" دراسة مختبرية وحية لمقارنة تأثير حجم جرعة محلول السالبيوتامول التنفسى على توصيل الدواء بإستخدام اجهزة الاستنشاق المختلفة اثناء التنفس بالضغط الايجابى "

رسالة ماجستير مقدمة من

هيثم سعيد عبد العزيز سعداوى

بكالوريوس العلوم الصيدلية (صيدلة إكلينيكية)
كليه الصيدلة - جامعة بنى سويف 2012

للحصول علي درجة الماجستير فى الصيدلة الاكلينيكية

تحت إشراف

دكتور
احمد عبدالله البري
استاذ مساعد الفارماكولوجي الاكلينيكية- كليه الطب
- جامعة بنى سويف

دكتوره
عبير صلاح الدين محمد حسن
مدرس امراض الصدر
كلية الطب- جامعة بنى سويف

دكتوره
هدي محمد ربيع سعد
مدرس الصيدلة الاكلينيكية
كلية الصيدلة جامعة بني سويف

كلية الصيدلة
جامعة بنى سويف
2017

6. **الملخص العربي**

دراسة مختبرية وحية لمقارنة تأثير حجم جرعة محلول السالبيوتامول التنفسى على توصيل الدواء بإستخدام اجهزة الاستنشاق المختلفة اثناء التنفس بالضغط الايجابى.

مقدمة:

في هذه الدراسة تم دراسة تاثير التصميمات المختلفة من اجهزة الاستنشاق علي كمية الدواء المنبعثة من كل جهاز و ايضا تاثير زيادة حجم جرعة الدواء المستخدم مع اجهزه الاستنشاق المختلفه عن طريق اضافه محلول الملح الي الدواء بكميات مختلفه ثم قياس كمية الدواء التي وصلت الي الرئه بعد كل حجم عن طريق جمع عينات بول من المريض و ايضا في الدراسه المختبريه من اجل تحديد كمية الدواء التي تصل للمريض و الكمية المتبقيه داخل جهاز الاستنشاق و الوصلات المباشره للجهاز.

هذه الدراسة تمت علي المرضي الذين يستخدمون اجهزه التنفس الصناعي التي تساعدهم علي التنفس. و الهدف من هذه الدراسة هو معرفه مدي تاثير عامل حجم الجرعة و تصميم اجهزه الاستنشاق علي كمية الدواء المنبعثه من اجهزه الاستنشاق المختلفه في وجود جهاز التنفس الصناعي. حيث ان العديد من الدراسات السابقه اوضحت ان كمية الدواء المستنشقه التي تصل الي المريض قليله جدا ما بين 1-10% من الكمية الكلية و بالتالي قد يكون تاثيرها العلاجي ضعيف جدا كما ان ذلك بتسبب في بعض المخاطر الطبيه لبعض مرضي الحالات الحرجه. من جهه اخري تزيد من تكلفه الادويه حيث يضطر الطبيب لزيادة الجرعة عده مرات للوصول الي التاثير المطلوب.

و يوجد ثلاثة انواع رئيسيه من اجهزة الاستنشاق و منها اجهزه تعتمد علي ضغط الهواء الذي يحول الدواء السائل الي رذاذ متطاير يسهل استنشاقه و النوع الثاني يعتمد علي موجات فوق صوتيه تنتج الرذاذ و النوع الثالث يعتمد علي اهتزاز سريع لشرائح معدنيه بها فتحات صغيره جدا تسمح من خلالها بتكون رذاذ بكميات كبيره.

تستخدم اجهزه الاستنشاق المختلفه مع عدد كبير من الادويه مثل ادويه توسيع الشعب الهوائيه والتي ينتمي اليها السالبيوتامول المستخدم في هذه الدراسه ايضا المضادات الحيويه و مضادات الالتهاب المختلفه.

