



۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

وزارت بهداشت و درمان
جمهوری اسلامی ایران
سازمان اسناد و کتابخانه ملی
جمهوری اسلامی ایران

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع:

مطالعه هم‌ارزی زیستی قرص گلی بن کلامید ساخت کارخانه

پارس مینو

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

نگارش:

کوروش خلفی

شماره پایان نامه: ۴۳۱۹

سال تحصیلی: ۸۱-۱۳۸۰

۴۵۹۳۵

صفحه

عنوان

مقدمه

۱.....	فصل اول گلی بن کلامید
۲.....	۱-۱- ساختمان شیمیایی
۲.....	۲-۱- نام شیمیایی
۲.....	۳-۱- اسامی تجاری گلی بن کلامید
۳.....	۴-۱- خواص ارگانولپتیکی
۳.....	۵-۱- خواص فیزیکی
۵.....	۶-۱- خلوص
۵.....	۷-۱- فارماکولوژی بالینی
۵.....	۸-۱- موارد مصرف
۶.....	۹-۱- فارماکوکینتیک
۸.....	۱۰-۱- عوارض جانبی
۸.....	- کاهش قند خون
۹.....	- عوارض گوارشی
۹.....	- عوارض پوستی
۹.....	- عوارض خونی
۹.....	- عوارض متابولیک
۱۰.....	- سایر عوارض

۴۵۳

صفحه	عنوان
۱۰	۱۱-۱- مصرف در دوران بارداری و شیردهی
۱۱	۱۲-۱- تداخلات دارویی
۱۲	۱۳-۱- سنتز گلی بن کلامید
۱۳	فصل دوم: هم‌ارزی زیستی
۱۴	۱-۲- مطالعه هم‌ارزی زیستی
۱۵	۲-۲- مطالعات هم‌ارزی زیستی
۱۶	۳-۲- موارد لزوم انجام آزمایشات
۱۸	۴-۲- مواردی که انجام آزمایشات فراهمی زیستی ضرورتی ندارد
۱۹	۵-۲- چگونگی انجام آزمایشات هم‌سنجی حیاتی
۲۱	۶-۲- تحلیل آماری داده‌های فارماکوکینتیکی
۲۱	۱-۶-۲- آنالیز واریانس
۲۱	۲-۶-۲- محاسبه فاصله اطمینان
۲۲	۷-۲- طراحی و ارزیابی مطالعات بیواکی والانس (هم‌ارزی زیستی)
۲۲	۸-۲- طراحی مطالعه
۲۳	۹-۲- استاندارد مرجع
۲۴	۱۰-۲- طراحیهای مطالعه
۲۵	۱۱-۲- مطالعات ناشتا
۲۵	۱۲-۲- ارزیابی داده‌ها

صفحه	عنوان
۲۵	۱-۱۲-۲- روش آنالیز.....
۲۶	۲-۱۲-۲- ارزیابی فارماکوکنتیک داده ها.....
۲۶	۳-۱۲-۲- ارزیابی آماری داده ها.....
۲۷	۱۳-۲- آنالیز واریانس.....
۲۸	فصل سوم: مواد و روشها.....
۲۹	۱-۳- مواد و حلالها.....
۲۹	۲-۳- دستگاهها و وسایل بکار رفته.....
۳۲	۳-۳- روش کار.....
۳۲	۱-۳-۳- آزمایشات برون تنی.....
۳۲	۱-۱-۳-۳- آزمون تعیین مقدار (Assay).....
۳۲	۲-۱-۳-۳- آزمون تعیین یکنواختی محنوی.....
۳۳	۳-۱-۳-۳- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال.....
۳۳	- تهیه منحنی استاندارد جهت انجام آزمایش انحلال.....
۳۴	۲-۳-۳- آزمایشات درون تنی.....
۳۴	۱-۲-۳-۳- روش تعیین مقدار گلی بن کلامید در سرم.....
۳۴	۲-۲-۳-۳- آزمونهای ارزشیابی.....
۳۴	- آماده سازی نمونه های سرمی و تهیه منحنی استاندارد.....
۳۵	۳-۲-۳-۳- اندازه گیری میزان بازیافت مطلق.....

