

خلاصه پایان نامه‌های داروسازی

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

در این نوشتار جهت اطلاع داروسازان محترم و سایر خوانندگان عزیز از پژوهش‌هایی که در دانشکده‌های داروسازی انجام گرفته‌اند، خلاصه چند پایان نامه دانشجویان عمومی و دستیاران تخصصی دانشکده داروسازی شهید بهشتی انتخاب شده‌اند:

عنوان پایان نامه ۱: مطالعه و بررسی اثرات ژن‌های acka و pta به وسیله RNA آنتی‌سنس روی ترشح استات و بیان اینترفرون بتای نوترکیب در اشریشیاکالی نگارنده: محمد حسین مروت
استادان راهنما: دکتر حسین وحیدی، دکتر ولی ا... بابایی پور
استادان مشاور: دکتر حمید رجبی معماری، دکتر نادر مقصدلو
درجه: دکترای تخصصی فارماکوئیوتکنولوژی

اشریشیاکالی رایج‌ترین سیستم باکتریایی برای تولید پروتئین‌های نوترکیب دارویی محسوب می‌شود. سهولت دست‌ورزی‌های ژنتیکی، کشت تقریباً ارزان قیمت آن، بیان سریع، تولید شدن پروتئین نوترکیب در طول یک دوره یک روزه مسیرهای متابولیکی شناخته شده و توسعه

بر مهندسی متابولیک طراحی شد. باکتری E. coli به عنوان رویکردی مبتنی بر روش مهندسی ژنتیک، با پلاسمید طراحی شده، ترانسفورم شده و اثرات ایجاد شده توسط آن در فیزیولوژی سلولی و بیان اینترفرون بتا و غلظت استات در بازه زمانی مشخص در محیط کشت فلاسک بررسی گردید. در ادامه اثرات ناشی از مهار ژن‌های استات کیناز و فسفوترانس استیلاز در مقیاس بیشتر به روش کشت غیرمداوم در غلظت‌های مختلف و حجم‌های مختلف منبع کربن بررسی شد و نتایج حاصل تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که در سویه‌ای از E. coli که در آن چرخه استات تنظیم شده، روند رشد سریع‌تر و تراکم سلولی نهایی بیش‌تری در مقایسه با سویه کنترل داشت. بیشینه مقدار پروتئین‌های نوترکیب در سویه مطالعه شده به ۳۵ درصد پروتئین‌های تام سلولی می‌رسید که این مطلب کارآمدی پلاسمید طراحی شده در زمینه تولید اینترفرون بتای نوترکیب را نشان می‌دهد.

استفاده از فناوری آنتی‌سنس به منظور مهندسی متابولیک چرخه استات در E. coli به منظور افزایش میزان رشد سلول میزبان و نیز بهبود میزان تولید یک پروتئین نوترکیب دارویی موفقیت‌آمیز بود. افزون بر آن، استفاده از این روش برتری آشکاری را به سایر روش‌های متابولیک مبتنی بر شیوه‌های حذف ژنی که اثراتی مهلک را بر سلول میزبان می‌نهند، نشان داد. فناوری توصیف شده در این رساله، قابلیت تولید یک پروتئین نوترکیب دارویی در مقیاس صنعتی، با استفاده از کشت با تراکم سلولی بالای E. coli، را دارا می‌باشد.

