ارزيابي فيزيكوشيميايي و باليني قرص كلسيم استات

ناصر توكلي*[۱]، عباس جعفريان دهكردي[۱]، شهرزاد شهيدي[۲]، مژده دهقاني[۱]

[۱]دانشكده داروسازي دانشگاه علوم پزشكي اصفهان، [۲]دانشكده پزشكي دانشگاه علوم پزشكي اصفهان

تاريخ دريافت :۸۳/۶/۲۹ ، تاريخ پذيرش :۸۳/۱۲/۸

Physicochemical and Clinical Evaluation of Calcium Acetate Tablets

Tavakoli N. [1,*], Jafarian Dehkordy A.[2], Shahidi Sh.[3] and Dehghani M.[4]

[1]School of pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, [2]School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences

Received: 2004/9/19 Accepted: 2005/2/26

Abstract: Phosphorous binders such as calcium carbonate (CC) and aluminum hydroxide have been used in Chronic Renal Failure (CRF) patients to decrease hyperphosphatemia. The aim of this study was to prepare calcium acetate (CA) tablets and evaluate their effects in CRF patients. CA tablets were prepared by wet granulation method and their physicochemical properties such as weight variation, hardness, friability, disintegration time and dissolution rate were studied. Calcium was determined by atomic absorption method. The in vitro phosphorus binding capacity of CA was evaluated and compared with CC tablets marketed in Iran. The stability of prepared tablets was studied as well. Clinical usefulness of CA as phosphorus binder was assessed in 24 adult patients. Mean weight, hardness and disintegration time of CA tablets were 1161.5 mg, 49.5 N and 34.5 min, respectively. Percent of the drug released after 30 and 60 minutes were 76.2% and 97.6%, respectively. The tablets released 50% of their content up to 18.4 min. Percent of phosphorus insolublized as calcium phosphate by CC and CA were 30.7% and 16.2% respectively. CA tablets disintegration time in acidic, neutral and basic media were 39.5, 34.4 and 42.2 min. Physicochemical properties of tablets during the stability test condition were acceptable based on FDA standards. CA decreased serum phosphorus concentration more effectively than CC.

Our data confirm that a given dose of calcium administrated orally as CA, binds more phosphorus in the intestine than the same dose of CC. This may be due to the better solubility of CA.

Key words: *Hyperphosphatemia, Chronic Renal Failure, Calcium acetate.*

چكيده: در درمان هيپرفسفاتمي بيماران مبتلا به نارسايي كليوي از عوامل پيوند كننده فسفر (فسفر بايندر) نظيراملاح مختلف كلسيم استفاده مي شود. كلسيم استات در مقايسه با فسفربايندرهاي موجود دربازار دارويي ايران (كلسيم كربنات وآلومينيوم هيدروكسايد)، داراي مزاياي شناخته شده‌اي مي‌باشد. تهيه وارزيابي قرص كلسيم استات ومقايسه باليني آن با كلسيم كربنات موجود در بازار دارويي هدف اصلي تحقيق حاضر است. پس ازتهية قرص به روش گرانولاسيون مرطوب، آزمايشات فيزيكوشيميايي نظيراندازه‌گيري سختي، فرسايش، يكنواختي وزن، زمان از هم پاشيدن وتست سرعت انحلال انجام شد. اندازه‌گيري مقدارکلسيم به روش Atomic Absorption صورت گرفت. فراورده تهيه شده ازلحاظ قدرت اتصال به فسفر به روش برون تني (In Vitro) مطالعه و با قرصهاي كلسيم كربنات مقايسه شد. ارتباط بين زمان از هم پاشيدن قرص وpH محيط در pH هاي اسيدي، خنثي و قلياييِ مشخص شد. پس از بررسي پايداري، اثرات باليني فراورده تهيه شده در ۲۴ بيمار بالغ مبتلا به نارسايي كليوي (ديـاليزي، غيرديـاليزي) بررسي گرديد. ميانگين وزن قرصها ۱۱۶۱/۹۵ ميلي‌گرم و سختي متوسط آنها ۴۹/۵۲ نيوتن بود. در آزمايش سرعت انحلال پارامترهايي نظير D_{30}%، D_{60}% (درصد تجمعي داروي حل شده تا ۶۰ دقيقه) و t_{50}% (مدت زماني كه طول مي كشد تا ۵۰% دارو حل شود) محاسبه گرديد كه به ترتيب ۷۶/۲ درصد، ۹۷/۶ درصد و ۱۸/۴ دقيقه بود. درصد فسفر پيوند شده درمورد قرصهاي كلسيم كربنات و كلسيم استات به ترتيب ۳۰/۷و ۱۶/۲ درصد بود. پايداري قرص ها مطابق استانداردهاي FDA مورد قبول بود. نتايج نشان داد كه قرص كلسيم استات در مقايسه با كلسيم كربنات اثر بهتري در كاهش فسفر سرم بيماران دارد($P<0/05$)و بهتر مي تواند به فسفر (موجود در رژيم غذايي) در محيط روده متصل شود كه اين موضوع مي تواند ناشي از محلوليت (در آب) بهتر كلسيم استات باشد .

