

مرکز اطلاعات مدرک علمی ایران  
تیمپ بزرگ

# دانشگاه علوم پزشکی تهران

## دانشکده داروسازی

۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

مرکز اطلاعات مدرک علمی ایران  
تیمپ بزرگ

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترا

موضوع

مطالعه ارتباط برون تن - درون تن قرص گلیبنکلامید

به راهنمایی

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

استاد همکار

جناب آقای دکتر افشین مهاجر

نگارش

پر دیس کلانتریان

شماره پایان نامه: ۴۳۶۲

سال تحصیلی: ۱۳۸۱-۸۲

۴۵۸۹۷

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- دیابت قندی (Diabetes Mellitus)
۳	۱-۱-۱- نوع I
۳	۱-۱-۲- نوع II
۴	۱-۱-۳- علائم و نشانه‌ها
۵	۱-۱-۴- معیارهای تشخیص دیابت قندی
۵	۱-۱-۵- درمان دارویی NIDDM
۷	۱-۲- سولفونیل اوردها
۱۰	۱-۲-۱- فارماکوکینتیک
۱۲	۱-۳- گلی بن کلامید
۱۳	۱-۳-۱- خواص شیمیایی و فیزیکی
۱۳	۱-۳-۱-۱- ساختمان شیمیایی
۱۳	۱-۳-۱-۲- نام شیمیایی
۱۴	۱-۳-۱-۳- شکل ظاهری، رنگ و بو، شرایط نگهداری
۱۴	۱-۳-۱-۴- طیف مادون قرمز
۱۵	۱-۳-۱-۵- طیف فرابنفش
۱۵	۱-۳-۱-۶- حلالیت
۱۶	۱-۳-۲- فارماکولوژی

۴۵۸۹۷

صفحه	عنوان
۱۶	۱-۳-۳-فارماکوکینتیک.....
۱۹	۱-۳-۴-مصارف درمانی.....
۲۰	۱-۳-۵-منع مصرف.....
۲۰	۱-۳-۶-هشدارها.....
۲۲	۱-۳-۷-احتیاطها.....
۲۳	۱-۳-۸-اثرات جانبی.....
۲۴	۱-۳-۹-مصرف دارو در دوران بارداری.....
۲۵	۱-۳-۱۰-مصرف در شیردهی.....
۲۶	۱-۳-۱۱-در کودکان.....
فصل دوم.....	
۲۷	
۲۸	۲-۱-انحلال.....
۲۹	۲-۱-۱-دستگاههای اندازهگیری سرعت انحلال داروها.....
۳۱	۲-۱-۲-طبقه‌بندی دستگاههای اندازهگیری سرعت انحلال داروها.....
۳۲	۲-۱-۳-دستگاه اندازهگیری سرعت انحلال باز (فلوتروسل).....
۳۵	۲-۱-۴-دستگاه شماره یک فارماکوپه آمریکا (روش زنبیل‌گردان).....
۳۶	۲-۱-۵-دستگاه شماره دو فارماکوپه آمریکا (روش پاروی چرخان).....
۳۹	۲-۱-۶-دستگاههای جدید اندازهگیری سرعت انحلال.....

صفحه	عنوان
۴۱	۷-۱-۲- عواملی که در سرعت انحلال داروها دخالت دارند
۴۵	۲-۲- شناسایی و تعیین مقدار داروها
۴۵	۱-۲-۲- کروماتوگرافی
۴۷	۲-۲-۲- کروماتوگرافی مایع
۴۸	۳-۲-۲- کروماتوگرافی مایع با کارآئی بالا HPLC
۵۰	۱-۳-۲-۲- دستگاه
۵۸	۲-۳-۲-۲- روش کار با HPLC
۶۲	فصل سوم: مقدمه
۶۴	۱-۳- روشهای عملی مطالعه IVIVC
۶۴	۱-۱-۳- سرعت انحلال در مقابل سرعت جذب
۶۵	۲-۱-۳- درصد انحلال در مقابل درصد جذب
۶۵	۳-۱-۳- درصد انحلال در مقابل Cmax
۶۶	۴-۱-۳- درصد انحلال در مقابل غلظت پلاسمایی
۶۷	۲-۳- سطوح ارتباط
۶۸	۱-۲-۳- سطح A
۶۹	۲-۲-۳- سطح B
۶۹	۳-۲-۳- سطح C

