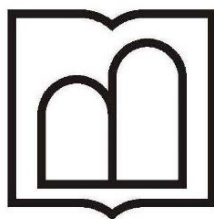


صلى الله عليه وسلم



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه‌ی رساله‌ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه دهانشویه نورتریپتیلین و بررسی مقاومت میکروبی آن

جهت استفاده در موکوزیت دهانی ناشی از

رادیوتراپی یا کموتراپی

استاد راهنما:

دکتر سعیده اللهیاری

نگارش:

طاهر صادقیان

خردادماه ۱۴۰۳

شماره پایان نامه: د - ۲۱۵

تقدیم به

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام است.

به استوارترین تکیه گاهم، پدرم...

به سبزترین نگاه زندگی، مادرم...

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هر چه بکوشم قطره ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم.

امروز هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما...

آورده ای گران سنگ تر از این ارزان نداشتم تا به خاک پایتان نثار کنم، باشد که حاصل تلاشم نسیم گونه غبار خستگی تان را بزدايد.

بوسه بر دستان پرمهرتان.

تشکر و قدردانی

سپاس خدای را که سخنوران، در ستودن او بمانند و شمارندگان، شمردن نعمت‌های او ندانند و کوشندگان، حق او را گزاردن نتوانند.

بدون شک جایگاه و منزلت معلم، اجل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه‌ی او، با زبان قاصر و دست ناتوان، چیزی بنگاریم.

اما از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تامین می‌کند و سلامت امانت‌هایی را که به دستش سپرده اند، بر حسب وظیفه و از باب: من لم یشکر المنعم من المخلوقین لم یشکر الله عزّ و جلّ

از پدر و مادر عزیزم... این دو معلم بزرگوام... که همواره بر کوتاهی و درستی من، قلم عفو کشیده و کریمانه از کنار غفلت‌هایم گذشته‌اند و در تمام عرصه‌های زندگی یار و یآوری بی چشم داشت برای من بوده‌اند؛

از استاد با کمالات و صبور؛ سرکار خانم دکتر سعیده اللهیاری که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ نمودند و زحمت راهنمایی این رساله را بر عهده گرفتند؛

کمال تشکر و قدردانی را دارم،

باشد که این خردترین، بخشی از زحمات آنان را سپاس گوید.

تهیه دهانشویه نورتریپتیلین و بررسی مقاومت میکروبی آن جهت استفاده در موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی یا کموتراپی

مقدمه: موکوزیت دهانی به عنوان یک عارضه در روند درمانی سرطان، چالش‌های مهمی در کیفیت زندگی بیماران ایجاد کرده است. ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای از جمله نورتریپتیلین از طریق مهار کانال‌های سدیمی می‌توانند میزان درد ناشی از موکوزیت را کنترل کنند. از آنجا که دهانشویه برای افراد مبتلا به موکوزیت طراحی شده است باید دهانشویه عاری از لحاظ باکتری و کپکی/مخمری باشد. راحتی مصرف و نیز مشاهده‌ی درست اثر دارویی به وسیله تثبیت غلظت دارو در ظرف ۲۸ روز از اهداف فرمولاسیون پیشنهادی است؛ تصمیم آن شد که دهانشویه‌ی نورتریپتیلین تهیه و مطابق با فارماکوپه ایالات متحده مورد ارزیابی قرار گیرد.

روش کار: مواد جانبی مورد نیاز در دهانشویه‌ی نورتریپتیلین مشخص شد و مقدار معین از آنها طبق استاندارد فارماکوپه دارویی، استفاده گردید. پس از انجام معتبرسازی ماده نورتریپتیلین به روش اسپکتروفوتومتری فرابنفش، تداخل نورتریپتیلین موجود در محلول با ظرف دهانشویه مورد بررسی قرار گرفت. دهانشویه علاوه بر آزمایش‌های باکتریایی و مخمری/کپکی، اندازه‌گیری فعالیت آبی لازم نیز انجام شد.

نتایج: معتبرسازی روش تعیین مقدار نورتریپتیلین در حداکثر طول موج جذبی بدست آمده (۲۳۸/۵ نانومتر) انجام گرفت. یافته‌های حاصل از بررسی تداخل ظرف پلی‌اتیلن ترفتالات با نورتریپتیلین، نشانگر عدم جذب دارو به بخش داخلی ظرف دهانشویه در ۲۸ روز می‌باشد. نتایج بررسی قدرت ضد باکتریایی و ضد مخمری/کپکی در محدوده‌ی استاندارد فارماکوپه ایالات متحده قرار داشت. میزان فعالیت آبی دهانشویه نیز ۰/۸۱ بدست آمده که بیانگر محیطی نامناسب برای رشد میکروارگانیسم‌ها بود.

نتیجه‌گیری: مطالعات پایه‌ای نشان داد که دهانشویه‌ی نورتریپتیلین تهیه شده استانداردهای مقاومت میکروبی را داشته و تداخلی بین ماده موثره دارویی و ظرف پیشنهادی وجود ندارد. در نتیجه می‌توان این فرمولاسیون را به عنوان یک کاندید امیدوارکننده برای کاوش‌های بالینی پیشنهاد کرد.

