

مستندات داروی

پالمیناویر

(Palminavir)

تهیه و تنظیم:

تیرماه 1400

پالمینا ویر

بهبود دهنده التهابات
بیماری کرونا



خلاصه مستندات:

بر اساس استانداردهای گزارش کارآزمایی‌ها بالینی در مداخلات با فرآورده های گیاهی¹ بررسیهای مختلف اتنو فارماکولوژی، فارماکونوزی، پیش بالینی (سم شناسی و فارماکولوژی) و نهایتاً بالینی نتایج حاصل از اثر بخشی فرآورده حاصل از عصاره برگ درخت نخل خرما در بیماران مبتلا به کووید-19 مراجعه کننده به بیمارستان گنجویان دانشگاه علوم پزشکی دزفول انجام و گزارش گردیده است.

داروی جدید پالمیناویر (Palminavir)، بهبود دهنده شاخصهای کلینیکی (تب، سرفه های خشک، درد بدن، تنگی نفس) و شاخصهای التهابی پاراکلینیکی (CRP, WBC, PO₂, ESR, LDH) در بیماران مبتلا به کووید 19 پس از اخذ کد اخلاق به شماره IR.DUMS.REC.1399.037 در تاریخ 1399/7/21 و کد مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT20201015049036N1 در تاریخ 1399/9/7 و براساس نتایج بسیار موفق بدست آمده از کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی سازی شده که در بیمارستان گنجویان و زیر نظر اساتید دانشگاه علوم پزشکی دزفول انجام گردیده، تولید شده است.

این دارو که با تکیه بر ترکیبات بسیار فعال بیولوژیکی از اسیدهای فنولیک، پلی سکارید ها، فلاونوئید ها، استروئید ها و کاروتنوئید ها فرموله گردیده است، بر اساس نتایج بدست آمده از مطالعات پیش بالینی و بالینی، موفق به کسب موافقت اصولی کمیسیون قانونی و اخذ پروانه تولید با کد ثبت فرآورده به شماره 3981429097782231 از سازمان غذا دارو گردیده و اکنون میتواند در پروتکل درمانی بیماران کرونا خصوصاً مبتلایان فازهای Mild و Moderate آن که طبق آمارهای جهانی جمعیت 80 درصدی بیماران مبتلا به کووید 19 را تشکیل میدهند، برای درمانهای سرپائی، درمانهای با بستری موقت و در مراقبتهای پس از ترخیص مورد تجویز قرار گیرد و از این طریق کاهش زمان بستریهای طولانی بیمارستانی و کاهش هزینه های درمانهای سنگین ناشی از آنرا فراهم نماید.

قابل توجه است که در مطالعات بالینی فاز 2 انجام شده، اثرات جانبی قابل توجهی از مصرف داروی پالمیناویر توسط پزشکان معالج و یا بیماران گزارش نگردیده است.

1- Joel J. Gagnier, ND, MSc; Heather Boon, PhD; Paula Rochon, MD, MPH; David Moher, PhD; Joanne Barnes, PhD, MRPharmS FLS; and Claire Bombardier, MD, for the CONSORT Group. **Reporting Randomized, Controlled Trials of Herbal Interventions: An Elaborated CONSORT Statement.** 7 March 2006 Annals of Internal Medicine Volume 144 • Number 5: 364-367

مستندات داروی پالمیناویر (Palminavir)

مستند شماره 1: مطالعات گذشته نگر

مطالعه اتنوفارماکولوژی درخت نخل خرما (*Phoenix dactylifera L.*) که عصاره لیگنین زدائی شده برگ آن برای ساخت داروی پالمیناویر مورد استفاده قرار گرفته، نشان داده است که اجداد عرضه کنندگان داروی پالمیناویر که در استانهای جنوبی ایران زندگی میکردند، خاصیت برگهای این درخت با ارزش در بر طرف کردن بیماریهای ویروسی را طی تجربه و خطاهای فراوان انجام شده در سالیان متمادی بدست آورده اند. این افراد ضمن داشتن تجربیات خوراکی و درمانی مختلف با استفاده از قسمتهای مختلف درخت نخل خرما، هنگامیکه بدنبال یافتن راههای مبارزه طبیعی برای برطرف کردن بیماریهای ویروسی طیور از آن بوده اند، به این اطلاعات دست یافته اند و نسل حاضر توانسته است با بهره گیری از آن اطلاعات و بکار گیری علوم جدید، این ارثیه مبتنی بر شواهد را که در حقیقت یک مطالعه پیش بالینی تجربی بوده، برای برطرف کردن بیماریهای ویروسی در انسان نیز استفاده نمایند. داشتن اطلاعات وسیع از مواد مورد استفاده، نحوه آماده سازی، دسترسی به مقادیری که مورد استفاده قرار میگرفته، آزمون و خطای حاصل از تجربیات میدانی پیشینان و راستی آزمائی آنها با انجام آزمایشات پیش بالینی بروشهای جدید و نتایج حاصل از مطالعات فیتوشیمیائی و بهینه سازی روش استخراج، راهنمای فرمولاسیون دارو گردیده است. مسلم است که برای رسیدن به فرمولاسیون ارائه شده برای انسان، مواد اصلی و مواد کمکی، شکل خوراکی دارو و مقادیر بکار رفته در فرمولاسیون (طبق نتایج پیش بالینی)، تدابیر لازم برای انجام آزمایشات پایداری، طعم و مزه و تقویت اثر گذاری دارو با مکملهای خوراکی-دارویی، بروز رسانی شده است.

بررسی اطلاعات گذشته نگر در مقالات و تحقیقات انجام شده در ایران و خارج از ایران در مورد درخت نخل خرما نشان داده است که ترکیبات بسیار فعال بیولوژیکی نظیر کربوهیدراتها، استروئیدها، فلاونوئیدها، فنولیک اسیدها و کاروتنوئیدهای موجود در درخت نخل خرما شناسائی شده که هر یک به تنهایی و نیز بصورت هم افزائی، اثرات

فارماکولوژیک متنوعی از جمله اثرات آنتی ویرال با $10 \mu\text{g/ml} < \text{MIC}$ در برطرف کردن بیماریهای ویروسی انسانی و حیوانی داشته و نیز در اثرات جالب توجه آنتی اکسیدان و مهار رادیکالهای آزاد، محافظت سیستم عصبی، بیماریهای کبدی، اثرات ضد التهابی، اثرات محافظت کنندگی از زخم، همچنین برای درمان بیماریهایی مانند لوپوس، آرتروز، آسم، برونشیت و سل، خلط آور و ضد سرفه، تسکین گلو درد و کاهش تب نقش داشته است (11 الی 11).

در 112 تحقیق منجر به ثبت اختراع رسیده در ایران نیز تعدادی زیادی تحقیق پایه ای و تعداد کمی کاربردی در مورد شناسائی ترکیبات یا اثرات برون تنی عصاره های حاصل از میوه یا گرده گل نخل خرما دیده میشود و فقط سه تحقیق بالینی در آنها وجود دارد که در زمینه استفاده از میوه و یا گرده گل درخت نخل خرما در تهیه ژل موضعی و یا شکل کپسول خوراکی تحقیق نموده اند ولی در هیچیک از منابع خارجی و یا منابع داخلی هیچگونه تحقیق پایه ای یا کاربردی در مورد استفاده از عصاره برگ نخل خرما برای بیماریهای ویروسی، سیستم ایمنی یا اثرات ضد سرفه دیده نمیشود.

مستند شماره 2: مطالعات پیش بالینی

1-2- آزمایش اول سم شناسی و فارماکولوژی انجام شده در دپارتمان سم شناسی و فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران:

نتایج این آزمایش که با استفاده از عصاره حاصل از برگ درخت نخل خرما بدست آمده نشان داده است که $\text{LD}_{50} = 2000 \text{ mg/kg/day}$ بوده، و در نتیجه گواهی شده است که این عصاره در دوزهای کمتر از 2000 mg/kg/day در ردیف مواد دارویی ایمن (safe) قرار دارد (16).

2-2- آزمایش دوم سم شناسی و فارماکولوژی انجام شده در پژوهشکده علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران:

نتایج این آزمایش که با استفاده از داروی فرموله شده با عصاره حاصل از برگ درخت خرما بدست آمده نشان داده است که $\text{LD}_{50} = 12.5 \text{ mg/kg/day}$ بوده، و در نتیجه گواهی شده است که این عصاره در دوزهای کمتر از

12.5ml/kg/day در ردیف مواد دارویی ایمن (safe) قرار دارد. همچنین آزمایش سمیت سلولی با استفاده از NIH/3T3 mouse fibroblast cell نشان داده است که IC₅₀ محاسبه شده برابر 36% V/V بوده است که در ردیف مواد دارویی ایمن قرار دارد (17).

2-3- آزمایش سوم تعیین مقدار پلی ساکارید و ترکیبات فنلی برحسب گالیک اسید

نتایج این آزمایشات نشان داد که تعیین مقدار پلی ساکارید که در آزمایشگاه مهر، همکار سازمان غذا دارو و همکار سازمان استاندارد و تحقیقات صنعتی صورت گرفته است به میزان 5/20 در صد بوده است (20) و در آزمایش انجام شده در پژوهشکده گیاهان دارویی دانشگاه شهید بهشتی، نشان داده شده است که داروی فرآوری شده با عصاره برگهای درخت نخل خرما دارای 13/60 میکروگرم ترکیبات فنلی بر حسب گالیک اسید در هر میلی گرم داروی دارای عصاره برگ نخل خرما بوده است (18 و 19).

