

روز اطلاعات آرت عم ایران
تیرماه ۱۳۹۳

به نام خدا

بنام هستی بخشی که تمام لحظات زندگی ما با یاد و سپاس زلو
لبریز است.

۳۱۹۶۳



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکترای داروسازی

موضوع :

مطالعه هم ارزی زیستی قرص سفیکسیم ساخت داخل

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

نگارش:

اقدس تقی زاده

شماره پایان نامه :

سال تحصیلی : ۸۱-۱۳۸۰

۴۱۹۶۷

وزارت بهداشت و درمان ایران
تیم مدیریت دارو

۲۲ / ۴ / ۱۳۸۱

حاصل این تلاش را تقدیم م‌نمایم:

به پدر و مادر عزیزم که محبت‌های بی دریغشان سبب موفقیت من بوده است.

تقدیم به:

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر روئینی که افتخار شاگردیشان را داشتم و با
تشکر از زحمات فراوان ایشان

با تشکر از سرکار خانم دکتر گلابی و جناب آقای دکتر میرفضائیان که در
انجام امور این پایان نامه مرا یاری نمودند.

با تشکر از سرکار خانم حاکمی به خاطر کمکها و همکاری هایشان در طول
انجام این پایان نامه

با تشکر از هیأت محترم داوران که قضاوت این پایان نامه را به عهده گرفتند.

تقديم به:

تقديم به همه دوستان عزيزم در ورودی ۷۴

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
مقدمه	۲
فصل اول:	
سفیکسیم	
۱-۱- ساختمان شیمیایی	۳
۲-۱- نام شیمیایی	۴
۳-۱- خواص ارگانولپتیکی	۴
۴-۱- خواص فیزیکی	۴
۵-۱- خلوص	۶
۶-۱- شناسایی سفیکسیم	۶
۷-۱- پایداری	۶
۸-۱- مکانیسم اثر سفالوسپورینها	۷
۹-۱- مکانیسم اثر سفیکسیم	۷
۱۰-۱- طیف اثر	۷
۱۱-۱- اشکال دارویی	۸
۱۲-۱- بسته بندی و نگهداری	۸
۱۳-۱- موارد مصرف	۹
۱۴-۱- فارماکوکینتیک	۹
۱-۱۴-۱- جذب	۱۰
۲-۱۴-۱- توزیع	۱۲
۳-۱۴-۱- حذف	۱۳
۴-۱۴-۱- متابولیسم	۱۴
۵-۱۴-۱- اثر آسیب کبدی بر روی فارماکوکینتیک سفیکسیم	۱۶
۱۵-۱- ارتباط غلظت - اثر	۱۶
۱۶-۱- دوز مصرف دارو	۱۶
۱۷-۱- کنتراندیکاسیون	۱۷

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۱۸-۱- عوارض جانبی	۱۷
۱۹-۱- تداخلات دارویی	۲۰
۲۰-۱- تداخل سفیکسیم با تست های آزمایشگاهی	۲۰
۲۱-۱- سم شناسی	۲۰
۲۲-۱- مصرف در دوران بارداری و شیردهی	۲۱

فصل دوم:

فراهمی زیستی و هم ارزی زیستی

۱-۲- اهداف مطالعات فراهمی زیستی	۲۳
۲-۲- روشهای اندازه گیری فراهمی زیستی	۲۴
۲-۲-۱- داده های پلاسمایی	۲۵
۲-۲-۲- داده های ادراری	۲۷
۲-۲-۳- اثرات فارماکودینامیک حاد	۲۸
۲-۲-۴- مشاهدات بالینی	۲۹
۲-۲-۵- مطالعات برون تنی	۲۹
۳-۲- فراهمی زیستی مطلق	۳۰
۴-۲- فراهمی زیستی نسبی	۳۰
۵-۲- داروهای هم ارز زیستی	۳۱
۶-۲- مطالعات هم ارزی زیستی	۳۱
۷-۲- اساس مطالعات هم ارزی زیستی	۳۳
۸-۲- موارد انجام آزمایشات هم ارزی زیستی	۳۳
۹-۲- مواردی که انجام آزمایشات فراهمی زیستی ضرورتی ندارد	۳۵
۱۰-۲- چگونگی انجام آزمایشات هم ارزی زیستی	۳۶
۱۱-۲- تحلیل آماری داده های فارماکوکینتیکی	۳۸
۱-۱۱-۲- آنالیز واریانس (ANOVA)	۳۸