صفحه	عنوان
۷۰	۳-۳- برقراری یک Correlation.....
۷۳	فصل چهارم: مواد و شرح آزمایشها.....
۷۴	۱-۴- مواد و دستگاهها.....
۷۶	۲-۴- روشها.....
۷۶	۱-۲-۴- آزمایشهای برون تن (in vitro).....
۷۶	الف) تهیه محیط انحلال.....
۷۶	ب) بررسی آزمون حلالت.....
	ج) تهیه منحنی استاندارد به روش اسپکتروفوتومتری جهت تعیین غلظت
۷۷	نمونه‌ها در شرایط انحلال.....
۷۹	د) تعیین ثابت سرعت انحلال.....
۸۰	ه) محاسبه Mean dissolution Time (MDT).....
۸۰	۲-۲-۴- آزمایشهای درون تن (in vivo).....
۸۰	الف) روش کروماتوگرافی بوسیله HPLC.....
۸۱	ب) تهیه منحنی استاندارد سرمی به روش HPLC.....
۸۲	ج) بازیابی مطلق.....
۸۳	د) تغییرات درون روزی و بین روزی.....
۸۴	ه) حداقل غلظت قابل تشخیص.....

صفحه	عنوان
۸۶	و) انتخاب داوطلبان .....
۸۷	ز) شرایط تجویز دارو به صورت تک دوز .....
۸۷	ح) نمونه‌گیری و جداسازی سرم .....
۸۸	ط) استخراج گلی بن کلامید از سرم .....
۹۰	ی - تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی .....
۹۱	- ثابت سرعت جذب (Ka) .....
۹۲	- محاسبه MRT .....
۹۳	فصل پنجم: نتایج .....
۹۴	۱-۵- نتایج آزمایشهای برون تن .....
۹۴	۱-۱-۵- محاسبه درصد انحلال .....
۱۰۱	۲-۱-۵- محاسبه درصد باقیمانده برای انحلال .....
۱۰۲	۳-۱-۵- محاسبه ثابت سرعت انحلال .....
۱۰۲	۴-۱-۵- محاسبه MDT .....
۱۰۳	۲-۵- آزمایشهای درون تن .....
۱۰۳	۱-۲-۵- تعیین غلظت سرمی گلی بن کلامید در داوطلبان .....
۱۰۵	۲-۲-۵- تعیین میانگین غلظت سرمی برای هر فرآورده .....
۱۰۶	۳-۲-۵- منحنی غلظت سرمی - زمان گلی بن کلامید برای هر فرآورده .....

عنوان	صفحه
۴-۲-۵- منحنی میانگین غلظت سرمی - زمان گلی بن کلامید برای تمام فرآورده‌ها	۱۰۸
۵-۲-۵- محاسبه پارامترهای فارماکوکینتیکی برای هر فرآورده	۱۰۸
۶-۲-۵- محاسبه مقدار باقیمانده برای جذب	۱۱۰
۷-۲-۵- محاسبه ثابت سرعت جذب (Ka)	۱۱۰
۸-۲-۵- محاسبه MRT	۱۱۱
۳-۵- بررسی سطوح ارتباط برون تن - درون تن	۱۱۱
۱-۳-۵- بررسی سطح A	۱۱۱
۲-۳-۵- بررسی سطح B	۱۲۴
۳-۳-۵- بررسی سطح C	۱۲۵
۴-۵- بحث	۱۲۹
۱-۴-۵- مطالعه سطح A ارتباط	۱۳۰
۲-۴-۵- مطالعه سطح B ارتباط	۱۳۱
۳-۴-۵- مطالعه سطح C ارتباط	۱۳۲
نتیجه‌گیری نهایی	۱۳۳
فهرست منابع	۱۳۴