مستند شماره 3: فرمولاسیون دارو

3-1- دو تحقیق در خصوص سمیت حیوانی انجام شده در ایران (18 و 19)، مشخص نموده اند که دارو در آزمایش اول با دوز های کمتر از 2000mg/kg/day و در آزمایش دوم با دوز 12.5ml/kg/day در ردیف مواد سالم قرار دارد و با توجه باینکه معمولا یک دهم LD₅₀ که در آزمایش های اول و دوم بترتیب 200 میلی گرم و یا 1/25 میلی لیتر در روز برای هر کیلوگرم وزن میباشد را میتوان بعنوان دوز safe دارو در نظر بگیریم، لذا دارو می توانسته بمقدار 12000 میلی گرم و یا 75 میلی لیتر در روز، برای وزن متوسط 60 کیلوگرم بطور کاملا سالم و مجاز مورد استفاده قرار گیرد.

با توجه به تجربیات اتنوفارماکولوژی و نتایج بدست آمده از آزمایشات سم شناسی و فارماکولوژی و همچنین نتایج بدست آمده از آزمایشات فیتوشیمیائی، فرمولاسیون محلول دارویی با استفاده از الگزیر عصاره لیگنین زدانی شده برگ درخت نخل خرما به همراه آسکوربیک اسید و ماده Raspberry flavor مجاز خوراکی بصورت محلول فرموله

گردیده و توسط دستگاه فیلینگ در بطریهای داروئی با حجم 250 میلی لیتر پر شده و سپس لیبل گذاری و در قوطی های مخصوص دارای برچسب اصالت بسته بندی شده است.

داروی پالمیناویر با توجه به مشخصات فیزیکی و شیمیائی شامل اندازه گیری رنگ، بو، درجه الکلی، pH، چگالی، باقی مانده خشک، تعیین مقدار توتال فنل برحسب گالیک اسید استاندارد سازی شده است.

3-2- دستور و مقدار مصرف دارو:

بزرگسالان بالای 12 سال روزی 3 تا 5 بار (3 بار برای بیمارانی که در حالت خفیف بیماری هستند و 5 بار برای بیمارانی که در حالت متوسط بیماری هستند) و هر بار 5 میلی لیتر از دارو در 30 میلی لیتر آب حل شده میل شود. طول دوره مصرف: 9 تا 14 روز (تجربیات گذشته نشان داده است که از روز هفتم شدت بیماری به صفر رسیده و پیگیری بیماران هیچگونه عود بیماری را نشان نداده است).

مستند شماره 4: کارآزمائی بالینی دو سوکور تصادفی سازی شده داروی Palminavir

در بیماران مبتلا به کووید 19

محل انجام: بیمارستان گنجویان - دانشگاه علوم پزشکی دزفول

4-1- مجوز های بالینی:

- کد اخلاق: IR.DUMS.REC.1399.037 ، 1399/7/21 ، دانشگاه علوم پزشکی دزفول

- کد IRCT: IRCT20201015049036N1 ، 1399/9/7 ، مرکز ثبت کارآزمائی بالینی ایران

4-2- معیارهای ورود به مطالعه:

- بیماران بالاتر از 12 سال سن (زن یا مرد)، که با معیارهای کلینیکی (سرفه های خشک ، تب و تنگی نفس) و شاخص های التهابی PCR, CT Scan, PO₂ مبتلا بودن آنها به کووید-19 محرز میگردد.

-امضا کردن رضایت نامه توسط افراد بالای 18 سال یا قیم بیماران پایین تر از 18 سال.

4-3- معیار های خروج از مطالعه:

- عدم رضایت بیماران یا قیم بیماران برای امضا رضایت نامه
- بروز واکنش های آلرژیک از مصرف داروی نخل خرما
- بیماران بدحال یا مواردی که ممکن است پزشک معالج استفاده از این مداخله را برای بعضی بیماران سر پائی یا بستری جایز نداند.

4-4- کور سازی دارو و دارو نما :

در بخش R & D شرکت داروسازی دانش بنیان یاس دارو با استفاده از جدول اعداد تصادفی ، کد های مخصوص دارو و دارونما استخراج و بکمک لیبل های مخصوص بر روی شیشه های کاملاً مشابه دارو و دارونما نصب گردیده اند و تا انتهای انجام طرح و تجزیه و تحلیل آماری مدیر اجرایی و کلیه گروه پزشکی بالینی ، بیماران و آمارگیران، و تحلیل گر آمار، از راهنمای شناسائی کدهای مذکور بی اطلاع بوده اند.

4-5- آمار و روش مورد استفاده در طرح:

آنالیز آماری One-way ANOVA برای مقایسه میانگین های شاخص های مورد مطالعه بین گروه های مداخله و کنترل استفاده شد و مقادیر p کمتر از 0.05 بعنوان اختلاف معنادار آماری لحاظ گردیده است. روش محاسبه اندازه نمونه و نحوه نمونه گیری :

4-6- حجم نمونه بر اساس فرمول زیر محاسبه شده.

$$n = \frac{2 \times (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2 \delta^2}{d^2}$$

در این فرمول با پیش فرض آلفای 0.05 (خطای نوع اول)، بتای 10 درصد (خطای نوع دوم)، σ انحراف معیار بیماران مبتلا به کرونا (0.25) و d اختلاف معنادار بین دو میانگین که 0.2 است (20 درصد) در نظر گرفته شده است.

$\alpha = 0.05$ (type I error), $\beta = 10\%$ (type II error), $\delta = 0.25$ (standard deviation)

$d = 20\%$ (predicted difference between the means)

7-4- نحوه نمونه گیری و اجرای طرح:

برای اجرای طرح از بین بیماران مراجعه کننده به بیمارستان گنجویان متعلق به دانشگاه علوم پزشکی دزفول که در ویزیت اولیه طبق معیار ورود به مطالعه مبتلا بودن آنها به کووید-19 توسط پزشک معالج محرز میگردد بشرط داوطلب بودن شرکت در طرح و امضا رضایت نامه، تعداد 100 نفر که بطور کاملاً تصادفی به دو گروه 50 نفری (گروه مداخله و گروه کنترل) تخصیص داده شده، انتخاب شده اند، لیکن بدلیل اقبال از اجرای طرح تعداد 136 نفر از بین داوطلبان انتخاب گردیدند که با پیشرفت طرح تعدادی به دلایل مختلف حذف و نهایتاً تعداد 116 نفر تا انتهای طرح باقی مانده اند.

هر دو گروه مداخله و کنترل ضمن گرفتن داروهای رایج درمان کرونا که طبق تجویز پزشک معالج دستور میگردد به ترتیب گروه مداخله، داروی پالمیناویر را به همراه داروهای رایج و گروه کنترل، دارو نمای پالمیناویر را به همراه داروهای رایج دریافت نموده اند و بدین ترتیب هیچیک از بیماران از دریافت درمانها و داروهای رایج تا انتهای اجرای طرح (14 روز) محروم نگردیده اند.

8-4- نتایج مطالعات بالینی :

8-4-1- جدول شماره 1 نشان داده است که از تعداد 116 نفر شرکت کننده در طرح 60 نفر زن و 56 نفر مرد با میانگین سنی 52 سال بوده اند.

8-4-2- جدول شماره 2 نشان داده است که تعداد 61 نفر دارو تعداد 55 نفر دارو نما دریافت کرده اند.

8-4-3- مقایسه میانگین عددی داده های مربوط به C-reactive protein (CRP) در گروه مداخله (دریافت کنندگان دارو) با گروه کنترل (دریافت کنندگان دارو نما) نشان داده است که این شاخص در گروه مداخله

اختلاف معنی دار با $P < 0.001$ با گروه کنترل دارد (Fig 1).

4-8-4- مقایسه میانگین عددی داده های مربوط به ESR در گروه مداخله (دریافت کنندگان دارو) با گروه کنترل (دریافت کنندگان دارو نما) نشان داده است که این شاخص در گروه مداخله اختلاف معنی دار با $P < 0.001$ با گروه کنترل دارد (Fig 2).

4-8-5- مقایسه میانگین عددی داده های مربوط به LDH در گروه مداخله (دریافت کنندگان دارو) با گروه کنترل (دریافت کنندگان دارو نما) نشان داده است که این شاخص در گروه مداخله اختلاف معنی دار با $P < 0.001$ با گروه کنترل دارد (Fig 3).

4-8-6- مقایسه میانگین عددی داده های مربوط به WBC در گروه مداخله (دریافت کنندگان دارو) با گروه کنترل (دریافت کنندگان دارو نما) نشان داده است که این شاخص در گروه مداخله اختلاف معنی دار با $P < 0.05$ با گروه کنترل دارد (Fig 4).

4-8-7- مقایسه میانگین عددی داده های مربوط به PO_2 در گروه مداخله (دریافت کنندگان دارو) با گروه کنترل (دریافت کنندگان دارو نما) نشان داده است که این شاخص در گروه مداخله اختلاف معنی دار با $P < 0.05$ با گروه کنترل دارد (Fig 5).

4-9- بحث نتایج حاصل از مطالعه بالینی :

نتایج حاصل از اجرای طرح و تجزیه تحلیل داده های مربوط به شاخص های اندازه گیری شده، اختلاف معنا دار بین گروه مداخله (دریافت کنندگان دارو) و گروه کنترل (دریافت کنندگان دارونما) در مورد پیامدهای CRP ، ESR و LDH با P value مساوی یا کمتر از 0.001 و در مورد پیامدهای WBC ، PO_2 با P value مساوی یا کمتر از 0.05 را نشان میدهد که تفسیر این نتایج را می توان در بررسی و برداشتهای موثر از تحقیقات گذشته و طراحی و حرکت صحیح اجرای طرح در جهت اندازه گیری پیامدهای موثر در تشخیص و درمان به شرح زیر جستجو نمود.