گل واژه گان: هيپرفسفاتمي، نارسايي مزمن كليوي، كلسيم استات

*Corresponding Author: Dr. Naser Tavakoli, School of pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences. Tel: 03117922594; Fax: 0311 6680011; E-mail: tavakoli@pharm.mui.ac.ir

*نويسنده مسئول: دكترناصر توكلي دانشكده داروسازي، دانشگاه علوم پزشكي اصفهان، تلفن:۰۳۱۱ ۷۹۲۲۵۹۴؛ نمابر: ۰۳۱۱ ۶۶۸۰۰۱۱

مقدمه

نارسايي مزمن كليه با از بين رفتن پيشرونده و برگشت‌ناپذير عملكرد كليه‌ها مشخص مي‌شود. كليه‌ها داراي توانايي بدست‌آوردن مجدد عملكرد خود پس از آسيب حاد هستند. در مقابل، آن دسته از آسيب‌هاي كليوي كه به مدت طولاني‌تري ادامه يابند غالباً به تخريب پيشرونده و غيرقابل برگشت نفرونها منجر مي‌شود. ازجمله اختلالات شايع در نارسايي مزمن كليوي مي‌توان به مواردي نظيراختلال آب و الكتروليتها (هيپرفسفاتمي، هيپوكلسمي، هيپروهيپوناترمي، هيپروهيپوكالمي)، اختلالات غدد و متابوليسم، اختلالات گوارشي، اختلالات عصبي-ماهيچه‌اي، اختلالات خوني و سيستم ايمني واختلالات پوستي اشاره نمود (۱). دربيماران مبتلا به نارسايي مزمن كليوي، ناتواني كليه‌ها در دفع فسفر كه ناشي از كاهش سرعت فيلتراسيون گلومرولي (GFR < ۱۰ ml/min) و يا افزايش بازجذب توبولي فسفر است، علت اصلي هيپرفسفاتمي محسوب مي شود. احتباس فسفات و كمبود فعاليت۱-آلفاهيدروكسيلاز در كليه آسيب ديده به كاهش فعالترين نوع ويتامين D و هيپرپاراتيروئيدي ثانويه، هيپوكلسمي و تتاني منجرمي‌شود (۳،۲). درمان هيپرفسفاتمي عموماً به محدود ساختن ميزان فسفر رژيم غذايي به اضافه تجويز داروهاي پيوند كننده فسفر (فسفر بايندرها) نياز دارد (۳). اين عوامل با اتصال به فسفر موجود در رژيم غذايي در دستگاه گوارش منجر به كاهش جذب و درنتيجه افزايش دفع آن از طريق مدفوع مي‌گردند (۴). عوامل پيوند كننده فسفر شامل املاح حاوي آلومينيوم، كلسيم، منيزيم و تعدادي عوامل جديد مانند سولامرهيدروكلراید (Renagel)® مي‌باشند (۵).

باتوجه به احتمال مسموميت با املاح آلومينيوم درصورت درمان دراز مدت (استئومالاسي، گيجي، ميوپاتي و آنمي)، همچنين خطر هيپرمنيزيمي و بروز اسهال شديد درصورت مصرف عوامل پيوند كننده فسفر حاوي منيزيم (۶)، املاح كلسيم خط اول درماني را درموارد هيپرفسفاتمي مزمن درحضور نارسايي كليوي تشكيل مي‌دهند (۳). در ميان اين عوامل، كلسيم سيترات اصولاً باعث افزايش جذب آلومينيوم مي‌شود و كلسيم كتوگلوتارات اگرچه پيوند كننده فسفر مؤثري است اما به دليل گراني هنوز مصرف چنداني نيافته است (۷). كربنات و استات كلسيم از جمله بهترين و پرمصرف‌ترين عوامل متصل شونده به فسفات هستند (۱و۷). اخيراً كلسيم استات به منظور كنترل هيپرفسفاتمي مصرف بيشتري يافته است (۱۱-۸). باتوجه به اينكه در مقالات متعدد كلسيم استات به عنوان يكي از بهترين پيوند كننده هاي فسفر معرفي گرديده است و باعنايت به عدم وجود اين دارو در بازار دارويي ايران، تحقيق حاضر به بررسي خصوصيات فيزيكوشيميايي قرص ساخته شده (درمقياس صنعتي)، مطالعه پايداري فراورده و مقايسه اثربخشي باليني آن با كلسيم كربنات (موجود در بازار دارويي) مي پردازد.

روش ها

مواد مورد استفاده در اين تحقيق عبارتند از: پودر كلسيم استات ساخت كارخانهMerck آلمان، پلي وينيل پيروليدون (K30)، منيزيم استئارات، لاكتوز، سديم ساخارين همگي ساخت مرک آلمان، نشاسته ۱۵۰۰ ساخت Colorcon انگليس، كيت هاي آزمايشگاهي مورد استفاده در آزمايشات باليني شامل: كيت هاي سنجش كلسيم، فسفر، آلبومين، بيليروبين، SGOT (Serum glutamic oxaloacetic transaminase)، SGPT (Serum glutamic pyruvic transaminase)، آلكالين فسفاتاز و پارتيروئيد هورمون(PTH).

براي تهيه قرص كلسيم استات ۸۰۰ ميلي‌گرمي (كه معادل ۲۰۲/۷ ميلي‌گرم كلسيم عنصري تقريباً معادل كلسيم موجود در قرص كلسيم كربنات ۵۰۰ ميلي‌گرمي را در بردارد) از روش گرانولاسيون مرطوب استفاده گرديد. گرانولهاي حاصله پس از روان سازي با استئارات منيزيم، توسط دستگاه ماشين قرص‌سازي دوار ساخت كارخانه Kilian (مدل R.V.3S) پرس شد. اندازه هر بچ قرص حدود kg ۸ درنظر گرفته شد (۱۲ و ۱۳).

جهت تعيين درصد خلوص پودر كلسيم استات (مطابق روش فارماكوپه BP)، ۰/۶ گرم از پودر در ml ۱۵ آب ديونيزه حل و ۵ ميلي‌ليتر دي اتيل آمين به آن اضافه شد و توسط دي سديم ادتات ۰/۱ مولار تيتر شد. در آزمايش تعيين مقدار قرص كلسيم استات ازمعرف متيل تيمول بلو استفاده گرديد (۱۴). به منظور بررسي ميزان تغييرات وزني، سختي، فرسايش و زمان از هم پاشيدن قرصها (در سه محيط آب مقطر، محيط مشابه معده و محيط مشابه روده) مطابق فارماكوپه USP-NF XXIII عمل شد (۱۵).

