

بہنام خدا

۱۶۲۵۳

# دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع:

بررسی سودمندی استفاده از تغییر قندخون در تعیین پارامترهای

کینتیکی و هم‌ارزی زیستی گلی بن‌کلامید

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

نگارش:

شیدا شریعت

شماره پایان نامه:

سال تحصیلی: ۸۲-۱۳۸۱

۴۵۸۹۸

وزارت بهداشت و درمان  
جمهوری اسلامی ایران

سپاس پروردگار مهربان را، به خاطر سهمی از زندگی  
که به من بخشید

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

دو گوهر کمیابی که نمی‌دانم چگونه لایق داشتنشان  
شدم، آنان که تمام زندگیشان را به پایم ریختند تا  
من همه چیز داشته باشم. پدر و مادری که نه در فور  
تقدیر، بلکه در فور ستایش‌اند.  
به پاس تمام دل‌نگرانی‌ها و فداکاری‌های بی‌پایانشان

تقدیم به:

کامبیز و کاوه (برادران عزیزم)  
که شادی و امید خود را از آنها دارم.

تقدیم به :

یلدا و سمر (دوستان نازنینم)  
به پاس تمامی لحظات زیبای با هم بودن.

با تشکر فراوان از:

استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی  
امید آن که لایق باشم برای آنچه از علم و معرفت از  
ایشان فرا گرفته‌م.

و با سپاس از:

زحمات و همراهی‌های صمیمانه سرکار خانم لیدا  
ماکمی

بر خود لازم می‌دانم از زحمات سرکار خانم دکتر  
تاجرزاده، خانم دکتر صدرای، خانم دکتر تولیت، آقای  
دکتر پیرعلی و آقای دکتر شریف‌زاده که قضاوت این  
پایان‌نامه را برعهده گرفتند تشکر کنم.

عنوان	صفحه
فصل اول: قند خون	۱
۱-۱- قند خون	۲
۲-۱- عوامل موثر بر میزان قند خون	۳
۳-۱- متدهای اندازه گیری قند	۵
۴-۱- دستگاههای تعیین قند خون	۶
۵-۱- فاکتورهای دستگاهی که بر نتایج قند خون تأثیرگذار هستند	۷
فصل دوم: دیابت	۸
۱-۲- دیابت	۹
۲-۲- طبقه بندی انواع دیابت	۹
۳-۲- اپیدمیولوژی	۹
۴-۲- افتراق دیابت تیپ I و II	۱۰
۵-۲- علائم و عوارض دیابت	۱۱
۶-۲- راههای تشخیص دیابت	۱۱
۷-۲- درمان	۱۲
فصل سوم: گلی بن کلامید	۱۳
۱-۳- ساختمان شیمیایی	۱۴
۲-۳- نام شیمیایی	۱۴
۳-۳- اسامی تجاری گلی بن کلامید	۱۴
۴-۳- خواص ارگانولپتیکی	۱۵
۵-۳- خواص فیزیکی	۱۵
۶-۳- خلوص	۱۷



عنوان	صفحه
۷-۳- فارماکولوژی.....	۱۷
۸-۳- فارماکوکینتیک.....	۱۷
۳-۸-۱- جذب.....	۱۷
۳-۸-۲- توزیع.....	۱۸
۳-۸-۳- حذف.....	۱۸
۳-۹- متابولیسم.....	۱۹
۳-۱۰- موارد مصرف.....	۲۰
۳-۱۱- دوز و نحوه مصرف.....	۲۰
۳-۱۲- عوارض جانبی.....	۲۰
۳-۱۳- موارد منع مصرف.....	۲۲
۳-۱۴- مصرف در دوران بارداری و شیردهی.....	۲۲
۳-۱۵- تداخلات دارویی.....	۲۲
۳-۱۶- اشکال دارویی.....	۲۳
۳-۱۷- بسته‌بندی و نگهداری.....	۲۳
<b>فصل چهارم: هم‌ارزی زیستی</b>	
۴-۱- داروهای هم‌ارز زیستی.....	۲۴
۴-۲- لزوم مطالعات هم‌ارز زیستی.....	۲۵
۴-۳- اساس مطالعات هم‌ارز زیستی.....	۲۵
۴-۴- موارد لزوم انجام آزمایشات هم‌ارز زیستی.....	۲۶
۴-۵- مواردی که انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی ضرورتی ندارد.....	۲۷
۴-۶- چگونگی انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی.....	۲۸
۴-۷- ارزیابی داده‌ها.....	۳۱