4-9-1- تحقیقات گذشته نگر در خصوص مواد موثره موجود در عصاره حاصل از قسمت‌های مختلف درخت نخل خرما و اثرات بیولوژیک از جمله آنتی‌ویرال، آنتی‌اکسیدان، تقویت سیستم ایمنی آنها اولین مورد قابل توجه از توان اثر گذاری عصاره برگ نخل خرما بوده و در این خصوص می‌توان به تحقیقات Ali Ahmed و همکارانش در مطالعه فیتوشیمیائی و کاربردهای درمانی عصاره حاصل از قسمت‌های مختلف درخت نخل خرما (Phoenix *dactylifera*) که ترکیبات بسیار فعال بیولوژیکی نظیر کربوهیدراتها، استروئیدها، فلاونوئیدها، فنولیک اسیدها، کارتنوئیدها را در بخش‌های مختلف این درخت از جمله میوه، برگ، ساقه و دانه عنوان نموده‌اند، یادآوری نمود و خصوصا اینکه این محققین به این نکته مهم اشاره دارند که هر یک از این ترکیبات به تنهایی و بصورت سینرژیک در مجموعه ای کنار هم اثرات فارماکولوژیک متنوعی از جمله اثرات آنتی‌ویرال، آنتی‌اکسیدان، حفاظت‌کنندگی کبد، کاهش فشار خون، ضد دیابت، ضد تومور، آنتی‌موتاژنیک، آنتی‌میکروبیال از خود نشان داده‌اند (1). در ادامه این بررسی به تحقیقات Tauqeer Hussain Mallhi و همکاران وی می‌توان توجه کرد که اثرات فارماکولوژیک بخش‌های مختلف درخت نخل خرما را مطرح نموده و نتایج ذکر شده در مقاله Ali Ahmed و همکارانشان از جمله اثرات آنتی‌ویرال با $MIC < 10 \mu g/ml$ را تأیید می‌نمایند (2). Bibi R. Yasin و همکاران ترکیبات پلی‌فنل درخت نخل و داروهای سنتی اسلامی مورد استفاده در جلوگیری از تخریب سلولی را مورد بررسی قرار داده و نتیجه‌گیری نموده‌اند که درخت خرما بواسطه وجود ترکیبات پلی‌فنلی اثرات آنتی‌اکسیدان، و اثر جلوگیری از تخریب سلولی توسط داروهای کموتراپی از خود نشان می‌دهد (3). Abdallah E. و همکاران اثر آنتی‌میکروبیال و آنتی‌اکسیدان سه کولتیوار درخت خرما را بررسی نموده و نتیجه گرفته‌اند که ترکیبات مهمی نظیر استروئیدهای قلبی، فلاونوئیدها، پلی‌فنلها، فیتوسترولها، ساپونینها، تانن و رزینها با اثرات جالب توجه بیولوژیکی در آنها وجود دارد. بررسی اثرات این عصاره‌ها اثرات آنتی‌اکسیدان و مهار رادیکالهای آزاد را با توان بالا نشان داده و بدین جهت ایشان عصاره درخت نخل را بعنوان یک ماده طبیعی با اثرات آنتی‌میکروبیال و آنتی‌اکسیدان قوی معرفی نموده‌اند (4). همچنین Nuha Qays Abdul Maged و همکارانش اثر ضد میکروبی عصاره اتانولی برگ نخل را بر سویه‌های *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus*, *Klebsella pneumonia*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Protus spp.* را تحقیق نموده و نتیجه گرفته اند که عصاره اتانولی برگ نخل خرما با غلظت 100 mg/ml اثرات مهارکنندگی رشد باکتری ها خصوصا بر سویه های *Pseudomonas aeruginosa* و *Streptococcus pneumonia* داشته است (5). Walid Kriaa و همکاران اثرات آنتی اکسیداتیو عصاره برگ سه وارپته درخت نخل را با روش DPPH و فعالیت مهار رادیکالهای آزاد را انجام داده اند و نتیجه گرفته اند که فنل‌های تام و فلاونوئیدها و تانن‌های موجود در برگ این وارپته ها عامل اصلی اثرات آنتی اکسیدانی بوده اند همچنین مشخص نموده اند که رابطه مستقیمی بین میزان توتال فنل و فلاونوئیدها موجود در برگها با قدرت اثر آنتی اکسیدانی و مهار رادیکالهای آنها وجود دارد و عصاره برگ درخت خرما را بعنوان یک ترکیب طبیعی موثر در اثرات آنتی اکسیدانی و مهار رادیکالهای آزاد معرفی می نمایند (6) ضمنا Saryono و همکارانش اثرات ضد التهابی دانه نخل خرما را تحقیق کرده و به این نتیجه رسیده اند که مصرف عصاره حاصل از 2/5 گرم دانه نخل در 250 میلی لیتر آب در روز در اثر کاهش $TGF-\beta$ ، $Interleukin-1\beta$ ، $Cyclooxygenase-1\&2$ دارد و می تواند در کاهش دردهای التهابی خانم های میانسال موثر باشد (7) Shimon Ben Shabat و همکاران در سال 2020 در مورد اثرات ضد ویروسی اشکال دارویی میسل، نانوپارتیکل، سوسپانسیون های نانو، جامدات دیسپرسن شده، میکروسفر، با استفاده از عصاره های گیاهی از جمله نخل خرما تحقیق نموده و نتیجه گیری نموده اند که این اشکال دارویی می توانند اثرات ضد ویروسی این عصاره ها و از جمله نخل خرما را افزایش دهند (8). Hannah Bauman and Addie Abohosh در سال 2020 در مقاله ای عنوان کرده اند که هسته خرما حاوی فیبر و انواع اسیدهای چرب، از جمله اسیدهای لوریک، میریستیک، پالمیتیک و استئاریک است. اسیدهای چرب اشباع نشده غالب، اسیدهای چرب پالمیتول و اولئیک هستند. در مدل‌های موش صحرایی مشخص شده است که عصاره آبی هسته خشک خرما دارای اثرات محافظتی بر روی کبد و همچنین فعالیت ضد التهابی است همچنین میوه خرما سرشار از ترکیبات پلی فنولیک است، از جمله لیگنان، کاروتنوئیدها و فلاونوئیدها و آنتوسیانین ها و پروسیانیدین ها است (9). Ibrahim Haruna Sani و همکاران در سال 2015

مقاله ای را در مورد توان آنتی اکسیدانی نخل خرما ارائه می دهند و در این مقاله علاوه بر تاکید روی عملکردهای محافظت کننده عصبی، کبدی، ضد التهابی، محافظت کننده از زخم عصاره حاصل از نخل خرما (*Phoenix dactylifera* L.) تحقیق خودشان در مورد شواهد و مکانیسم های استفاده از عصاره نخل خرما و اهمیت تعدیل کننده و دارویی برای مقابله با اثرات جانبی درمان مواد افیونی و آگاهی در مورد مکانیسمهای اساسی اعتیاد را ارائه می دهند (10). و در ادامه Meshell Powell در مقاله ای که در سال 2020 با تجدید نظر مقاله قبلی خودش در مورد اثرات طبی نخل خرما مینویسد که در طول تاریخ این درخت انواع داروهای مورد استفاده دارویی را داشته است که برخی از رایج ترین آنها شامل بیماریهای تنفسی، اختلالات دستگاه گوارش و بهبود باروری در مردان و زنان است و تاکید مینماید که در طب تجربی مجامع مختلف، اعتقاد عمومی بر این است که *Phoenix dactylifera* دارای خواص ضد التهابی طبیعی است (11).

بررسی این اطلاعات نشان میدهد که عصاره حاصل از قسمتهای مختلف درخت نخل خرما بدلیل داشتن ترکیبات فنلی و ترکیبات پلی ساکاریدی اثرات آنتی وایرال، آنتی اکسیدان و ... را از خود نشان داده است و وجود این ترکیبات در آزمایش انجام شده در پژوهشکده گیاهان داروئی دانشگاه شهید بهشتی بر روی فرآورده حاصل از عصاره برگهای درخت نخل خرما به مقدار 13/60 میکروگرم ترکیبات فنلی بر حسب گالیک اسید در هر میلی گرم عصاره برگ نخل خرما تائید گردیده است (19) و همچنین در آزمایش دیگری که در آزمایشگاه مهر، همکار سازمان غذا دارو و همکار سازمان استاندارد و تحقیقات صنعتی صورت گرفته است، تعیین مقدار پلی ساکارید به میزان 5/20 در صد در همان فرآورده گزارش گردیده است (18) و با این توصیفات مشخص شده است که داروی حاصل از عصاره برگ درخت نخل خرما عوامل اصلی در اثرات ضد التهابی را بخوبی دارا بوده است.

4-9-2- در خصوص نحوه انتخاب مهمترین بیومارکرهای التهابی موثر در تشخیص و درمان کووید 19

می توان به تحقیقات محققین مختلف که طی سالهای 2019 و 2020 و با شیوع بیماری کرونا انجام گردیده بشرح زیر اشاره نمود.

Sheena Cruickshank استاد بیومدیكال دانشگاه منچستر شاخصهای التهابی را مهمترین عامل کلیدی در تشخیص بیماری کووید 19 عنوان نموده و توضیح می دهد که این شاخص ها یک ویژگی مشترک برای بسیاری از بیماران مبتلا به COVID در مرحله شدید بیماری است (12) و این موضوع با تحقیقات Zudong Fen و همکاران وی که پارامترهای التهابی مانند WBC، CRP، را بعنوان پارامترهایی که می توانند پیشرفت بیماری کووید 19 را نشان دهند تأیید میگرد و تشریح میشود که این پارامترها میتوانند در مراحل اولیه به پزشکان در شناسایی بیماران با خطر بالای کووید 19 کمک کنند (13). Linda Brook استاد دانشگاه آکسفورد نقش بیومارکرهای CRP، ESR، LDH، WBC را در تشخیص بیماری کووید 19 تأکید نموده و نتیجه گیری نموده که این شاخص های خونی میتوانند بعنوان پروفایل هماتولوژی مورد استفاده پزشکان برای تشخیص قطعی و میزان درمان بیماری باشند (14). همچنین سینا و کیلی و همکاران وی، اهمیت اطلاعات مربوط به شاخصهای خونی شامل CRP، ESR، LDH، WBC که دارای اهمیت تشخیصی در بیماری کووید 19 هستند را در گروههای سنی مختلف و زنان باردار بسیار متفاوت عنوان مینمایند (15).

