



گزیده‌های منتهای بیست

گزیده مطالب رازی، بیست سال پیش از این در همین ماه

گردآوری و تدوین: دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

زیرعنوان بالا مطالبی از رازی ۲۰ سال پیش در همین ماه ارایه می‌شود. گذشت ۳۰ سال از انتشار اولین شماره رازی، نامه اعمالمان را آن قدر قطور و سنگین کرده است که بشود گاه که دلمان تنگ آن روزها می‌شود، به شماره سنگین و وزین صحافی شده هر سال نگاهی بیاندازیم، توفقی بکنیم صفحاتی چند از آن‌ها را بخوانیم و... حالمان خوب شود. آن قدر انرژی بگیریم که هم چون مدیرمسئول محترم و سردبیر نازنین یا بر زمین محکم کنیم که: «به هر حال ما ادامه خواهیم داد». این سر زدن‌ها به شماره‌های پیشین ایده‌ای را در ذهن نشانند که گزیده‌هایی از همان شماره و صفحات مشابه ماه انتشاراتی فعلی مان گزین کنیم و شما را نیز در این «دل‌شدگی» با خودمان شریک نماییم. خواننده‌های قدیمی آن روزها برایشان زنده می‌شود و تازه خواننده‌های رازی هم پی می‌برند که بیست سال پیش رازی در مورد عرصه دارو در ایران و جهان چه نوشت. به هر حال، به جستجوی زمان از دست رفته برآمدیم که با قدری اغراق و اغماض و با استعاره‌ای ادبی «بهشت گمشده» دست به قلم‌های رازی بوده است، بهشت گمشده‌ای که گفته‌اند: «بهشت گمشده» همان گذشته‌ای است که برای همیشه از دست داده‌ایم ولی ما قطعاتی از آن گذشته را در جلد‌های صحافی شده از تعرض زمانه مصون داشته‌ایم.

مطالب این شماره گزیده‌ها به شرح زیر است:

- ۱ - فهرست مطالب در شماره خرداد ماه ۱۳۷۸ / به کوشش دکتر مجتبی سرکندی
- ۲ - درمان‌های جدید بیماری‌های ویروسی پوست / دکتر فریدون سیامک‌نژاد
- ۳ - بیوفیلیم، سد دفاعی باکتری در برابر عوامل ضد میکروبی / دکتر صدیقه فضلی‌بزاز، دکتر اسکندر مقیمی‌پور
- ۴ - اطلاعات دارویی / مرکز اطلاعات دارویی و سموم
- ۵ - گزارش یک دیدار (کارخانه مواد اولیه «تمد») / دکتر شیلا حمزه‌پور



فهرست مقاله‌های خرداد ماه ۱۳۷۸

تهیه و تنظیم: دکتر مجتبی سرکندی

عنوان	
خرداد ماه امام / دکتر مجتبی سرکندی	مقاله
درمان‌های جدید بیماری‌های ویروسی پوست / دکتر فریدون سیامک‌نژاد	مجموعه
ژن درمانی و سرطان‌های پیش‌رفته / دکتر محمدرضا نوری‌دلویی، دکتر برزو نیک‌پور	
بیوفیلیم، سد دفاعی باکتری در برابر عوامل ضد میکروبی / دکتر صدیقه فضلی‌بزاز، دکتر اسکندر مقیمی‌پور	
مسمومیت‌ها و صدمات کوچک / دکتر ثریا منتظری	
درمان آنتی‌بیوتیکی بیماری که به علت پنومونی بستری شده / دکتر محمود برادران	
اطلاعات دارویی / مرکز اطلاعات دارویی و سموم	گزارش
گزارش یک دیدار (کارخانه مواد اولیه «نماد») / دکتر شیلا حمزه‌پور	
دانستنی‌ها / هادی دلبری	
فرصت‌های شغلی و ...	
بازگشت	



درمان‌های جدید بیماری‌های ویروسی پوست

ترجمه: دکتر فریدون سیامک‌نژاد

آسیکلوویر از اوایل دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان داروی انتخابی در درمان آبله مرغان و تبخال ساده مورد استفاده قرار گرفته است. اخیراً دو داروی جدید ضد ویروس به نام‌های والاسیکلوویر (Valaciclovir) و فمسیکلوویر (Famciclovir) عرضه شده‌اند که دارای فراهمی زیستی بهتر و نحوه مصرف راحت‌تری هستند، ولی اگر سؤال شود که آیا این دو دارو، اثر درمانی بهتری از آسیکلوویر دارند، پاسخ کوتاه آن منفی است.

■ فمسیکلوویر

این ترکیب، پیش‌دارویی برای پنسیکلوویر (Penciclovir) است. فمسیکلوویر به سرعت جذب شده و فراهمی زیستی سیستمیک آن ۸۰ درصد است.

این دو دارو نیز مانند آسیکلوویر، آنالوگ گوانوزین

آسیکلوویر از اوایل دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان داروی انتخابی در درمان آبله مرغان و تبخال ساده مورد استفاده قرار گرفته است. اخیراً دو داروی جدید ضد ویروس به نام‌های والاسیکلوویر (Valaciclovir) و فمسیکلوویر (Famciclovir) عرضه شده‌اند که دارای فراهمی زیستی بهتر و نحوه مصرف راحت‌تری هستند، ولی اگر سؤال شود که آیا این دو دارو، اثر درمانی بهتری از آسیکلوویر دارند، پاسخ کوتاه آن منفی است.

■ والاسیکلوویر

این دارو مشتق استری‌ال‌والیل آسیکلوویر



می‌دهند. البته، هیچ نشانگر مشخصی از این که دو داروی فوق اثر بیشتری از آسیکلوویر داشته، یا بهتر از آن تحمل شوند، وجود ندارد.

مطالعه روی حیوانات نشان داده که فمسیکلوویر در جلوگیری از برقراری و هم‌چنین طولانی کردن دوره نهفته عفونت ناشی از ویروس تبخال ساده جلدی (نوع ۱) در گانگلیون‌های عصبی موش، دارای قدرت اثر بیشتری از آسیکلوویر است. علی‌رغم وجود این اطلاعات، تفاوت بارزی در نتیجه درمان افراد مبتلا به عفونت ویروس تبخال ساده (HSV) وجود ندارد.

● شکل موضعی پنسیکلوویر (متابولیت فمسیکلوویر) که اخیراً توسط FDA آمریکا تأیید شده است، مؤثرتر از آسیکلوویر در درمان تبخال ساده لب نیست. ●

برای درمان هرپس زوستر (زونا)، مقادیر بیشتری از والاسیکلوویر (یک گرم، ۳ بار در روز) و فمسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) مورد نیاز است. این مقادیر باعث می‌شوند که دوره بهبود زخم‌ها کوتاه‌تر شده و دردهای حاد زودتر تسکین یابند. هم‌چنین این مقادیر باعث می‌شوند تا دوره دردهای عصبی به کمتر از دو ماه تقلیل یابد، اما تغییری در انتشار دردهای عصبی حاصل نمی‌شود. هیچ‌یک از داروهای ضدویروس موجود، نفعی برای بیمارانی که زخم‌های پوستی ناشی از زونا در

(Guanosine) است که از طریق دخالت در عمل پلی‌مراز ویروسی، باعث مهار سنتز DAN هرپس ویروس می‌شود.

● برای درمان هرپس زوستر (زونا)، مقادیر بیشتری از والاسیکلوویر (یک گرم، ۳ بار در روز) و فمسیکلوویر (۵۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز) مورد نیاز است. ●

با توجه به این که اولین قدم در فعال ساختن دارو، تسریع در کاتالیز منوفسفات به‌وسیله تیمیدین کیناز است، که این فرآیند توسط تیمیدین کیناز ویروس بسیار سریع‌تر از آنزیم انسانی صورت می‌گیرد. به همین دلیل هر دو دارو اثر کمی روی DNA انسان دارند.

● سطوح مطلوب ضدویروسی با مقادیر مصرف معمولی والاسیکلوویر و فمسیکلوویر حاصل می‌شود که می‌تواند مقاومت به ویروس را کاهش دهد. ●

هر دو دارو (والاسیکلوویر، ۵۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز و فمسیکلوویر، ۱۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز) به صورت خوراکی) مدت زمان تکثیر ویروس و هم‌چنین زمان بهبود آسیب ناشی از ویروس و نیز دوره علائم تبخال‌های عود کرده تناسلی را کاهش

در صورتی که سطوح مطلوب ضدویروسی با مقادیر مصرف معمولی والاسیکلوویر و فمسیکلوویر حاصل می‌شود که می‌تواند مقاومت به ویروس را کاهش دهد.