روش‌های تخمیری و شرایط کشت آن از جمله مزایای استفاده از این باکتری به عنوان یک سیستم بیانی می‌باشند. در مقابل، عدم توانایی در تولید پروتئین‌های بزرگ و یا غشایی به دلیل بیان نشدن آن‌ها و یا تولید به صورت اجسام انکلوزیونی نامحلول، عدم توانایی در انجام اصلاحات بعد از ترجمه‌ای نظیر گلیکوزیلاسیون، تولید برخی پروتئین‌ها با بازده اندک و معروف‌تر از همه تولید استات به عنوان یک محصول جانبی که اثرات نامطلوب بسیاری بر تولید محصول ایجاد می‌کند مواعی بر سر راه استفاده از اشریشیا کلای در تولید داروهای نوترکیب پروتئینی به شمار می‌روند. برای حل مشکل استات و بهبود بخشی بهره‌دهی محصول دارویی نوترکیب، راهکارهای گوناگونی اندیشیده شده که می‌توان آن‌ها را به سه دسته کلی روش‌های مبتنی بر مهندسی ژنتیک، متابولیک و یا فرآیند تقسیم بندی کرد. با این‌که استفاده از این روش‌ها موجب بهبود شرایط تخمیر گردیده، با این حال، استفاده عملی از آن‌ها بسیار مشکل می‌باشد. در این رساله، یک پلاسمید نوترکیب عمومی حاوی ژن‌های آنتی‌سنس که هر دو آنزیم استات کیناز و فسفوترانس استیلاز را مورد هدف قرار می‌دهند، طراحی و ساخته شد و اثر آن روی مسیر تولید استات و اینترفرون بتای نوترکیب در سطح فلاسک و فرماتور با پلاسمید کنترل که فاقد ژن‌های آنتی‌سنس می‌باشد، بررسی گردید.

با استفاده از ابزار بیوانفورماتیکی یک پلاسمید عمومی حاوی توالی کدکننده اینترفرون نوترکیب بتای انسانی و دو قطعه آنتی‌سنس علیه ژن‌های استات کیناز و فسفوترانس استیلاز به عنوان روشی مبتنی

عنوان پایان نامه ۲: طراحی، سنتز و بررسی اثرات مهارکنندگی انتخابی گیرنده

استروژن، مهارکنندگی آنزیم COX-2 مشتقات جدید ایزوکینولین و آنالوگ‌های وابسته و مطالعات مولکولار مدلینگ آن‌ها

نگارنده: سمانه کاخکی مهینه

استادان راهنما: دکتر افشین زرقی، دکتر ثریا شاه حسینی

درجه: دکترای تخصصی شیمی دارویی

بالینی متعددی روی مهارکنندگان انتخابی COX-2 در سرطان‌های مختلف انجام گرفته است به طوری که سلکوکسیب (یک مهارگر انتخابی COX-2)، امروزه توسط FDA به عنوان یکی از داروهای رژیم درمانی بیماران مبتلا به FAP (نوعی بدخیمی کولون) پذیرفته شده است. ضمناً نقش این آنزیم در بیان ژن آروماتاز که مرحله نهایی سنتز استروژن‌ها را کاتالیز می‌کند، شناخته شده و بنابراین، موثر واقع شدن مهارکنندگان انتخابی COX-2 در مهار رشد سرطان پستان به تایید رسیده است. در این تحقیق، سه گروه از ترکیبات به عنوان مهارکنندگان انتخابی COX-2 طراحی و سنتز شده و اثر مهارگری آن‌ها روی این آنزیم بررسی گردید. در این پایان‌نامه ترکیب شناخته شده ایزوکینولینی به عنوان هسته اولیه و ترکیب راهبر جهت طراحی و سنتز ترکیبات مختلف با اثرات ضدسرطانی مهارکنندگی آنزیم توپولین توپوایزومراز، تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن و مهارکننده آنزیم COX-2 استفاده شد.

سرطان سینه یکی از مهمترین عوامل مرگ و گیر در میان خانم‌های بین ۳۰-۴۵ سال بوده حدود ۷۵ درصد از سرطان‌های پستان، وابسته به استروژن هستند و استروژن به عنوان محرک اصلی و ایجاد و رشد این تومورها شناخته شده است. محروم کردن سلول‌های سرطانی پستان از استروژن، یکی از استراتژی‌های مهم درمانی برای سرطان‌های پستان وابسته به استروژن می‌باشد. ترکیبات شناخته شده، تنظیم‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژنی (SERMs) می‌باشند که در بافت پستان با مهار اتصال استروژن به گیرنده آن (ER) به عنوان آنتاگونیست گیرنده استروژن عمل می‌کنند. در این تحقیق، با هدف قرار دادن سرطان پستان، دو گروه از ترکیبات به عنوان تنظیم‌کنندگان انتخابی گیرنده استروژنی (SERMs) طراحی و سنتز شده و قدرت اتصال آن‌ها به گیرنده‌های استروژنی و همچنین اثر سایتوتوکسیک آن‌ها روی رده‌های سلولی سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت. امروزه نقش آنزیم COX-2 و مکانیسم‌های تداخل آن در پاتولوژی سرطان شناخته شده و مطالعات