در جمع بندی این تحقیقات مشخص می گردد که مهمترین پارامترهای التهابی که میتوانند در طرحهای تشخیصی و بررسی اثر بخشی داروها مورد توجه قرار گیرند، اندازه گیری شاخصهای خونی CRP، ESR، LDH و PO₂ و WBC هستند که در اجرای این طرح نیز دقیقا همین شاخص های التهابی بعنوان پیامدهای تعیین کننده، اندازه گیری شده اند.

بسیار قابل توجه است که برای تحقیق در مورد میزان سمیت سلولی (تعیین IC₅₀) و سمیت حیوانی (تعیین LD₅₀) عصاره حاصل از درخت نخل خرما و تعیین دوز درمانی دارو، برای اولین بار در ایران دو آزمایش کاملا مستقل انجام گرفته که در آزمایش اول که در آزمایشگاه تخصصی سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

در خصوص تعیین سمیت حیوانی انجام شده نتایج را بصورت $LD_{50} = 2000\text{mg/kg/day}$

بدست آورده و در نتیجه گواهی شده است که این عصاره در دوزهای کمتر از 2000 میلی گرم / کیلو گرم / روز، در ردیف مواد دارویی ایمن (safe) قرار دارد (16) و در آزمایش دومی که در پژوهشکده علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است $LD_{50} = 12.5 \text{ ml/kg/day}$ بدست آمده و در نتیجه گواهی شده است که این عصاره در دوزهای کمتر از 12.5 میلی لیتر / کیلو گرم / روز، در ردیف مواد دارویی ایمن (safe) قرار دارد. همچنین آزمایش سمیت سلولی با استفاده از NIH/3T3 mouse fibroblast cell نشان داده است که IC_{50} محاسبه شده برابر $36\% \text{ V/V}$ بوده است که تأیید مجدد مینماید که عصاره بکاررفته در ساخت دارو در ردیف مواد دارویی بسیار ایمن قرار دارد (17) و با توجه به این آزمایشات اینطور نتیجه گرفته میشود که دارو با دستور مصرف مقدار پنج میلی لیتر بصورت پنج بار در روز و یا کلاً مصرف مقدار 25 میلی لیتر از دارو در روز، در محدوده بسیار مطمئن از دوزهای مجاز تعیین شده میباشد.

4-10- تفسیر و نتیجه گیری:

نتایج بدست آمده از اثر بخشی موفق داروی پالمیناویر (Palminavir) فرموله شده با عصاره برگ نخل خرما (*Phoenix dactylifera L.*) که طی یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی سازی شده حاصل گردیده است، تأیید می نماید که این دارو می تواند با کاهش بسیار جالب توجه شاخصهای تب، سرفه های خشک، تنگی نفس، درد بدن و شاخصهای التهابی CRP، ESR و LDH، PO_2 و WBC، بعنوان یک دارو در پروتکل دارو درمانی برای برطرف نمودن بیماری کووید 19 در فازهای ضعیف و متوسط بسیار اثر گذار باشد و از آنجائیکه که طبق آمار جهانی، بیش از 80 درصد بیماران مبتلا به کرونا را مبتلایان ضعیف و متوسط، تشکیل میدهند لذا با استفاده از داروی پالمیناویر که در فازهای ضعیف و متوسط بیماری کرونا موثر میباشد، میتوانیم در درمان سرپائی و یا بستری موقتی بیماران استفاده کرده و بدین ترتیب از تشدید بیماری و تبدیل شدن آن به فاز حاد و در نتیجه اضافه شدن تعداد بیماران

بستری و نیازمند به درمانهای فوق العاده و صرف هزینه های سنگین و در برخی اوقات مرگ تاسف بار آنها جلوگیری کنیم.

4-10- اعتبار بخشی طرح مطالعه بالینی:

برای اعتبار بخشی طرح، تمام عوامل مخدوش کننده با دقت تمام در حین طراحی و در طول اجرا ، محدود گردیده اند

جدول شماره 1 : تعداد شرکت کنندگان به تفکیک جنسیت

تعداد کل شرکت کنندگان (نفر)	زن (نفر)	مرد (نفر)	میانگین سنی (سال)
116	60	56	52

جدول شماره 2 : تعداد شرکت کنندگان به تفکیک مداخلات

تعداد کل شرکت کنندگان (نفر)	گیرندگان دارو (نفر)	گیرندگان دارو نما (نفر)
116	61	55

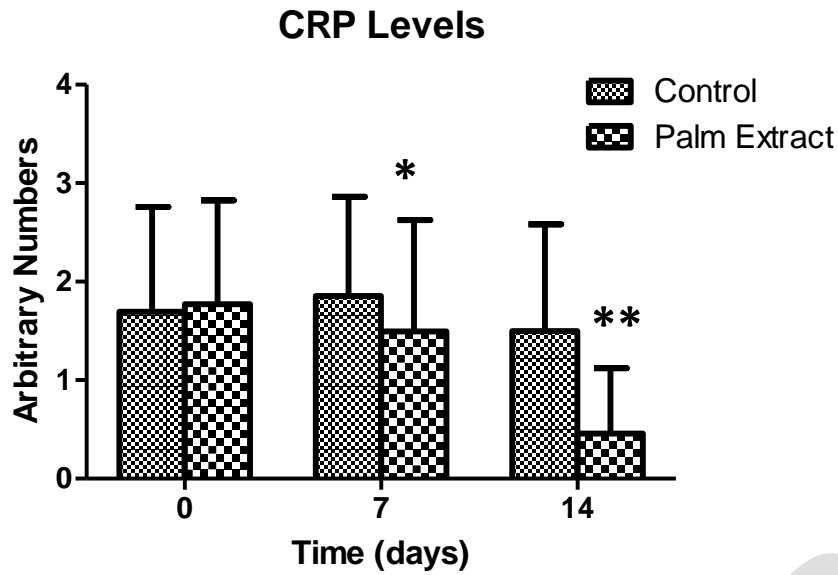


Figure 1. CRP levels of COVID-19 patients. CRP arbitrary numbers represent: negative (0) <1 mg/dL, 1: 1-2 mg/dL, 2: 2-3 mg/dL, 3: 3-4 mg/dL, 4: >4 mg/mL. The asterisk shows statistically significant difference between intervention group (palm extract recipients) and control group (* represents $p < 0.05$, ** represents $p < 0.00$)

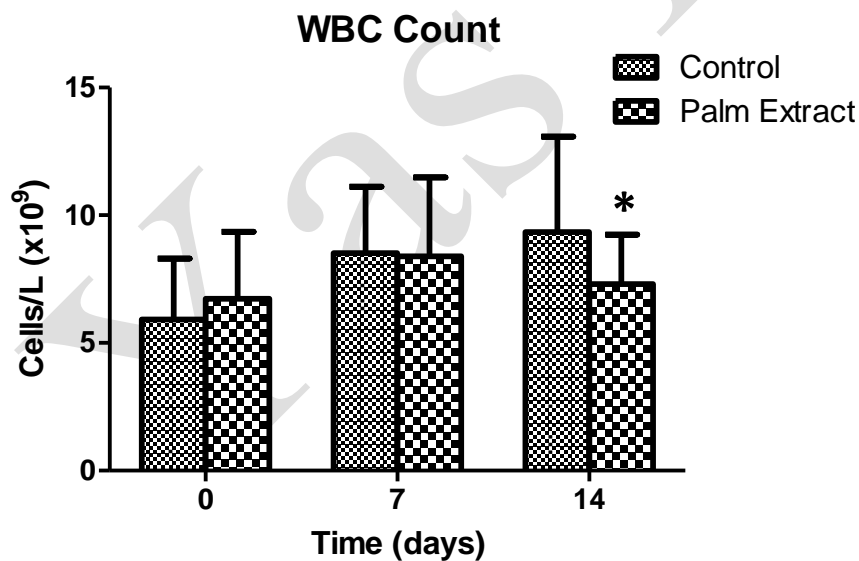


Figure 2. White blood cell count of COVID-19 patients. The asterisk shows statistically significant difference between intervention group (palm extract recipients) and control group (* represents $p < 0.05$).

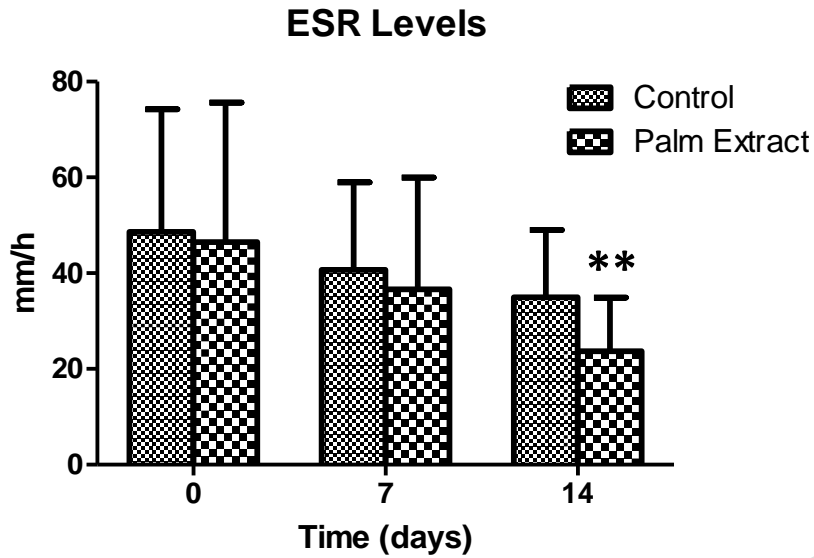


Figure 3. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) in COVID-19 patients. The asterisk shows statistically significant difference between intervention group (palm extract recipients) and control group (** represents $p < 0.001$).