عنوان	صفحه
فصل پنجم: مواد و روش‌ها	۳۳
۱-۵- مواد و حلال‌ها	۳۴
۲-۵- دستگاهها و وسایل به کار رفته	۳۴
۳-۵- روش کار	۳۶
۱-۳-۵- آزمایشات برون تنی	۳۶
۱-۱-۳-۵- آزمون تعیین مقدار ماده موثره قرص (Assay)	۳۶
۲-۱-۳-۵- تعیین یکنواختی محتوای ماده موثره	۳۷
۳-۱-۳-۵- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال	۳۷
۲-۳-۵- آزمایشات درون تنی	۳۸
۱-۲-۳-۵- روش تعیین مقدار گلی بن کلامید در سرم	۳۸
۲-۲-۳-۵- رسم منحنی کالیبراسیون سرمی	۳۹
۳-۲-۳-۵- اندازه گیری میزان بازیافت مطلق	۳۹
۴-۲-۳-۵- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی سیستم HPLC	۴۰
۳-۳-۵- وضعیت داوطلبان	۴۰
۴-۳-۵- نحوه تجویز دارو بصورت تک دوز	۴۱
۵-۳-۵- تهیه نمونه‌ها	۴۲
۶-۳-۵- قرائت غلظت قندخون	۴۲
۷-۳-۵- آماده نمودن نمونه‌ها جهت تزریق به دستگاه	۴۲
۸-۳-۵- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی	۴۴
۹-۳-۵- روش‌های آماری	۴۴
فصل ششم: نتایج و بحث	۴۵
۱-۶- آزمایشات برون تنی	۴۶

عنوان	صفحه
۱-۱-۶- تعیین مقدار ماده موثره.....	۴۶
۱-۶-۲- تعیین یکنواختی محتوای ماده موثره.....	۴۶
۱-۶-۳- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال.....	۴۶
۱-۶-۴- تعیین مقدار گلی بن کلامید در سرم.....	۴۹
- رسم منحنی کالیبراسیون.....	۵۰
- بازیافت مطلق.....	۵۰
- بررسی تغییرات بین روزی و درون روزی.....	۵۱
- حداقل غلظت قابل تفکیک.....	۵۱
۲-۶- آزمایشات درون تنی.....	۵۳
۳-۶- بررسی و مطالعه بیشتر.....	۷۰
بحث.....	۸۶
بحث و نتیجه گیری کلی.....	۹۳
پیشنهاد.....	۹۴
خلاصه فارسی.....	۹۵
Abstract.....	۹۷
منابع فارسی.....	۹۹

فصل اول

قند خون

## ۱-۱- قند خون :

میزان قند خون شاخص مهمی در ارزیابی عملکرد صحیح بدن می باشد بهمین دلیل در اکثر تست های آزمایشگاهی تعیین میزان این فاکتور ذکر شده است. میزان قند خون در سنین مختلف بصورت زیر است:

نوزادان : ۳۰-۶۰ mg/dl یا ۳/۳-۱/۷ mmol/L

شیرخواران : ۴۰-۹۰ mg/dl یا ۵/۲-۲ mmol/L

کودکان زیر ۲ سال : ۶۰-۱۰۰ mg/dl یا ۵/۵-۳/۳ mmol/L

کودکان بالای ۲ سال تا بزرگسالی : ۷۰-۱۱۰ mg/dl یا ۵/۸-۳/۹ mmol/L (۱)

در افراد سالم غلظت گلوکوز خون در محدوده ای باریک کنترل می شود که در حالت ناشتا و قبل از صبحانه معمولاً ۷۰-۱۱۰ mg/dl است این مقدار طی یکساعت اول پس از صرف غذا به ۱۲۰-۱۴۰ mg/dl افزایش می یابد ولی دستگاههای فییدبک کنترل گلوکوز خون به سرعت معمولاً ظرف ۲ ساعت پس از اتمام جذب کربوهیدرات ها غلظت گلوکوز را به سطح کنترل برمی گردانند.

در حالت گرسنگی میزان گلوکوز خون به حدود ۳/۳-۳/۹ میلی مول در لیتر می رسد که در این زمان حفظ غلظت نرمال گلوکوز به عهده گلوکونئوژنز کبدی است. (۲)

گلوکوز خون از رژیم غذایی، گلوکونئوژنز، گلیکوژنولیز تأمین می شود. اکثر کربوهیدرات های قابل هضم موجود در رژیم غذایی نهایتاً به گلوکوز تبدیل می شوند. کربوهیدرات هایی که بطور فعال هضم می شوند حاوی ریشه های گلوکوز، گالاکتوز و فروکتوز می باشند که در روده آزاد می شوند، از طریق ورید باب کبدی به کبد منتقل شده و در آنجا گالاکتوز و فروکتوز به راحتی به گلوکوز تبدیل می گردند. همچنین گلوکوز طی روند گلوکونئوژنز از ترکیبات گلوکوژنیک مانند اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب، لاکتات، پروپیونات و ... و طی روند گلیکوژنولیز از گلیکوژن کبد بوجود می آید.