براي انجام آزمايش سرعت انحلال قرصهاي كلسيم استات از دستگاه شماره ۲ (روش پاروي چرخان) USP (۱۵) استفاده شد. براي انجام آزمايش ۶ قرص بطور جداگانه در ظروف دستگاه قرار گرفته و ۹۰۰ ميلي‌ليتر محلول ۰/۱ نرمال اسيدكلريدريك به عنوان محيط انحلال به آن اضافه گرديد. سرعت چرخش پاروها روي ۷۵ rpm (دور در دقيقه) تنظيم و حرارت محيط انحلال نيز در ۰/۵°C ± ۳۷ ثابت نگهداشته شد. مقدار ۵ ميلي‌ليتر از محيط انحلال توسط سرنگ فيلتردار نمونه‌برداري وميزان كلسيم نمونه‌ها توسط دستگاه طيف سنج جذب اتمي در طول موج ۴۲۲/۹ نانومتر اندازه‌گيري شد.

مطالعه و مقايسه قدرت اتصال به فسفر در برون تن، روي قرص كلسيم كربنات ۵۰۰ ميلي‌گرمي (موجود در بازار دارويي) و قرص كلسيم استات ۸۰۰ ميلي‌گرمي (تهيه شده در مطالعة حاضر) انجام شد(۱۶). بدين منظور ابتدا يك قرص از هر نمونه، در محفظه دستگاه اندازه‌گيري انحلال قرار گرفت و به آن ۲۰۰ ميلي‌ليتر محيط شبه معده بدون پپسين اضافه شد. قرصها به مدت ۶۰ دقيقه مانند شرايط مربوط به تست انحلال تحت آزمايش قرار گرفتند و پس از اين مدت محلولي حاوي ۲/۷۹۶ گرم دي سديم هيدروژن فسفات به محيط انحلال اضافه گرديد و pH محيط توسط محلول غليظ NaOH بر روي ۶ تنظيم گرديد. اين محلول به مدت ۲۰ دقيقه كنار گذاشته شد تا واكنش تكميل گردد. ۵ ميلي‌ليتر از اين محلول توسط فيلتر غشايي صاف گرديد و مقدار۲۰۰ ميكروليتر از محلول مذكور به مخلوطي متشكل از محلول reducing reactive (شامل تري كلرواستيك اسيد و L– اسكوربيك اسيد) و محلول Molibdic reactive (شامل اسيد سولفوريك و آمونيم هپتامولیبدات) در آب ديونيزه اضافه گرديد و به خوبي به هم زده شد. بعد از تكميل واكنش محلول آبي رنگ حاصل با آب ديونيزه رقيق و درصد ترانسميتانس آن در طول موج ۶۶۰ نانومتر توسط دستگاه اسپكتروفتومتر UV-VIS تعيين گرديد كه نشان دهندة مقدار فسفر باقيمانده در محلول مي‌باشد (۱۶).

جهت بررسي پايداري و تعيين تاريخ انقضا مطابق روش سازمان غذا و داروي آمريكا (FDA) عمل شد. بدين منظور قرص تهيه شده در بسته بندي پيشنهادي در حرارت ۴۰±۲°C و در رطوبت نسبي ۵± ۷۵% نگهداري و نمونه‌برداري يك، دو و سه ماه پس از نگهداري در شرايط فوق‌الذكر انجام شد. آزمايشات بررسي شكل ظاهري، وزن، سختي، فرسايش، زمان از هم پاشيدن، تست سرعت انحلال، مقدار ماده مؤثره مطابق با روشهاي ذكر شده در مورد قرص كلسيم استات در پايان هر دورة نمونه‌گيري انجام شد (۱۲).

مطالعه باليني حاضركه از نوع مطالعات تجربي، كنترل شده، طرح متقاطع و آينده نگر است، از طريق انتخاب تصادفي بيمار ازميان بيماران مبتلا به CRF (نارسايي مزمن كليوي) و ESRD (اختلالات كليوي مرحله آخر) تحت درمان و در فاصلة فروردين ماه سال ۱۳۸۱ تا فروردين۱۳۸۲ در محل كلينيك بيمارستان نور (خورشيد) و تحت نظر نفرولوژيست صورت گرفت. ۲۴ بيمار بالغ (دو گروه ۱۲تايي) مراجعه كننده به مطب پزشك متخصص نفرولوژي براساس شناخت قبلي پزشك معالج و درصورت دارا بودن شرايط تحقيق، وارد مطالعه شدند. هر بيمار از نظر عدم وجود بيماري كبدي قابل توجه با بررسي سطح بيلي روبين، SGOT، SGPT و معاينة فيزيكي مورد بررسي قرار گرفت و سعي شد بيماران قلبي به دليل احتمال تسريع خطر آريتمي قلبي وارد مطالعه نشوند. در مورد بيماران ديالزي، تعداد دفعات ديالز در هفته كنترل مي‌شد و با بخش ديالز و خود بيمار درمورد عدم تغيير تعداد و ساعات ديالز هماهنگي لازم انجام مي‌گرفت. هر دو گروه بيمار به مدت يك هفته

