

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۳۴۲



از افتخارات دانشمندان علمی ایران  
سینه سبز ایران

۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

# دانشگاه علوم پزشکی تهران

## دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع:

سودمندی استفاده از داده‌های ادراری در تعیین  
پارامترهای کینتیکی و هم‌ارزی زیستی سفیکسیم

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

استاد همکار:

سرکار خانم دکتر نوشین گلابی

نگارش:

سمیه یوسفی

۴۵۴۳۰

سال تحصیلی ۸۱-۱۳۸۰

ماصل این تلاش را تقدیم می‌کنم به پدر و مادر  
عزیزم، دو گوهر گرانبهای زندگیم که همواره با  
غم‌هایم اندوهگین و با شادی‌هایم فوشمال شده و  
چراغ دلم را به نور امید روشن نگاه می‌دارند.

با تشکر و سپاس فراوان از:  
استاد گرانقدره جناب آقای دکتر روئینی که در آموختن  
علمشان هرگز ذره‌ای دریغ نورزیدند.

با تشکر و سپاس فراوان از:

فواهرانم فروزان و بهشته و برادرم بابک که یار و یاورم

و مایهٔ نشاطم در زندگی می‌باشند.

با تشکر از:

سرکار خانم ماکمی، سرکار خانم دکتر نوشین گلابی،  
جناب آقای دکتر میرفضائلیان که مرا در این مسیر  
بسیار یاری نمودند و همچنین از سرکار خانم دکتر  
دستوریان و تمامی دوستانه که همواره مدیون لطف و  
محبت‌های بی‌دریغ‌شان هستیم.

با تشکر از:

از هیئت ژوری محترم جناب آقای دکتر مریریان، جناب  
آقای دکتر پیرعلی، سرکار خانم دکتر صدرا، سرکار  
خانم دکتر تولیت که قضاوت این پایان نامه را برعهده  
گرفتند.

صفحه	عنوان
۱	فصل اول: سفیکسیم
۲	مقدمه
۳	سفیکسیم
۴	۱-۱- ساختار شیمیایی
۴	۱-۲- نام شیمیایی
۴	۱-۳- خواص ارگانولپتیکی
۴	۱-۴- خواص فیزیکی
۵	۱-۵- خلوص
۶	۱-۶- پایداری
۷	۱-۷- شناسایی سفیکسیم
۷	۱-۸- مکانیسم اثر سفالوسپورین ها
۷	۱-۹- مکانیسم اثر سفیکسیم
۸	۱-۱۰- طیف اثر
۹	۱-۱۱- موارد مصرف
۹	۱-۱۲- اشکال دارویی
۹	۱-۱۳- بسته بندی و نگهداری
۱۰	۱-۱۴- فارماکوکینتیک
۱۰	الف - جذب
۱۱	ب - توزیع



عنوان	صفحه
ج - حذف.....	۱۲
د - متابولیسم.....	۱۳
۱-۱۵- اثر آسیب‌کبدی برروی فارماکوکینتیک سفیکسیم.....	۱۵
۱-۱۶- ارتباط غلظت - اثر.....	۱۵
۱-۱۷- دوز مصرف دارو.....	۱۵
۱-۱۸- کنتراندیکاسیون.....	۱۶
۱-۱۹- موارد احتیاط.....	۱۶
۱-۲۰- عوارض جانبی.....	۱۶
۱-۲۱- تداخلات دارویی.....	۱۸
۱-۲۲- سم‌شناسی.....	۱۹
۱-۲۳- تداخل سفیکسیم با تست‌های آزمایشگاهی.....	۱۹
۱-۲۴- مصرف در دوران بارداری و شیردهی.....	۲۰
فصل دوم: فراهمی زیستی و هم‌ارزی زیستی.....	۲۱
۱-۲- اهداف مطالعات فراهمی زیستی.....	۲۲
۲-۲- روش‌های اندازه‌گیری فراهمی زیستی.....	۲۳
۱-۲-۲- داده‌های پلاسمایی.....	۲۴
۲-۲-۲- داده‌های ادراری.....	۲۶
۲-۲-۳- اثرات فارماکودینامیک حاد.....	۲۸