عنوان پایان‌نامه ۳: فرمولاسیون قرص حاوی متوپرولول سوکسینات با رهش کنترل‌شده

نگارنده: زهرا مرادی

استادان راهنما: دکتر رضا ابوفاضلی، دکتر نوشین بلورچیان

درجه: دکترای عمومی داروسازی

روش تراکم مستقیم و گرانولاسیون مرطوب تهیه شدند. آزمون‌های کنترلی شامل خواص ظاهری، فرسایش، ضخامت، سختی، انحراف از وزن میانگین قرص‌ها و هم‌چنین میزان تورم روی فرمولاسیون‌های تهیه شده صورت گرفت. سپس آزمون انحلال و رهش دارو در شرایط برون تنی انجام شده و کینتیک رهش دارو بررسی شد. براساس استاندارد فارماکوپه آمریکا و هم‌چنین نتایج به دست آمده از رهش دارو از فرمولاسیون تجاری موجود در بازار دارویی، فرمولاسیون‌های منتخب تعیین و آزمون‌های تعیین مقدار و یکنواختی واحد شکل دارویی روی آن‌ها صورت گرفت. داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری مناسب بررسی شدند.

نتایج آزمون‌های بررسی خصوصیات ماده اولیه حاکی از وجود ماده اولیه متوپرولول سوکسینات بود. به طور کلی، خصوصیات ظاهری تمام قرص‌های تهیه شده با روش تراکم مستقیم و گرانولاسیون مرطوب مطلوب بودند. میزان داروی آزاد شده از قرص‌های ماتریکسی در مدت ۱، ۴ و ۸ ساعت در آزمون انحلال با افزایش مقادیر پلیمر کاهش نشان می‌دهد. نتایج کارآیی انحلال فرمولاسیون‌ها در مدت زمان ۸ ساعت نیز نشان می‌دهد که

متوپرولول به عنوان یک داروی بتابلاکر بدون اثر مقلد سمپاتیک و با اثر ضعیف پایدارکنندگی غشاء، در درمان بیماری‌های سیستم قلبی - عروقی، شامل پرفشاری خون، آنژین صدری انفارکتوس حاد میوکارد، تاکی‌کاردی بطنی و فوق بطنی، نارسایی احتقانی قلب و هم‌چنین پیگیری از سردردهای میگرنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. متوپرولول به صورت نمک تارترات برای تهیه شکل دارویی خوراکی با رهش سریع و به صورت نمک سوکسینات برای ساخت فرمولاسیون‌های آهسته رهش به کار برده می‌شود. این دارو نسبتاً لیپوفیل بوده و از نیمه عمر بسیار کوتاهی نیز برخوردار است. بنابراین، در رژیم‌های درمانی، یا از شکل آهسته رهش یا حداقل دو بار در روز قرص معمولی دارو استفاده می‌شود.

هدف از این مطالعه، طراحی و ساخت یک سیستم ماتریکسی حاوی متوپرولول سوکسینات با رهش آهسته و الگوی کینتیکی آزادسازی مناسب می‌باشد. ابتدا خصوصیات فیزیکی ماده اولیه (پودر متوپرولول سوکسینات) شامل جریان‌پذیری تراکم‌پذیری پودر و نقطه ذوب، بررسی و طیف ماورای بنفش و مادون قرمز آن تهیه شد. سپس قرص‌ها با استفاده از مواد جانبی مختلف با دو

استانداردهای USP شباهت دارند و تعدادی از فرمولاسیون‌های تهیه شده نیز الگوی آزادسازی تقریباً مشابه با فرمولاسیون موجود در بازار دارویی کشور داشته‌اند. آزادسازی دارو از فرمولاسیون‌ها طبق معیار USP صورت گرفته است. رهش دارو از فرمولاسیون‌ها، هم با معیار فارماکوپه مطابقت داشته و هم به الگوی رهش دارو از قرص خارجی شباهت دارد. به طور کلی، نتایج این تحقیق نشان داد که استفاده از ماتریکس پلیمری می‌تواند ضمن تأخیر در بروز اثر burst اولیه، سبب کنترل رهش دارو از فرمولاسیون گردد.