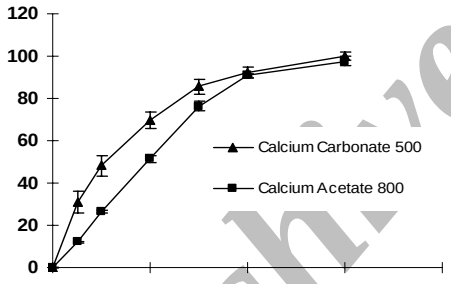
هيچ نوع فسفر باينـدري دريافـت نكردنـد. در پايـان ۷ روز غلظت كلسيم، فسفر، آلبومين، آلكالين فـسفاتاز و هورمـون پاراتيروئيد سرم بيماران به عنوان مبنا اندازه‌گيري شد. سپس به مدت ۴۰ روز گـروه A تحـت درمـان بـا قـرص كلـسيم استات مـورد مطالعـه و گـروه B تحـت درمـان بـا كلـسيم كربنات ۵۰۰ ميلي‌گرمي قرار گرفتند. پـس از ۴۰ روز صـبح ناشـتا (در مـورد بيمـاران هموديـاليزي صـبح روز ديـاليز) نمونه‌گيري خـوني جهـت انـدازه‌گيـري فاكتورهـاي مـورد مطالعـه انجـام گرفـت. جهـت جلـوگيري از خطـا، كليـة آزمايشات درآزمايشگاه بيمارستان خورشيد(اصفهان) انجـام مي‌گرفت. سپس يك دورة ۷ روزه داروي هر دو گروه قطـع شده و در پايان ۷ روز تحت همان شرايط قبلـي آزمايـشات تعيين غلظت فاكتورهاي مورد نظر براي هر دو گروه انجـام شد. در مرحلة بعد گروه A تحت درمان بـا قـرص كلـسيم كربنات ۵۰۰ ميلي‌گرمي و گروه B تحت درمـان بـا كلـسيم اسـتات بـه مـدت ۴۰ روز قـرار گرفتنـد. در پايـان ۴۰ روز آزمايشات تعيين سطح سرمي تحت همان شرايط ذكر شـده انجام شد. دوز دارو با توجه به نياز بيمـــار و بـا تـشخيص پزشك معـالج تعيين شد كه در مورد بيمـاران مختلـف از ۱ تا ۸ قرص به صورت شكم پر (همراه غذا) يا شكم خـالي متغير بود. دوز كلسيم كربنات و كلسيم اسـتات كـه بـه هـر بـيـمـــار داده شـد در هـــر دو دوره مـــعـــادل (تعـداد قرصها يكسان) بود.

متغيرهاي وابسته مورد سنجش در طول بررسي باليني شامل كلسيم ، فـسفر،آلبومين، آلكـالين فـسفاتاز سـرم و هورمـون پاراتيروئيد بود كـه از ميـان آنهـا كلـسيم، فـسفر، آلبـومين، الكالين فسفاتاز، بيليروبين،SGPT و SGOT سرم به روش رنـگ سـنجي و توسـط كيتهـاي آزمايـشگاهي و هورمـون پاراتيرويد تام (PTH) به روش ايمنو راديو متريك بوسيلة يـــد راديواكتيـــو (I_{125}) توســـط ايرماكيـــت-دســـتگاهي (GAMMAMATIC) اندازه‌گيري شد.

براي اثبات وجود تفاوت معني دار بين ميانگين هاي بدست آمده، از آزمون آماري آناليز واريانس يكطرفـه ANOVA و متعاقب آن از t-test جهت تعيين گروههاي متفاوت استفاده شد. نرم افـزار مـورد اسـتفاده SPSS نـسخه ۱۰بـود. ابتـدا تـأثيـر هر دارو به صورت مجزا درون خود گـروه و سـپس تـأثير دو دارو بـا يكـديگر مقايـسه شـد. از پـارامتر درصـد تغييرات سطح متغير مـد نظرجهـت مقايـسـه تـأثير دو دارو استفاده شد و در مواردیكه $p < 0.05$ بود، به عنوان اختلاف معني‌دار محسـوب گرديد.

نتـايـج

درصـدخلوص پـودر كلـسيم اسـتات معـادل ۹۹/۲ درصـد بـــدست آمـد كـه در محـدودة قابـل قبـول فارماكوپـة BP (۱۰۰/۵–۹۸ درصـد) قـرار دارد. ميـانگين تغييـرات وزنـي، سختي، فرسايش، و زمان از هـم پاشـيدن قرصـهاي كلـسيم استات به ترتيب معادل ۶/۸ ±۱۱۶۱/۹۵ ميلـي گـرم، ۴/۹ ± ۴۹/۵ نيوتن، ۰/۶۱ درصد و ۲/۱ ±۵ /۳۴ دقيقه بدست آمد. الگوي انحلال قرص كلسيم استات سـاخته شـده و كلـسيم كربنات موجود در بازار دارويـي در نـمـــودار ۱ نـشان داده شده است.

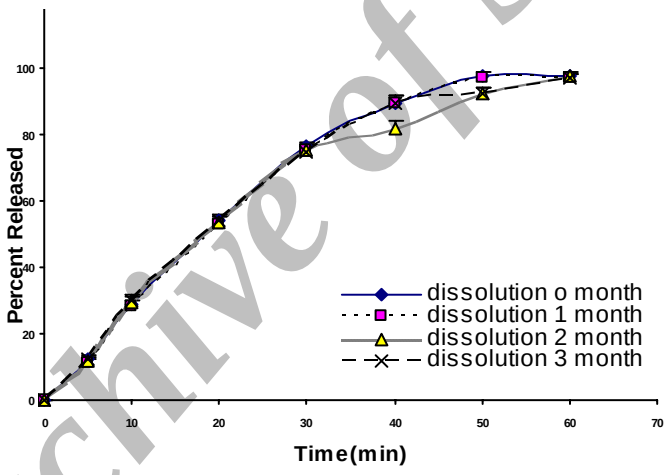


نمودار ۱- الگوي انحلال قرصهاي كلسيم استات و كلسيم كربنات در محيط اسيد كلريدريك ۰/۱ نرمال، دماي ۳۷°C