يتم قياس تركيز الدواء عن طريق جهاز الكروماتوجرافي السائل عالي الدقه الذي يقوم بقياس كمية الدواء في العينات الناتجه من التجارب المعمليه وايضا العينات البيولوجيه.

و من الاهداف الاخري لهذه الدراسه وضع قواعد استرشاديه لاستخدام اجهزه الاستنشاق المختلفه و تحديد اي الاجهزه اكثر تاثر بزيادة جرعة الدواء المستنشق و حجم الجرعة الافضل لكل جهاز من

6. الملخص العربي

اجل رفع كفاءة القدره العلاجية لمرضي التنفس بالضغط الايجابي الذين يستخدمون اجهزة الاستنشاق المختلة.

الدراسة المعمليه:

استخدام اجهزة مختلفة التصميم لقياس تاثير تصميم الجهاز علي كمية الدواء المنبعثه منه بالاضافة الي قياس تاثير تغيير حجم الجرعة (عن طريق اضافة محلول الملح الي السالبيوتامول)، وذلك باستخدام نفس التركيز من الدواء (السالبيوتامول) لقياس كمية الدواء المنبعثة من اجهزة الاستنشاق باستخدام جهاز الكروماتوجرافي (HPLC) لقياس الناتج.

يتم استخدام ثلاث احجام مختلفة من السالبيوتامول (1 مل – 2 مل – 4 مل) و يتم تجميع الدواء الموجود داخل جهاز الاستنشاق و الوصلات المباشره له وايضا الدواء الموجود علي فلتر الاستنشاق و الزفير. يتم تجميع العينات باستخدام الاسيتونيتريل و حفظها في درجة حرارة 4°C حتي يتم تحليلها بجهاز الكروماتوجرافي.

اثناء التجربة يستخدم جهاز تنفس صناعي موصل بالوصلة المباشرة لجهاز تنفسي. يكرر حجم الجرعة الواحد عشر مرات لكل جهاز من الجهازين المستخدمين.

طريقة التحليل الكروماتوجرافي:

يحقن 100 ميكرولتر من المحلول الدوائي عن طريق الحقن الاوتوماتيكي لجهاز الكروماتوجرافي , ويتم الفصل علي عمود سي 18 و ذلك بتمرير اسيتونيتريل (90%) و ماء مقطر به حمض اورثو فسفوريك (10%) بمعدل تدفق 1 مل بالدقيقة وبتم ضبط كاشف الاشعه الفوق بنفسيجية عند 230 نانومتر و عند درجة حرارة 25°C.

يتم قياس طول و مساحة الاشارة الخاصة بالسالبيوتامول و يتم مقارنتها علي الرسم البياني المصمم باستخدتم قياسات متعددة لمحلول السالبيوتامول يتم تحضيرها عن طريق عمل محلول من الدواء بتركيز 200 ميكرو لكل مل ثم يخفف بنسب مختلفة لتكوين عده تركيزات متسلسة

الدراسة الاكلينيكية:

تشمل الدراسة 24 مريض تم اختيارهم عشوائيا، و استمرت الدراسة لمده ثلاثه ايام للمريض .

تم إعطاء كل مريض (سالبوتامول) من خلال جهاز استنشاق وذلك باستخدام نفس تركيز السالبيوتامول ولكن مع تغيير حجم محلول الملح المضاف إلى السالبيوتامول. و تم استخدام حجمين مختلفين 1 – 2 مل كل منهم يحتوي علي 6050 ميكرو جرام من املاح كبريتات السالبيوتامول.

وتم تقسيم المرضى إلى مجموعاتين:

اليوم الاول و الثالث: تم اعطاء المرضي (سالبيوتامول) من خلال VMN و JN باستخدام حجم الجرعة 1 مل و 2 مل .

اليوم الثاني: تم دراسة الحجمين المختلفين من الدواء (ex-vivo) و ذلك عن طريق وضع فيلتر امام القناع التنفسي الخاص بالمريض ليتم تجميع الدواء المفترض استنشاقه دون وصول اي دواء الي رئة المريض.

