

بنام خدا

مجله دانشکده پزشکی تهران

شماره ۴۳ خرداد و تیرماه ۶۱ صفحه ۸۵

مقایسه ارزش حیاتی یک آسپیرین ساخت ایران با یک فرآورده خارجی (Bioavailability)

دکتر مسعود محمودیان

استفاده از اطلاعات مربوط به دفع دارو در ادرار روش ارزانی تر و سهل تری را نسبت به استفاده از اطلاعات مربوط به سطح غلظت خونی دارو در اختیار می‌گذارد ولی باید متذکر شد ترشح ادرار یک پدیده یکنواخت نبوده و ممکن است در تفسیر نتایج حاصل اشکال ایجاد نماید.

در مطالعه حاضر برای تعیین ارزش حیاتی آسپیرین‌های ساخت ایران دفع ادراری متابولیت‌های آسپیرین را پس از تجویز یک قرص آسپیرین (ساخت کارخانه پارس دارو- ایران) اندازه‌گیری نموده و با دفع ادراری متابولیت‌های آسپیرین

پس از تجویز دیسپیرین (ساخت کارخانه Reckitt and Colman انگلستان) بمقدار برابر مقایسه گردیده است.

قرص دیسپیرین به این دلیل انتخاب گردیده که پس از انحلال کامل در آب تجویز می‌گردد و سرعت انحلال دارو در دستگاه گوارش در Bioavailability آن تأثیر نمی‌گذارد.

روش آزمایش:

۱ - ۲ قرص آسپیرین در این آزمایش بکاررفته است. قرص آسپیرین ۵۰۰ میلی گرمی ساخت کارخانه پارس دارو (ایران) و قرص Disprin ساخت کارخانه

مقدمه: در تجویز دارو آنچه که اهمیت دارد مقادیری از دارو است که در دسترس بدن بیمار قرار می‌گیرد و نه آنچه که ظاهراً "به بیمار تجویز می‌گردد". بخشی از مقدار خوراکی دارو که جذب و وارد خون می‌شود ارزش حیاتی (Bioavailability) آن فرآورده نامیده می‌شود. نشان داده شده است (۱) که ارزش حیاتی بسیاری از فرآورده‌های با تغییر فرمولاسیون دارو تفاوت خواهد نمود و صرف اندازه‌گیری شیمیایی داروی موجود در هر فرآورده نمی‌تواند مبنای برابری فارماکولوژیک در فرآورده باشد. برای تعیین و مقایسه ارزش حیاتی داروها معمولاً "داروی مورد بحث را به اشخاص سالم داوطلب تجویز نموده و سطح خونی و با دفع ادراری دارو را اندازه‌گیری می‌کنند و با مقایسه سطح زیر منحنی غلظت خونی دارو در طول زمان (Area under curve; AUC) برای فرآورده مورد آزمایش و یک فرآورده استاندارد ارزش حیاتی نسبی دارو بدست خواهد آمد (۲). اندازه‌گیری دفع ادراری داروها فقط در مورد داروهایی بکار می‌رود که داروی اولیه و با متابولیت‌های آن دفع ادراری قابل ملاحظه‌ای داشته باشند. در این مورد با تعیین مقدار نهایی داروی دفع شده در ادرار (Ou) فرآورده مورد آزمایش با یک نمونه استاندارد مقایسه شده و ارزش حیاتی نسبی بدست می‌آید (۳).

مرکز تحقیقات و مطالعات علمی دارویی

روش تریندر (۴) تعیین مقدار گردید .

۵ - بارسم منحنی سرعت دفع ادراری دارو (dQ_u/dt) در طول زمان، زمان رسیدن دارو به حداکثر غلظت آن در بدن تعیین گردید و با استفاده از روش Niebergall و همکاران (۵) و با استفاده از فرمول $Ke = \frac{Q_u}{Q_u - Q_{u0}} - \frac{1}{(dQ_u/dt)}$ قادرید دفع نهائی دارو در ادرار (Q_u) و ضریب دفع دارو (Ke) و نیمه عمر دارو $(T_{1/2})$ محاسبه گردید .