بر اساس نتايج بدسـت آمـده بـراي قـرص كلـسيم اسـتات $(D\%)_{30'}$ (يا درصد داروي حل شـده تـا زمـان ۳۰ دقيقـه) برابر ۷۶/۲۷ درصد ، $(D\%)_{60'}$ (يا درصد داروي حل شـده تا زمان ۶۰ دقيقه) برابر با ۹۷/۶ درصد و $t_{50\%}$ (زمان مورد نيـاز بـراي آزاد سـازي ۵۰% دارو) معـادل ۱۸/۴۱ دقيقـه مي‌باشد. نتايج انجام آزمايشات پايداري قرص كلسيم استات در جـدول ۱ و سـرعت انحـلال قـرص كلـسيم اسـتات در زمانهاي صـفر، يـك ، دو و سـه مـاه پـس از نگهـداري در شرايط تست پايداري در نمـودار ۲ نـشان داده شـده اسـت. مقدار فسفر پيوند شده در آزمايش برون تن توسط قرصهاي

کلسیم کربنات و کلسیم استات به ترتیب برابر ۱۸۷/۳mg (۳۰/۷%) و ۹۹ mg (۲ /۱۶%) بود. در طي اين مطالعه ۲۴ بيمار بالغ با ميانگين سن ۵۳ سال (۱۹/۱±۹/ ۵۳) بدون توجه به جنسيت انتخاب شدند. معاينه فيزيکي بيماران نشان داد که هيچکدام بيماري کبدي و قلبي نداشتند. ضمنا نتايج آزمايشات سطح بيلي روبين، SGOT و SGPT بيماران همه در محدوده نرمال قرار داشت. هر بيمار تعداد قرص يکساني از کلسيم کربنات و کلسيم استات در دو دوره دريافت مي کرد (Tab/day ۲ ±۵/۱). ازميان اين ۲۴ بيمار، ۳ بيمار به علت بالا رفتن حاصلضرب کلسيم-فسفر و تجويز ساير عوامل پيوند کننده فسفر، ۳ بيمار به علت عدم همکاري و اشتباه انجام دادن دستورات دارويي و آزمايشات ، ۲ بيمار به علت پيوند کليه و ۱ بيمار به علت فوت از مطالعه خارج شدندومجموعا برروي نتايج حاصل از۱۵ بيمار (۸ مرد و۷ زن) آناليزآماري انجام گرفت.

ميانگين نتايج اندازه‌گيري سطح فسفر، کلسيم، آلکالين فسفاتاز و هورمون پاراتيروئيد سرم بيماران قبل از تجويز قرص به عنوان مبناي اوليه و بعد از تجويز قرص به عنوان نتيجه نهايي در جدول۲ آورده شده است. لازم به ذکر است مقادير آلبومين در اصلاح ميزان کلسيم سرم طبق فرمول [(Alb-۴) ۰/۸+ ca] که در آن Alb ميزان آلبومين سرم است، در نظر گرفته شد (۱).



نمودار ۲- درصد انحلال قرصهاي کلسيم استات بر زمانهاي صفر، يکماه، دو ماه و سه ماه پس از نگهداري در شرايط تست پايداري

جدول ۱: نتايج ويژگيهاي فيزيکوشيميايي قرصهاي کلسيم استات در زمانهاي صفر، يک، دو و سه ماه پس از نگهداري در شرايط تست پايداري

ويژگي قرص	نتايج بر حسب زمان (mean ± SD)				محدوده قابل قبول
	زمان صفر	يک ماه	دو ماه	سه ماه	
تغييرات وزن (mg)	۱۱۶۱/۹ ±۷	۱۱۶۴ /۳±۷	۱۱۶۵/۱±۸	۱۱۶۵/۶±۸	۱۱۰۳/۸۵ ۱۲۲۰/۰۴
سختي (N)	۴۹/۵±۴/۹	۴۷/۸±۴/۷	۴۵/۹±۴/۵	۴۵/۹±۴/۶	≥۴۰
فرسايش (%)	۰/ ۶	۰/۵۹	۰/۶۳	۰/۶۹	≥۱
زمان فروپاشي(min)	۳۴/۵±۲/۱	۳۵/۲±۲/۲	۳۴/۳±۲/۵	۳۵±۲/۳	≥۳۰
مقدار دارو در قرص (mg)	۸۰۱/۲۵	۸۰۱/۲	۸۰۰/۴	۸۰۰/۴	۷۸۴ - ۸۰۴
†$(D_{\%})_{30}$	۷۶/۲۶	۷۵/۵۵	۷۵/۰۲	۷۵	≥۷۵
†$(D_{\%})_{60}$	۹۷/ ۶	۹۶/۹	۹۷/۸	۹۶/۸	-
††$t_{50\%}$	۱۸/۴	۱۷/۵	۱۸	۱۸	-

†درصد تجمعي دارو حل شده تا ۳۰ (يا ۶۰) دقيقه††مدت زماني که طول ميکشد تا۵۰% دارو حل شود.

جدول ۲: مقايسه باليني ميزان فسفر ،کلسيم ،آلکالين فسفاتاز وهورمون پاراتيروئيد سرم قبل وبعد از تجويز قرص کلسيم کربنات وکلسيم استات