صفحه	عنوان
۳۶	۳-۲-۴- ارزیابی تغییران درون روزی و بین روزی سیستم HPLC ...
۳۶	۳-۲-۳- وضعیت داوطلبین
۳۶	۳-۳-۴- نحوه تجویز دارو به صورت تک دوز
۳۸	۳-۳-۵- تهیه نمونه و جداسازی سرم
۳۸	۳-۳-۶- تهیه گلی بن کلامید از سرم
۴۱	۳-۳-۷- پارامترهای فارماکو کینتیکی
۴۱	۳-۴- روشهای آماری
۴۲	- فرم مشخصات داوطلبین
۴۳	- موافقت نامه
۴۴	فصل چهارم: نتایج و بحث
۴۵	۴-۱- آزمایشات برون تنی
۴۵	۴-۱-۱- تعیین مقدار ماده مؤثره
۴۵	۴-۱-۲- تعیین یکنواختی محتوای ماده مؤثر
۴۷	- تهیه منحنی استاندارد جهت انجام آزمایش انحلال
۴۸	۴-۱-۳- آزمون انحلال
۵۰	۴-۱-۴- تعیین مقدار گلی بن کلامید در سرم
۵۱	- بازیابی مطلق
۵۴	- حداقل غلظت قابل تشخیص

صفحه	عنوان
۵۴.....	-ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی سیستم HPLC.....
۵۶.....	۲-۴- محاسبه غلظت‌های سرمی.....
۶۱.....	- بررسی های آماری.....
۶۲.....	- بحث.....
۶۲.....	الف) آزمایشات برون تنی.....
۶۲.....	ب) آزمایشات درون تنی.....

صفحه	عنوان
۲	شکل (۱-۱) ساختمان شیمیایی گلی بوراید
۴	شکل (۲-۱) طیف (IR) حاصل از گلی بن کلامید دیسک KBr؛ پیک‌های اصلی در اعداد موج ۱۵۲۴، ۱۱۶۰، ۱۶۲۳، ۱۷۱۸، ۱۲۷۶ و ۸۲۳ دیده می‌شوند
۴	شکل (۳-۱) طیف فرابنفش حاصل از گلی بن کلامید
۷	شکل (۴-۱) متابولیسیم گلی بن کلامید
۱۲	شکل (۵-۱) سنتز گلی بن کلامید (۵)
۴۵	شکل (۱-۴) کروماتوگرامهای مربوط به نمونه مائی حاوی گلی بن کلامید
۴۷	شکل (۲-۴) منحنی استاندارد محلول مائی گلی بن کلامید توسط اسپکتروفتومتر
۴۹	شکل (۳-۴) نمودار زمانی انحلال گلی بن کلامید از فرآورده‌های آزمون و مرجع
۵۱	شکل (۴-۴) منحنی استاندارد روش اندازه‌گیری گلی بن کلامید در سرم
۵۵	شکل (۵-۴) کروماتوگرامهای مربوطه به نمونه شاهد سرم
	شکل (۶-۴) منحنی های غلظت سرمی زمان گلی بن کلامید به دنبال تجویز فرآورده‌های
۶۰	آزمون و مرجع به داوطلبان سالم

- جدول (۳-۱) مشخصات داوطلبین ۳۷
- جدول (۱-۴) نتایج آزمون یکنواختی محتوای دارو در فرآورده‌های آزمون و مرجع ... ۴۶
- جدول (۲-۴) میانگین جذب و ضریب تغییرات مربوطه برای غلظت‌های ۰/۶۲۵ تا ۱۰/۰ میکروگرم در میلی‌لیتر جهت تهیه منحنی کالیبراسیون محلول مائی
- گلی بن کلامید ($n=3$) ۴۷
- جدول (۱-۳-۴) درصد انحلال گلی بن کلامید از فرآورده مرجع ۴۸
- جدول (۲-۳-۴) درصد انحلال گلی بن کلامید از فرآورده آزمون ۴۹
- جدول (۴-۴) میانگین پاسخ دستگاه و ضریب تغییرات مربوطه برای غلظت‌های منحنی
- استاندارد گلی بن کلامید (۳ بار آزمون) ۵۰
- جدول (۵-۴) بازیابی روش در غلظت‌های مختلف محدوده خطی ۵۱
- جدول (۶-۴) تغییرات بین روزانه روش اندازه‌گیری گلی بن کلامید در سرم ۵۳
- جدول (۷-۴) تغییرات روزانه روش اندازه‌گیری گلی بن کلامید در سرم ۵۳
- جدول (۱-۸-۴) منحنی‌های غلظت سرمی زمان گلی بن کلامید به دنبال تجویز فرآورده‌های
- آزمون و مرجع به داوطلبان سالم (Parsminoo) ۵۷
- جدول (۲-۸-۴) منحنی‌های غلظت سرمی زمان گلی بن کلامید به دنبال تجویز فرآورده‌های
- آزمون و مرجع به داوطلبان سالم (Daonil) ۵۸
- جدول (۹-۴) پارامترهای فارماکوکینتیکی و فراهمی زیستی نسبی فرآورده آزمون به
- مرجع داوطلبان سالم ۵۹
- جدول (۱۰-۴) فاصله‌های اطمینان نسبت پارامترهای فارماکوکینتیک مربوط به
- فرآورده‌های آزمون و مرجع ۶۱