●● آسیکلوویر از اوایل دهه ۱۹۸۰ به‌عنوان داروی انتخابی در درمان آبله مرغان و تبخال ساده مورد استفاده قرار گرفته است. ●●

از نظر قیمت و بی‌خطر بودن، این دو دارو چندان تفاوتی با آسیکلوویر ندارند. شکل موضعی پنسیکلوویر (متابولیت فمسیکلوویر) که اخیراً توسط FDA آمریکا تأیید شده است، مؤثرتر از آسیکلوویر در درمان تبخال ساده لب نیست.

■ عوارض جانبی و احتیاطها

از جمله عوارض جانبی دو داروی والاسیکلوویر و فمسیکلوویر، سردرد و حالت تهوع است. مقدار مصرف این دو دارو باید در بیماران دچار نارسایی کلیوی کاهش یابد.

منابع

1. Dover J AK. Dermatology. J Am Med Assoc. 1997; 277: 1848 - 1849.

آن‌ها بهبود یافته، ندارند، اما در بهبود کسانی که هنوز دچار دردهای عصبی هستند مؤثر می‌باشند. مطالعه‌های آینده‌نگر کنترل شده با دارونما نشان داده که درمان زونای حاد با مخلوطی از پردنیزون و آسیکلوویر در کاهش دردهای حاد عصبی همراه با یک داروی مسکن در مقایسه با دارونما (Placebo) مؤثرتر بوده، ولی تأثیری در بهبود دردهای مزمن همراه با زونا ندارد. به نظر می‌رسد که در آینده، فمسیکلوویر و والاسیکلوویر با مقادیر کمتر، بیش از آسیکلوویر در کاهش مدت زمان درد مؤثر باشند، اما در حال حاضر، هیچ دلیلی وجود ندارد که دارویی را بر روی دیگر رجحان داده و توصیه کنیم.

●● از جمله عوارض جانبی دو داروی والاسیکلوویر و فمسیکلوویر، سردرد و حالت تهوع است. مقدار مصرف این دو دارو باید در بیماران دچار نارسایی کلیوی کاهش یابد. ●●

طیف اثر این دو دارو شبیه به آسیکلوویر است. البته، بیشتر گونه‌های HSV در افراد با سیستم ایمنی برابر، به آسیکلوویر مقاوم بوده‌اند، که این مقاومت به‌طور آشکاری ناشی از ناکافی بودن میزان مصرف دارو بوده است.



بیوفیلیم

سد دفاعی باکتری در برابر عوامل ضد میکروبی

دکتر صدیقه فضلی بزاز - دکتر اسکندر مقیمی پور

دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

■ مقدمه

نتیجه این عمل، عبور ماده ضد میکروبی از خلال غشا با دشواری بیشتری صورت می‌گیرد و سلول زنده می‌ماند. شیوه دیگر مقاومت اکتسابی با منشاء فنوتیپ، تمرکز میکروب‌ها در یک زمینه با ماتریس^۴ نسبتاً نفوذناپذیر است که به نام بیوفیلیم^۵ خوانده می‌شود. میکروب‌ها در بیوفیلیم، در مقایسه با سلول‌های شناور یا رویشی^۶، زندگی نهفته‌ای را می‌گذرانند ولی قادر هستند با تغییر شرایط دوباره به وضعیت اولیه خود بازگردند.

■ تعریف

بیوفیلیم یکی از مکانیسم‌های مهم بقای سلول باکتریایی در اکوسیستم‌های طبیعی، بدن انسان و همچنین وسایل و ابزار مورد استفاده در صنعت و پزشکی است. به‌طور کلی باکتری‌های موجود

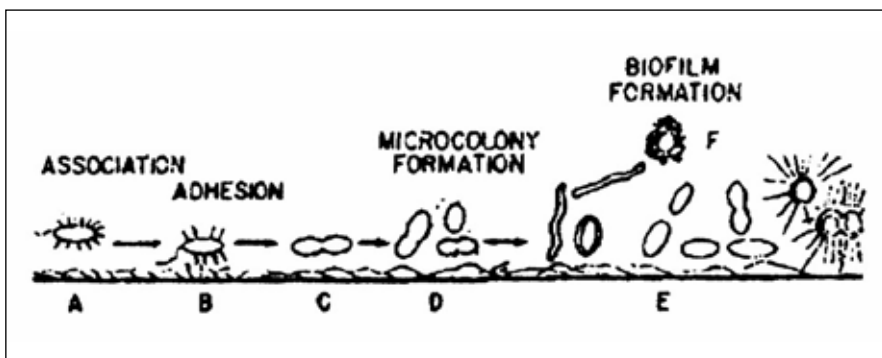
اگر میکروبی در برابر حداقل مقدار ممانعت‌کننده یک ماده ضد میکروبی مقاومت نشان دهد و قابلیت رشد خود را همچنان حفظ نماید، به آن یک میکروب مقاوم می‌گویند. این مقاومت می‌تواند ذاتی^۱ باشد، به این ترتیب که باکتری‌های گرم منفی در برابر کلرگزیدین به‌طور ذاتی مقاوم هستند و دارای غلظت مهار رشد بالاتری نسبت به باکتری‌های گرم مثبت هستند. همچنین میکروب می‌تواند تحت شرایطی مقاومت را از محیط کسب نماید. مقاومت اکتسابی^۲ در مواردی با تغییرات ژنتیک سلول میکروب همراه است ولی در برخی موارد دیگر فقط تغییرات فنوتیپ^۳ سلول را به همراه دارد. تغییرات فنوتیپ می‌تواند منجر به تغییر در نفوذپذیری جداره خارجی سلول گردد. در

هستند در آن به تکثیر و تولیدمثل پردازند (تصویر ۱). فضای بین میکروکلنی‌ها در بعضی موارد حاوی همان پلیمری است که در ماتریس فشرده میکروکلنی‌ها وجود دارد، زیرا به‌طور مثال باکتری پَسودوموناس آئروژینوزا^۱ فقط آلژینات تولید می‌کنند. در فضای بین میکروکلنی‌ها، کانال‌های آب وجود دارند که نفوذپذیری زیادی نسبت به آب دارند و وظیفه تحویل غذا از محیط مایع به میکروکلنی‌ها و خارج کردن محصولات متابولیک را برعهده دارند.

■ فیزیولوژی بیوفیلم

بیوفیلم‌های تازه تک لایه هستند ولی با گذشت زمان، تعداد لایه‌ها افزایش می‌یابد. باکتری‌های بیوفیلم در یک ماتریس گلاایکو کالیکس چگال

در جمعیت‌های آبی تمایل بارزی جهت تداخل با سطوح دارند. منشاء این تداخل را آب‌گریزی سلول‌های باکتریایی دانسته‌اند. مطالعه‌های اخیر نشان داده است که اتصال باکتری به سطح می‌تواند یک وضعیت گذرا باشد. به بیان دیگر باکتری‌ها به‌طور عمده به‌صورت برگشت‌پذیر و گاهی به‌صورت برگشت‌ناپذیر به سطح می‌چسبند که در حالت دوم تشکیل بیوفیلم چسبناک باکتریایی آغاز می‌گردد. سلول باکتری، روند برگشت‌ناپذیر چسبیدن به سطح را با استفاده از پلیمرهای آگروپلی ساکارید لایکو کالیکس^۲ انجام می‌دهد. سپس تقسیم سلولی منجر به تشکیل سلول‌های خواهر^۳ می‌گردد. با افزایش تعداد سلول‌ها، میکروکلنی‌ها^۴ به‌وجود می‌آیند و در نهایت، تجمع این میکروکلنی‌ها، بیوفیلم را به‌وجود می‌آورند که باکتری‌ها قادر



تصویر ۱ - مراحل تشکیل بیوفیلم:

اتصال برگشت‌پذیر باکتری به سطح پلیمری (A)، اتصال برگشت‌ناپذیر باکتری به سطح پلیمری (B)، تقسیم سلولی (C)، تشکیل میکروکلنی (D)، جایگزینی درون بیوفیلم چسبنده (E) و تکثیر باکتری‌ها در فاز مایع (F)



تأثیر آنتی‌بیوتیک را روی فیلم بررسی کرد. نتیجه این بررسی می‌تواند تا حد زیادی با نتایج کلاسیک حاصل از بررسی آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت باشد. در مرحله بعد باید مقدار مصرف و فواصل تجویز دارو به دقت تعیین گردد و برای جلوگیری از بروز مقاومت، باید فقط از داروهای مناسب استفاده شود.