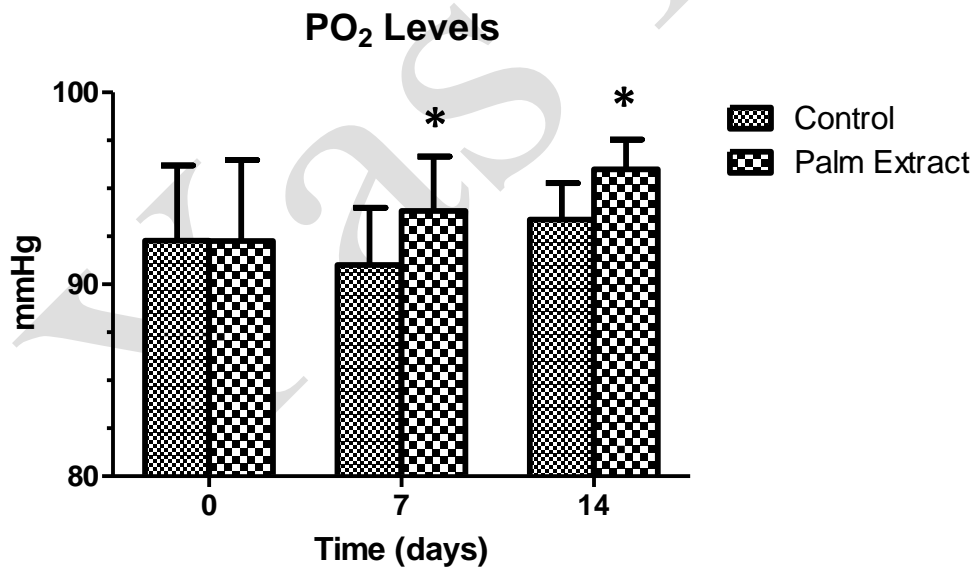


Figure 4. Partial pressure of oxygen in COVID-19 patients. The values reflect the amount of oxygen in the blood. The asterisk shows statistically significant difference between intervention group (palm extract recipients) and control group (* represents $p < 0.05$).

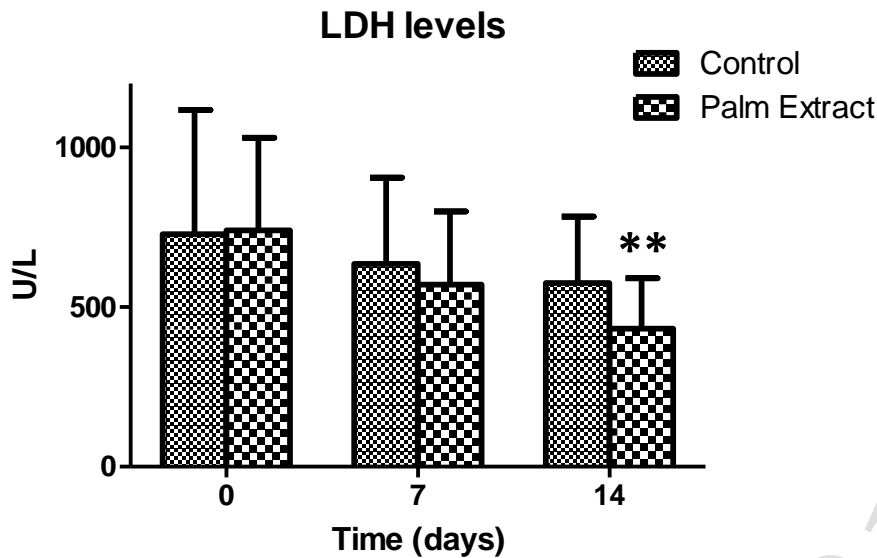


Figure 5. Lactate dehydrogenase (LDH) levels in COVID-19 patients. The asterisk shows statistically significant difference between intervention group (palm extract recipients) and control group (** represents $p < 0.001$).

مستند شماره 5: صدور گواهی پایان طرح

پس از پایان طرح و عرضه گزارش نهائی به معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی دزفول ایشان طی نامه ای ضمن تائید گزارش نهائی (20) آنرا برای معاونت غذا دارو دانشگاه علوم پزشکی دزفول ارسال کرده اند و معاونت غذا دارو نیز گزارش را برای مدیر کل نظارت بر فرآورده های طبیعی در سازمان غذا دارو ارسال نموده اند (21).

مستند شماره 6: صدور رای کمیسیون قانون

پس از ارسال گزارش نهائی طرح از طرف دانشگاه علوم پزشکی دزفول ، کلیه مدارک مربوط به دارو از جمله گزارش نهائی توسط شرکت داروسازی یاس دارو در سامانه چارگون سازمان غذا دارو بارگذاری گردید و در نتیجه

در تاریخ 19 / 12 / 1399 موافقت اصولی با تولید داروی پالمیناویر از طرف کمیسیون قانونی ماده 20 سازمان غذا دارو صادر گردید (22).

مستند شماره 7 : صدور پروانه دارو

بدنبال صدور موافقت اصولی کمیسیون قانونی، پروانه تولید دارو به شماره **3981429097782231** در تاریخ 19 / 3 / 1400 از طرف اداره کل نظارت بر فرآورده های طبیعی سازمان غذا دارو صادر گردید (23).

مستند شماره 8 : تولید بیج اول دارو و ادامه مطالعات درمانی

با صدور پروانه تولید دارو (IRC)، بیج اول داروی پالمیناویر (Palminavir) تولید گردید و تعداد 5000 نمونه اول آن برای ادامه درمان جمعیتی بیماران مبتلا به کووید 19 در مراکز درمانی دانشگاهی کشور در نظر گرفته شد. دانشگاه علوم پزشکی دزفول در ادامه اجرای مطالعات بالینی قبلی، اجرای بخش درمان جمعیتی را در غالب طرحی با پذیرش 370 بیمار شروع نموده است.

References:

1. Ahmed, A., Bano, N., et al. 2016. Phytochemical and Therapeutic Evaluation of Date (*Phoenix dactylifera*). A review. J Pharm Alterna Med.
2. Mallhi, T.H., Qadir, M. I., Ali, M., et al. 2014. Ajwa Date (*Phoenix dactylifera*): An Emerging Plant in Pharmacological Research. Pak. J. Pharm. Sci.
3. Yasin, B. R., El-Fawal, H. A. N., et al. 2015. Date (*Phoenix dactylifera*) Polyphenolic and Other Bioactive Compounds. Int J Mol Sci.
4. Abdallah, E., Musa, K., Qureshi, K., & Sadeek, A. (2017). Antimicrobial activity and antioxidant potential of the methanolic leaf extracts of three cultivars of date palm trees (*Phoenix dactylifera*) from Saudi Arabia

5. Nuha Qays Abdul Maged, Nadheema Abed Abbas. Antibacterial activity of *Phoenix dactylifera* L. leaf extracts against several isolates of bacteria. Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences Vol. (4) No. (2) 2013
6. Walid Kriaa¹, Hamadi Fetoui², Mohamed Makni², Najiba Zeghal², and Nour-Eddine Drira. Phenolic contents and antioxidant activities of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) leaves. International Journal of Food Properties, 15:1220–1232, 2012.
7. Saryono, Warsinah, Atyanti Isworo, Sarmoko, Anti-inflammatory activity of date palm seed by downregulating interleukin-1 β , TGF- β , Cyclooxygenase-1 and -2 : A study middle age women. Saudi Pharmaceutical Journal, 28 (2020) 1014-1018.
8. Shimon Ben-Shabat & Ludmila Yarmolinsky & Daniel Porat & Arik Dahan, Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies, Drug Delivery and Translational Research (2020) 10:354–367
9. Hannah Bauman and Addie Abohosh, Food as Medicine: Date (*Phoenix dactylifera*, Areaceae), HerbalEGram: Volume 14, Issue 12, December 2017
10. Ibrahim Haruna Sani, Nor Hidayah Abu Bakar, Mohd Adzim Khalili Rohin, Ibrahim Suleiman, Maryam Ibrahim Umar, Nasir Mohamad. Phoenix dactylifera Linn as a potential novel anti-oxidant in treating major opioid toxicity. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 5 (08), pp. 167-172, August, 2015.
11. Meshell Powell. What Are the Medical Uses of Phoenix dactylifera
Last Modified Date: August 06, 2020
12. Sheen Cruick, Inflammation: the key factor that explains vulnerability to severe COVID, August 26, 2020
13. Xudong Feng, et all., Immune Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis, Front. Med., 09 June 2020.

14. Linda Brookes, The Role of Laboratory Test Biomarkers in Diagnosis, Risk Stratification and Monitoring of COVID-19 Patients, Oxford University|, 2020-05-29.

15. Sina Vakili et all, Laboratory Findings of COVID-19 Infection are Conflicting in Different Age Groups and Pregnant Women: A Literature Review, Archives of Medical Research, Volume 51, Issue 7, October 2020, Pages 603-607.

- 16- گواهی آقای دکتر قهرمانی ، آزمایشات سمیت سلولی و سمیت حیوانی عصاره برگ درخت نخل خرما، دانشکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- 17- گواهی آقای دکتر عبدالهی ، آزمایشات سمیت سلولی و سمیت حیوانی عصاره برگ درخت نخل خرما ، پژوهشکده علوم دارویی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- 18- نتیجه آزمایش تعیین مقدار توتال پلی ساکارید. انجام شده در آزمایشگاه مهر ، همکار معاونت غذا دارو و همکار موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی
- 19- نتیجه آزمایش تعیین مقدار توتال فنل ، انجام شده توسط پژوهشکده گیاهان دارویی، دانشگاه شهید بهشتی
- 20- نامه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی دزفول در مورد تأیید و ارجاع گزارش نهائی طرح بررسی اثربخشی داروی پالمیناویر در بیماران مبتلا به کوید 19 به معاونت غذا دارو دانشگاه علوم پزشکی دزفول.
- 21- نامه معاونت غذا دارو دانشگاه علوم پزشکی دزفول در مورد تأیید و ارجاع گزارش نهائی طرح بررسی اثربخشی داروی پالمیناویر در بیماران مبتلا به کوید 19 به مدیر کل نظارت بر فرآورده های طبیعی سازمان غذا دارو.
- 22- صدور موافقت اصولی کمیسیون قانونی ماده 20 سازمان غذا دارو برای ساخت و تولید داروی پالمیناویر.
- 23- صدور پروانه ساخت داروی پالمیناویر برای داروی پالمیناویر
- 24- ساخت اولین بچ داروی پالمیناویر.



