



٤٨٤٢٧

از نظر اخلاقیات و آراء علمی ایران  
تعمیر و تکمیل

تعمیر



۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

## دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده دارو سازی

عنوان :

مطالعه هم ارزی زیستی قرص گلیکلایید ساخت داخل

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر محمد رضا روئینی

نگارش :

سید محمد حسین تهامی

سال تحصیلی : ۸۱-۱۳۸۰

شماره پایان نامه : ۴۳۰۲

۴۸۴۲۷

ستاره‌ای بدرخشید و ماه مجلس شد      دل رمیده ماریفیق و مونس شد  
نگار من که به مکتب نرفت و خط ننوشت      به غمزه مسأله آموز صد مدرس شد

... ستایش نوری که در سیاهی یأس ، امید یوبایی ام می بخشید

و به یاد همه آن لحظه‌های سرشار از خواستن و آنگاه رسیدن ...

نگارش این رساله را مرهون زحمات و نظرات معلم عزیز می‌هستم  
که همراه با علم ، مهربانی و انسانیت نیز می‌آموخت ، پس با کسب  
اجازه از محضر محترم این استاد ارجمندم ، جناب آقای دکتر روئینی  
، آن را تقدیم می‌کنم به عزیزانم که هستی من برای آنهاست.

تقدیم به روح بزرگ و پاک پدرم ، بزرگمرد فداکاری که همواره دستان برمه‌ش

تکیه‌گاه زندگی‌ام بود. آن‌گاه که از نگاه آفتابی‌اش می‌بالیدم تا الفبای انسان

زیستن را بر لوح دلم نقش زند .

تقدیم به مادر مهربانم ، عزیزترینم ، تابان ترین ستاره آسمان زندگانی ام، فروغ  
چشمانم و نازنین وجودی که همه سختی ها و دشواری ها را به جان خرید تا  
راهم را بتوان بیویم .

دستان پر محبت او بر سرم و قلب مهربانش همیشه شاد باد.

تقدیم به همسر عزیز و گرامی‌ام که تا مرا چون اوبی است کشتیبان ،  
ز هیچ طوفانم هراسی نیست .

و تقدیم به خانواده‌های مهربانمان که با یاری و دلسوزی ایشان ،  
قصه غصه در دولت یار آخر شد .

تقدیم به محضر اسناد گرامی و ارجمندم جناب آقای دکتر روئینی که چون برادری مهربان، مراد در انجام همه مراحل این رساله یاری رساندند.

و باتشکر فراوان از اعضای صمیمی گروه بیوفارماسی به ویژه سرکار خانم حاکمی و اساتید محترمی که زحمت قضاوت در مورد این رساله را به عهده داشته‌اند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول - گلیکلایزید
۲	۱-۱- ساختمان شیمیایی .....
۲	۲-۱- نام شیمیایی .....
۳	۳-۱- ویژگی های ارگانولپتیکی .....
۳	۴-۱- ویژگی های فیزیکی .....
۷	۵-۱- خلوص .....
۹	۶-۱- روش های شناسایی .....
۹	۷-۱- روش های تعیین مقدار و تعیین خلوص .....
۱۰	۸-۱- کاهش وزن در اثر خشک شدن .....
۱۰	۹-۱- کاهش وزن در اثر سوزاندن .....

## فصل دوم - جایگاه گلیکلایزید در دارودرمانی دیابت شیرین نوع II

۱۲	۱-۲- دیابت شیرین نوع II .....
۱۲	۱-۱-۲- طبقه بندی دیابت شیرین .....
۱۵	۲-۱-۲- تشخیص .....
۱۶	۳-۱-۲- فیزیوپاتولوژی .....
۱۸	۴-۱-۲- درمان .....



۲۴	..... ۲-۲- سولفونیل اوره‌ها
۲۴	..... ۲-۳- داروشناسی گلیکلازید
۲۴	..... ۲-۳-۱- اشکال دارویی
۲۴	..... ۲-۳-۲- موارد مصرف
۲۵	..... ۲-۳-۳- تجویز و دوزاژ
۲۵	..... ۲-۳-۴- فارماکودینامی
۲۶	..... ۲-۳-۵- فارماکوکینتیک
۲۷	..... ۲-۳-۶- موارد منع مصرف
۲۷	..... ۲-۳-۷- موارد احتیاط
۲۷	..... ۲-۳-۸- مصرف در دوران بارداری و دوران شیردهی
۲۸	..... ۲-۳-۹- تداخلات
۳۰	..... ۲-۳-۱۰- واکنش‌های ناخواسته و عوارض جانبی