وتم تجميع عينات البول عند 0.5 ساعة بعد اعطاء الجرعات و على مدار 24 ساعة.

تم عمل استخراج للدواء من عينات البول عن طريق SPE و حفظ العينات بدرجه حرارة 4°C حتي تم تحليلها بواسطة جهاز HPLC.

النتائج و المناقشة:

استخدام حجم جرعة ثابت 1 مل مع ثلاث تصميمات مختلفة من ال JN اوضحت وجود فروق بين الكميات المنبعثة من كل جهاز و ذلك يدل علي اهمية زيادة حجم الجرعة من اجل توصيل افضل للدواء. بينما لم يكن هناك اختلاف واضح للكميات المنبعثة من التصميمات المختلفة لاجهزة VMN .زيادة حجم الجرعة الي 2 مل ثم 4 مل نتج عنه زيادة ملحوظة في كمية الدواء التي تصل المريض مع نقصان الكمية المتبقية داخل جهاز الاستنشاق مما يدل علي ان هذه الكمية (الحجم الميت) و هو الحجم المتبقي من الدواء داخل الجهاز ولا يخرج و لا يتم تحويله الي رذاذ و مع زيادة حجم الجرعة تقل كمية الدواء المتبقة في الحجم الميت نتيجة التخفيف.

كما اوضحت الدراسة الاكلينيكية ان زيادة حجم الجرعة من 1 مل الي 2 مل تزيد من كمية الدواء التي تصل مباشرة الي رئة المريض و الكمية الكلية التي تصل للمريض.

اما بالنسبة للجهاز الاخر ال VMN فانه لم يتاثر بزيادة حجم الجرعة كما حدث مع ال JN و رغم ذلك فان كمية الدواء المنبعثه منه اكثر من تلك التي تم الحصول عليها من الجهاز السابق و ذلك دليل علي الفاعلية العالية لهذا الجهاز في توصيل الدواء و ان تاثير حجم الجرعة عليه لا يستدعي زيادة الحجم خاصة انه لوحظ زيادة كمية الدواء المتبقية في الوصلة المباشرة للجهاز كلما ازداد حجم الجرعة و ذلك لان اتجاه الجهاز للاسفل.

نتائج الدراسه الحيويه (الاكلينيكية) في اليوم الثاني كانت متماشية مع ما حصلنا عليه من نتائج توكد اهمية زيادة حجم الجرعة مع JN و عدم اهميتها مع الجهاز الاخر.

6. الملخص العربي

اما عن الوقت الذي يستغرقه الجهاز لكي يحول الدواء السائل الي رذاذ و جد انه يزداد كلما ازداد حجم الجرعة و كان الوقت المستغرق من JN اكثر من الوقت المستغرق للجهاز الاخر ويصل الوقت الي اكثر من 10 دقائق لحجم الجرعة 4 مل بينما كان اقل من 7 دقائق للحجم الاصغر 2 مل. كما اكدت تصاميم نماذج البيانات علي نجاح النماذج المستخدمة في تاكيد النواتج واستنتاج نواتج اخري و تم توضيح تلك النتائج باستخدام الرسم ثلاثي الابعاد.

الملخص:

اختلاف تصميم JN يوثر علي كمية الدواء المنبعثه منه علي عكس VMN الذي لم يتاثر باختلاف التصميم و من النتائج السابقة فان زيادة جرعة محلول السالبيوتامول التنفسي تزيد من كمية الدواء التي تصل للمريض مع تقليل الكمية المتبقية في الجهاز مما يحسن من الحاله المرضية و يزيد فاعلية العملية العلاجية و ذلك بالنسبة للجهاز الاول JN اما عن الجهاز الاخر فانه لا يتاثر بزيادة حجم الجرعة بنفس الدرجة و له فاعليه في توصيل الدواء تفوق تلك في نظيره الاخر حتي في الاحجام الصغيره للجرعات.