نتایج و بحث :

خصوصیات افرادی که در این آزمایش شرکت کرده اند به ترتیب در جدول ۱ و ۲ آورده شده است . همچنانکه دیده می شود افراد مورد بررسی از نظر وزن و سن در یک گروه قرار داشته اند . و سرعت ترشح ادرار آنها (جدول ۳) با هم تفاوت محسوسی نداشته است . در شکل ۱ و ۲ منحنی تغییرات سرعت

Reckitt and Colman انگلستان که حاوی ۳۰۰ میلی گرم اسپیرین می باشد .

۲ - انتخاب افراد : تعداد ۱۰ نفر برای این آزمایش داوطلب شدند . این افراد در معاینات سالم بوده و هیچ کدام سابقه ناراحتی گوارشی نداشته اند .

۳ - از هر فرد داوطلب درخواست شده که ابتدا مثانه خود را کاملاً خالی نماید که این نمونه ادرار جهت کنترل کنار گذاشته شد . سپس یک قرص اسپیرین پارس دارو (۵۰۰ - میلی گرم) همراه با یک لیوان آب و دو قرص دیسپیرین حل شده در یک لیوان آب (۶۰۰ میلی گرم) به داوطلب تجویز گردید . و نمونه های ادراری در ساعات ۵/۱، ۴/۲، ۶/۴ و ۸/۰ جمع آوری گردیده و حجم آنها یادداشت شد . در تمام طول آزمایش مایعات بمقادیر زیاد برای تشدید عمل دیورز به داوطلبان داده شد .

۴ - غلظت متابولیت های اسپیرین بر حسب میلی گرم اسید سالی سیلیک در نمونه های ادراری با اسپکتروفتومتر به

جدول ۱ - مشخصات افراد شرکت کننده در آزمایش

دیسپیرین

نام داوطلب	الف . ک .	ب . م .	ب . ب .	ک . ک .
جنسیت داوطلب	زن	مرد	مرد	مرد
وزن (کیلوگرم)	۵۰	۶۹	۶۴	۷۴
سن داوطلب (سال)	۲۱	۲۱	۲۷	۲۹
سرعت ترشح ادرار میلی لیتر در دقیقه	۲/۹۷	۱/۳۱	۱/۲۱	۰/۲۶

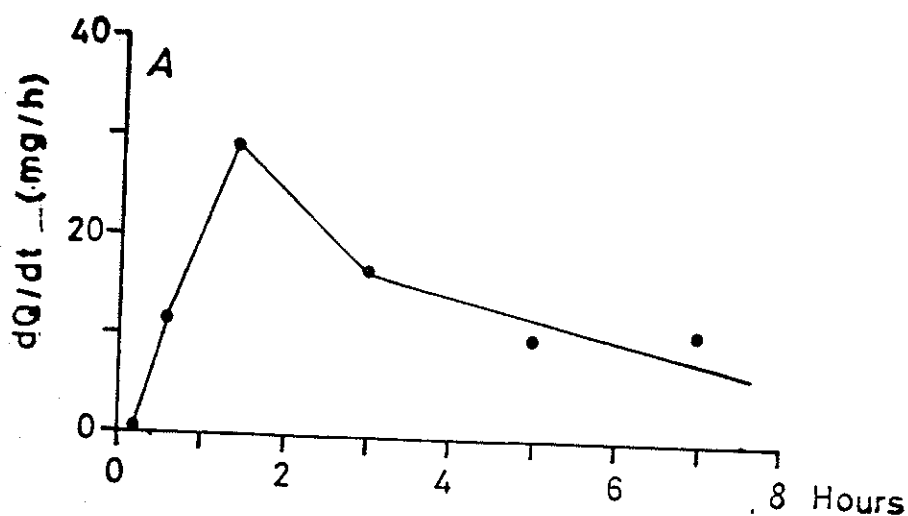
جدول ۲ - مشخصات افراد شرکت کننده در آزمایش
آسپیرین (پارس دارو)

نام داوطلب	الف . م . م .	س . م . م .	ک . ک . ک .	الف . الف .	م . ه . م .	م . م . م .
جنسیت	زن	مرد	مرد	مرد	مرد	مرد
وزن داوطلب (کیلوگرم)	۵۹	۶۹	۷۴	۶۵	۷۲	۶۵
سن داوطلب (سال)	۲۱	۲۱	۲۹	۳۴	۳۰	۳۲
سرعت تشریح ادراز (میلی لیتر در دقیقه)	۲/۱۶	۰/۵۱	۰/۴۷	۰/۶۴	۱/۲۶	۱/۲