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
۲-۱۱-۲- محاسبه فاصله اطمینان	۳۸
فصل سوم:	
مواد و روشها	
۱-۳- مواد و حلالها	۴۱
۲-۳- دستگاهها و وسایل به کار رفته	۴۱
۳-۳- روش کار	۴۳
۱-۳-۳- آزمایشات برون تنی	۴۳
۱-۱-۳-۳- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال	۴۳
۲-۱-۳-۳- تعیین مقدار ماده مؤثره قرص	۴۴
۳-۱-۳-۳- تعیین یکنواختی محتوای ماده مؤثره	۴۵
۲-۳-۳- آزمایشات درون تنی	۴۶
۱-۲-۳-۳- روش تعیین مقدار سفیکسیم در سرم	۴۶
۲-۲-۳-۳- منحنی کالیبراسیون سرمی	۴۶
۳-۲-۳-۳- اندازه گیری میزان بازیافت مطلق	۴۹
۴-۲-۳-۳- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی سیستم <i>HPLC</i>	۴۷
۳-۳-۳- وضعیت داوطلبان	۴۷
۴-۳-۳- نحوه تجویز دارو به صورت تک دوز	۴۸
۵-۳-۳- تهیه نمونه و جداسازی سرم	۴۸
۶-۳-۳- آماده کردن نمونه ها جهت تزریق به دستگاه	۴۹
۷-۳-۳- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی	۵۰
۸-۳-۳- روش های آماری	۵۱
برگ رضایت نامه داوطلبان مطالعات بالینی داروها	۵۲

مرکز تخصصی داروهای ایرانی
 تهران - خیابان ولیعصر
 پلاک ۱۰۰ - طبقه اول
 تلفن: ۰۲۱-۸۸۸۸۸۸۸۸

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل چهارم:
	نتایج و بحث
۵۴	نتایج
۵۴	۴-۱- آزمایشات برون تنی
۵۴	۴-۱-۱- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال
۵۶	۴-۱-۲- تعیین مقدار ماده مؤثره قرص
۵۶	۴-۱-۳- تعیین یکنواختی محتوای ماده مؤثره
۵۸	۴-۱-۴- تعیین مقدار سفیکسیم در سرم
۵۸	- منحنی کالیبراسیون و تعیین مقدار سفیکسیم در نمونه های سرمی
۵۹	- بررسی تغییرات بین روزی و درون روزی
۶۰	- حداقل غلظت قابل تفکیک
۶۲	۴-۲- آزمایشات درون تنی
۷۰	بحث
۷۰	الف) آزمایشات برون تنی
۷۱	ب) آزمایشات درون تنی
۷۳	خلاصه
۷۴	Abstract
۷۵	منابع فارسی
۷۵	منابع انگلیسی

فصل اول

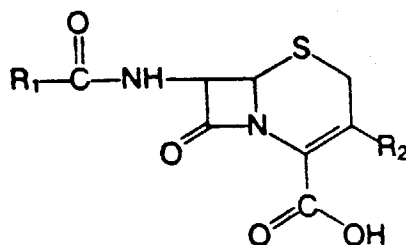
سفیکسیم

مقدمه

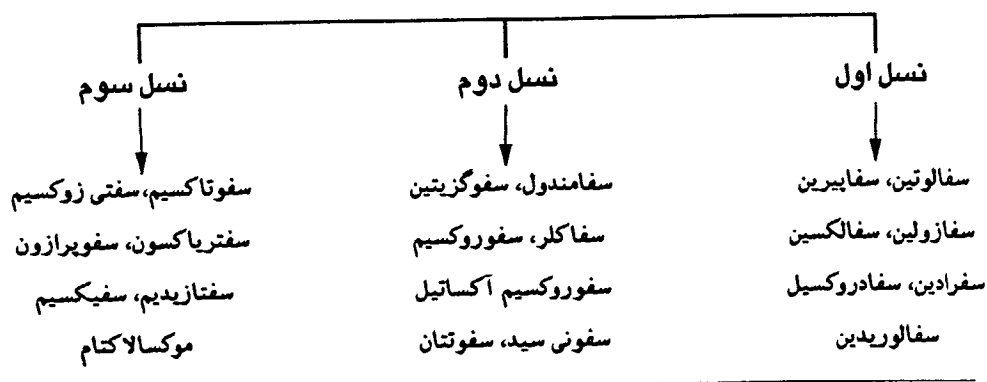
سفالوسپورین‌ها مشتقات ۷-آمینو سفالوسپورانیک اسید (7-ACA) هستند که از سفالوسپورین 1C تهیه می‌شود. این هسته شبیه به هسته پنی سیلین می‌باشد، با این تفاوت که به جای حلقه پنج ضلعی، در سفالوسپورینها حلقه شش ضلعی گوگرددار به یک حلقه بتالاکتام متصل است. وجود حلقه شش ضلعی باعث شده که حلقه بتالاکتام این آنتی بیوتیکها در برابر پنی سیلینازها به شدت مقاوم باشند. بعضی از باکتریها بتالاکتامازی موسوم به سفالوسپوریناز تولید می‌کنند که در هسته برخی از سفالوسپورینها اثر کرده و باعث از بین رفتن فعالیت ضد باکتری آنها می‌شود. ولی تعداد زیادی از سفالوسپورین‌ها در برابر این آنزیم مقاوم هستند. با استخلاف R_1 و R_2 متفاوت در ساختمان عمومی سفالوسپورینها، سفالوسپورینهای مختلف