فصل اول

مقدمه



### ۱-۱- دیابت قندی (Diabetes Mellitus) (۱)

دیابت قندی به گروه متجانسی از بیماریها اطلاق می شود که بوسیله زیادی قندخون در حالت ناشتا یا زیادی سطح پلاسمایی گلوکز در طول آزمون تحمل گلوکز خوراکی مشخص می گردد. به طور کلی در این بیماری یک فقدان نسبی یا کلی انسولین در فرد بیمار دیده می شود. کاهش ورود گلوکز به عضلات و بافت چربی موجب می گردد که سلولها انرژی مورد نیاز خود را با افزایش کاتابولیسم پروتئین و چربی کسب کنند که این اعمال به نوبه خود موجب خستگی، کتواسیدوز، لیپولیز، افزایش سطح سرمی اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول می گردد. از طرفی افزایش سطح سرمی گلوکز در بلندمدت می تواند عوارض جدی از قبیل کاتاراکت، رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی را به بیمار تحمیل کند. براساس طبقه بندی درمانی که توسط انجمن دیابت آمریکا ارائه گردیده است دیابت قندی به دو گروه عمده طبقه بندی می شود.

- دیابت نوع I یا وابسته به انسولین (Insulin Dependent Diabets Mellitus= IDDM)

- دیابت نوع II یا غیروابسته به انسولین (Non Insulin Dependent Diabets Mellitus= NIDDM)

### ۱-۱-۱-۱) نوع I (دیابت قندی وابسته به انسولین)

بیماران دچار IDDM کمبود شدید انسولین داشته و مستعد ابتلاء به کتواسیدوز هستند و برای جلوگیری از کتواسیدوز و مرگ، وابسته به انسولین برون‌زاد (اگزوزن) هستند.

IDDM تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد تمام موارد شناخته شده دیابت قندی را تشکیل می‌دهد. اگرچه IDDM ممکن است در هر سنی اتفاق بیفتد ولی بیشتر در دوران کودکی بروز می‌کند و نزدیک به تمام موارد بیماری قبل از سن ۲۰ سالگی تشخیص داده می‌شوند، میانگین سن شروع بیماری ۱۲ سالگی است و به این دلیل IDDM قبلاً تحت عنوان دیابتی که در سنین جوانی آغاز می‌شود، خوانده می‌شد. IDDM در میان غیرسفیدپوستان، شایع نیست.

### ۱-۱-۲-۱) نوع II (دیابت قندی غیروابسته به انسولین یا NIDDM)

در بیماران مبتلا به NIDDM انسولین درون‌زاد وجود دارد و سطح آن ممکن است طبیعی، بالاتر از طبیعی یا مختصری کاهش یافته باشد. بطور مشخص مقاومت به انسولین وجود دارد و بدین ترتیب پاسخ بافتها به هر دو انسولین درون‌زاد و برون‌زاد کاهش نشان می‌دهد. عدم وجود تمایل به ایجاد کتواسیدوز بجز در موقع استرس و فقدان پادتن‌های ضدسلول‌های جزیره‌ای در گردش خون، از وجود مشخصه دیگر NIDDM است. بیماران دچار NIDDM برای بقاء وابسته به انسولین نیستند، ولی گاهی اوقات ممکن است برای کنترل زیادی قندخون ناشی از استرس، به آن نیاز داشته باشند.

علل NIDDM ناشناخته هستند ولی به نظر می‌رسد که عوامل ژنتیک و محیطی مهم باشند. به نظر می‌رسد که مصرف غذای بیش از حد همراه با اضافه شدن وزن و چاقی نیز یک عامل مهم در بیماریزایی NIDDM باشد. ذکر این نکته بجا است که حتی کاهش وزن مختصر در این گروه اغلب سطح گلوکز پلاسما را بطرف مقدار طبیعی سوق می‌دهد.

NIDDM ممکن است در هر سنی اتفاق بیفتد، ولی معمولاً بعد از سن ۴۰ سالگی تشخیص داده می‌شود.

### ۱-۱-۳- علایم و نشانه‌ها

در فقدان انسولین یا در مواقعی که مقاومت به آثار انسولین در بافتهای محیطی وجود دارد، گلوکز خون پس از مصرف غذا بطور غیرطبیعی بالا باقی می‌ماند و متابولیسم گرسنگی نیز سطح گلوکز خون را به وسیله تحریک گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز افزایش می‌دهد. زمانی که گلوکز وارد شده به توبول‌های کلیوی از ظرفیت انتقال گلوکز از مجرای توبول بداخل خون بیشتر باشد، گلوکز از طریق ادرار از دست رفته و از طریق اسموتیک سبب افزایش ادرار می‌گردد. با از دست دادن کالری ناشی از گلوکز و اتلاف مایعات، بیمار دچار پرادراری، پرنوشی، پرخوری، کاهش وزن و خستگی می‌شود. سطح بالای گلوکز همچنین واسطه خوبی برای رشد باکتری‌های زمینه‌ساز عفونتهای مهبل، عفونتهای تنفسی و سایر عفونتهاست. تاری دید ناشی از اثرات اسموتیک نیز ممکن است روی دهد.