متغير		کلسيم کربنات	*P val. (CC)	کلسيم استات	**P val. (CA)	P value CA vs. CC
فسفر	قبل تجويز دارو	۵/۹۴± ۱/۹۲		۶/۲± ۱/۷۸		۰/۰۴۳
(mg/dl)	بعد تجويز دارو	٤/٨٦ ± ۰/٩٦	۰/۰۳	۴/۴±۰/۷۸	۰/۰۰۳	
	تغييرات	- ۱/۰۸		-۱/۸۰		
کلسيم	قبل تجويز دارو	۸/۶۸±۱/۲۵		۸/۴۵±۰/۸۵		۰/٤۰۰
(mg/dl)	بعد تجويز دارو	۸/۸۲±۰/۸۰۹	NS	۹/۰۵±۰/۹۱	۰/ ۰۰٦	
	تغييرات	+۰/۱٤		۰/٦۰		
آلکالين فسفاتاز	قبل تجويز دارو	۲۲۰/۴±۱۰۵/۹		۲۱۸/۸±۱۱۳/٦		
† (u/lit)	بعد تجويز دارو	۲۳۸/۱±۱۰٦/۸	NS	۲۲۳/۴±۱۸/۳	NS	NS
	تغييرات	+۱۷/۷		+٤/٦		
پاراتيروئيد	قبل تجويز دارو	۱۴۸/۷±۱۲۳/۹		۱۵۵/۹±۱۲۰/۳		
†† (pg/ml)	بعد تجويز دارو	۱۲۲/۹±۱۱۸/۱	NS	۱۲۷/۴±۱۱۹/۶	NS	NS
	تغييرات	-۲۸/۵۳		-۲۵/۸۰		

نتايج به صورت mean ± SD آورده شده است .
* مقايسه درون گروهي کلسيم کربنات
** مقايسه درون گروهي کلسيم استات
† واحد (فعاليت) بر ليتر
†† پيکو گرم بر ميلي ليتر

NS= Non Significant

بحث

باتوجه به وجود فراورده هاي متنوع از کلسيم استات در بازار داروئي ساير کشورهاي جهان و فقدان آن در داروخانه هاي ايران، قرص کلسيم استات ۸۰۰mg ميلي‌گرم تهيه و از لحاظ کارآيي باليني با قرص کلسيم کربنات موجود مورد مقايسه قرار گرفت. به منظور ارزيابي ويژگيهاي فارماکوپه ايي قرص تهيه شده، علاوه بر تعيين مقدار ماده موثره، تستهاي تغييرات وزني، سختي، فرسايش و زمان از هم پاشيدن انجام شد. بررسيهاي صورت گرفته توسط محققين مختلف (۴، ۱۶، ۱۷ و ۱۹) نشان داده که نتايج تست زمان از هم پاشيدن در مورد املاح مختلف کلسيم و همچنين درموردفراورده‌هاي تجاري مختلف از يك ملح کلسيم (با فرمولاسيونهاي گوناگون) مي تواند بسيار متفاوت باشد؛ بطوريکه تنها ۲۵% از آنها از اين لحاظ با زمان (از هم پاشيدن) مندرج در فارماکوپه هاي رسمي تطابق داشتند (۴). تحقيقات Carr & Shangraw درمورد تستهاي از هم پاشيدن و سرعت انحلال نشان داد که از ۲۱ فراورده تنها ۱۰ فراورده مطابق فارماکوپه و در زماني کمتر از ۳۰ دقيقه از هم پاشيدن مي شود و ۶ فراورده حتي تا زمان يك ساعت از هم پاشيده نشدند(۱۸). Mason و همکارانش درمورد تست زمان از هم پاشيدن درمورد ۱۷ فراوردة پيوند کننده فسفر نشان دادند که تنها ۷۵% از فراورده‌ها در محيط اسيدي و ۸۷% از فراورده‌ها در محيط خنثي در زماني کمتر از ۳۰ دقيقه از هم باز شدند (۱۹). نتايج تحقيق حاضر نيز نشان داد زمان از هم پاشيدن قرصهاي تهيه شده بين ۲۵ تا ۳۵ دقيقه در نوسان است. به نظر ميرسد مناسب بودن يا نبودن زمان فرو پاشي قرص به نحوه عملکرد آن در دستگاه گوارش بستگي دارد. در مورد قرصهايي نظير کلسيم استات و کلسيم کربنات که به عنوان پيوند کننده فسفر موجود در رژيم غذايي (نه بعنوان مکمل کلسيم)، اثرات موضعي (در لوله گوارش) آنها مد نظر است، زمان فرو پاشي ميتواند طولانيتر از زمانهاي ذکر شده در فارماکوپه براي قرصهاي معمول بدون روکش (۳۰ دقيقه) باشد.

براي بررسي سرعت انحلال قرصهاي كلسيم استات، با توجه به معيارهاي فارماكوپه ايي در زمينه آزاد سازي دارو از قرصهاي معمولي و بدون روكش، در صد تجمعي داروي حل شده تا زمانهاي ۳۰ و ۶۰ دقيقه و نيز مدت زمان مورد نياز براي انحلال ۵۰% دارو، بعنوان پارامترهايي از الگوي آزاد سازي مد نظر قرار گرفت. بر اين مبنا، قرصهاي كلسيم استات تهيه شده در زمان ۳۰ دقيقه حدود ۸۰ درصد دارو را آزاد كردندكه از نظر فار ماكوپه هاي USP و BP قابل قبول مي باشد (۱۵). علاوه بر آن، نتايج نشان داد، احتمالا بين زمان ازهم پاشيدن وسرعت انحلال قرص كلسيم استات ارتباط وجود دارد به طوريكه قرصهاي با زمان از هم پاشيدن ۳۴/۵ دقيقه، در آزمايش آزاد سازي حدود ۷۵ در صد دارو و قرصهاي با زمان از هم پاشيدن كوتاهتر ۲۵ دقيقه، در صد بيشتري از دارو (حدود۸۰ درصد) را آزاد مي نمايند. در مطالعه‌اي كه توسط M.J Brennane و همكارانش بر روي ۲۷ فراورده تهيه شده از كلسيم كربنات انجام گرفت تنها ۱۸/۵ درصد از فراورده‌ها (۵ فراورده) از استاندارد ذكر شده توسط USP پيروي مي‌كردند (۲۰). آزمايش قدرت پيوندكنندگي فسفر بر اين مبنا طراحي شد كه ايجاد كمپلكس غير قابل جذب و غير محلول فسفات كلسيم در لوله گوارش مكانيسم عملكرد املاح كلسيم به عنوان پيوند كننده فسفر مي باشد (۴،۱۶). با توجه به محلوليت (در آب) بهتر كلسيم استات در مقايسه با كلسيم كربنات (۹)، انتظارميرفت قدرت جذب فسفر كلسيم استات بهتر از كلسيم كربنات باشد در صورتيكه نتايج تحقيقات ما نشان داد با وجود اثر بخشي باليني بهتر كلسيم استات، بين در صد فسفر باند شده كلسيم استات با كلسيم كربنات در شرايط برون تن تفاوت معني داري وجود ندارد. نتايج تحقيقات Whiting و همكارانش نيز نشان داد كه آزمايشات برون تن قادر نيستند ارزيابي دقيقي از ميزان فراهمي قرصهاي كلسيم كربنات ارائه نمايند چرا كه اكثر اين آزمايشات غير فيزيولوژيك هستند و درمدت زمان كوتاهي انجام مي شوند (۲۱). Zotto نيز در مقاله خود عنوان كرده بود كه با توجه به اينكه عمل اتصال به فسفر در بدن مي تواند در تمام طول روده كوچك اتفاق بيفتد و دارو زمان بيشتري براي باند فسفر در اختيار دارد و ضمنا محيط معده و روده دائما در حال تغيير است لذا آزمايشات برون تن نمي تواند توجيه مناسبي از قدرت باند كنندگي فسفر در درون تن باشد (۱۶).