دیابت قندی (DM) به گروهی از اختلالات که با هیپرگلیسمی تظاهر می‌کنند اطلاق می‌شود. هر چند پاتوژنز این اختلالات متفاوت است اما نهایتاً بیماران مبتلا به DM قادر به تولید انسولین به مقادیری که برای برآورده کرده نیازهای متابولیک آنها لازم است نمی‌باشند. آنها مستعد عوارضی هستند که مربوط به شدت کمبود ذخایر انسولین و عدم توانائی کنترل قندخون باشند.

تقسیم بندی

دیابت قندی (Diabetes Mellitus) شامل سه نوع است:

۱- دیابت قندی وابسته به انسولین (تیپ I)

۲- دیابت غیروابسته به انسولین (تیپ II)

۳- انواع دیگر دیابت قندی (ثانویه)

داروهای ضد دیابت خوراکی

سولفونیل اوره‌ها قند خون را در بیمارانی که قادر به تولید آندوژن انسولین هستند پائین می‌آورند. داروهای هیپوگلیسمیک خوراکی متابولیسم گلوکز را با تحریک ترشح انسولین و احتمالاً با کاهش مقاومت به انسولین تحت تاثیر قرار می‌دهند. متفورمین که یک داروی بی‌گوانید است می‌تواند هیپرگلیسمی را در DM از طریق اثرات محیطی بدون ارتباط با ترشح انسولین کاهش دهد.

سولفونیل اوره‌ها شایع‌ترین داروهای ضد دیابت خوراکی هستند که مصرف می‌شوند سولفونیل اوره‌ها برای بیماران غیرحامله مبتلا به تیپ II دیابت ملیتوس و اکثر DM‌های ثانویه اندیکاسیون دارد (۱۴).

گلی بن کلامید، یک سولفونیل اوره پائین آورنده قند خون نسل دوم است که ۲۰۰ برابر قوی‌تر از تولبوتاماید می‌باشد. این تفاوت بدلیل قدرت پائین آورندگی قندخون ذاتی مولکولها در مقایسه با نیمه عمر بیولوژیکی می‌باشد. گلی بن کلامید در کبد به ۴- ترانس هیدروکسی گلی بن کلامید و ۳- سیس هیدروکسی گلی بن

کلامید تبدیل می‌شود؛ ۵۰ درصد این ترکیبات به ادرار ترشح و ۵۰ درصد وارد صفرا می‌شوند. غلظت سرمی گلی بن کلامید توسط سیستم HPLC می‌تواند تعیین شود. گلی بن کلامید در مقایسه با سولفونیل اوره‌های نسل اول اول مانند کلروپروپامید عوارض جانبی کمتری دارد. همچنین این دارو تداخلات مهم بالینی کمتری با سایر داروها دارد. بدلیل اینکه گلی بن کلامید یک عامل پائین آورنده قند خون می‌باشد. باید در روزهای اولیه کم بویژه برای بیماران سالمند دیابتی تجویز شود. در حال حاضر اگرچه گلی بن کلامید یک محرک قوی ترشح انسولین از دوازدهه به مدت کمی پس از تجویز می‌باشد، مکانیسم اثر آن پس از تجویز بلند مدت کاهش مقاومت ماهیچه‌ها و کبد به عمل انسولین می‌باشد. این موضوع در درمان بیماران دیابتی تیپ ۲ که قند خونشان با رژیم درمانی و ورزش به میزان کافی پائین نیامده است اهمیت دارد. این دارو می‌تواند بعنوان اولین دارو در این و یا جایگزین سولفونیل اوره‌های نسل اول یا دوم در این بیماران استفاده می‌شود (۱۲).