باکتری‌های موجود در بیوفیلم‌ها می‌توانند از طریق آلوده کردن ابزار مورد استفاده در بیمارستان‌ها و مراکز درمانی به بیمار منتقل گردیده و موجب بیماری شوند. به‌عنوان نمونه، در بررسی سرنگ‌های هوا-آب مورد استفاده در دندانپزشکی مشاهده گردید که پس از ۷ روز، باکتری‌ها در سطوح زیر دیواره جایگزین گردیده بود. این جایگزینی پس از ۳۰ روز به تشکیل میکروکلنی‌هایی منجر گردید که در آن‌ها، باکتری‌ها در مواد پلیمری خارج سلولی نهفته شده بودند. پس از ۱۲۰ روز، اتصال و یکی شدن میکروکلنی‌ها آغاز شده و در نهایت پس از گذشت ۱۸۰ روز مخلوط ناهمگن و چند لایه میکروکلنی‌ها که همان بیوفیلم است، تشکیل می‌شود (جدول ۱).

کلنی‌های اولیه به‌طول عمده به‌وسیله گونه‌های پسودوموناس^{۱۵} تشکیل شده بودند ولی نشانی از انواع پاستورلا^{۱۶}، موراکسلا^{۱۷}، اکروباکتریوم^{۱۸} و آئروموناس^{۱۹} نیز به چشم می‌خورد. در مراحل بعد انواع فلاویباکتریوم^{۲۰} و آسینه‌باکتر^{۲۱} نیز مشاهده گردیدند.

■ **درمان آنتی‌بیوتیکی و مکانیسم مقاومت**
همان‌طور که گفته شد، مقاومت بیوفیلم‌های

احاطه شده‌اند. این ماتریس حاوی مقدار زیادی اگزوپلی ساکارید فیبری^{۱۱} هیدراته است که محتوای شیمیایی آن به گونه میکروب بستگی دارد. این پلی‌ساکارید حاوی یک یا چند یورونیک اسید^{۱۲} آنیونی می‌باشد. میکروب‌ها در ماتریس، توزیعی نسبتاً تصادفی و غیریکنواخت دارند و میکروکلنی‌ها می‌توانند یکسان یا غیریکسان باشند. باکتری‌های سطحی بیوفیلم اختلاف فیزیولوژیک زیادی با باکتری‌های عمقی دارند و با افزایش ضخامت بیوفیلم، این تفاوت بیشتر می‌گردد. سلول‌های عمقی به‌خاطر دسترسی کمتر به اکسیژن، از سرعت رشد کمتری برخوردار هستند و در نتیجه، کوچک‌تر هستند. این سلول‌ها در یک حالت نهفته به سر می‌برند فقط زمانی که تعداد زیادی از سلول‌های سطحی بمیرند و یا بیوفیلم را ترک گویند، فعال می‌گردند. مقاومت آنتی‌بیوتیکی بیوفیلم‌های کهنه در مقایسه با انواع جوان‌تر بیشتر است.

■ **اهمیت باکتری‌های بیوفیلم در عفونت‌های بالینی**

عفونت‌های بالینی شایع که حضور بیوفیلم در آن مشاهده شده است، بیشتر شامل عفونت‌های مزمن می‌باشد که از آن جمله می‌توان اوستئومیلیت^{۱۳} و بیماری‌های مزمن باکتریایی پروستات، اندوکارد و ریه‌ها (فیروز سیستمیک^{۱۴}) را نام برد. وجود بیوفیلم، باکتری را از خطر حمله سیستم دفاعی بدن و عوامل سمی مانند آنتی‌بیوتیک‌ها حفظ می‌کند. بنابراین، برای درمان چنین عفونت‌هایی ابتدا باید



جدول ۱ - جدول تغییرات تجمع باکتریایی در یک بیوفیلم تشکیل شده در سرنگ‌های هوا - آب مورد استفاده در دندان‌پزشکی	
زمان	تغییر فلور بیوفیلم
۷ روز	جایگزینی انواع باکتری‌ها در سطوح زبر لوله‌ها
۲۰ روز	تشکیل میکروکلنی‌های مجزا در زمینه پلیمری خارج سلولی
۱۲۰ روز	شروع اتصال میکروکلنی‌ها
۱۸۰ روز	تشکیل مخلوط ناهمگن و چند لایه میکروکلنی‌ها (بیوفیلم)

■ ارزیابی و بررسی بیوفیلم

عمده‌ترین روش‌هایی که برای بررسی بیوفیلم مورد استفاده قرار گرفته است، روش شمارش کلنی^{۲۲} و SEM^{۲۳} می‌باشد. این روش‌ها به دلیل خارج ساختن باکتری‌های بیوفیلم از محیط اصلی خود و بررسی آن‌ها در شرایطی نامتناسب با شرایط بیوفیلم، از کارایی کیفی بالایی برخوردار نیستند. روش دیگری که به تازگی به کار گرفته شده است، روش CSLM^{۲۴} است که با به کارگیری آن قادر هستند بیوفیلم را به صورت دست نخورده مورد بررسی قرار دهند. خصوصیات مورفولوژیک بیوفیلم از جمله همگنی میکروکلنی‌ها، تفاوت چگالی ماتریس‌ها، نفوذپذیری کانال‌های آب و ویژگی‌های دیگری از بیوفیلم با استفاده از CSLM آشکار گردیده است. از تکنیک‌های دیگر آنالیز هم می‌توان برای بررسی بیوفیلم استفاده کرد. به‌عنوان مثال، می‌توان از به کارگیری رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) برای بررسی الگوهای جریان در کانال‌های آب موجود در بیوفیلم نام برد (تصویر ۲).

کهنه نسبت به انواع جوان بیشتر است و به همین علت، درمان آنتی‌بیوتیکی باید در بدو تشکیل بیوفیلم (یعنی در آغاز ابتلا به عفونت) انجام شود، زیرا در غیر این صورت افزایش تعداد و ضخامت لایه‌ها سد نفوذناپذیری در برابر آنتی‌بیوتیک به وجود می‌آورد. در زمینه علت مقاومت فرضیه‌های مختلفی بیان شده است و مکانیسم پیشنهادی تا حد زیادی پیچیده است. علل مختلف ایجاد مقاومت را به این شرح برشمرده‌اند:

- ✧ اتصال آنتی‌بیوتیک به ماتریس گلاایکو کالیکس و غیرفعال شدن آن
- ✧ تغییر توانایی آنتی‌بیوتیک برای عبور از پوشش سلولی
- ✧ تولید آنزیم‌های تخریب‌کننده آنتی‌بیوتیک‌ها
- ✧ تعدیل اهداف مولکولی به نحوی که حساسیت کمتری نسبت به حمله آنتی‌بیوتیکی داشته باشند.
- ✧ انتقال پلاسمیدهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی (این زمینه نیاز به تحقیقات گسترده‌تری دارد).

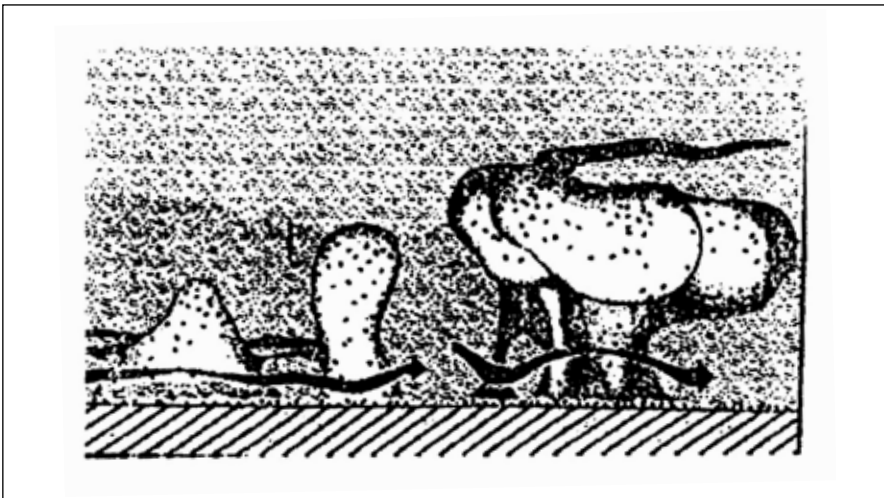


دو روش دیگر قادر به زدودن باقیمانده‌های مواد پلیمری خارج سلولی از هر دو سطح مورد آزمایش می‌باشد. در پایان این تحقیق پیشنهاد شده است که جهت زدودن بیوفیلم از دیواره سطوح به نحوی که باکتری‌های به‌صورت دست نخورده و سالم جدا گردند، روش تکان دادن با دانه از روش‌های دیگر مناسب‌تر است.