بررسي و مقايسه كارايي باليني انواع عوامل متصل شونده به فسفر نظير كلسيم كربنات، آلومينيوم كربنات، كلسيم سيترات و كلسيم استات در مطالعات مختلف صورت گرفته است (۹، ۱۰، ۲۲ و ۲۳). Sousa و همكارانش (۹) در مطالعه اي بر روي سه فراورده متصل شونده به فسفر شامل كلسيم كربنات، كلسيم استات و كلسيم بتا هيدروكسي متيل بوتيرات نشان دادند تفاوت معني‌داري بين قدرت اثر كلسيم بتا هيدروكسي متيل بوتيرات و كلسيم استات وجود ندارد اما هر دو به مراتب مؤثرتر از كلسيم كربنات هستند. اين محققين اثر كمتر كلسيم كربنات را به محلوليت (در آب) كمتر اين ملح نسبت دادند (۹). ثابت نتايج مطالعات Loghman-Adham (۷) و Carvaca (۸) نيز نشان داد قدرت جذب فسفر، ناشي از كلسيم استات بيشتر از كلسيم كربنات است. آزمايشات Wallot و همكارانش (۲۴) نشان داد كه كلسيم استات هم در برون تن و هم درون تن مي‌تواند به طور موثرتري نسبت به كلسيم كربنات فسفر را باند كند. اما در شدت بروز هيپركلسمي بين اين دو تفاوتي وجود ندارد.

نتايج اندازه‌گيري فسفربيماران در مطالعه فعلي نشان داد، كلسيم استات در كاهش سطح فسفر خون به مراتب موثرتر از كلسيم كربنات مي باشد، ليكن بين دو دارو تفاوت معني داري در افزايش سطح كلسيم بيماران وجود ندارد. اين نتايج با تحقيقات Wallot همگام بود (۲۴). علاوه بر آن، نتايج تحقيق نشانگر افزايش سطح كلسيم متعاقب تجويز كلسيم استات مي باشد. اين موضوع با توجه به عدم افزايش قابل ملاحظه سطح كلسيم سرم توسط دارو (تا حد بروز علائم هيپركلسمي) و اينكه اكثر بيماران همودياليزي ايران (۶۳%) كلسيم زير حد نرمال دارند (۲۵)؛ مي تواند به عنوان مزيتي براي قرص ساخته شده محسوب گردد.

اگر چه انتظار مي رود متعاقب كاهش فسفرسرم ،سطح هورمون پاراتيرويد (PTH) نيز كاهش يابد اما از آنجايي

که عامل اصلي کنترل کننده ترشح PTH سطح کلسيم يونيزه سرم است، لذا تغيير قابل توجهي در سطح PTH سرم مشاهده نشد (۳).

در بعضي مقالات (۷، ۸ و۱۰) ادعا شده بود که بيماران تحمل گوارشي کمتري را با مصرف کلسيم استات نسبت به کلسيم کربنات دارند و اين عامل را با طعم بد کلسيم استات و فرمولاسيون قرص مرتبط دانسته بودند. خوشبختانه هيچ يك از بيماران از عوارض گوارشي قرص کلسيم استات شاکي نشدند و حتي تعدادي از بيماران ادعا مي کردند که با مصرف قرص کلسيم استات، با مشکلات آروغ زدن، تلخ شدن دهان و توليد گاز در معده کمتر روبرو بودند .

نتيجه گيري

بر اساس نتايج اين تحقيق، قرص کلسيم استات فرموله شده بطور معني داري، اثر بهتري در کاهش ميزان فسفر سرم نسبت به کلسيم کربنات موجود در بازار دارويي دارد ($p<0.05$). در عين حال قرص کلسيم استات باعث افزايش سطح کلسيم سرمي شده است. همچنين مصرف دارو بر سطح آلکالين فسفاتاز و هورمون پاراتيروئيد اثر قابل توجهي نداشته است. بنابراين با وجود قيمت بالاتر کلسيم استات نسبت به کلسيم کربنات، به دليل اثر بخشي بهتر کلسيم استات و نياز به دوز کمتري از آن و همچنين عدم تنوع عوامل پيوند کننده فسفر در بازار دارويي ايران، تهيه و ارائه قرص کلسيم استات جهت درمان هيپر فسفاتمي توصيه مي شود.

