ارزیابی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک قرص باندیدنی گرمی متغیرین هیدروکلراید در داوطلبان سالم

محمد رضا روئینی، سیما صدرایی، پیام حسین زاده اردکانی، همیشه گری، سولمazor صداقت

چکیده

مقدمه: متغیرین هیدروکلراید از دسته بی گوانیها می‌باشد که در درمان دیابت ملیتوس غیر وابسته به استرسینگ تجویز می‌شود. در این مطالعه، ویژگی‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک قرص باندیدنی گرمی متغیرین در داوطلبان سالم مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش‌های تحقیق: در این مطالعه، 20 نفر داوطلب سالم تجویزی گردیدند. در این مطالعه، تغييرات غلظت قند خون متعاقب مصرف هر دو قرص فارموريودرده ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین، افزایش شل زیر شرایط غلظت قند خون در دو گروه، افزایش در سطح زیر منحنی، نمایش داده سلسله‌ای از تغییرات قند خون در سه ماهه تدریجی در مقایسه با قند خون آزمون و در نظر گرفتن سلسله‌ای از تغییرات بهره‌مندی، داده‌های قند خون مورد توجه نشد. و در نهایت، نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که هر دو قرص قند خون مصرفی و تغییرات قند خون مقبول و معنی‌دار دیده نشد. غلظت متغیرین در افراد سالم باعث کاهش قند خون نمی‌شود. تعدادی از داوطلبان افزایش قند خون بعد از مصرف دو قرص را نشان دادند. نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که هر دو قرص مصرفی و تغییرات قند خون مصرفی است.

واژگان کلیدی: متغیرین هیدروکلراید، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک، کاهش قند خون، غلظت سرم

1- گروه فارماکوکینتیک، دانشگاه داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: گروه فارماکوکینتیک، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ صندوق پستی: 14155-64 تلفن: 66999999

نوبت: 65/1211

تاریخ دریافت: 65/05/20

تاریخ پذیرش: 65/12/18

rouini@tums.ac.ir
مقدمه

متوفرین هیدرولکید از دسته بی-گوانیدیها است که در درمان دیابت ملیتوس غیر واپس‌تن به انسلولین (NIDDM) زمانی که رژیم غذایی ورزش به بهترین موثرین تجویز می‌شود. مهندسی متوفرین هیپرژکسیون سولفونیل اوره‌ها در افراد دیابت غیر واپس‌تن به انسلولین که مصرف سولفونیل اوره‌ها به بهترین در کنترل خون آنها موثر نبوده است. نیز تجویز می‌گردد[1 و 2]. متوفرین سطح گلقوک خون را درد در حالات ناشتا و بعد از غذا در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 بیوئی که نتیجه بر ترشح انسرولین از سلول‌های بکتانکر داشته باشد کاهش می‌دهد. به همین علت این دارو به دنیا بیماران هیپرژکسیون انجام می‌دهد[3].

روش‌ها

1- فورآورده‌های خشک Glucophage

• قرص 500 میلی گرمی

• لیپهاسانت

کارخانه

- متوفرین جذب گلقوک از روده را کاهش می‌دهد

[لیست]</br>

به دلیل عدم آب‌تین سازوکارها این دارو هنوز مورد مطالعه محققین می‌باشد. این اینکه همگراهای متعدد متوفرین بر کینتیک و پاسخ فارماکولوژیکی آن نادر می‌گذرد. بررسی فارماکوکینتیک یک دارو مانند بررسی گذشته توزیع، متانولیسم و حذف آن در ارزش‌پذیری کارایی داخل بدن و مشخص کردن راه جذبی آن مثول مهمی بر اثر فارماکولوژیکی انجام شده به علت داخلی آراد. و یا متانولیکات یا یک یا چند گیرنده می‌باشد. بیان روند غلتقی دارو در پلاسم و با خون رش یا فارماکوکینتیک، امکان پذیری می‌باشد. بررسی اثرات دارو وابسته به غلتقهای مورد نظر با استفاده از روش‌های فارماکوپه‌ای، عین که مورد نظر می‌باشد. در پاسخ اثرات در مورد یک فارماکوپه‌ای، به‌هم‌امگی بین غلتق دارو (یا دور) و اثرات فارماکوپه‌ای مطلوب در طراحی و انتخاب میزان در موانع در دارا و یا بین پیش‌آمده یا در دارا و یا فارماکوپه‌ای دارای بیمار می‌باشد. مدل های فارماکوپه‌ای و فارماکوپه‌ای گرگین غلتقهای اثر فارماکوپه‌ای در ترکیب شده است و در بیماران با تاریک‌الکلی یافته می‌باشد. انجام پژوهش‌های فلورپت‌زیک در کنار دارو می‌باشد. سطح میزان ترشح انسرولین از دارو در انتقال خون نشان می‌دهد[2].

انگریزی سازوکار دلیلی بر اثر متوفرین در کاهش قند خون گزارش شده است. انتقال مطالعات اخیر سازوکارهای زیر پیشنهاد شدهاند:

- متوفرین تولید گلقوک در کبد را از طریق کاهش

- گلقوکوتزرین و کلیکزوتزرین کاهش می‌دهد.