افزایش میزان پلیمر متورم شونده در قرص‌های ماتریکسی، با کاهش معنی‌دار درصد کارایی انحلال همراه است. چهار مدل کینتیکی درجه صفر، درجه یک، هیگوشی و پیاس جهت بررسی مکانیسم آزادسازی دارو در نظر گرفته شدند. با مقایسه r2 مدل‌های کینتیکی مختلف مشاهده می‌شود که مدل هیگوشی از r2 بالا (نزدیک به ۱) برخوردار بوده و معادله خط آن به خط راست نزدیک است. بنابراین، می‌توان مدل هیگوشی را برای رهش دارو از این سیستم ماتریکسی طولانی رهش پیشنهاد داد. نتایج نشان می‌دهد که تعدادی از فرمولاسیون‌ها از نظر میزان آزادسازی دارو با

عنوان پایان‌نامه ۴: محاسبه هزینه تمام شده آموزش داروسازی با استفاده از روش

هزینه یابی بر مبنای فعالیت زمان گرا

نگارنده: مصطفی توحیدیان

استادان راهنما: دکتر حمیدرضا راسخ، دکتر مهدی محمدزاده

استاد مشاور: دکتر فریماه رحیمی

درجه: دکترای عمومی داروسازی

تعیین هزینه تمام شده برای دستیابی به تصویر روشنی از میزان روند هزینه‌ها و تدوین بودجه عملیاتی و استفاده موثر از منابع در سالیان اخیر از دیدگاه اقتصاد بهداشت مورد توجه قرار گرفته است. هزینه‌یابی و تجزیه و تحلیل هزینه‌ها به عنوان ابزارهای مدیریتی می‌توانند ما را در فراهم آوردن داده‌های بایسته جهت تصمیم‌گیری‌های

یکی از مهمترین منابع در هر بخشی بالاجنب بخش بهداشت و درمان، نیروی انسانی می‌باشد. آموزش این نیروها بیش از بهره‌وری حداکثر از منابع موثر است. توجه به هزینه تمام شده آموزش نیروی انسانی جهت بهره‌وری حداکثر از منابع محدود، شفاف‌سازی هزینه‌ها و برنامه‌ریزی استراتژیک نیروی انسانی بسیار ضروری است.

طور مستقیم منابع مورد نیاز را برای هر موضوع هزینه پیش‌بینی می‌کنند. سپس منابع هزینه‌ها را براساس معادله زمانی تعیین و به طور مستقیم و خودکار به فعالیت‌ها تخصیص می‌دهند. در نهایت نیز فعالیت‌ها به محصولات یا خدمات تخصیص می‌یابند. به منظور اجرای این مطالعه، هزینه‌های صرف شده در دانشکده داروسازی دانشگاه مذکور در سال ۱۳۹۱ مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت و هزینه تمام شده ارایه واحدهای درسی و تربیت دانشجو محاسبه گردید. طبق یافته‌های این مطالعه، هزینه ارایه هر واحد نظری ۷۳۷,۰۰۰ ریال، هزینه هر واحد عملی ۱,۱۷۱,۰۰۰ ریال، هزینه هر واحد پایان‌نامه ۱,۱۷۱,۰۰۰ ریال و هزینه هر واحد کارآموزی ۱,۷۵۶,۰۰۰ ریال محاسبه گردید. همچنین هزینه کلی تربیت هر دانشجوی دکترای عمومی داروسازی در این دانشکده ۱,۱۹۴,۰۰۳,۰۰۰ ریال، به دست آمد.