تاریخ: ۱۳۹۶-۱۲-۸

شماره: شماره

پیوست: ندارد

گزارش

" اندازه گیری LD50 عصاره گیاهی PD70 در موش سوری به روش خوراکی "

مقدمه: این گزارش اندازه گیری میزان دوز سمی عصاره گیاهی PD70 در موش سوری به روش خوراکی است.

روش کار:

در این مطالعه از موش سوری که در مرکز نگهداری حیوانات دانشکده داروسازی تولید و نگه داری می شد استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد نور (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی)، درجه حرارت اتاق (۲۳-۲۵ درجه) با دسترسی به آب و غذا کافی نگه داری شدند. در هر گروه ۵ حیوان با میانگین وزنی 25 ± 3 گرم قرار داده شد. ترکیب PD70 (توسط آقای دکتر غلامرضا امین) به صورت عصاره خشک تیره رنگ تحویل داده شد و عصاره در یخچال تا هنگام آزمایش نگه داشته شد. عصاره ها پس از محاسبه در سرم فیزیولوژی به صورت غلیظ حل گردید و سپس در سرم فیزیولوژی یک به غلظت مورد نظر در مطالعه رسانده شد. با توجه به نبود مطالعه سمیت خوراکی، از عصاره به مقدار ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلیگرم در هر کیلوگرم به حیوان با استفاده از لوله مخصوص به صورت خوراکی گاوژ گردید. حالات حیوان (بی حالی، حرکت) و مرگ حیوانات به مدت ۲۴، ۴۸ ساعت بررسی شدند. حیوانات کنترل حامل دریافت کردند. در هر گروه میزان مرگ میر در این زمان بررسی و گزارش گردید. دوزی که ۵۰ درصد مرگ را در حیوانات موجب می شود (LD50) را بر اساس منحنی محاسبه گردید.

نتایج:

با توجه به نبود مطالعه سمیت قبلی بر روی ترکیب گیاهی در حیوانات دوز های ۱۰۰، ۳۰۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میلیگرم در هر کیلوگرم وزن حیوان بررسی گردید. بررسی ۲۴-۴۸ ساعت تجویز خوراکی عصاره گیاهی PD70 در مقادیر ۱۰۰-۱۰۰۰ میلیگرم در کیلوگرم هیچ علائمی قابل توجهی نشان نداد. مرگ حیوان فقط در دوز ۲۰۰۰ میلیگرم در کیلوگرم پس از ۴۸ ساعت (معادل ۵۰٪) دیده شد. نتایج مشخص کرد که در مقادیر کمتر از ۲۰۰۰ میلیگرم در کیلوگرم هیچ علائمی قابل توجهی و یا مرگ مشاهده نگردید. براساس این نتایج مقدار کشنده عصاره گیاهی PD70 مساوی یا بیش از ۲۰۰۰ میلیگرم در کیلوگرم ($LD50 \geq 2g/kg$) میباشد.

با توجه به این نتایج عصاره گیاهی PD70 در دسته بندی " سمی ضعیف " (slightly toxic) قرار می گیرد.

دکتر محمد حسین قهرمانی

استاد سم شناسی و داروشناسی مولکولی

آدرس: تهران - میدان انقلاب - خیابان ۱۶ آذر - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده داروسازی - صندوق پستی ۱۴۱۵۵/۴۲۵۱

آدرس الکترونیکی: <http://pharmacy.tums.ac.ir>

تلفن: ۰۲۱-۶۴۱۲۰

پست الکترونیکی: pharmacy@tums.ac.ir



تاریخ: ۱۳۹۶-۱۲-۸

شماره: شماره

پیوست: ندارد

گزارش

"بررسی سمیت سلولی عصاره گیاهی PD70 در رده های سلولی گوارشی به روش MTT"

مقدمه: این گزارش اندازه گیری میزان سمیت سلولی عصاره گیاهی PD70 در رده های سلولی دستگاه گوارش روش MTT است.

روش کار:

در این مطالعه از رده های سلولی AGS (آدنوکارسینومای معده انسانی)، HT-29 (آدنوکارسینومای کولورکتال انسانی) و Caco-2 (آدنوکارسینومای کولورکتال انسانی) که از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه و در آزمایشگاه تحقیقات مولکولی دانشکده داروسازی نگه داری می شد استفاده گردید. سلولها پس از کشت اولیه و رسیدن به تراکم حدود ۶۰-۷۰٪ در محیط RPMI+10%FBS در مراحل بعد آزمایش استفاده شدند.

ترکیب PD70 (توسط آقای دکتر غلامرضا امین) به صورت عصاره خشک تیره رنگ تحویل داده شد و عصاره در یخچال تا هنگام آزمایش نگه داشته شد. عصاره پس از محاسبه در بافر فسفات حل شده و سپس توسط فیلتر 0.22 میکرون استریل گردید. سپس از ترکیب استریل شده غلظت های مورد استفاده در کشت تهیه گردید. غلظت های تهیه شده در دمای ۲۰- سانتیگراد تا زمان آزمایش نگه داری شد. سلولها به تعداد ۲۰۰۰۰ در هر چاهک ظروف ۹۶ خانه در 100ul از محیط RPMI+10%FBS کشت داده شدند و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و ۵ درصد CO2 نگه داری شدند. پس از ۲۴ ساعت، محیط کشت عوض شده و سلولها با مقادیر ۱۵۰-۸۰۰ میلیگرم در میلیلیتر از ترکیب PD70 در محیط کشت مجاور شدند و پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت از زمان مجاورت، محیط کشت خارج و محلول MTT با غلظت نهایی 5mg/ml به هر چاهک اضافه می گردد و به مدت ۳ ساعت در انکوباتور قرار داده می شود. سپس بلور های فورمازان توسط DMSO



تاریخ: ۱۳۹۶-۱۲-۸

شماره: شماره

پیوست: ندارد

حل شده و جذب در طول موج ۵۹۰ نانو متر و طول موج رفرانس ۶۵۰ نانو متر خوانده شد. نتایج حاصل با گروه کنترل (بدون دارو) مقایسه و به صورت درصد کنترل محاسبه گردید. نتایج به صورت منحنی به صورت $Mean \pm SD$ سه تکرار رسم گردید. محاسبه IC_{50} زمان ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت با استفاده از رسم منحنی رگرسیون غیر خطی توسط نرم افزار Prism 5.0 محاسبه و به صورت $IC_{50} \pm SD$ گزارش شد.

نتایج:

بررسی غلظت های ۱۰۰، ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰، ۶۰۰، ۷۰۰ و ۸۰۰ میلیگرم در میلیلیتر از عصاره گیاهی PD70 در روی سلولهای ذکر شده نشان داد که این ترکیب تا غلظت 400 mg/ml اثر معنی داری بر بقا سلولی رده های مختلف نداشت و اثرات خود را در مقادیر بالای ۵۰۰ میلیگرم در لیتر در این سلولها میگذارد (شکل-۱). این اثرات در ۴۸ ساعت مجاورت قویتر بودند ولیکن اختلاف اثر ۲۴ ساعت و ۴۸ ساعت از نظر آماری معنی دار نیست. اثر ترکیب PD70 بر سلولهای سرطان معده (AGS) قویتر از سلولهای کولون (Caco-2، HT-29) بوده است. IC_{50} محاسبه شده ترکیب PD70 در سلولهای AGS، HT-29 و Caco-2 در ۲۴ ساعت به ترتیب $576.8/1$ ، $688.8/1.1$ و $636.4/1.0$ میلیگرم در میلیلیتر می باشد (جدول-۱).

جدول-۱: IC_{50} محاسبه شده ترکیب PD70 بر روی رده های سلولی

Cell line	24hr $IC_{50} \pm SD$	48hr $IC_{50} \pm SD$
AGS	576.8 ± 1.0	544.2 ± 1.0
HT-29	688.8 ± 1.1	722.1 ± 1.1
Caco-2	636.4 ± 1.0	640.2 ± 1.0

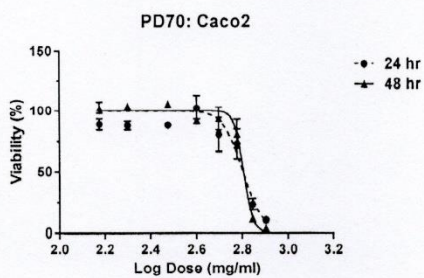
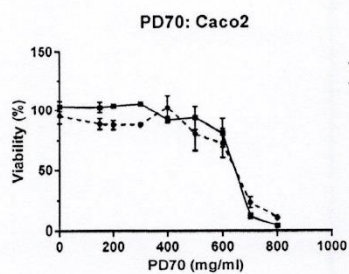
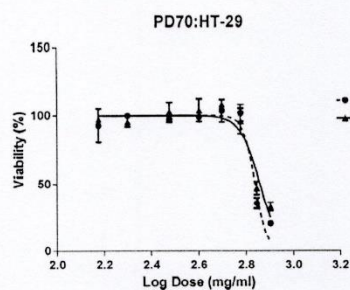
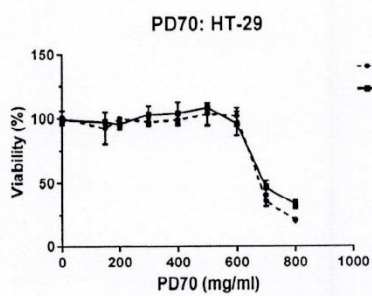
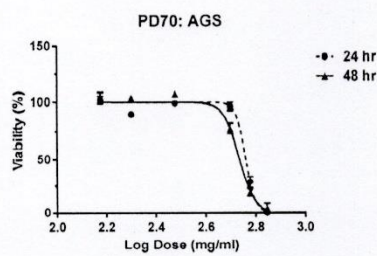
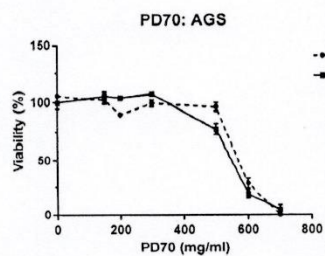
تاریخ: ۱۳۹۶-۱۲-۸