عنوان	صفحه
۴-۲-۲- مشاهدات بالینی.....	۲۸
۵-۲-۲- مطالعات برون تنی.....	۲۸
۳-۲- فراهمی زیستی مطلق.....	۲۹
۴-۲- فراهمی زیستی نسبی.....	۳۰
۵-۲- داروهای هم‌ارز زیستی.....	۳۰
۶-۲- مطالعات هم‌ارز زیستی.....	۳۱
۷-۲- اساس مطالعات هم‌ارزی زیستی.....	۳۱
۸-۲- موارد انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی.....	۳۲
۹-۲- مواردی که انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی ضروری نمی باشد.....	۳۴
۱۰-۲- چگونگی انجام آزمایشات هم‌ارزی زیستی.....	۳۵
۱۱-۲- تحلیل آماری داده‌های فارماکوکینتیکی.....	۳۷
۱-۱۱-۲- آنالیز واریانس (ANOVA).....	۳۷
۲-۱۱-۲- محاسبه فاصله اطمینان.....	۳۷
فصل سوم: مواد و روش‌ها.....	۳۸
۱-۳- مواد و حلالها.....	۳۹
۲-۳- دستگاهها و وسایل به کار رفته.....	۳۹
۳-۳- روش کار.....	۴۱
۱-۳-۳- آزمایشات برون تنی.....	۴۱

صفحه	عنوان
۴۱	۱-۱-۳-۳- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال (Dissolution test)
۴۲	۲-۱-۳-۳- تعیین مقدار ماده مؤثره قرص
۴۳	۳-۱-۳-۳- تعیین یکنواختی محتوای ماده مؤثره
۴۴	۲-۳-۳- آزمایشات درون تنی
۴۴	۱-۲-۳-۳- روش تعیین مقدار سفیکسیم در ادرار
۴۴	۲-۲-۳-۳- منحنی کالیبراسیون ادراری
۴۵	۳-۲-۳-۳- اندازه گیری میزان بازیافت مطلق
۴۵	۴-۲-۳-۳- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین روزی سیستم HPLC
۴۵	۳-۳-۳- وضعیت داوطلبان
۴۶	۴-۳-۳- نحوه تجویز دارو بصورت تک دوز
۴۷	۵-۳-۳- تهیه نمونه ها
۴۷	۶-۳-۳- آماده نمودن نمونه ها جهت تزریق به دستگاه
۴۸	۷-۳-۳- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی
۴۹	۸-۳-۳- روش های آماری
۵۰	برگ رضایت نامه داوطلبان مطالعات بالینی داروها
۵۱	فصل چهارم: بحث و نتایج
۵۲	۱-۴- آزمایشات برون تنی
۵۲	۱-۱-۴- اندازه گیری میزان و سرعت انحلال

صفحه	عنوان
۵۴	۲-۱-۴- تعیین مقدار ماده مؤثره قرص.....
۵۴	۳-۱-۴- تعیین یکنواختی محتوای ماده مؤثره .....
۵۶	۴-۱-۴- تعیین مقدار سفیکسیم در ادرار.....
۵۷	- منحنی کالیبراسیون و تعیین مقدار سفیکسیم در نمونه‌های ادراری .....
۵۷	- بازیافت مطلق .....
۵۸	- بررسی تغییرات بین روزی و درون‌روزی.....
۵۸	- حداقل غلظت قابل تفکیک.....
۶۰	۲-۴- آزمایشات درون تنی .....
۸۶	..... بحث
۸۶	الف) آزمایشات برون تنی.....
۸۷	ب) آزمایشات درون تنی.....
۸۷	- داده‌های سرمی.....
۸۸	- داده‌های ادراری.....
۹۲	..... خلاصه
۹۳	..... Abstract
۹۴	..... منابع