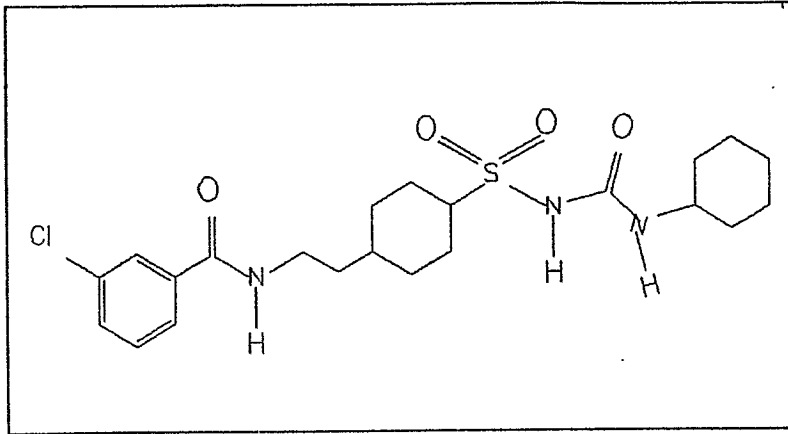
در کشور ما گلی بن کلامید از داروهای دیگر این گروه بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد و از ابتدای نظام نوین داروسازی توسط کارخانجات مختلف داروسازی کشور تهیه و به بازار داروین عرضه شده است. به علت وجود گزارشات دال بر یکسان نبودن کارآیی محصولات گلی بن کلامید کارخانجات مختلف لازم بود مطالعات هم ارزی زیستی بر روی این دارو در نظام دارویی کشور انجام گیرد.

در این مطالعه ابتدا کلیه آزمایشات برون تنی براساس فارماکوپه بر روی قرص پنج میلی گرمی گلی بن کلامید ساخت شرکت داروسازی پارس مینو در مقایسه با قرص پنج میلی گرمی Daonil® ساخت کارخانه Hoechst انجام گرفت و پس از تایید فرآورده آزمون، آزمایشات درون تنی به صورت متقاطع و دو سوکور در داوطلبین سالم انجام شده، سپس غلظت خون گلی بن کلامید در فواصل زمانی مشخص با استفاده از سیستم کروماتوگرافی با کارکرد عالی (HPLC) تعیین گردید (۱۳).

فصل اول

گلی بن کلامید

۱-۱- ساختمان شیمیایی:



شکل (۱-۱) ساختمان شیمیایی گلی بن کلامید

۱-۲- نام شیمیایی

۵- کلرو-۲-N- [۴-]] (سیکلو هگزیل آمینو) کربونیل [آمینو] سولفونیل [فنیل]

اتیل]-۲- متوکسی بنزامید؛

1-[۲-p]-۵- (۵- کلرو- آنیزامیدو) اتیل [فنیل] سولفونیل]-۳- سیکلو هگزیل اوره؛

N-۴- (۲- متوکسی -۵- کلرو بنزامیدو) اتیل (بنزو سولفونیل) [N- سیکلو هگزیل

اوره؛

N^۱-۴- (۲- متوکسی -۵- کلرو بنزوئیل آمینو) اتیل (بنزن سولفونیل)-N^۲-

سیکلو هگزیل اوره؛ (۹)

۱-۳- اسامی تجاری گلی بوراید

گلی بنز سیکلامید، گلی بن کلامید، HB-419، U-۲۶۴۵۲، آدیاب، آزوگلوکون، باستی

وریت، دیا-بازان، دیابتا، دائونیل، دوراگلوکون، یوگلوکون، گیلمال، گلی بن-پورن N، گلی

دیابت، گلی میدس تادا، گلوبیت گلوکورمد، گلوکو-تابلینن، گلی کولاند، لدرگلیب، لیبانیل،

لیزاگلوکون، مالیکس، مانینیل، میکرونان، پراسیگلوکون (۹).

گلی بن کلامید (گلی بوراید) یک سولفونیل اوره نسل دوم با فعالیت پایین آورندگی قند خون می باشد (۸).