شماره: شماره

پیوست: ندارد



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی، درمانی تهران
دانشکده داروسازی



شکل-۱: بررسی اثر PD70 بر بقا رده های سلولی پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت مجاورت



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات
بهداشتی درمانی تهران
دانشکده داروسازی

تاریخ: ۱۳۹۶-۱۲-۸

شماره: شماره

پیوست: ندارد

نتیجه گیری: با توجه به مطالعه حاضر ترکیب PD70 در غلظت های بالای ۵۰۰ mg/ml موجب کاهش بقا در سلولهای سرطانی گوارش (AGS, HT-29, Caco-2) می گردد. این اثر در رده گوارشی AGS بیشتر است.

دکتر محمد حسین قهرمانی

استاد سم شناسی و داروشناسی مولکولی



پژوهشکده علوم دارویی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

The Institute of Pharmaceutical Sciences (TIPS)
Tehran University of Medical Sciences

Table 3: Clinical findings in of viral cut drug treated orally

Clinical manifestations	10 (mL/kg)	12.5 (mL/kg)	15 (mL/kg)	20 (mL/kg)
Cutaneous	NS	NS	NS	NS
Ocular	NS	NS	NS	NS
Abdominal distension	NS	S	S	S
Diarrhea	NS	NS	NS	NS
Respiratory	NS	NS	NS	NS
Cardiac arrhythmias	NS	NS	S	S
Changes in fur appearance	NS	NS	NS	NS
Hyperthermia/Hypothermia	NS	NS	NS	NS
Locomotor	NS	NS	NS	NS
Paralysis	NS	NS	S	S
Pain	NS	S	S	S

NS, Not Seen; S, Seen

Conclusion

This study was performed to evaluate acute oral toxicity of the product viral cut in rats. According to the results, LD50 of the product was determined 12.5 mL/kg. It must be emphasized that this report is not a certificate of safety or efficacy of the tested compound and any certification must be made by responsible authorities of the Iranian Food and Drug Administration or related authorities.

دکتر منا نوازی نیگجه
استادیار پژوهشکده علوم دارویی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد عبداللهی
استاد دانشکده داروسازی
دانشگاه علوم پزشکی تهران

آقای مهدی غلامی
کارشناس دامپزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران



Page 6 of 6

تهران، بلوار کشاورز، حیابان ۱۶، آذر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده داروسازی (ساختمان قدیم)، طبقه دوم، واحد ۲۱۹-۱

تلفکس و پیام گیر: ۶۶۹۸۰۲۹۲ - ۶۶۹۸۰۲۹۱ - ۶۶۲۸۲۰۲

website: <https://tips.tums.ac.ir>

Email: TIPS@Tums.Ac.Ir



دارای گواهینامه تایید صلاحیت

آزمایشگاه مهر (مهر طاهر)

ISO 17025

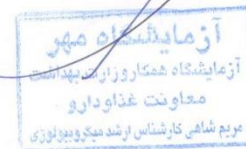
آزمایشگاه همکار موسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران

آزمایشگاه همکار معاونت غذا و داروی وزارت بهداشت

شماره نامه: ۹۹۳۲۵	نام و نوع نمونه: محلول عصاره برگ نخل
تاریخ نامه: ۹۹/۵/۶	نام تجاری: ---
شماره پذیرش آزمایشگاه: ۹۹/F/۱/۱۲۱۶	نام شرکت: یاس دارو
تاریخ پذیرش: ۹۹/۵/۷	سری ساخت: ---
کد شناسه آزمایشگاه: ۵-۱۲۱۶	شماره پروانه ساخت: ---
تاریخ صدور نتیجه: ۹۹/۵/۱۴	تاریخ تولید: ---
نوع بررسی: خودکنترلی	تاریخ انقضاء: ----

روش مرجع	واحد	نتیجه آزمون	نوع آزمون	ردیف
SOP داخلی	درصد	۵۲۰	Total poly sacharide as (total carbohydrate)	۱

* نتیجه آزمون فقط جهت آزمایشات خودکنترلی و به درخواست شخص به شرکت اعلام می گردد و ارزش قانونی دیگری جهت ارائه مراجع رسمی ندارد.
 * نتیجه آزمون فقط در مورد نمونه ارسالی صادق است.
 * نتایج آزمون با اصل سربرگ و مهر آزمایشگاه مورد تایید می باشد.
 * نمونه شاهد مورد آزمون به مدت ۲ ماه در آزمایشگاه نگهداری می شود.
 مسئول فنی دکتر مصطفی کاشی و مریم شاهی
 مدیریت:
 کارشناس:
 کارشناس مسئول:



آدرس: میدان توحید خیابان ستارخان کوثر ۲ بن بست شهید امینی پلاک ۷ ساختمان مهر
 تلفکس ۰۹۱۲۳۱۹۷۶۴۵ ۶۶۴۳۷۴۶۷-۶۶۴۳۰۹۶۱-۶۶۴۳۷۴۷۰



Medicinal Plants and Drugs Res. Inst.

Analysis Laboratory

پژوهشکده گیاهان و مواد اولیه داروئی

آزمایشگاه آنالیز دستگاہی

Certificate of analysis

ارسال کننده نمونه: شرکت یاس دارو

تاریخ ارسال پاسخ: ۹۹/۰۷/۲۸

شماره بچ نمونه ارسالی: ۹۹۰۰۱

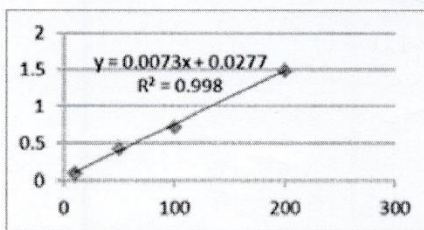
تاریخ ارسال نمونه: ۹۹/۰۶/۳۱

نام/کد محصول: برگ نخل خرما

نتایج تست‌های فنل تام

Sample	Total phenolic content معادل میکروگرم ترکیبات فنلی بر حسب گالیک اسید در یک میلی گرم عصاره برگ نخل خرما
محلول عصاره برگ نخل خرما	13.60 ± 2.24

هر میلی لیتر عصاره برگ نخل خرما حاوی ۳۶ میلی گرم عصاره خشک می باشد.

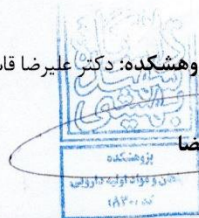


منحنی کالیبراسیون فنل تام (استاندارد گالیک اسید)

نام رئیس پژوهشکده: دکتر علیرضا قاسم پور

نام مدیر آزمایشگاه: دکتر مهدی مریندی

نام آزمایش کننده: شیرین گودرزی



تاریخ و امضا

تاریخ و امضا:

تاریخ و امضا:

آدرس: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده گیاهان و مواد اولیه داروئی، آزمایشگاه آنالیز دستگاہی، تلفن: ۰۲۱-۲۹۹۰۴۰۴۸

جناب آقای دکتر داود اسداله سلمان پور معاون محترم غذا و دارو

موضوع: گذارش نتایج طرح تحقیقاتی اثر بخشی عصاره برگ نخل خرما (*Phoenix dactylifera*) در بیماران مبتلا به ویروس کرونای جدید (کووید ۱۹) مراجعه کنندگان به بیمارستان گنجویان دزفول در مراحل ضعیف تا متوسط بیماری: یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی سازی شده

سلام علیکم

احتراما به استحضار می رساند گزارش نتایج طرح تحقیقاتی مطالعه کارآزمایی بالینی با عنوان "اثر بخشی عصاره برگ نخل خرما (*Phoenix dactylifera*) در بیماران مبتلا به ویروس کرونای جدید (کووید ۱۹) مراجعه کنندگان به بیمارستان گنجویان دزفول در مراحل ضعیف تا متوسط بیماری: یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی سازی شده" مجری: دکتر محمد درچین و همکاران: دکتر غلامرضا امین، مهندس قاسم تک دهقان، دکتر بهنام قربان زاده، دکتر احمدعلی عساریان، دکتر ندا امیرغلامی با کد اخلاق IR.DUMS.REC.1399.037 و کد کارآزمایی بالینی IRCT20201015049036N1 که در مبتلایان بیماری کووید ۱۹ بستری در بیمارستان گنجویان دزفول انجام گردیده است در قالب فایل های پیوست شده به حضور ارسال می گردد. مستدعی است نسبت به انعکاس نتایج این طرح تحقیقاتی به معاونت غذا و دارو وزارت با مجریان این طرح همکاری لازم صورت گیرد.