■ نتیجه‌گیری

حضور باکتری‌های مقاوم همواره محدودیت‌هایی در درمان آنتی‌بیوتیکی به‌وجود می‌آورد، به نحوی که مقدار مصرف و فواصل پذیرفته شده تجویز دارو دیگر کارایی لازم برای مقابله با باکتری را نخواهد داشت. مطالعه بیوفیلم به‌عنوان یکی از راه‌های

■ روش‌های زدودن بیوفیلم از دیواره سطوح این روش‌ها برحسب نوع سطح و محیط در برگرفته آن، تا حد زیادی با هم تفاوت دارند. در یک بررسی، ۳ روش ایجاد گرداب^{۲۵}، استفاده از ماوراء صوت^{۲۶} و تکان دادن با دانه^{۲۷} در زدودن بیوفیلم حاصل از باسیلوس سوبتیلیس^{۲۸} و پسووموناس فلورسنس^{۲۹} از سطوح فولاد ضدزنگ^{۳۰} و پلی‌یورتان^{۳۱} مورد بررسی قرار گرفت و کارایی آن‌ها مقایسه گردید. در این بررسی مقایسه روش‌ها با استفاده از شمارش کلنی‌ها و روش SEM انجام شد و نتیجه گرفتند که از نظر تعداد باکتری‌های باقیمانده، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری بین آن‌ها وجود ندارد. البته، با استفاده از SEM نشان داده شده که روش تکان دادن با دانه، خیلی بهتر از



تصویر ۲ - نمایش فرضی ساختمان بیوفیلم باکتریایی که با استفاده از بررسی CSLM تعداد زیادی بیوفیلم طراحی شده است. فلش‌ها بیانگر جریان همرفتی از خلال کانال‌های آب است.



زیرنویس

1. Intrinsic resistance
2. Acquired resistance
3. Phenotype
4. Matrix
5. Biofilm
6. Planctonic or growing cells
7. Exopolysaccharide glycolyx polymers
8. Sister cells
9. Microcolonies
10. *Pseudomonas aeruginosa*
11. Fibrous
12. Uronic acid
13. Osteomyelitis
14. Cystic fibrosis
15. *Pseudomonas* spp.
16. *Pasteurella* spp.
17. *Moraxella* spp.
18. *Ochrobacterium* spp.
19. *Aeromonas* spp.
20. *Flavobacterium* spp.
21. *Acinebacter* spp.
22. Colony Count
23. Scanning Electron Microscopy
24. Confocal Scanning Laser Microscopy
25. Vortexing
26. Sonication
27. Shaking with beads
28. *Bacillus subtilis*
29. *Pseudomonas* fluorescence
30. Stainless steel
31. Polyuretan

مقاومت میکروبی می‌تواند از این جهت دارای اهمیت باشد. مطالعه فلور میکروبی بیوفیلیم‌های موجود در طبیعت و یا بیوفیلیم‌هایی که بر سطوح مجراهای طبی یا صنعتی رشد می‌کنند، بررسی روند تشکیل و دینامیک بیوفیلیم‌ها و تعیین تأثیر عوامل مختلف از جمله دما، pH، الکترولیت‌ها و شرایط تغذیه و محیط کشت روی روند تشکیل آن‌ها می‌تواند تأثیر قابل توجهی در زمینه غلبه بر این نوع مقاومت داشته باشد.

منابع

1. Costerton JW. et al. "Bacterial biofilms in nature and disease" *ann. Rev. Microbiol.* 1987; 41: 435 - 464.
2. Anwar H. Costerton JW. "Dfective use of antibiotics in the treatment of biofilm - associated infections" *AMS News*, 1992; vol 58: No 12.
3. Costerton JW. et al. "Minireview: Biofilms, the customized micriniche" *J. Bacteriol.* 1994; 2137 - 2142.
4. Tall BD. et al. "Bacterial succession within a biofilm in water supply lines of dental air - water syringes" *Can. J. Microbiol.*, 1995; 41: 647 - 654.
5. Lindsay D. and Von Holy A. "Evauiation of dislodging methods for laboratory - grown bacterial biofilms" *food Microbiology*, 1997; 14: 383 - 390.
6. Jones K. Bradshaw SB. "Biofilm formation by the enterobacteriaceae" *J. App. Bacteriol.* 1996; 80: 458 - 464.



اطلاعات دارویی

مرکز اطلاعات دارویی و سموم

(دفتر تحقیق و توسعه)

معاونت دارویی و غذایی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

■ اثر سرطان‌زایی مواد دفع شده ناشی از سوخت دیزل

تحقیقات مؤسسه بهداشت عمومی توکیو و دانشکده دارویی کیوتو ماده‌ای را در ترکیب دود آگروز موتورهای دیزلی شناسایی کرده‌اند که می‌تواند قوی‌ترین ماده سرطان‌زایی باشد که تاکنون آنالیز گردیده است.

ترکیب مورد نظر ۳ - نیتروبنزانترون می‌باشد که بالاترین درجه آزمون Ames را که تا حال گزارش شده است دارد. این آزمون یکی از معیارهای مهم سنجش سرطان‌زایی مواد سمی می‌باشد.

۳ - نیتروبنزانترون، هیدروکربن آروماتیک پلی‌سیلیکیک نیترا ته می‌باشد (Nitro-PAH) و طی واکنش بین کتون‌ها که محصول جانبی سوخت می‌باشند و نیتروژن اکساید های هوا که در سطح ذرات هیدروکربن آگروز دیزل هستند، ایجاد می‌شود. محققان آزمون Ames را برای سنجش

موتاسیون‌های ایجاد شده توسط این ترکیب در گونه خاص باکتری که سالمونلاتیفی موریم می‌باشد، بررسی کردند. ۳ - نیتروبنزانترون بیش از ۶ میلیون موتاسیون در نانومول ایجاد می‌کند که در مقایسه با بالاترین درجه به‌دست آمده که ۴/۸ میلیون برای قوی‌ترین ماده سرطان‌زا ۱ و ۸ دی‌نیتروپیرن بوده بسیار بیشتر است. در ضمن، طبق تحقیقات به‌دست آمده این ماده باعث تغییرات قابل توجه کروموزومی در سلول‌های خونی موش می‌گردد که ممکن است اثر مشابهی در سایر پستانداران از جمله انسان ایجاد کند. نکته نگران‌کننده این تحقیق نشان‌دهنده افزایش میزان ۳ - نیتروبنزانترون در خروجی آگروز موتورهای دیزلی وسایل سنگین هنگام بارکشی سنگین می‌باشد. احتمال ارتباط بین کار موتور و غلظت نیتروآرن‌ها در خروجی آگروز نیاز به بررسی و مراقبت لازم در ایجاد محدودیت وزن بار وسایط

Ischemic Attack به نحو چشمگیری کاهش یافته است. در همین مطالعه‌ها احتمال وقوع سکته‌های مغزی تروبوآمبولیک و هموراژیک نیز در اثر مصرف استروژن نسبت به گروه‌های شاهد تفاوتی نداشته است.

با توجه به مجموعه اطلاعات موجود به نظر می‌رسد (PRT) می‌تواند به‌عنوان یک عامل حفاظت کننده در مقابل بیماری‌های ایسکمیک مغزی مطرح باشد و حتی در موارد سکته‌های مغزی هموراژیک می‌تواند بخشی از برنامه درمانی بیماران را تشکیل دهد.

زیرنویس

* TIA به حمله‌های ایسکمیک گذرای اطلاق می‌شود که باعث علائم اختلال نورولوژیک مشابه علائم نورولوژیک سکته‌های مغزی می‌گردد اما در اثر برطرف شدن انسداد شریانی، ایسکمی مرتفع شده و علائم نورولوژیک از بین می‌روند.