آگاهانه‌تر درباره سرمایه‌گذاری برای اقدامات و زیرساختارها یاری دهند. طراحی یک سیستم هزینه‌یابی موثر جهت برآورد هزینه صرف شده آموزش نیروی انسانی می‌تواند گامی موثر در پیشرفت اهداف سازمان باشد. هدف این مطالعه تعیین راهکاری برای ارزیابی هزینه تمام شده آموزش داروسازی در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است. روش به کار رفته در این مطالعه هزینه‌یابی بر مبنای فعالیت زمانگرا بوده است. این روش به طور عمده مبتنی بر استفاده از محرک زمان بوده و روش اجرایی آن بسیار متفاوت از مراحل اجرایی روش متداول هزینه‌یابی بر مبنای فعالیت است. این سیستم خلاف روش متداول هزینه‌یابی بر مبنای فعالیت، در مرحله اول فعالیت‌ها را شناسایی نمی‌کند و هزینه‌های مربوط را به فعالیت‌ها تخصیص نمی‌دهد. بلکه در این روش، مدیران یا تیم مدیریت ابتدا به

عنوان پایان‌نامه ۵: مقایسه کلیرانس کلیوی محاسبه شده با کلیرانس کلیوی اندازه‌گیری

شده با ادرار ۲۴ ساعته در بیماران بخش مراقبت‌های ویژه با آسیب حاد کلیوی و تاثیر آن در تنظیم مقدار مصرف داروها

نگارنده: اعظم طهماسبی

استادان راهنما: دکتر محمد سیستانی زاد، دکتر مجید مختاری

درجه: دکترای عمومی داروسازی

عملکرد کلیه است. با این وجود، تخمین GFR به جهت وجود فرمول‌های مختلفی همچون MDRD و

AKI یک عارضه شایع در بیماران بخش ICU می‌باشد. در این بیماران GFR بهترین شاخص

جایگزین GFR، با استفاده از کراتینین ادراری کراتینین سرم هم زمان و حجم ادرار اندازه‌گیری گردید. همچنین داروهای نیازمند تنظیم مقدار مصرف در بیماری‌های کلیوی و ثبت مقدار مصرف در آنها می‌باشد. تمامی موارد GFR تخمینی با GFR اندازه‌گیری شده مقایسه شدند. طبق مطالعه ما، MDRD7 بهترین همبستگی ($ICC=0/221$) و کم‌ترین تفاوت (۱۹۶) را با کلیرانس کراتینین ۲۴ ساعته دارد. CG کم‌ترین همبستگی ($ICC=0/037$) و ($MDRD6=755$) بیشترین تفاوت را با کلیرانس کراتینین ۲۴ ساعته دارند. در این بررسی، تعیین مقدار مصرف داروهای نیازمند تنظیم مقدار مصرف کلیوی در ۶۵ درصد موارد، براساس کلیرانس کراتینین ۲۴ ساعته متفاوت بود. برای تعیین بهترین فرمول در این گونه بیماران پیشنهاد می‌شود. مطالعات با حجم نمونه بالاتر انجام گیرد یا معادله دیگری برای تخمین GFR در بیماران ICU مبتلا به AKI ارائه شود.

CG، چالش برانگیز است و توافقی پیرامون بهترین معادله در بیماران AKI بخش ICU وجود ندارد ولی تمامی این معادلات برای بیماران مبتلا به CKD معتبر هستند. فرضیه ما این است که معادلاتی که در حال حاضر به منظور تخمین GFR در بیماران مبتلا به AKI استفاده می‌شوند، عملکرد کلیه را به درستی ارزیابی نمی‌کنند. هدف این مطالعه مقایسه GFR اندازه‌گیری شده از طریق جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و GFR تخمینی به دست آمده از معادلات مختلف در بیماران مبتلا به AKI بستری در ICU می‌باشد. در این مطالعه ۱۷ بیمار ICU مبتلا به AKI براساس معیار AKIN بررسی شدند. در مورد هر بیمار، اطلاعات لازم جهت تخمین GFR از طریق فرمول‌های مختلف ثبت شد. GFR با فرمول‌های MDRD6، MDRD7، Jelliff، CG، aMDRD و EP-CKD برآورد شد. حداقل یک جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای هر بیمار انجام گرفت و کلیرانس کراتینین به عنوان