فقدان مطلق انسولین، چنانچه در IDDM اتفاق می‌افتد، ممکن است سبب افزایش بسیج متابولیسم اسیدهای چرب آزاد، به‌عنوان منبع جایگزین انرژی، گردد. این مسئله منجر به

افزایش مواد ستونی خون و ادرار که محصولات متابولیسم اسیدهای چرب هستند، می‌گردد. نهایتاً این مواد ستونی ممکن است به ایجاد اسیدوز متابولیک کمک کنند.

#### ۱-۱-۴- معیارهای تشخیص دیابت قندی

در بالغین غیر حامله زمانی تشخیص دیابت قندی داده می‌شود که (۱) سطح پلاسمایی گلوکز ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بیشتر که بطور تصادفی بدست آمده باشد و بیماری علائم کلاسیک DM از قبیل پرنوشی، پرخوری، پرادراری و کاهش وزن را داشته باشد؛ یا (۲) سطح پلاسمایی گلوکز در حالت ناشتا ۱۴۰ میلی‌گرم یا بیشتر در دسی‌لیتر که حداقل در دو بار اندازه‌گیری بدست آمده باشد. آزمون تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) فقط زمانی مورد دارد که بیمار اندیکاسیون انجام آزمون تشخیصی را داشته باشد و نیز سطح پلاسمایی گلوکز وی در حالت ناشتا کمتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد.

#### ۱-۱-۵- درمان دارویی NIDDM

در گروه کثیری از بیماران چاق دچار NIDDM بیماری را می‌توان تنها با رژیم مناسب بهبود بخشید یا آن را از بین برد. بدین ترتیب درمان با رژیم غذایی مهمترین جزء در درمان NIDDM است. فعالیت بدنی منظم نیز آثار سودمندی در برطرف نمودن یا بهبود مقاومت محیطی به انسولین در بیماران چاق دارد. درمانی دارویی در مورد NIDDM فقط زمانی باید انجام شود که نتوانیم با رژیم غذایی و فعالیت بدنی، سطح گلوکز خون را به حد طبیعی یا نزدیک به حد طبیعی برسانیم. درمان دارویی ممکن است با داروهای سولفونیل

اوره یا انسولین انجام شود.

داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون اغلب در NIDDM موثر هستند و بطور وسیعی بکار می‌روند. حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد چنین بیمارانی از ابتدا پاسخ رضایتبخشی به این داروها خواهند داشت. مقاومت اولیه به دارو به مواردی اطلاق می‌گردد که بیمار از ابتدا به دارو پاسخ ندهد. مواردی را که دارو در ابتدا موثر واقع می‌شود ولی پس از مدتی تاثیر آن از بین می‌رود، مقاومت ثانویه به دارو می‌نامند. مقاومت ثانویه به دارو در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران در هر سال ایجاد می‌شود که گاهی اوقات ناشی از عدم رعایت رژیم غذایی، پیشرفت بیماری یا پدید آمدن حاملگی، بیماری قلبی - عروقی و سایر بیماریها است.

عواملی که زمینه را برای پاسخ مطلوب به داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون مساعد می‌کنند عبارتند از (۱) شروع بیماری دیابت بالاتر از ۴۰ سالگی، (۲) بیمارانی که کمتر از پنج سال مبتلا به دیابت بوده‌اند، (۳) بیمارانی که وزن طبیعی دارند یا چاق هستند، و (۴) بیمارانی که هرگز انسولین دریافت نکرده‌اند یا با کمتر از ۴۰ واحد انسولین در روز خوبی کنترل شده‌اند. موارد منع مصرف داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون عبارتند از (۱) بیماران مبتلا به IDDM، (۲) خانمهای حامله یا شیرده، (۳) یک حالت استرس‌زای همزمان با بیماری و (۴) آلرژی به سولفونیل اوره‌ها.