- این دارو به‌جایه این دارو به‌جایه افزایش چربی و استفاده گلقوک و افزایش برداشت انسرولین در پات‌های محبسی می‌باشد.

طبق مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های in-vivo موش صحیح و انسان نشان داده است که متوفرین سبب افزایش اتصال انسرولین به گیرنده می‌گردد.
طرح و معنای سازی شده در آزمایشگاه بیوپاراماسی استفاده شده که خاصیت شرایط آن بر سر و زیر است: (Tracer Excel CN، (5 میکرون x 250 میلی‌متر) در آب: 0.4 تا 20 میکرون مخزونی که در مدت 12 ساعت در روز مورد حفظ داخلی نمونه به دست آمده و بعد از تکان دادن هدیه در مدت یک دقیقه با سرعت 12 هزار دور در دقیقه به مدت 10 دقیقه سانتریفیوژه و سپس 100 میکرون لیتر از محلول بالا به دستگاه HPLC تریف شده و در نتایج منابع های سرم تغییر گردید.

5- مستحکم‌سازی بارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکوگومنیک: با مقایسه نتایج آنالیز منحنی کالیبراسیون سرمی، غلظت دارو در نمونه های خونی داواتیان در زمان‌های مذکور تعیین شد. با استفاده از منحنی تغییرات غلظت خونی در برای زمان بارامترهای فارماکوکینتیکی سرمی شام (حداقل غلظت سرمی)، Cmax (زمان AUC12), C1/2 و k, α براز هر یک از داواتیان تعیین گردید. در این نتایج dBSL کاهش قد مقدار خونی در دوره دوم تجزیه دارو از آزمون و مرجع محسوب شد. همچنین از آنجا که افزایش در داواتیان ماهیت شده بود، که از تغییر سطح زیر منحنی (کاهش قد مقدار معکوس) محاسبه شده (60 دقیقه معکوس) هر یک بارامترهای مشابه برای داده های نتیجه حاضره.

6- محاسبات آماری: در مطالعه هم ارزی زیستی جهت ANOVA بررسی آماری بارامترهای مورد نظر از دو آزمون استفاده شد. در آزمون فاصله اطمینان که توسط FDA پیش‌نهاد شده قرص 500 میلی گرمی منفی‌سوزن ساخت کارخانه

• پارس می‌توان اینن 2 - تجویز دارو: پس از انگازی آزمایش‌های بالینی و معاونت‌های زیست‌شناسی، 12 نفر داور طلب (17-40) سنال جهت ثبت در مطالعه انتخاب شدند. جنبات مطالعه به داوطلبان توضیح داده شده و از آن‌ها رضایت‌نامه کتابی اخذ گردید. مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علم پزشکی تهران قرار گرفت.

داواتیان سلبه منصرف سیگار، اکلی، سایه به‌پیمانی (قلی - غرفه، گارنیز، کبکی، کلینی و آرتمیک) نداشتن و از هیچ از دوا نیز استفاده نمی‌کردند. با رعایت کلیه شرایط تجویز دارو به داوطلبانی که صورت تصادفی به دو گروه تفتیش شده بودند، به صورت مشابه رعایت و دوسرود در روز میان از 12 ساعت ناشتا بیک قرص قرص 500 میلی گرمی منفی‌سوزن Hycro kokaid از آزمون با مرجع همراه با 650 میلی گرمی LD. این تست لیبل تجویز گردید. داواتیان آزمون و مرجع به ترتیب قرص 500 میلی گرمی منفی‌سوزن ساخت کارخانه

پارس می‌توان اینن 500 میلی گرمی فونسیک Lipha Sante Glucophage داواتیان نام دو ساعت بعد از تجویز دارو از خوردن هر نوع ماده غذایی می‌شدند. بعد از 3 ساعت صحنا و بعد از 5 ساعت صرف شد. در فاصله یک و دو ساعت دور ناهار صرف شد. در فاصله یک و دو ساعت بعد از تجویز دارو 20 شریت دکسترز در پمپ قرار داده گردید که با توجه به مهم‌رمان تغییرات قد قرن در مطالعه سعی شد که رعایت جدایی داواتیان پیکست و تحت wash out کنترل باشد. پس از یک فاصله بعد یک می‌هایان (period) دوره دوم تجویز داروی آغاز و از داواتیان نمونه های خونی (جدوره 4 میلی لیتر) در زمان‌های صفر (0)، 1، 2، 3، 4، 5، 12 ساعت (پس از تجویز گرفتن) شد. در کلیه زمان‌های نمونه گیری میزان قد قرن در مطالعه نتیجه گیری شد و پایدار گردید.