منبع

Micromedex 1998. Drug Evaluation

■ استفاده از داروی جدید

□ مقدمه

در مورد میزان و قیمت داروهای تجویزی هنوز متغیرهای زیادی بدون شرح مانده است. امروزه نسبت به کارایی و قیمت داروهای تجویزی یک علاقه بین‌المللی به‌وجود آمده است. تعداد زیادی داروهای جدید که هر ساله وارد بازار می‌شوند، یکی از عواملی هستند که باعث افزایش بهای داروها

نقلیه دیزلی دارد و انجام مطالعه‌های دقیق‌تر ضروری به نظر می‌رسد.

منبع

Environmental Science & Technology, Vol. 31, No, 10, October 1997.

■ استروژن و بیماری عروقی

بیماری‌های ایسکمیک مغزی از دسته بیماری‌های شایع و ناتوان کننده‌ای است که درصد بالایی از جمعیت بالای ۵۰ سال را گرفتار می‌سازند. این اختلال‌ها هم‌چون بیماری‌های ایسکمیک قلبی واجد یک وجه آترواسکلروتیک و یک وجه تروبوآمبولیک می‌باشند. استروژن‌ها به واسطه اثر متضادی که روی این دو وجه بیماری دارند منشاء بحث‌های فراوانی در زمینه استروژن‌تراپی در سکته‌های مغزی (CVA) Cerebrovascular Accident شده‌اند.

شواهدی در دست است که نشان می‌دهد استروژن‌تراپی در بیمارانی که تحت اعمال جراحی قرار گرفته‌اند، میزان خونریزی پس از عمل را می‌کاهد و می‌تواند از یکی از کمپلیکاسیون‌های مهم جراحی‌ها و سکته‌های مغزی که همان خونریزی است، جلوگیری نماید. از سوی دیگر، مطالعه‌هایی که به‌صورت گذشته‌نگر و آینده‌نگر پیرامون مصرف استروژن در خانم‌ها پس از یائسگی Post - Menopausal Replacement Therapy (PRT) صورت گرفته، موید آن می‌باشند که حمله‌های ایسکمی گذرا (TIA) *



مؤثر دراند، در بچه‌ها و مادران باردار رخ می‌دهد و پزشکان در موقعیت سختی قرار می‌گیرند.

□ کارآیی و قیمت داروها

هنگامی که یک دارو برای اولین بار پروانه می‌گیرد و کارآیی آن مشخص شده است، اطلاعات کمی درباره مؤثر بودن دارو در عمل بالینی واقعی و اثر آن روی پیامدهایی مثل ایجاد ضایعه و مرگ‌ومیر وجود دارد. بدون این داده‌ها، اغلب نمی‌توان قیمت بالای این داروها را در مقایسه با داروهای ارزان‌تر و با اثر ثابت شده‌تر مقایسه کرد. تجویز بدون کفایت داروهای جدید و گران‌قیمت سبب محدود شدن منابع کم‌آن‌ها، که برای استفاده در دیگر بیماران در نظر گرفته شده، خواهد شد. تنها زمانی استفاده از داروهای گران‌قیمت مقرون به صرفه است که کاربرد آن‌ها منافع اضافی به دنبال داشته باشد. برای مثال، آنتاگونیست‌های جدید گیرنده آنژیوتانسین نسبتاً گران هستند و در ارزیابی بالینی کوتاه‌مدت، مشخص شد که مثلاً والسارتان از نظر کارآیی شبیه مدرهای تیاژیدی، مسددهای کانال کلسیم و مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین می‌باشد. تنها در مورد مدرها و مسددهای بتا کاهش آسیب و مرگ‌ومیر قلبی - عروقی ثابت شده است. به‌طور منطقی برای اغلب بیماران مبتلا به فشارخون مدرها و مسددهای بتا از داروهای خط اول درمان هستند. البته، داروهای گران‌قیمتی هم وجود دارند که اثر آن‌ها از داروهای موجود بیشتر است و استفاده از آن‌ها منطقی می‌باشد.

شده است و در مورد ورود داروهای جدید به بازار و تجویز منطقی و ایمن آن‌ها اطلاعات کمی وجود دارد. امروزه برای پزشکان لازم است که نه تنها تعادلی بین سود و زیان دارو ایجاد کنند بلکه قیمت دارو و چگونگی همکاری بیمار در روند درمان را هم مشخص کنند.

□ پزشکان عمومی هنگام تجویز داروهای جدید برای بیماران چه اطلاعاتی را باید مدنظر داشته باشند؟

طبیعت استفاده از داروها، نیاز به تجویز عاقلانه، مناسب، ایمن، مؤثر و اقتصادی آن‌ها دارد. هدف پزشک باید افزایش کارآیی دارو، کاهش خطرات، هزینه‌ها و ارایه داروی انتخابی برای بیمار باشد.

□ ایمنی

اگر چه مطالعه‌هایی که قبل از ورود دارو به بازار انجام می‌شود، در تعیین کارآیی دارو مؤثر است، اطلاعات در مورد ایمنی داروها محدود به استفاده آن‌ها در حدود ۱۵۰۰ بیمار می‌باشد. استفاده گسترده از دارو در دنیای واقعی می‌تواند معایبی را مشخص کند که در ارزیابی بالینی دارو در بیماران انتخاب شده مشاهده نشده بود. سیستم‌های گزارشی سریع، مثل ارسال گزارش به واحد ثبت عوارض جانبی داروها می‌تواند مشکلات دارو را مشخص کند.

آزمون‌های رسمی اندکی برای بررسی ایمنی داروها در بچه‌ها و خانم‌های باردار وجود دارد و ممکن است به علت فقدان اطلاعات در این گروه‌ها مصرف آن‌ها منع شود. به جهت این که بیماری‌های ناتوان‌کننده مزمن، که نیاز به درمان

□ نظر بیمار

به دلایل اخلاقی و حرفه‌ای، مهم است که نظر بیمار در ارتباط با درمانش لحاظ شود. صحبت کردن با بیمار درباره داروی انتخابی وی، قسمتی از عمل تجویز خوب می‌باشد و پذیرش بیمار را بهبود می‌دهد. البته، موافقت بی‌چون و چرا با انتخاب بیمار باعث تجویز ضعیف می‌شود.

□ بهبود تجویز داروها با توجه به قیمت

استرالیا و کانادا رهنمودهایی برای ارزیابی اقتصادی داروهای جدید ایجاد کرده‌اند. در استرالیا داده‌های ناشی از تجویز دارو در گذشته در اختیار پزشکان قرار می‌گیرد تا در ارزیابی تجویز آن‌ها کمک‌کننده باشد. بعضی از مؤلفان معتقد هستند که برای داروهای جدید تازه تأیید شده، یک دوره آزمایشی، برای نشان دادن تأثیر و ایمنی آن‌ها، حداقل به اندازه سایر داروهای موجود در زمینه مربوطه، باید طی شود.

□ نتیجه

جایگزین‌های جدید رای داروهای موجود فقط زمانی قابل استفاده هستند که دارای مزایای بیشتری متناسب با قیمت آن‌ها باشند. پزشکان موظف هستند از تجویز داروهایی که میزان تأثیر آن‌ها و خطرات ناشی از استفاده عمومی آن‌ها مشخص نیست، پرهیز کنند.

منبع

Martin RM. When to use a new drug. Australian Prescriber 1998; 21(3): 67-69.

■ (فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی) Reteplase

ویال حاوی ۱۰ واحد (پودر برای آماده کردن) □ مورد مصرف

انفارکتوس میوکارد

درمان ترومبولیتیک یک بخش کلیدی در معالجه انفارکتوس میوکارد است. قبلاً استرپتوکیناز و فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) در دسترس بوده‌اند و اینک رتپلیز به آن‌ها ملحق شده است. این فرآورده دارویی جدید نوعی tPA تغییر یافته است. رتپلیز یک فرآورده نو ترکیب است که دارای نیمه عمر بالاتری نسبت به tPA می‌باشد. این ویژگی رتپلیز را قادر می‌سازد که به جای انفوزیون از طریق دو تزریق آهسته با فاصله ۳۰ دقیقه داده شود. فیبرینوژن پلازما ۹۰ - ۷۵ درصد کاهش یافته و در عرض ۴۸ ساعت به سطح طبیعی باز می‌گردد. رتپلیز در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد با استرپتوکیناز مقایسه شده است. در این کارآزمایی ۳۰۰۴ بیمار رتپلیز و ۳۰۰۶ بیمار استرپتوکیناز دریافت کردند. بیماران هم‌چنین آسپرین و وارفارین نیز دریافت می‌کردند. در طول ۳۵ روز پس از انفارکتوس، ۹۰ - ۲۰ درصد بیماران در هر دو گروه درگذشتند. عوارضی همانند سکنه مغزی و خونریزی در دو گروه مشابه بود. این کارآزمایی نشان داد که رتپلیز به همان اندازه استرپتوکیناز مؤثر است.