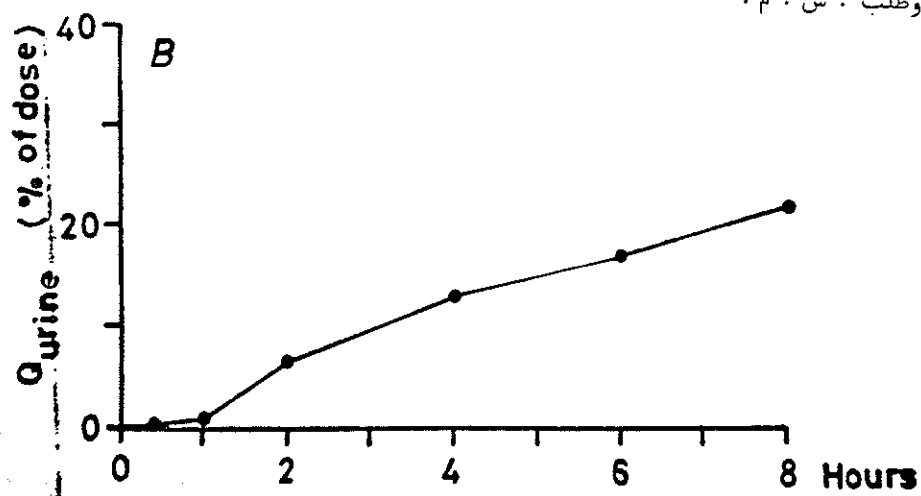
در شکل ۱B و ۲B نمودار تجمعی دفع متابولیت‌های آسپیرین (برحسب میلی گرم اسید سالیسیلیک) پس از تجویز هر یک از فرآورده های آسپیرین برای داوطلب س.م.م. (جدول ۱) نشان داده شده است. با استفاده از این مقادیر وروش Niebergall و همکاران مقادیر نیم عمر و دفع نهایی دارو محاسبه گردید که در جدول ۳ آورده شده است. همچنانکه ملاحظه می شود تفاوت آماری قابل ملاحظه ای بین دوفراورده آسپیرین در این پارامترها مشاهده نگردید و چون نسبت Q_u در هر دوفراورده دارویی باهم تفاوت محسوسی ندارند می توان نتیجه گرفت که ارزش حیاتی این دوفراورده با هم برابر می باشد.

گزارش شده است (۶) که سرعت انحلال قرص های آسپیرین معمولی نسبتاً سریع بوده و فقط ۳ - ۵ دقیقه طول می کشد تا ۵% آن حل گردد. این مطلب با نتایج ماکه تفاوت

دفع دارو در ادراز برای ۲ فرآورده آسپیرین مورد آزمایش برای فرد س.م.م. نشان داده شده است. گزارش داده اند (۳) که منحنی تغییرات سرعت دفع دارو در ادراز در طول زمان مشابه با منحنی تغییرات غلظت خونی دارو بوده و از روی آن می توان زمان رسیدن به حداکثر غلظت دارو در بدن را محاسبه نمود. از روی این منحنی زمان رسیدن به حداکثر غلظت دارو در بدن در افراد مورد آزمایش محاسبه گردیده و در جدول ۳ آورده شده است همچنانکه ملاحظه می شود تفاوت آماری قابل ملاحظه در زمان رسیدن به حداکثر غلظت بین آسپیرین ساخت پارس دارو و آسپیرین وجود ندارد. و بطور متوسط $1/5$ ساعت غلظت دارو در بدن به حداکثر می رسد از آنجائیکه این زمان نشان دهنده سرعت جذب دارو می باشد می توان نتیجه گرفت که سرعت جذب دو فرآورده مزبور با هم برابر می باشد.



شکل ۱ A: منحنی تغییرات سرعت دفع ادراری متابولیت های اسپیرین برحسب میلی گرم اسید سالیسیلیک در ساعت در طول زمان و B - دفع تجمعی متابولیت های اسپیرین برحسب میلی گرم اسید سالیسیلیک در طول زمان پس از تجویز ۵۰۰ میلی گرم اسپیرین بصورت یک قرص اسپیرین پارس دارو به داوطلب . س . م .