در غلظت طبیعی گلوکوز سیستمیک ۴/۵-۵/۵ میلی مول در لیتر به نظر می رسد کبد یک تولید کننده خالص گلوکوز است اما با افزایش مقدار گلوکوز برون ده آن کاهش یافته و در مقادیر بسیار بالا کبد

صرفاً به برداشت گلوکوز از خون و انباشت آن بصورت گلیکوژن طی فرآیند گلیکوژنز می‌پردازد.

تغییر در غلظت گلوکوز کاملاً عملکرد بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد بطوری که هایپوگلیسمی با عوارض خستگی، ضعف، رنگ‌پریدگی، تاکی‌کاردی، لرزش، تعریق شدید همراه بوده و نهایتاً به تشنج و کما ختم می‌گردد و هایپرگلیسمی نیز در طولانی مدت دیابت و مشکلات ناشی از آن را به همراه می‌آورد.

بنابراین حفظ مقدار ثابت گلوکوز خون یکی از دقیق‌ترین و ظریف‌ترین مکانیسم‌های تنظیمی در روند هموستاز است که در آن کبد، نسوج خارج کبدی، مکانیسم‌های متابولیک و هورمون‌های متعدد نقش دارند از جمله:

۱- انسولین که با افزایش میزان گلوکوز توسط سلول‌های بتا پانکراس ترشح می‌گردد.

۲- گلوکاگون که توسط سلول‌های آلفا پانکراس تولید شده و ترشح آن با هایپوگلیسمی تحریک می‌گردد.

۳- هورمون‌های بخش قدامی غده هیپوفیز مانند هورمون رشد، کورتیکوتروپین که گلوکوز خون را بالا می‌برند.

۴- گلوکوکورتیکوئیدها که با افزایش روند گلوکونئوژنز و مهار مصرف گلوکوز در نسوج خارج کبدی عمل می‌کنند.

۵- هورمون‌های تیروئیدی نیز بر میزان گلوکوز خون تأثیر می‌گذارند بطوریکه شواهد تجربی مبنی بر اثر دیابتوزن هورمون تیروکسین وجود دارد. (۳)

## ۲-۱- عوامل موثر بر میزان قند خون:

### ۱-۲-۱- رژیم غذایی:

نوع رژیم غذایی، میزان کربوهیدرات، پروتئین، فیبر و چربی مصرفی روزانه، عدم دریافت کالری صحیح در اثر سوء تغذیه، الکلیسم، بی‌اشتهایی، اختلالات گوارشی چون تهوع و استفراغ در میزان قند

خون موثر است.

### ۱-۲-۲- فعالیت فیزیکی:

میزان و شدت فعالیت‌های فیزیکی روزانه و ورزش که فرد انجام می‌دهد در غلظت قند خون تأثیر می‌گذارد.

### ۱-۲-۳- استرس:

عفونت، تروما، جراحی، حوادث عروق مغزی، انفارکتوس میوکارد و عوامل روحی و روانی همچون ترس، اضطراب، شوک گلوکوز خون را تغییر می‌دهند.

### ۱-۲-۴- تغییرات هورمونی:

در حاملگی غلظت قند خون افزایش می‌یابد. در دوران قبل قاعدگی ممکن است غلظت قند خون بالا رفته و پس از اتمام دوره به حد نرمال خود برگردد. در دوران رشد نیز افزایش در میزان قند احتمالاً به علت افزایش هورمون رشد رخ می‌دهد.

### ۱-۲-۵- بیماری‌ها:

فئوکروموسیتوما، بیماری کوشینگ، هایپرتیروئیدی، آدنوم پانکراس، پانکراتیت، آکرومگالی، دیابت قندی موجب افزایش و بیماری‌هایی نظیر هایپوتیروئیدی، بیماری آدیسون، بیماری کبدی وسیع، کاهش در سطح گلوکوز را سبب می‌گردد.

### ۱-۲-۶- داروها:

داروهایی که گلوکوز خون را افزایش می‌دهند عبارتند از ضدافسردگی‌ها، کافئین، عوامل بلاک کننده

مرکز اطلاعات علمی ایران  
تیمپ استارت