تولید شده‌اند. (۱)

ساختمان عمومی سفالوسپورینها



سفالوسپورینها به سه گروه موسوم به نسل ۱، ۲ و ۳ تقسیم می‌شوند: (۱)



Cefixime

سفیکسیم یک آنتی بیوتیک سفالوسپورین گسترده طیف خوراکی می باشد. (۵)

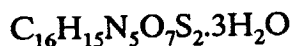
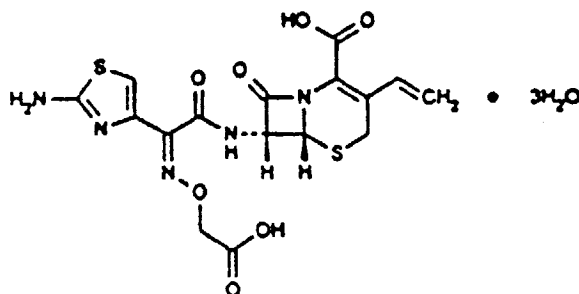
این دارو یک سفالوسپورین نیمه صناعی است.

سفیکسیم یک آمینو تiazولیل متوکسی ایمینوسفالوسپورین خوراکی می باشد. از نظر ساختاری شبیه به دیگر سفالوسپورینهای خوراکی یا تزریقی که حاوی یک زنجیره جانبی آمینو تiazولیل در موقعیت ۷ هسته سفالوسپورین هستند می باشد. زنجیره جانبی آمینوتiazولیل فعالیت ضد باکتریایی را بویژه در برابر انتروباکترها افزایش می دهد. گروه متوکسی ایمینو در برابر هیدرولیز توسط بسیاری از بتالاکتامازها پایداری ایجاد می کند.

سفیکسیم دارای یک گروه وینیل در موقعیت ۳ از هسته سفالوسپورین می باشد. این گروه وینیل نسبتاً مسئول ویژگیهای جذب گوارشی سفیکسیم است. همچنین ممکن است موجب فعالیت باکتریسیدال قوی سفیکسیم شود. در عین حال به نظر می رسد که این گروه وینیل مسئول فعالیت ضعیف این دارو در برابر استافیلوکوکها در شرایط *in vitro* (برون تنی) باشد.

سفیکسیم به صورت تجاری به شکل تری هیدراته در دسترس می باشد؛ قدرت دارو براساس سفیکسیم (اسید آزاد) بدون آب بیان می شود. (۶)

۱-۱- ساختمان شیمیایی (۷)



۲-۱- نام شیمیایی (۷)

5- Thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid,7-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[(carboxymethoxy)imino]acetyl]amino]-3-ethenyl-8-oxo-, trihydrate

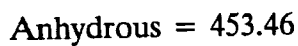
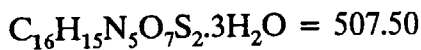
۳-۱- خواص ارگانولپتیکی

سفیکسیم به صورت یک پودر کریستالی آبدار سفید تا سفید مایل به زرد (۶،۸)، همراه با

یک بوی خفیف مشخص وجود دارد. (۶)

۴-۱- خواص فیزیکی

الف) وزن ملکولی (۷):



ب) نقطه ذوب

کریستالهای سفید رنگ سفیکسیم بالای $25^{\circ}C$ ذوب می شوند. فرم E - تری هیدرات

آن در حدود $22^{\circ}C$ همراه با تجزیه شدن ذوب می شود. (۹)

ج) ثابت تجزیه

$$pK_a = 3.73^{(۶)} \quad (گروه کربوکسیل) \quad pK_a = 2.2/5^{(۵,۹)}$$