ۱۸- منحنی نیمه لگاریتمی غلظت پلاسمائی / زمان
 منوکلوپرامید ساخت (ایران)
- ۱۹- منحنی نیمه لگاریتمی $\sum X_{\infty} - X_{\infty}$ در مقابل
 زمان بدنبال تجویز قرص ۱۰ میلی گرم ساخت ایران
- ۲۰- نمایش سطح زیر منحنی حاصل از تجویز ۱۰ میلی گرم
 قرص منوکلوپرامید ایران (- ۳ -)
- نمایش سطح زیر منحنی حاصل از تجویز ۱۰ میلی گرم قرص
 منوکلوپرامید فرانسه (- ۴ -)
- نمایش سطح زیر منحنی حاصل از تجویز ۱۰ میلی گرم بمسورت
 وریدی ساخت فرانسه (- ۴ -)

۵۹

۶۰

بسمه تعالی

مقدمه :

کارآئی یک فرآورده داروئی در انسان به سرعت ظهور داده موثر در خون و یا محل اثر دارو مقدار کل داروی جذب شده در بدن اطلاق میگردد و هرگونه تغییر در فرمولاسیون (ترکیب و روش ساخت) باعث تغییر اثرات فارماکولوژیکی و کلینیکی میگردد. با تعیین فاکتورهای فارماکوکینتیکی بدن با تجویز دارو به دوا و طلبین سالم دوا مرمهم درمان بررسی میگردد. هر فرآورده داروئی برای برقراری یک سری فاکتورهای استاندارد تهیه میگردد. ثانیاً " با در نظر گرفتن این حقیقت که مقدار - خوراک و نحوه تجویز دارو بر اساس شرایط و وضعیت یک انسان سالم در شرایط معینی تعیین گردیده است تا با ایجاد غلظت اپتیمم اثرات مطلوب ایجاد نماید و بر عهده پزشک معالج است که با در نظر گرفتن وضعیت و نیاز مریض دارو تجویز نماید که متاسفانه نقائص حاصل از هر دو گروه فوق به نارسائی کیفیت فرآورده داروئی منجر میگردد . . .

بررسی پارامترهای فارماکوکینتیکی متوکلوپرا مید موضوع ایمن رساله را تشکیل میدهد. متوکلوپرا مید از این نظر انتخاب شده است که داروئی است که تحت اثر تغییرات بین شخصی و تغییرات ناشی از فرمولاسیون قرار میگیرد. لذا با مطالعه دقیق میتوان این دورا از هم تفکیک و با تأیید فرمولاسیون دارو با تصحیح آن رسالت عمده ای را که بردوش دارو ساز است انجام داد. و با القاء اعتماد و اطمینان به پزشک معالج وی را در - تجویز صحیح دارو راهنما بود . . .