اگرچه بیمارانی که تا دوازده ساعت از انفارکتوس آن‌ها می‌گذشت، وارد این مطالعه شدند، رتپلیز تنها برای مصرف در شش ساعت اول پس از



■ مقایسه جم فیبرزیل و کلوفیبرات از لحاظ موارد مصرف و بروز عوارض جانبی

هر دوی این داروها جزء مشتقات اسید فیبریک محسوب می‌شوند و در انواع هیپرلیپیدمی (نوع V, IV, III, IIb) به کار گرفته می‌شوند. از لحاظ فارماکولوژیک جم فیبرزیل نسبت به کلوفیبرات از لحاظ کاهش مقدار تری گلیسرید تام و افزایش HDL برتری دارد، اما کلوفیبرات مقدار کلسترول تام را بیشتر کاهش می‌دهد.

عوارض جانبی شایع همراه با کلوفیبرات عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی، درد عضلات و مفاصل، سمیت کلیوی، آمبولی ریوی و کاهش قوای جنسی

و عوارض جانبی شایع جم فیبرزیل شامل موارد زیر است: درد شکمی، اسهال، یبوست، خشکی دهان، درد عضلانی و سردرد. از لاظ بروز سنگ‌های صفراوی، احتمال بروز آن با کلوفیبرات بیشتر است. به‌طور کلی هر وقت یک مشتق اسیدفیبریک مورد نظر باشد، عموماً جم فیبریل ترجیح دارد اما باید پاسخ‌دهی بیمار و تحمل او را نسبت به عوارض جانبی در نظر داشت.

منبع

Micromedex 1998.

انفارکتوس تأیید شده است. هیپرتانسیون شدید، سکتة مغزی و جراحی به تازگی انجام شده از جمله ممنوعیت‌های مصرف رتپلیز همانند سایر داروهای ترومبولیتیک هستند. طریقه خاتمه اثر این دارو روشن نیست و به همین دلیل در نارسایی‌های کلیوی و کبدی ممنوع است. مهم‌ترین عوارض این دارو افت فشارخون خونریزی در محل تزریق است. آریتمی‌های قلبی و خونریزی داخلی از دیگر عوارض رتپلیز هستند. رتپلیز* در مقایسه با IPA راحت‌تر مصرف می‌شود، اما گران‌تر بودن آن در مقایسه با استرپتوکیناز مصرف آن را مواجه نمی‌سازد.

زیرنویس

* رازی: دارو جدید است اما به اندازه داروی قدیمی استرپتوکیناز کارایی دارد و در عین حال گران‌تر از استرپتوکیناز است. این دارو در فهرست داروهای ایران قرار ندارد.

منبع

International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics. Randomised, Double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with Streptokinase in acute myocardial Infarction (INYECT): Trial to investigate equivalence. Lancet 1995; 346: 329 - 336.

گزارش یک دیدار

کارخانه تولید مواد اولیه دارویی (تماد)

دکتر شیلا حمزه پور

کارشناس معاونت دارویی و غذایی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

■ مقدمه

هم‌چون کمبودهای ارزی و یا اعمال تحریم‌های گوناگون اقتصادی خارجی که متأسفانه اقتصاد کشور ما را در بسیاری موارد به شدت آسیب‌پذیر و مشکل‌دار نموده است، تضمین کند.

کشور ما متأسفانه، از جمله کشورهایی است که طی زمان توجه لازم به این مهم را ننموده است. تولید و توسعه صنعت (چه مواد اولیه و چه غیر آن) متضمن تلاش و کوشش شبانه‌روزی و بی وقفه، دست و پنجه نرم کردن با مشکلات غیرمترقبه و بعضاً سودآوری اندک در مقطع زمانی محدود می‌باشد.

پیش از پیروزی انقلاب اسلامی به جهت امکانات مالی سرشار از یک طرف و باز بودن دروازه‌های کشور در مقابل محصولات دارویی کشورهای دیگر

صنایع تولیدی هر کشور در حکم پایه‌ها و زیربنای اقتصادی آن محسوب می‌شوند. توسعه و استحکام هر چه بیشتر آن‌ها علی‌رغم مصائب و مشکلات عدیده‌ای که در بردارد، در درازمدت علاوه بر ایجاد زمینه‌های اشتغال جدید و شکوفایی استعدادها و توان علمی افراد منجر به صرفه‌جویی‌های کلان ارزی و رهایی هرچه بیشتر کشور از قیود وابستگی خواهد شد. در میان صنایع، صنایع تولید مواد اولیه از اهمیت بسیار ویژه‌ای برخوردار هستند. این اهمیت از آن‌جا ناشی می‌شود که تولید مواد اولیه می‌تواند در یک زمان در حکم تکیه گاهی محکم برای چندین واحد تولیدی مستقل و متفاوت قلمداد شده و بقای فعالیت آن‌ها را در بسیاری شرایط ناگوار



آزمایشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی است که لازم است هرچه بیشتر از پشت میز و نیمکت دانشگاه و دنیای ایده‌آل علم و «باید باشدها» خود را بیرون کشیده و به دنیای «هست‌ها» پای گذارند و از علم خود به‌طور عملی در راستای رفع مشکلات بهره‌جویند. در عین حال بر صنایع نیز هست که با رویی گشاده و باز بهترین‌ها را نه بر اساس آشنایی‌ها و معیارهای فردی که براساس علم عملی در میان خود پذیرا شده و به این صنایع ارزنده در کشور بیش از پیش رونق بخشند. در این جا به تمامی آن عالمان و صنعتگرانی که در راه سازندگی گام برمی‌دارند خسته نباشید می‌گوییم.

■ گزارش

مجتمع داروپخش در میان تولید و صادرکنندگان دارو در کشور نامی آشنا و بسیار قدیمی است. این مجتمع در حال حاضر از چند شرکت مجزا و مستقل یعنی کارخانه داروسازی داروپخش، شرکت تحقیقاتی، مهندسی و خدماتی داروپخش (مرکز شهید رزگانی) و شرکت تولیدات مواد اولیه داروپخش (تماد) تشکیل یافته که این گزارش را به این واحد تولیدی پویا و فعال اختصاص داده‌ایم.

■ تماد: نامی آشنا در بازار تولید مواد اولیه مخدر

کارخانه تماد از کارخانجات تولیدکننده مواد اولیه دارویی در کشور می‌باشد که قدمت فعالیت آن به سالیان نخستین پس از پیروزی انقلاب باز می‌گردد.

از طرف دیگر، این صنایع داخلی امکان رشد و توسعه نیافتند. پس از انقلاب با مسدود شدن ورود داروهای خارجی به کشور زمینه‌های بیشتری برای این صنایع پدید آمد اما البته صنایع تولید مواد اولیه همگام با آن رشد نکردند. یکی از علل مهم در این زمینه ارزان‌تر تمام شدن قیمت ورود بسیاری از مواد اولیه نسبت به سرمایه‌گذاری جهت تولید داخلی آن‌ها بود، به همین علت هم نه تلاشی صورت می‌گرفت و نه حمایتی از جانب دولت در کار بود، غافل از این که وقتی سرمایه‌گذاری داخلی باشد، هر قدر هم میزانش بالا رود، چون اصل سرمایه در کشور ماندگار است در درازمدت منفعت آن با هیچ وارداتی قابل مقایسه نخواهد بود. البته، علل دیگری هم چون عدم آشنایی با تجهیزات و طراحی و ساخت آن‌ها و عدم سهولت کار نیز در این میان نقش مهمی را دارا بوده است.

در سالیان اخیر با بدتر شدن وضعیت بازار نفت، تلاش در جهت تولید مواد اولیه آن آغاز گشته و در حال توسعه است. گرچه تعداد این گونه کارخانجات در حال حاضر اندک و برخی از آن‌ها در کیفیت تولید نیز دچار مشکل هستند، اما همین انگشت‌شمار نیز با تلاش هرچه بیشتر دست‌اندرکاران و حمایت عملی هرچه بیشتر وزارت بهداشت می‌تواند چه در صرفه‌جویی ارزی و چه در هر چه کمتر کردن نیاز کشور به منابع خارجی مؤثرترین قدم‌ها را بردارند. نکته دیگری که ذکر آن بسیار پراهمیت به‌نظر می‌رسد لزوم درگیری هرچه بیشتر و وسیع‌تر قشر دانشگاهی به‌خصوص اساتید باسابقه و باتجربه

قسمت‌های مختلف کارخانه را بکنم که خوشبختانه این تقاضا با استقبال گرم و صمیمانه مسؤولان محترم کارخانه مواجه شد.