انتخاب یک داروی خوراکی پایین آورنده قندخون به مقدار زیادی وابسته به طول اثر دارو یا توان دارو در ایجا دبرخی از عوارض جانبی است. مصرف مقدار واحد روزانه هر کدام از سولفونیل اوره‌ها (به استثنای داروی کوتاه اثر تولبوتامید) اغلب برای کنترل قندخون در بیماران مبتلا به NIDDM کافی است.

درمان با انسولین در اکثر بیماران دچار NIDDM مقدار گلوکز خون را به سطح طبیعی باز خواهد گرداند و بسیاری از پزشکان آن را به داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون ترجیح می‌دهند. موارد مصرف مطلق کاربرد انسولین در این بیماران عبارتند از (۱) دوره‌های استرس حاد، عفونت، صدمه یا جراحی، (۲) حاملگی، (۳) آلرژی یا واکنش‌های جانبی خطی نسبت به سولفونیل اوردها.

یک عیب درمان با انسولین، بخصوص در بیماران چاق دچار NIDDM طولانی، مقاومت به اثر انسولین است. برخی بیماران ممکن است جهت کنترل زیادی قندخون به مقادیر بالای انسولین (بیشتر از ۱۰۰ واحد در روز) نیاز داشته باشند. بعلاوه این بیماران ممکن است دچار افزایش اشتها، مصرف غذای بیشتر، افزایش وزن و حتی مقاومت بیشتر به انسولین شوند، بطور کلی باید انتظار داشت که نیاز به انسولین بیماران مبتلا به NIDDM به مرور زمان افزایش یابد.

## ۱-۲- سولفونیل اوردها

### ۱-۲-۱- مکانیسم عمل

سولفونیل اوردها به دو صورت باعث کاهش قند خون می‌شوند (۱) ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس را تحریک کرده و (۲) بوسیله افزایش حساسیت بافتهای محیطی به انسولین باعث کاهش قندخون می‌شوند (۲ و ۳) بارزترین اثر آنها روی ترشح انسولین است. سولفونیل اوردها ریلیزانسولین را از جزایر ایزوله (isolated perfused pancreas) و سلولهای انسولین کشت شده افزایش می‌دهند (۲) از طرفی این داروها روی حیوانات

پانکرکتومی شده یا بیمارانی که نمی‌توانند انسولین آندروژن تولید کنند اثر ندارد. وقتی بصورت IV استفاده شود روی فاز اولیه ترشح انسولین اثر دارد. سولفونیل اوردها همچنین روی تحریک ترشح انسولین در هنگام و عده‌های غذایی هم اثر دارند (۲).

باعث تحریک ترشح سوماتوستاتین می‌شوند و می‌توانند ترشح گلوکاگون را اندکی ساپرس کنند (۲ و ۴) به نظر می‌آید اعمال سولفونیل اوردها ناشی از تداخل آنها با رسپتورهای غشای سلولهای  $\beta$  پانکراس است این اثر بوسیله کاهش قدرت هدایت یک کانال پتاسیمی حساس به ATP است (۲). مواد محرک ترشح معده و روده (مثل گلوکز و لوسین) هم می‌توانند قدرت هدایت کانالها را کاهش دهند که سولفونیل اوردها شباهت فیزیولوژیکی به آنها دارند. (۲ و ۴)

کاهش ضریب هدایت یون پتاسیم باعث دیپلاریزه شدن غشاء شده و کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ باز می‌شوند (۲ و ۴) افزایش ورود  $Ca^{2+}$  و اتصال بین سلولی با کالمودولین (Calmodulin) می‌تواند کیناز درگیر در اگزوسیتوز گرانولهای مترشحه انسولین را فعال کند (۴) این نشان می‌دهد که رسپتورهای سولفونیل اوردها همان کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP (ATP-sensitive  $K^+$  channel) هستند. (۲ و ۴) (شکل ۱-۱)

چندین مطالعه دیگر نشان داده که سایت‌های خارج از پانکراس برای اعمال سولفونیل اوردها وجود دارد. رسپتورهای انسولین در منوسیتها، آدیپوسیتها و اریتروسیت‌های بیماران دیابتی تیپ ۲ که داروهای خوراکی پایین آورنده قندخون استفاده می‌کنند زیاد می‌شود. (۲)