7- شرایط دستگاه HPLC: Saitk HPLC از دستگاه HPLC می‌باشد. تجویز دارو (کشور آمریکا) جهت آنتی‌توموری های سرم و تعیین مقدار منفی‌سوزن در سرم از روش آنتی‌توموری
بیان‌ها
پارامترهای فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی بر اساس داده‌های غلظت سرم و زمینه‌های تغییرات خون‌شناسی

جدول 1- پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی متواری متغیرهای به‌کارگیری و یک‌تایی پس از تجویز یا زمان میلی کرم از فراورده آزمون و مرجع

<table>
<thead>
<tr>
<th>فراورده‌ها</th>
<th>فارماکوکینتیک</th>
<th>فارماکودینامیک</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>آزمون</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>AUC_{0-12}</td>
<td>(ng.h/ml)</td>
<td>C_{max}(ng/ml)</td>
</tr>
<tr>
<td>T_{max}(h)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

** inadequately matched P < 0.05.**

** در هیچ یک از مقایسه‌ها مقدار P مغزدار نبود (P > 0.5).**

† فراورده آزمون از میلی‌گرم متقسی‌شده ساخت کارخانه پارس ساخت ایران

†† Glucophage ساخت کارخانه Lipha Sante
جدول ۲- میزان ضرایب همبستگی [\text{\textsuperscript{2}}\text{r}] بین پارامترهای فارماکوكیننتیک غلظت سرمی و تغییر قند خون

<table>
<thead>
<tr>
<th>پارامترها</th>
<th>فرامورد مرجع</th>
<th>فروآورده آزمون</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>60-dBSL AUC vs Serum AUC</td>
<td>0/2679</td>
<td>0/2673</td>
</tr>
<tr>
<td>dBSL\text{max} vs Serum-C\text{max}</td>
<td>5\text{E}-5</td>
<td>0/65</td>
</tr>
<tr>
<td>dBSL-T\text{max} vs serum-T\text{max}</td>
<td>0/583</td>
<td>0/385</td>
</tr>
</tbody>
</table>

![Graph showing changes in Glucophage and Lipha Sante](image)

شکل ۱- نمودار میانگین تغییرات قند خون و غلظت سرمی در برابر زمان بعد از تجویز فراورده آزمون

* فراورده آزمون قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی متغیری ساخت کارخانه پارس میتو ایران

![Graph showing changes in Glucophage and Lipha Sante](image)

شکل ۲- نمودار میانگین تغییرات قند خون و غلظت سرمی در برابر زمان بعد از تجویز فراورده مرجع

* فراورده مرجع: قرص ۵۰۰ میلی‌گرمی Glucophage ساخت کارخانه Lipha Sante
بحث

در نمونه‌های میانگین قند خون و dBSL کاهش قند خون تا ۲۰ تا ۳۰ درصد به‌طور‌های کلیی برای افراد تحت به‌پرسی بود. Cmax در مورد هشت نفر در فرآورده آزمون میانگین قند خون ۵/۰ میلی‌گرم در متر سیستم‌یابی می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده می‌باشد که فعالیت‌های دانوکشتنی در فرآورده آزمون میانگین قند خون می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده است که فرآورده آزمون میانگین قند خون و dBSL کاهش قند خون تا ۲۰ تا ۳۰ درصد به‌طور‌های کلیی برای افراد تحت به‌پرسی بود.

در این مطالعه، میزان تغییرات قند خون، Cmax، میزان dBSL و میزان تغییرات قند خون در مورد کاهش قند خون، Cmax در مورد هشت نفر در فرآورده آزمون میانگین قند خون ۵/۰ میلی‌گرم در متر سیستم‌یابی می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده می‌باشد که فعالیت‌های دانوکشتنی در فرآورده آزمون میانگین قند خون می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده است که فرآورده آزمون میانگین قند خون و dBSL کاهش قند خون تا ۲۰ تا ۳۰ درصد به‌طور‌های کلیی برای افراد تحت به‌پرسی بود.

با توجه به شکل‌های ۱و۲، میزان تغییرات قند خون، Cmax، میزان dBSL و میزان تغییرات قند خون در مورد کاهش قند خون، Cmax در مورد هشت نفر در فرآورده آزمون میانگین قند خون ۵/۰ میلی‌گرم در متر سیستم‌یابی می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده می‌باشد که فعالیت‌های دانوکشتنی در فرآورده آزمون میانگین قند خون می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده است که فرآورده آزمون میانگین قند خون و dBSL کاهش قند خون تا ۲۰ تا ۳۰ درصد به‌طور‌های کلیی برای افراد تحت به‌پرسی بود.

در این مطالعه، میزان تغییرات قند خون، Cmax، میزان dBSL و میزان تغییرات قند خون در مورد کاهش قند خون، Cmax در مورد هشت نفر در فرآورده آزمون میانگین قند خون ۵/۰ میلی‌گرم در متر سیستم‌یابی می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده می‌باشد که فعالیت‌های دانوکشتنی در فرآورده آزمون میانگین قند خون می‌باشد. این نتایج نشان‌دهنده است که فرآورده آزمون میانگین قند خون و dBSL کاهش قند خون تا ۲۰ تا ۳۰ درصد به‌طور‌های کلیی برای افراد تحت به‌پرسی بود.