■ فعالیت از کجا آغاز شد؟

تماد در نخستین سال‌های فعالیت به‌عنوان زیر مجموعه‌ای از شرکت داروپخش فعالیت خود را با همکاری با دانشگاه‌های پلی‌تکنیک، صنعتی شریف و دانشکده داروسازی دانشگاه تهران با ساخت موادی هم‌چون نمک طعام تزریقی، سولفات باریم رادیوگرافی (که در کنار مصرف در رادیوگرافی در صنایع غیرداروسازی هم‌چون باتری‌سازی طرفداران چندی پیدا کرد). سولفات منیزیم، تالک اسید سالیسیک، آسپیرین، انواع عصاره‌های گیاهی، الکل مطلق و پایلوت کدین و مرفین و چندین ماده دیگر آغاز نمود. البته، تکنولوژی ساخت اکثر این مواد به واحدهای تولیدی دیگر فروخته شده است و در حال حاضر، قسمت اعظم تولیدات تماد را مشتقات به‌دست آمده از تریاک هم‌چنین استامینوفن و آسپیرین تشکیل می‌دهند.

کشور ما متأسفانه، طی تاریخ خود به جهت موقعیت خاص جغرافیایی، معبرگذر بسیاری از محموله‌های قاچاق مخدر بوده و می‌باشد. این محموله‌ها که عموماً از مرزهای شرقی وارد می‌شوند، پس از گذر از کشور به مقصد کشورهای غربی حمل می‌گردند.

ایران در سالیان پس از پیروزی انقلاب بارها و بارها به جهت مبارزات پیاپی و دایمی که با حمل

این کارخانه در ابتدا به‌طور کامل تحت پوشش شرکت داروپخش فعالیت خود را آغاز نموده، هرچند که در حال حاضر به‌صورت واحد تولیدی مستقل در توسعه تحقیقات و تولیدات خود گام برمی‌دارد. وقتی برای اولین بار برای تقلیب الکل به این کارخانه واقع در کیلومتر ۲۸ جاده مخصوص کرج رفته کمی جا خوردم. محوطه خاکی کارخانه نمای محقر ساختمان‌ها با آن چه من از یک کارخانه داروسازی در ذهن داشتم، بسیار تفاوت می‌کرد. بعداً برایم توضیح دادند که کارخانه نخستین قدم‌ها را به جهت تسریع در بهبود شرایط محیطی داخل و خارج ساختمان‌ها برداشته و انشا... به‌زودی شاهد تغییرات عینی آن خواهیم بود.

پیش از شروع گزارش توضیح مختصری را در مورد تقلیب الکل لازم می‌دانم و آن این است که در کشور ما به جهت معتقدات شرعی خاص خود تولید و توزیع و مصرف الکل سفید ۹۶ و الکل مطلق تحت نظارت وزارت بهداشت، اداره نظارت بر داروهای اعتیادآور انجام می‌پذیرد. بدین صورت که الکل خریداری شده توسط مصرف‌کنندگان در بشکه‌های پلمپ شده به کارخانه مورد نظر حمل و در حضور یک نماینده از وزارت بهداشت و مسؤول فنی کارخانه پلمپ آن فک شده و با توجه به نوع مصرف کارخانه با ماده‌ای دیگر کاملاً مخلوط می‌شود. این عمل که در حقیقت قلب ماهیت الکل است، تقلیب نامیده می‌شود.

تهیه این گزارش و کنجکاوای خودم بهانه‌ای شد برای این که تقاضای یک بازدید کوتاه از



و واحد تکنولوژی برخوردار است. در این جا باید ذکر کنم که به گواهی بسیاری کارخانجات مصرف کننده، کیفیت کدیین تولید شده توسط این کارخانه در ابتدای امر مانند هر محصول جدید دیگر مورد قبول نبوده و مشکلات عدیده‌ای داشته است. این مشکلات به مرور زمان با اعتراض‌های مستدل و منطقی کارخانجات مصرف کننده و صبر و شکیبایی آنان از یک سو و حمایت دولت در جهت عدم صدور مجوز واردات کدیین از سوی دیگر، به هر چه بهتر شدن کیفیت این محصول انجامیده است.

همان گونه که بر شما مسلم است به جهت حساسیت کار این کارخانه آنچه آن را از کارخانجات دیگر مجزا می کند، سیستم نظارت و کنترل و محافظت شده دقیق آن است که با نصب چشم‌های الکترونی در قسمت‌های متعدد حضور دائمی نگهبان و نمایندگان دادگستری و پلمپ دربها در هر قسمت از تولید، انبارهای چند قفلی و با چندین کلید که در نزد افراد گوناگون (هم چون نماینده دادستانی، حسابداری، ... است) به صورت کاملاً محافظت شده عمل می کند.

تولیدات مخدر کارخانه در نهایت با حضور نمایندگان متعدد پلمپ شده به کارخانجات فروخته می شوند و همان طور که توضیح مفصل آن در چند گزارش پیش به عرضتان رسید، فروش و صدور حوالات مربوط به آن‌ها و فک پلمپ و تقلیبشان با حضور یک نماینده از اداره نظارت بر داروهای اعتیادآور انجام می پذیرد.

این گونه محموله‌ها داشته و تلفات جانی و مالی بسیاری که در این راه نثار کرده، از جانب سازمان ملل مورد تقدیر و ستایش قرار گرفته و می گیرد. متأسفانه، مبارزه دائمی و خستگی ناپذیر که با گذر این مواد و خروجشان از مرزها انجام می شود منجر به باقی ماندن بسیاری از این محموله‌ها در کشور و توزیعشان در داخل می گردد و به همین علت است که در حال حاضر اعتیاد به مواد مخدر یکی از معضلات جامعه می باشد.

به جهت انبوه محموله‌های تریاکی که توسط نیروهای انتظامی توقیف می شده و می شود، فکر بهره‌برداری از آن به ذهن گروهی از دانش پژوهان دانشکده داروسازی تهران افتاد و تحقیقات در زمینه استخراج مواد اولیه مخدر از این محموله‌ها از سال ۱۳۶۲ با همکاری تمارد به صورت تولیدات نیمه صنعتی (پایلوت) آغاز و از سال ۱۳۶۸ به مرحله تولید صنعتی رسید. به طوری که در حال حاضر با انتقال دائمی این محموله‌ها با نظارت مستقیم نیروهای انتظامی و وزارت بهداشت (اداره نظارت بر داروهای اعتیادآور) به کارخانه، عملیات آماده‌سازی و استحصال مواد اولیه مخدر هم چون مورفین سولفات و کدیین و نوسکاپین از آن انجام می پذیرد.

کارخانه در حال حاضر به عنوان یک واحد تولیدی مستقل و فعال از قسمت‌های گوناگون هم چون محل بازیافت مورفین از محموله‌های تریاک، ساخت و تخلیص محصولات متعدد، آزمایشگاه کنترل و آزمایشگاه جهت انجام تحقیقات پایلوت

تولیدات تماد

قرص‌های استامینوفن کدیین به کارخانجات دیگر فروخته می‌شود.

ج - نوسکاپین: محصول جانبی حاصل از تریاک است که در حال حاضر تنها به جهت صدور به خارج از کشور ساخته می‌شود.

شرح مختصر فرآیند تولیدات فوق را در نمودار مشاهده می‌کنید.

د - پودر استامینوفن: ماده اولیه تولید آن پارآمینوفنل است که وارداتی می‌باشد. تماد از آن در حال حاضر استامینوفن با اندازه ذرات مختلف هم‌چنین استامینوفن DC در حد پاسخگویی به نیاز

الف - پودر مورفین سولفات: تولید این ماده با ظرفیت قابل افزایش ۲۰ کیلوگرم در سال انجام شده و در کارخانه داروسازی داروپخش در تولید آمپول‌های مورفین سولفات ۱۰mg مصرف می‌گردد.