شکل ۲ A: منحنی تغییرات سرعت دفع ادراری متابولیت های اسپیرین برحسب میلی گرم اسید سالیسیلیک در ساعت در طول زمان و B - دفع متابولیت های اسپیرین برحسب میلی گرم اسید سالیسیلیک در طول زمان پس از تجویز ۶۰۰ میلی گرم اسپیرین بصورت ۲ قرص دیسپیرین حل شده در آب به داوطلب . س . م .

جدول ۳ - مقایسه پارامترهای فارماکوکینتیک دفع ادراری
آسپیرین در دو فرآورده مورد آزمایش

معدل \pm خطای معیار					
دارو / پارامتر	تعداد نمونه‌ها	ترشح ادرار	زمان حداکثر غلظت دارو در خون (ساعت)	نیم عمر (ساعت)	مقدار نهایی دارو در ادرار (% مقدار)
آسپیرین پارس - دارو	۶	۱/۰۴ \pm ۰/۲۶	۱/۵۸ \pm ۰/۳۱	۴/۹۱ \pm ۰/۸۷	۴۷/۴۸ \pm ۵/۶۵
دیسپیرین	۴	۱/۴۴ \pm ۰/۵۶	۱/۴۴ \pm ۰/۱۲	۴/۲۴ \pm ۰/۴۶	۴۵/۲۳ \pm ۵/۶۵
اختلاف آماری	-	غیر قابل ملاحظه	غیر قابل ملاحظه	غیر قابل ملاحظه	غیر قابل ملاحظه

از همکاری تکنیکی خانم ها ، خسروی و مجدآبادی در طی این مطالعه تشکر می شود .

خلاصه : پارامترهای فارماکوکینتیک آسپیرین پس از تجویز و فرآورده آسپیرین قرص آسپیرین معمولی (ساخت کارخانه پارس دارو ایران) و قرص آسپیرین محلول (Disprin ساخت کارخانه Reckitt and Colman انگلستان) به افراد داوطلب و اندازه گیری دفع ادراری آن تعیین گردید . نتایج نشان دهنده این مطلب بودند که تفاوت آماری قابل ملاحظه بین زمان رسیدن به حداکثر غلظت دارو در بدن ، نیم عمر و مقدار نهایی داروی دفع شده در ادرار بین دو فرآورده وجود ندارد . و می توان نتیجه گرفت که ارزش حیاتی Bioavailability این دو فرآورده یکسان می باشد .

محسوسی در پارامترهای فارماکوکینتیک بین آسپیرین و دیسپیرین (که یک آسپیرین محلول می باشد) نشان نداد مطابقت دارد .

بطور خلاصه : نتایج آزمایش مانع نشان داد که آسپیرین ساخت پارس دارو (ایران) از نظر ارزش حیاتی و سایر خصوصیات فارماکوکینتیک کاملاً مشابه با نمونه های خارجی آسپیرین می باشد . و از نظر فارماکوکینتیک اختلاف قابل ملاحظه بین تجویز آسپیرین بصورت قرص ساده یا تجویز آن بصورت محلول وجود ندارد .

تشکرات :

از همکاری و راهنمایی های آقای دکتر خوشی و همچنین

ABSTRACT

Pharmacokinetic parameters of acetylsalicylic acid after administration of two preparations (a regular ASA tablet and a soluble ASA tablet) to human volunteers was determined using urinary excretion data. It has shown that there is no significant differences in time to reach peak concentration, half-life, and the amount of total drug excreted in urine. Therefore, it was concluded that these two preparations have equal bioavailabilities.

References

- 1- Bowman, W.C. & Rand, J.M., Text book of pharmacology. 2nd edition, Blackwell Scientific Publication. PP 10. 40(1980).
- 2- Curry, S.H., Drug disposition and pharmacokinetics, Blackwell Scientific Publication. PP 133-144 (1977).
- 3- Curry, S.H., Drug disposition and pharmacokinetics, Blackwell Scientific Publication, PP. 177-191(1977).
- 4- Trinder, P., Rapid determination of salicylate in biological fluids; Biochem. J., 57, 301-303(1954).
- 5- Niebergall, P.J., Sugita, E.T., and Schnaare, R., Rapid methods for bioavailability determination utilizing urinary excretion data, J. Pharm. Sci., 64, 1721-1722 (1975).
- 6- Jamali, F., Khazainia, T., and Rafiee therani, M., absorption rate limited metabolism of salicylate in man; a consideration in bioavailability assessment. Inter.J. Pharm. 9, 221-231 (1981).