تشکر و قدر داني

با تشکر از معاونت محترم پژوهشي دانشگاه علوم پزشکي اصفهان که با حمايتهاي خود ما را در انجام اين پژوهش ياري نمودند.

References:

۱.آنتوني، اس. : اصول طب داخلي هاريسون، بيماريهاي کليه و مجاري ادراري. ترجمة يارزنوز، ع. تهران: انتشارات پيك ايران، ص ۱۲۸، ۱۳۴، ۱۳۵، ۱۳۸۰ .

2.Schrier R.Renal and Electrolyte Disorders: 4th ed.london: little. Brown company, 1992; 105-287-289, 54.

۳.آندرولي،کارينتز : مباني طب داخلي سسيل، بيماريهاي بافت همبند و بيماريهاي استخوان. ترجمة فاضي جهاني،ن. تهران: مؤسسة انتشاراتي گلبان، ص ۸، ۹،۱۳، ۱۵ و ۲۱. ۱۳۸۰.

4.Stamatakis M.J., Alderman J. M.and Meyer -stout P.J. Influence of pH on invitro. disintegation of phosphate binders. AM.J.Kidney. Dis. 1998; 32(5): 808-812.

5.Bleyer A., Burke S., Dillon M. , Garrett B., Kant Sh., Lynch D., Rahman IV., Schoenfeld P., Zeig S. and Slatopolsky E. A comparison of the calcium free phosphate binder Sevelamer Hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in Hemodialysis patients. AM. J. Kidney. Dis. 1999; 33(4): 694-701.

6. Delmez.J.A. and Slatoposky E. Hyperphosphatemia: It’s consequences and treatment in patients with chronic renal disease. AM.J.Kidney. Dis. 1992; 19(4): 303-317.

7.Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. Pediatr Nephrol. 1999; 13: 701-708.

8.Carvaca F., Santos L., cubera J., Espartago J., Pizarro J. and Sanchez-casado E. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binders in Hemo -dialysis patients. Nephron. 1992; 60: 423-427.

9.Sousa M., Abumrad N., Martins C., Nissen S. And Riella M. Calcium B-Hydroxy Methyl Butyrate. Nephon. 1996; 72: 391-394.

10.Weaver C., Schulze D., Peak L., Magnusen H., Martin B. and Gruen harger S. Phosphate-Binding capacity of Ferrihydrite versus calcium acetate in Rats. AM.J.Kidney. Dis. 1999; 34(2): 324-328.

11.Physicians Desk Refrence. United states: Medical Economis company, 2002; 1069, 1070.

۱۲.رفيعي تهراني،م. فرص‌سازي. تهران: انتشارات دانشگاه تهران، ص ۱۴۰-۴۸۵، ۲۰-۳۷۹. ۱۳۷۷.

۱۳. فلامرزيان،م. مباني صنعتي ساخت و رويوش دادن فرصها. اصفهان: انتشارات ماني با همكاري انتشارات دانشگاه علوم پزشكي اصفهان، ص ۳۱۰-۲۷۰. ۱۳۷۸.

14.British Pharmacopoeia. London. HMSO, 1993; 98-99. A42, IA.

15.The United State Pharmacopoeia & the National Formulary. Washington, Board of Trusttees. 1995; 247, 592-593, 1791, 1838, 1981, 2049, 2050.

16.Zotto M., Ragazzi E., Realdon N. and Dalla Fini G. Technological testing of calcium carbonate tablets for use in the treatment of Renal Osteodistrophy. Farmaco. 1993; 46(7): 689-1005.

17.Kobrin S.M., Goldstein S.J., Shangraw R.F. and Raja R.M. Variable efficacy of calcium carbonate tablets. AM.J.Kidney. Dis. 1969; 14:461-465.

18.Carr C.J. and Shangrow R.F. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. AM Pharm. 1987; 27:149-157.

19.Mason N.A. ,Patel J.D., Dressman J.B. and Shimp L.A.Consumer vinegar test for determining calcium disintegration AM .J.Hosp Pharm.1992; 49: 2218-2222.

20.Brennan M.J.,Duncan W.E.,Wartofsky L.,Butler V.M. and Wary H.L. In vitro dissolution of calcium carbonate tablets. AM.J.Kidney. Dis.1969; 14:461-465.

21.Whitings J. and Plubator M.Comparison of in vitro and in vivo testes for determination of calcium from calcium carbonate tablets. J.AM.NUTR. 1992; 17(5): 553-560.

22. Brenner B.M. and Rector F.C. The Kidney: 5th ed. Philadelphia: W.B. Sounders Company, 1996; 2:1116, 2189, 2210, 1087, 1088, 1038.

23. Moriniere Ph., Djerad M., Boudailliez B., Esper N., Boitte N., Westeel P.F., Compagnon M., Brazier M., Achard J.M., Fournier A. Control of predialytic hyper phosphatemia by oral calcium acetate and

۲۵.خورسند، ن. بررسي فراواني نسبي هيپرپاراتيروئيديسم ثانويه در بيماران همودياليزي بيمارستان خورشيد–حضرت علي اصغر (اسفند ۱۳۷۵ – تير ۱۳۷۶). پايان نامه درجة تخصصي پزشكي در رشتة داخلي، دانشكدة پزشكي، دانشگاه علوم پزشكي اصفهان. ص۴۲-۶. ۱۳۷۶.

calcium carbonate. Nephron. 1992; 60: 6-11.

24. Wallot M., Bozel K.E., Winter A., Georger B., Lettgen B. and Bald M. Calcium acetate versus Calcium Carbonate as oral phosphate binder in pediatric and adolescent hemodialysis patients.Pediatr.Nephrol. 1996; 10 (5): 625-630.