### فصل سوم - مطالعه‌های فراهمی زیستی و هم ارزی زیستی

۳۲	..... ۳-۱- اهداف
۳۲	..... ۳-۲- روش‌های اندازه‌گیری فراهمی زیستی
۳۳	..... ۳-۳- داده‌های پلاسمایی مورد نیاز
۳۵	..... ۳-۴- فراهمی زیستی مطلق
۳۵	..... ۳-۵- فراهمی زیستی نسبی
۳۶	..... ۳-۶- مطالعه‌های هم‌ارزی زیستی

۲۸ ..... ۲-۳- تحلیل آماری

### فصل چهارم - اصول کلی روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد عالی (HPLC)

۴۱ ..... ۱-۴- کلیات

۴۲ ..... ۲-۴- ساختار کلی دستگاه HPLC

۴۴ ..... ۳-۴- شناسایی و تعیین مقدار مواد در روش HPLC

۴۴ ..... ۱-۳-۴- شناسایی

۴۵ ..... ۲-۳-۴- تعیین مقدار

### فصل پنجم - مواد و روش‌ها

۴۹ ..... ۱-۵- مواد و حلال‌ها

۴۹ ..... ۲-۵- دستگاه‌ها و وسایل مورد استفاده

۵۱ ..... ۳-۵- روش کار در آزمایش‌های برون تنی

۵۱ ..... ۱-۳-۵- روش کروماتوگرافی

۵۱ ..... ۲-۳-۵- روش اسپکتروفتومتری

۵۱ ..... ۳-۳-۵- تهیه منحنی استاندارد مایع

۵۲ ..... ۴-۳-۵- آزمون تعیین مقدار

۵۲ ..... ۵-۳-۵- آزمون تعیین یکنواختی محتوا

۵۲ ..... ۶-۳-۵- آزمون تعیین میزان و سرعت انحلال

۵۳ ..... ۴-۵- روش کار در آزمایش‌های درون تنی

۵۳	.....۱-۴-۵- روش کروماتوگرافی.
۵۴	.....۲-۴-۵- تهیه منحنی استاندارد سرمی.
۵۵	.....۳-۴-۵- اندازه گیری میزان بازیابی.
۵۵	.....۴-۴-۵- ارزیابی تغییرهای درون روزی و بین روزی در روش HPLC.
۵۵	.....۵-۴-۵- انتخاب داوطلبان.
۵۷	.....۶-۴-۵- نحوه تجویز دارو به داوطلبان سالم.
۵۷	.....۷-۴-۵- تهیه نمونه و جداسازی سرم.
۵۸	.....۸-۴-۵- استخراج گلیکلازید از سرم.
۶۰	.....۹-۴-۵- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی دارو.
۶۰	.....۱۰-۴-۵- بررسی های آماری.

## فصل ششم - نتایج و بحث

۶۲	.....نتایج
۶۲	.....۱-۶- آزمایش های برون تنی.
۶۲	.....۱-۱-۶- تعیین مقدار ماده مؤثره.
۶۲	.....۲-۱-۶- تعیین یکنواختی محتوا.
۶۴	.....۳-۱-۶- میزان و سرعت انحلال.
۶۵	.....۲-۶- آزمایش های درون تنی.
۶۵	.....۱-۲-۶- حداقل غلظت قابل تشخیص و حداقل غلظت قابل تعیین مقدار.
۶۵	.....۲-۲-۶- منحنی استاندارد مایبی.

۶۷ ..... ۳-۲-۶- منحنی استاندارد سرمی.

۶۹ ..... ۴-۲-۶- میزان بازیابی.

۷۰ ..... ۵-۲-۶- تغییرهای درون روزی و بین روزی

۷۱ ..... ۶-۲-۶- غلظت‌های سرمی و پارامترهای فارماکوکینتیکی.....