ب - کدیین فسفات: تولید این ماده با ظرفیت تولید روزانه ۴۰ کیلوگرم هم در رفع نیازهای داخلی و هم به منظور صادرات مصرف می‌گردد. کدیین فسفات در بسته‌های ۲۰ کیلوگرمی جهت ساخت قرص‌های کدیین فسفات، اکسپکتورانت کدیین و





سپس وارد دستگاه reboiler گردیده و تحت فشار و دمای بالا وارد قسمت اصلی سیستم می‌گردد. در این قسمت الکل همراه با آب طی برخوردهای متوالی با هزاران صفحه‌ای که از خالشان می‌گذرد آب خود را از دست داده و در نهایت تا ۹۹/۵ درجه تخلیص می‌شود. این الکل که همان الکل مطلق است در چیلر سرد شده و در شیشه‌های یک لیتری بسته‌بندی می‌گردد (الکل ۷۰ درجه از محصولات جانبی این سیستم است).

■ فعالیت‌های واحد تکنولوژی کارخانه چگونه

است؟

(مطالب این بخش خلاصه‌ای از گفتگوی طولانی من با مدیر محترم تکنولوژی کارخانه می‌باشد.)

در دنیای امروز که علم با سرعتی برق‌آسا به جلو می‌تازد، هر فن و صنعتی حتی اگر در زمان خود بهترین و کارآمدترین هم باشد، اگر تحقیق و توسعه را در کنار خود نداشته باشد، پس از مدتی در جا زده و بالاخره از گردونه رقابت خارج می‌شود. پس وجود واحدی تحت عنوان research and development (R & D) در جهت بهبود کیفی و کمی راه و روش‌ها و هرچه به‌صرفه‌تر و کارآمدتر کردن‌شان برخلاف تصور بسیاری نه تنها امری تجملی نیست بلکه بسیار هم واجب است. بد نیست بدانید که در حال حاضر رکود و کاستی کیفی در برخی صنایع و بعضاً کسادی بازار صادراتشان به جهت بالا بودن قیمت فروش

داخل تولید می‌کند.

هـ - آسپیرین (ASA): خط تولید این ماده در زمان بازدید به جهت عدم نیاز بازار به‌طور موقت تعطیل بود. ظاهراً در حال حاضر در حالی که مصرف استامینوفن به‌خصوص به‌صورت استامینوفن کدیین در حد سرسام‌آوری بالا است نیاز به ASA در مقایسه پایین است) و - نیفدپین: در حد کم (حدود ۵۰۰ - ۴۰۰ کیلوگرم در سال) تنها به سفارش کارخانه زهراوی ساخته می‌شود (ظرفیت تولید سالانه حدود ۲ تن می‌باشد).

ز - الکل مطلق: این الکل به میزان حداکثر ۱۵ هزار لیتر در سال در شیشه‌های یک لیتری دارای درپوش Cap به نحوی که از هدر رفتن آن پس از هربار مصرف جلوگیری کند، به بازار عرضه می‌شود. این ظرفیت نیز به میزان زیادی دارای قابلیت افزایش است.

■ تولید الکل مطلق به روش مولکولار سیو

Molecular Sieve

در این فرآیند الکل سفید ۹۶ درجه ابتدا وارد دستگاه تعادل حرارتی (heat exchanger) شده و گرم می‌شود. آنچه جالب توجه است این است که دستگاه طوری تعبیه شده که گرمای این قسمت تا حدی از الکل مطلق خروج سیستم تأمین می‌شود. یعنی به جهت صرفه‌جویی در مصرف انرژی در عین گرم شدن الکل ۹۶ درجه ورودی، الکل مطلق خروجی نیز خنک می‌شود. الکل ۹۶ درجه گرم شده

خارج از کشور است.

به منظور خرید تکنولوژی پس از بازدید کارشناسان از کارخانه صاحب تکنولوژی و دریافت اطلاعات لازم زمینه عقد قرارداد و معمولاً خرید مواد اولیه از همان کارخانه فراهم می‌شود (در واقع، به جای این که محصول را بخریم، ماده اولیه به‌علاوه تکنولوژی ساخت را می‌خریم). در این مسیر آن چه اهمیت دارد انتخاب کارشناسان زبده و دارای علم و تجربه کافی جهت بازدید از این کارخانجات است (در این جا باید به‌خاطر بیاوریم که بازدید بدین منظور آن گونه که متأسفانه، در بسیاری موارد باب شده است یک سفر سیاحتی و تفریحی نیست تا پس از یک مأموریت چند روزه یا حتی چند ماهه رهاوردی جز دل‌رهای اتلاف شده و کوله‌باری از خاطرات خوش چیزی به همراه نداشته باشد بلکه سفری برنامه‌ریزی شده است تا انسانی اندیشمند و باهوش با استفاده از علم بالا، عقل خداداد و تجربه اکتسابی خود چندین‌ها برابر آن چه کشور برای و هزینه کرده است در جهت ارتقای صنعت و بهره‌وری برای این مرز و بوم منفعت آورد) (مؤلف).

در انتخاب تکنولوژی (چه برای خرید و چه تحقیق) نکات گوناگونی مورد توجه دست‌اندرکاران محترم تباد قرار می‌گیرد. از جمله در نخستین مرحله مطالعه و حجم واردات مواد مختلف در کشور (از طریق آمار وزارت بهداشت) است. مسلماً آن ماده‌ای ارزش سرمایه‌گذاری و صرف وقت را دارد که بیشترین ارزش را برای کشور داشته

در سطح بازارهای بین‌المللی است که از علل عمده آن عدم بهره‌وری آن‌ها از تکنولوژی روز می‌باشد (از موارد بارز این معضل، صنایع تولید الکل در کشور است که انشاً... در گزارشی دیگر مفصلاً به آن خواهیم پرداخت).

اعضای تباد به خوبی به این مسأله واقف هستند و در جهت تکمیل این واحد خود گام برمی‌دارند. آن چه شایان توجه است این است که تکنولوژی به سادگی به دست نمی‌آید. دست‌یابی به تکنولوژی در هر صنعتی از طریق رسیدن به آن (و نه خریداری از کشورهای خارجی) به راستی از پایه‌های بنیادین نظام تولیدی می‌باشد.

در این حال چون تکنولوژی داخلی است بر تمامی نکات پیچیده آن اشراف کامل وجود دارد و این ما را بسیار مستقل و بی‌نیاز در تولید آن محصول می‌کند. در عین حال این تکنولوژی هم چون سرمایه‌ای گران‌قیمت است که متعلق به این مرز و بوم است که برخلاف منابع خداداد مواد اولیه و نفت و ... نه تنها هرگز تمام نمی‌شود بلکه با رشد و توسعه روز به روز خود دائماً بهره‌وری بیشتری خواهد داشت. از جمله این تکنولوژی‌های محدود در کشور ما، صنعت استحصال مرفین و کدیین می‌باشد.

به عقیده مدیریت تکنولوژی تباد با توجه به این که در کشور ما با توجه به امکانات موجود دست‌یابی به تکنولوژی زمان بسیار درازی را می‌برد که در دنیای متحول امروز برای ما بسیار گران تمام می‌شود، راه حل عاقلانه‌تر خرید تکنولوژی از



این واحد تولیدی می‌باشد. در این‌جا برای تمامی سخت‌کوشان این کارخانه و تمامی واحدهای تولیدی در کشور که در شرایط سخت کنونی هم‌چنان در تحقق اهداف خود پا بر جا هستند، آرزوی موفقیت می‌کنیم. در پایان، لازم می‌دانم از جناب آقای دکتر ذوالفقاری مدیریت محترم تکنولوژی و آقایان مهندس اختراعی مدیرعامل محترم و مهندس خرسندی مدیر محترم بخش برنامه‌ریزی کارخانه که با حوصله تمام وقت خود را در اختیار من گذاشتند نهایت تشکر را بنمایم. این گزارش در بهمن ماه سال ۱۳۷۷ تهیه گردیده است.

باشد و این امر - چه در روند استقلال کشور و چه در بازگرداندن سرمایه مصروف جهت تکمیل تکنولوژی به کارخانه سرمایه‌گذار - دارای اهمیت بسیار است. در مرحله بعد باید به وسایل مورد نیاز چه از نظر تجهیزات درون واحدی و چه مواد، معرف‌ها و حلال‌های موجود در کشور که باید در ساخت مورد مصرف قرار گیرند توجه نمود. در عین حال آموزش افراد ایرانی چه در واحددهنده تکنولوژی و چه در محل تأسیس تکنولوژی باید همواره مورد توجه باشد. در راستای تحقق اهداف فوق مطالعه بر ساخت ماده اولیه سیپروفلوکساسین، اندوفلوکساسین دامی و پارا آمینوفنل از جمله فعالیت‌های در دست اقدام