۱-۴- خواص ارگانولپتیکی

گلی بن کلامید پودری است کریستالی، بی بو، بی مزه و به رنگ سفید یا تقریباً سفید (۸).

۱-۵- خواص فیزیکی

الف) وزن مولکولی: ۴۹۴/۰۱

گلی بن کلامید فرمول بسته $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ و با وزن مولکولی ۴۹۴/۰۱ دارای ۵۵/۹۲٪ کربن، ۵/۷۱٪ هیدروژن، ۷/۱۸٪ کلر، ۸/۵۱٪ نیتروژن، ۱۶/۱۹٪ اکسیژن و ۶/۴۱٪ گوگرد می باشد (۹).

ب) نقطه ذوب: واحد ۱۶۹-۱۷۰ (وبر)؛ همچنین نقطه ذوب واحد ۱۷۲-۱۷۴ (آومولر) نیز گزارش شده است (۹).

ج) ثابت تجزا (pKa): برابر ۵/۳ است (۲).

د) حلالیت: این دارو در آب Sparingly soluble و در حلالهای آلی معمولی به نسبت ۱ به ۳۳۰ در اتانل، ۱ به ۳۶ در کلروفرم و ۱ به ۲۵۰ در متانل حل می شود. این دارو عملاً در آب و اتر حل نمی شود (۲).

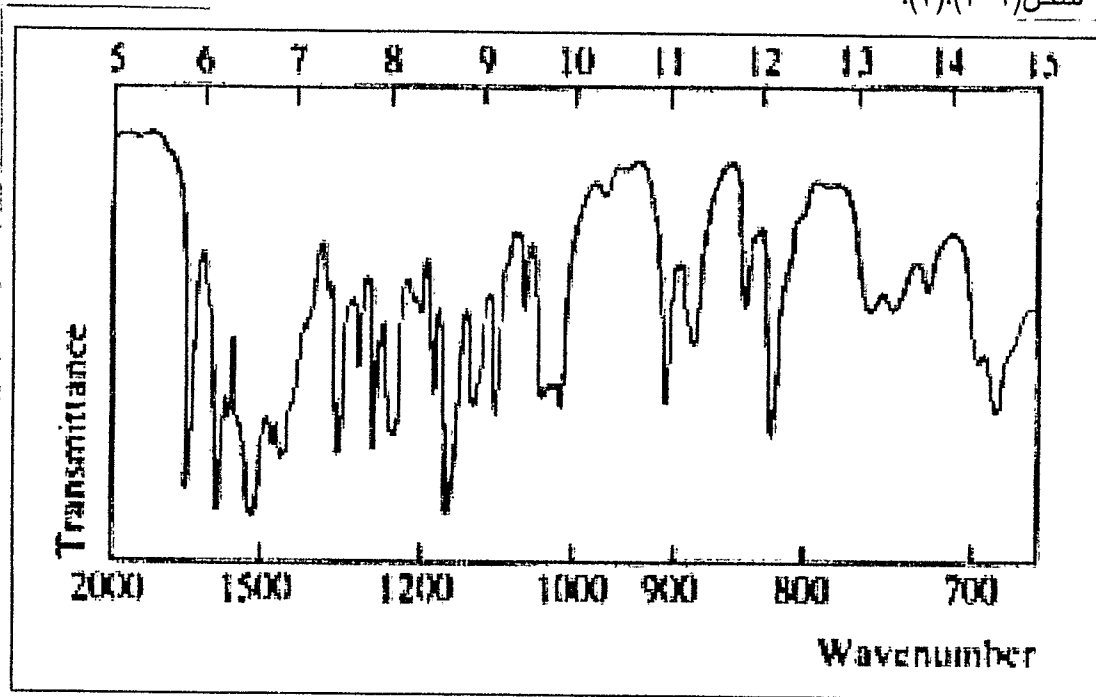
ه) طیف مادون قرمز (IR): پیکهای عمده در اعداد موج واحد ۱۷۱۸، ۱۶۲۳، ۱۱۶۰، ۱۵۲۴،

۸۲۳، ۱۲۷۶ (دیسک KBR) دیده می شوند. (شکل ۱-۲)، (۲).