۷۶ ..... ۷-۲-۶- بررسی آماری

۷۷ ..... بحث

۷۷ ..... الف- مزایای روش حاضر

۸۱ ..... ب- آزمایش‌های برون تنی

۸۲ ..... ج- آزمایش‌های درون تنی

۸۴ ..... چکیده فارسی

۸۶ ..... چکیده انگلیسی

۸۹ ..... منابع فارسی

۸۹ ..... منابع انگلیسی

## فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۴	جدول (۱-۱): میزان حلالیت گلیکلایزید در حلال‌های مختلف در دمای آزمایشگاه.
۱۹	جدول (۱-۲): اطلاعاتی که باید در اولین مصاحبه با بیمار به دست آید.
۲۲	جدول (۲-۲): داروهای ضد دیابتی خوراکی.
۲۹	جدول (۳-۲): تداخلات دارویی مهم سولفونیل‌اوره‌ها.
۵۶	جدول (۱-۵): مشخصات داوطلبان سالم.
۶۳	جدول (۱-۶): نتایج آزمون یکنواختی محتوای دارو در فرآورده‌های آزمون و مرجع.
۶۴	جدول (۲-۶): درصد انحلال گلیکلایزید از فرآورده‌های آزمون و مرجع.
	جدول (۳-۶): میانگین جذب و ضریب تغییرات مربوطه برای غلظت‌های ۸ تا ۰/۲ میکروگرم در میلی‌لیتر
۶۶	جهت تهیه منحنی کالیبراسیون محلول مایه گلیکلایزید ( $n=3$ ).
	جدول (۴-۶): میانگین پاسخ روش و ضرایب تغییرات مربوطه برای غلظت‌های منحنی استاندارد گلیکلایزید ( $n=3$ )
۶۸	
۶۹	جدول (۵-۶): بازیابی روش در غلظت‌های مختلف محدوده خطی ( $n=3$ ).
۷۰	جدول (۶-۶): تغییرهای درون‌روزی روش اندازه‌گیری گلیکلایزید در سرم.
۷۱	جدول (۷-۶): تغییرهای بین‌روزی روش اندازه‌گیری گلیکلایزید در سرم.
۷۲	جدول (۸-۶): غلظت‌های سرمی گلیکلایزید به دنبال تجویز فرآورده‌های آزمون و مرجع به داوطلبان سالم.
	جدول (۹-۶): پارامترهای فارماکوکینتیکی محاسبه شده به دنبال تجویز فرآورده‌های آزمون و مرجع به داوطلبان سالم.
۷۴	
۷۶	جدول (۱۰-۶): فاصله‌های اطمینان نسبت پارامترهای فارماکوکینتیکی مربوط به فرآورده‌های آزمون و مرجع.

## فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل (۱-۱) فرمول ساختاری گلیکلایزید .....	۲
شکل (۲-۱): کنفورمر fully extended مولکول گلیکلایزید .....	۴
شکل (۳-۱): نمودار طیف جذبی فرابنفش محلول آبی گلیکلایزید .....	۵
شکل (۴-۱): نمودار طیف IR گلیکلایزید .....	۶
شکل (۵-۱): طیف Solid - State <sup>13</sup> C NMR برای نمونه پودر گلیکلایزید .....	۷
شکل (۱-۳): نمونه منحنی غلظت پلاسمایی - زمان حاصل از تجویز خوراکی دارو به صورت تک‌دوز .....	۳۴
شکل (۱-۶): نمودار زمانی انحلال گلیکلایزید از فرآورده‌های آزمون و مرجع .....	۶۵
شکل (۲-۶): منحنی استاندارد محلول مایه گلیکلایزید به وسیله اسپکتروفتومتر .....	۶۷
شکل (۳-۶): منحنی استاندارد روش اندازه‌گیری گلیکلایزید در سرم .....	۶۸
شکل (۴-۶): منحنی‌های غلظت سرمی - زمان گلیکلایزید به دنبال تجویز فرآورده‌های آزمون و مرجع به داوطلبان سالم .....	۷۳
شکل (۵-۶): کروماتوگرام‌های مربوط به نمونه شاهد سرم، سرم شاهد حاوی استاندارد داخلی، حداقل غلظت قابل تشخیص، حداقل غلظت قابل تعیین مقدار، سرم حاوی گلیکلایزید و استاندارد داخلی، سرم یک داوطلب چهار ساعت و بیست و چهار ساعت پس از تجویز دارو .....	۷۵

## فهرست دیاگرام‌ها

صفحه	عنوان
۲۳	دیاگرام (۱-۲): درمان دیابت شیرین نوع II.....
۵۹	دیاگرام (۱-۵): روش استخراج گلیکلایزید از نمونه‌های سرمی.....