دکتر میثم مردسلطانی
معاون آموزشی، تحقیقات و فناوری



جمهوری اسلامی ایران
معاونت غذا و دارو

بسمه تعالی



تاریخ: ۱۳۹۹/۱/۰۹

شماره صادره: ۹۸/۱۷۵۹۰۷

پیوست:

جناب آقای دکتر بهفر مدیر کل محترم فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

موضوع: گزارش نتایج طرح تحقیقاتی اثربخشی عصاره برگ نخل خرما (Phoenix dactylifera) در بیماران مبتلا به کووید-۱۹

با عرض سلام و ارادت

احتراما به استحضار می رساند گزارش نتایج طرح تحقیقاتی مطالعه کارآزمایی بالینی با عنوان " اثربخشی عصاره برگ نخل خرما (Phoenix dactylifera) در بیماران مبتلا به ویروس کرونای جدید (کووید-۱۹) مراجعه کنندگان به بیمارستان گنجویان دزفول در مراحل ضعیف تا متوسط بیماری: یک کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی سازه شده " مجری: دکتر محمد درچین و همکاران: دکتر غلامرضا امین، مهندس قاسم تک دهقان، دکتر بهنام قربان زاده، دکتر احمدعلی عساریان، دکتر ندا امیرغلامی با کد اخلاق IR.DUMS.REC.۱۳۹۹.۰۳۷ و کد کارآزمایی بالینی IRCT۲۰۲۰۱۰۱۵۰۴۹۰۳۶۸۱ که در مبتلایان بیماری کووید-۱۹ بستری در بیمارستان گنجویان دزفول انجام گردیده است. در قالب فایل های پیوست شده به حضور ارسال می گردد. مستدعی است ضمن بررسی این طرح تحقیقاتی، راهنمایی های لازم را مبذول فرمایید. تسریع در پاسخ مزید امتنان خواهد بود.



این نامه در انجمن هیئت مدیره و خارج از انجمن هیئت مدیره بدون مهر برجسته فاقد اعتبار می باشد.
دزفول - بلوار ۹۵ متری فتح المبین - محل سابق بیمارستان افشار - تلفن: ۰۶۱-۴۲۵۳۰۷۲۰ - شماره: ۰۶۱-۴۲۵۳۰۷۱۹
پست الکترونیک: info@dums.ac.ir وب سایت: www.dums.ac.ir

- ۸۱ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست میم دارو، ثبت دبیرخانه شماره ۶۶۵/۱۱۷۲۲۵ تاریخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۳ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، اسپری دهانی، برای کاهش طول مدت بیماری و احتمال بستری شدن بیماران سرپایی مبتلا به کرونا، در کنار درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام . *Panax ginsengEchinacea purpurea, Glycyrrhiza glabra, Hyssopus officinalis, Rheum palmatum, Rosmarinus officinalis*، اسپری دهانی، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۲ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست میم دارو، ثبت دبیرخانه شماره ۶۶۵/۱۱۷۲۲۵ تاریخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۳ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، اسپری بینی، برای کاهش طول مدت بیماری و احتمال بستری شدن بیماران سرپایی مبتلا به کرونا، در کنار درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام . *Panax ginsengEchinacea purpurea, Glycyrrhiza glabra, Hyssopus officinalis, Rheum palmatum, Rosmarinus officinalis*، اسپری بینی، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۳ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست میم دارو، ثبت دبیرخانه شماره ۶۶۵/۱۱۷۲۲۵ تاریخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۳ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، قطره اینهالر، برای کاهش طول مدت بیماری و احتمال بستری شدن بیماران سرپایی مبتلا به کرونا، در کنار درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام . *Panax ginsengEchinacea purpurea, Glycyrrhiza glabra, Hyssopus officinalis, Rheum palmatum, Rosmarinus officinalis*، قطره اینهالر، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۴ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست زرین طب مشرق زمین، ثبت دبیرخانه شماره ۶۶۵/۱۰۰۱۱۱ تاریخ ۱۳۹۹/۱۰/۲۴ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، شربت، برای کمک به کاهش علائم بدن درد و سرفه بیماران مبتلا به کرونا، در کنار تجویز درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام *Thymus caramanicus, Nepeta menthoides, Adiantum capillus-veneris, Peganum harmala, Astragalus gossypinus*، شربت، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۵ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست زرین طب مشرق زمین، ثبت دبیرخانه شماره ۱۰۰۰/۱۲۲۴۲۹/د تاریخ ۱۳۹۹/۱۰/۰۲ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، کیسول، برای کمک به کاهش علائم بدن درد و سرفه بیماران مبتلا به کرونا، در کنار تجویز درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام *Ferula assa-foetida, Astragalus gossypinus*، کیسول، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۶ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست یاس دارو، ثبت دبیرخانه شماره ۹۳۷/۷۰۰۴ تاریخ ۱۳۹۹/۱۱/۲۰ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، محلول خوراکی، برای بهبود برخی مارکرهاي بیوشیمیایی خون و سطح گلبولهای سفید در بیماران مبتلا به کرونا، در کنار تجویز درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام *Phoenix dactylifera*، محلول خوراکی، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۷ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست زیست فن آوران صدرا نورثیت دبیرخانه شماره ۶۶۵/۱۱۱۸۲۴ تاریخ ۱۳۹۹/۱۱/۲۹ برای صدور مجوز اولیه ۶ ماهه برای تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی، محلول خوراکی، برای کمک به کاهش ترخ مرگ و میر و طول زمان بستری در بیماران مبتلا به کرونا، در کنار تجویز درمان استاندارد- منوط به تاییدیه اداره کل آزمایشگاههای کنترل غذا، دارو و تجهیزات پزشکی؛ و تکمیل مطالعات و ارائه مستندات، فرآورده به نام *Allium sp*، محلول خوراکی، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۸ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست داروسازی اوه سینا، ثبت دبیرخانه شماره ۰۵/۶۵۸۶۸ تاریخ ۱۳۹۹/۱۰/۱۳ برای صدور پروانه ثبت (تولیدی)، فرآورده به نام (فرآورده طبیعی) *Mentha spicata*، قرص جوشان، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۸۹ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست داروسازی اروم طب دارو، ثبت دبیرخانه شماره ۱۱۰۸۷۰۲۲۲ تاریخ ۱۳۹۹/۱۰/۲۹ برای صدور پروانه ثبت (تولیدی)، فرآورده به نام فرآورده طبیعی *Lavandula angustifolia*، کیسول ژلاتینی نرم، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.
- ۹۰ در بیست و دومین جلسه مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)، با توجه به شرایط ذکر شده، با درخواست باربج اسانس، ثبت دبیرخانه شماره ۶۲۸/۳۰۲۶۵ تاریخ ۱۳۹۹/۰۵/۱۹ برای صدور پروانه ثبت (تولیدی)، فرآورده به نام روغن بادام شیرین، روغن، نام تجاری، با ارائه مدارک لازم و رعایت کلیه ضوابط و مقررات جاری این اداره کل، موافقت شد.

شماره: ۶۶۵/۱۳۴۸۴
تاریخ: ۱۴۰۰/۰۳/۱۹
پیوست: ندارد



مدیرعامل محترم شرکت یاس دارو

موضوع: مجوز اولیه تولید فرآورده طبیعی محلول خوراکی پالمیناویر (۲۵۰ میلی لیتری) شرکت یاس دارو

با سلام و احترام؛

بازگشت به نامه شماره ۱۴۰۰۱۶۸ مورخ ۱۴۰۰/۰۱/۲۹، با توجه به مصوبه بیست و دومین جلسه کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک) مورخ ۱۳۹۹/۱۲/۱۹ بدین وسیله با تولید و توزیع محدود فرآورده طبیعی محلول خوراکی پالمیناویر (۲۵۰ میلی لیتری) PALMINAVIR® با مشخصات زیر به مدت شش ماه موافقت به عمل آمد.

کد ثبت فرآورده:

۳۹۸۱۴۲۹۰۹۷۷۸۲۲۳۱

شکل دارویی و مشخصات بسته بندی:

بطری ۲۵۰ میلی لیتری به همراه برگ راهنما در جعبه مقوایی

نام کارخانه مجاز محل ساخت:

داروسازی هگمتان داروی غرب

فرمول فرآورده در ۱۰۰ میلی لیتر:

مواد اصلی:

تنتور برگ نخل خرما (*Phoenix dactylifera*)

مواد کمکی:

اسکوربیک اسید

طعم دهنده (تمشک)

آب خالص

مورد مصرف:

کمک به بهبود شاخص‌های LDH، ESR، CRP، اشباع اکسیژن خون و سطح گلبول‌های سفید در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در کنار درمان استاندارد

نحوه مصرف: خوراکی، عرضه صرفاً با نسخه پزشک، مصرف زیر نظر پزشک معالج

لازم به ذکر است تمدید این مجوز به منظور صدور پروانه ساخت نهایی منوط به تکمیل مدارک مطالعه بالینی (Clinical Study)، تاییدیه آزمایشگاه مرجع، تاییدیه کمیسیون قیمت گذاری و ارایه گواهی ثبت علامت تجاری، طبق ضوابط این اداره کل و در مهلت زمان مقرر خواهد بود.

بدیهی است مسؤولیت درج‌همی موارد از جمله منع مصرف، احتیاط، هشدار و تداخل‌های احتمالی در مندرجات بسته بندی و برگ راهنما مطابق با ضوابط این اداره کل، بر عهده دارنده مجوز و مسؤول فنی آن شرکت است.

رونوشت:

جناب آقای دکتر شانه ساز معاون محترم وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو: برای استحضار
جناب آقای دکتر هاشمی مدیر کل محترم آزمایشگاه های مرجع کنترل غذا و دارو و تجهیزات پزشکی
مدیر کل اداره کل امور فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

دکتر عبدالعظیم بهفر

تهران روبروی درب اصلی دانشگاه تهران، خیابان فخر رازی، نبش خیابان شهید وحید نظری، سازمان غذا و دارو

تلفن: ۹-۶۶۴۶۷۲۶۸ نمابر: ۶۶۴۶۹۱۲۲ کد پستی: ۱۳۱۴۷۱۵۳۱۱

www.fda.gov.ir



Y2