و) طیف فرابنفش (UV): محلول ۱g/L گلی بن کلامید در اتانل دارای دو جذب بیشینه

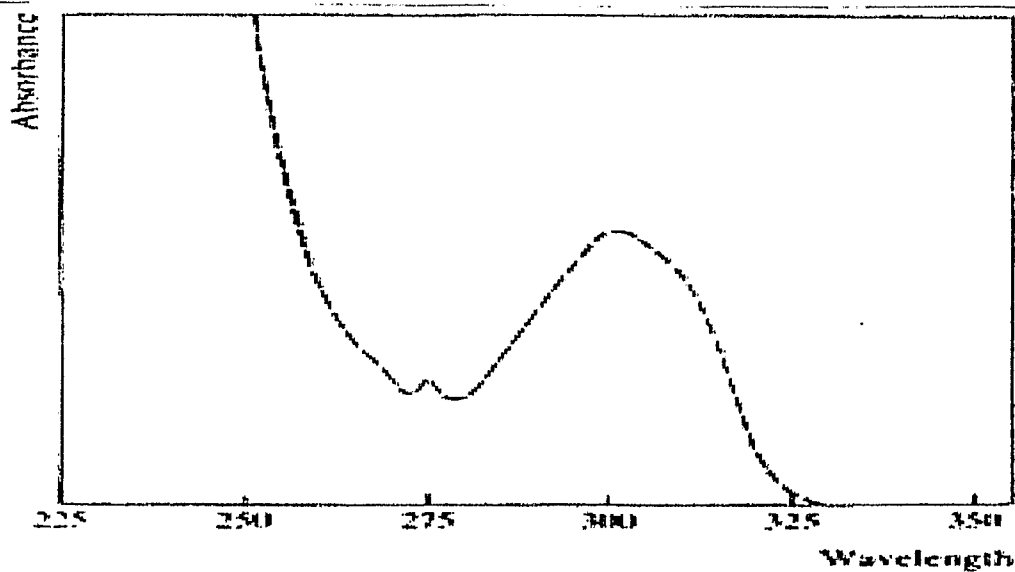
در طول موج‌های ۲۷۰nm و ۳۰۰nm می‌باشد. ($A_1^1 = 63a$)

شکل (۲-۱)، (۲).



شکل (۲-۱) طیف (IR) حاصل از گلی بن کلامید دیسک KBr؛ پیک‌های اصلی در اعداد موج

۱۵۲۴، ۱۱۶۰، ۱۶۲۳، ۱۷۱۸، ۱۲۷۶ و ۸۲۳ دیده می‌شوند.



شکل (۳-۱) طیف فرابنفش حاصل از گلی بن کلامید

۱-۶- خلوص

ماده اولیه گلی بن کلامید باید حاوی ۹۸-۱۰۲٪ از $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ بر اساس ماده خشک باشد. قرصهای گلی بن کلامید باید حاوی حداقل ۹۰٪ و حداکثر ۱۱۰٪ مقدار برچسب زده از $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ باشند (۱).

۱-۷- فارماکولوژی بالینی

بنظر می‌رسد که گلی بن کلامید بطور حاد گلوکز خون را با تحریک آزاد شدن انسولین پایین می‌آورد. این اثر وابسته به کارکرد سلولهای بتا در جزایر پانکراس می‌باشد. مکانیسمی که توسط آن گلی بن کلامید گلوکز خون را طی مدت طولانی تجویز پایین می‌آورد بطور واضح تعیین نشده است. با تجویز مزمن دارو به بیماران دیابتی تیپ II، اثر پایین آوردن گلوکز خون علیرغم کاهش تدریجی در پاسخ ترشحی انسولین به دارو ادامه می‌یابد. آثار خارج پانکراس گلی بن کلامید ممکن است در عملکرد داروهای پایین آورنده سولفونیل اورهای خوراکی نقش داشته باشد. علاوه بر اعمال پایین آورندگی قند خون، این دارو با افزایش کلیرانس آب آزاد کلیوی خواص مدری ملایمی دارد. تجربیات بالینی نشان داده است که شیوع واکنشهای شبه دیسولفیرام با مصرف گلی بن کلامید کم می‌باشد (۷).

۱-۸- موارد مصرف

گلی بن کلامید به طور کمکی در بیماران دیابتی تیپ II غیر وابسته به انسولین به منظور