کلمات کلیدی: دهانشویه، نورتریپتیلین، موکوزیت، مقاومت میکروبی، معتبرسازی

فهرست مطالب

۱	فصل اول مقدمه
۱-۱	مقدمه
۱-۲	موکوزیت دهانی
۱-۲-۱	پاتوفیزیولوژی
۱-۲-۲	علائم
۱-۳	مدیریت موکوزیت دهانی
۱-۳-۱	کنترل علائم
۱-۳-۱-۱	مسکن‌های موضعی
۱-۳-۲	مداخلات درمانی هدفمند
۱-۳-۲-۱	سرمدرمانی
۱-۳-۲-۲	لیزر درمانی سطح پایین
۱-۳-۲-۳	فاکتورهای رشد
۱-۳-۲-۴	عوامل ضدالتهابی
۱-۳-۲-۵	عوامل ضد میکروبی
۱-۴	نورتریپتیلین
۱-۵	دهان‌شویه
۱-۶	مواد جانبی دهان‌شویه‌ها
۱-۷	دهان‌شویه‌ی نورتریپتیلین
۱-۸	اهداف و فرضیات
۱-۸-۱	هدف کلی
۱-۸-۲	اهداف اختصاصی
۱-۸-۳	اهداف کاربردی
۱-۸-۴	فرضیات یا سوالات تحقیق
۲۳	فصل دوم مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها
۲-۱	جدول مواد و وسایل مصرفی
۲-۲	جدول دستگاه‌های مورد استفاده

۲۶	۲-۳. معتبرسازی روش اسپکتروفتومتری UV
۲۷	۲-۴. تهیه و آماده‌سازی دهانشویه
۲۹	۲-۵. بررسی تداخل بین ظرف پیشنهادی دهانشویه و نورتریپتیلین
۳۰	۲-۶. بررسی میزان مقاومت باکتریایی دهانشویه
۳۱	۲-۷. بررسی میزان مقاومت مخمری/کپکی دهانشویه
۳۲	۲-۸. تعیین میزان فعالیت آبی دهانشویه
۳۳	فصل سوم نتایج
۳۴	۳-۱. معتبرسازی روش اسپکتروفتومتری UV
۳۶	۳-۲. بررسی تداخل بین ظرف پیشنهادی دهانشویه و نورتریپتیلین
۳۷	۳-۳. بررسی میزان مقاومت باکتریایی دهانشویه
۴۰	۳-۴. بررسی میزان مقاومت مخمری/کپکی دهانشویه
۴۲	۳-۵. فعالیت آب
۴۳	فصل چهارم بحث و نتیجه‌گیری
۴۴	۴-۱. بحث
۵۶	۴-۲. نتیجه‌گیری کلی
۵۷	۴-۳. پیشنهادات
۵۸	۴-۴. محدودیت‌ها
۵۹	پیوست‌ها
۶۰	منابع و مأخذ

فهرست علائم، نشانه‌ها و اختصارات

MASCC/ISOO: Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology

TSA: Tryptic Soy Agar

SDA: Sabouraud Dextrose Agar

PET: Poly Ethylene Terephthalate

UV: Ultraviolet

ICH: International Conference on Harmonization

RSD: Relative Standard Deviation

SD: Standard Deviation

Conc: Concentration

CFU: Colony Forming Unit

USP: United States Pharmacopeia

TCA: Tricyclic Antidepressants

فهرست جداول

- جدول ۲-۱. جدول مواد و وسایل مصرفی ۲۴
- جدول ۲-۲. جدول دستگاه های مورد استفاده ۲۵
- جدول ۲-۳. اجزاء، مقادیر و نقش هر یک از مواد به کار رفته در دهانشویه نورتریپتیلین ۲۹
- جدول ۳-۱. پارامترهای دقت و صحت حاصل از معتبرسازی روش تعیین مقدار نورتریپتیلین توسط اسپکتروفوتومتری UV مطابق با دستورالعمل ICH ۳۵
- جدول ۳-۲. نتایج تست فعالیت ضدباکتریایی ۳۸
- جدول ۳-۳. دستورالعمل ذکر شده USP در مورد کارایی میزان مقاومت میکروبی (بخش ۵۱) برای محصولات کلاس اول با حساسیت میکروبی بالا ۴۰
- جدول ۳-۴. نتایج تست فعالیت ضدخمیری/کپکی ۴۰

فهرست نمودارها و اشکال

- شکل ۱-۱. محل درگیری موکوزیت دهانی..... ۷
- نمودار ۳-۱. اسپکتروم UV نورتریپتیلین در آب ۳۴
- نمودار ۳-۲. نمودار غلظت-جذب ماده نورتریپتیلین ۳۵
- نمودار ۳-۳. نمودار جذب سطحی دارو به ظرف دهانشویه از جنس پلی اتیلن ترفتالات (PET) در ۲۸ روز ۳۶
- شکل ۳-۱. نتایج بار میکروبی دهانشویه آلوده شده به باکتری استافیلوکوکوس اورئوس در مدت ۲۸ روز..... ۳۹
- شکل ۳-۲. نتایج بار میکروبی دهانشویه آلوده شده به قارچ کاندیدا آلبیکنز در مدت ۲۸ روز..... ۴۱
- شکل ۴-۱. ظرف دهانشویه مورد استفاده از جنس پلی اتیلن ترفتالات ۴۹
- شکل ۴-۲. ساختار شیمیایی نورتریپتیلین ۵۰