فصل اول  
سفیکیسیه

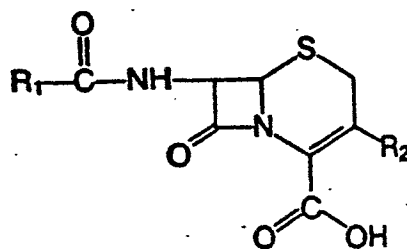
## مقدمه

سفالوسپورین‌ها از نظر شیمیایی، مکانیسم عمل و سمیت مشابه پنی‌سیلین‌ها هستند. سفالوسپورین‌ها نسبت به بسیاری از بتالاکتامازهای باکتریها از پنی‌سیلین‌ها پایدارترند و لذا معمولاً طیف فعالیت گسترده‌تری دارند.

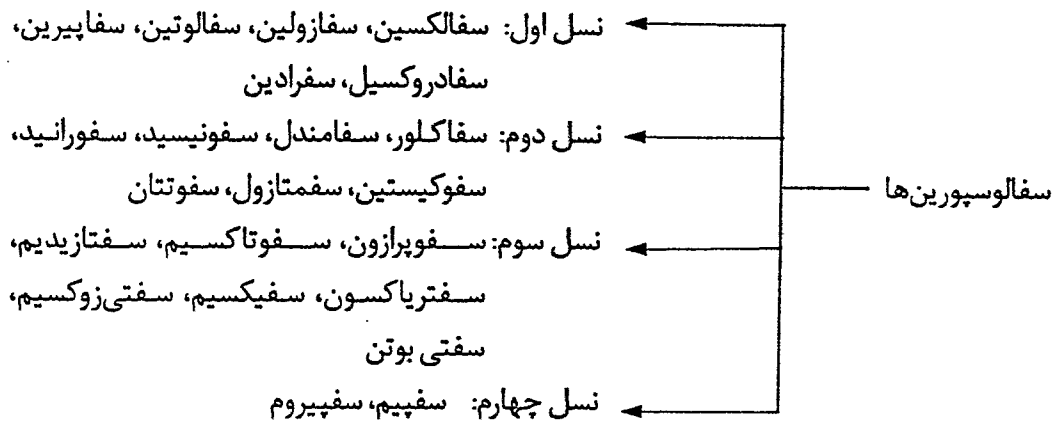
هسته سفالوسپورین‌ها، ۷-آمینوسفالوسپورانیک اسید می‌باشد. فعالیت ضد میکروبی ذاتی سفالوسپورین‌های طبیعی اندک است ولی اتصال گروه‌های مختلف  $R_1$  و  $R_2$  داروهای با اثر درمانی خوب و اثرات سمی کم را بوجود آورده است.

سفالوسپورین‌ها وزن مولکولی ۴۰۰ تا ۴۵۰ دارند. آنها محلول در آب بوده و در مقابل تغییرات pH و درجه حرارت نسبتاً پایدار هستند. (۱)

## ساختار عمومی سفالوسپورین‌ها



سفالوسپورین‌ها را می‌توان براساس طیف فعالیت ضد میکروبی به چهار گروه یا نسل‌های اصلی طبقه‌بندی نمود بعنوان یک قانون کلی، داروهای نسل اول اثر بهتری روی ارگانسیم‌های گرم مثبت دارند و نسل‌های بعدی بر روی ارگانسیم‌های هوازی گرم منفی مؤثرتر هستند. (۱)



### سفیکسیم

سفیکسیم یک آنتی‌بیوتیک سفالوسپورینی نیمه‌صناعی می‌باشد.

این دارو یک آمینوتیازولیل متوکسی‌ایمینوسفالوسپورین خوراکی می‌باشد.

سفیکسیم از لحاظ ساختمانی مشابه دیگر سفالوسپورین‌های خوراکی (سفتی‌بوتن،

سفپودوکسیم پروگزتیل، سفدینیر) یا تزریقی (سفوتاکسیم، سفتازیدیم، سفتی‌زوکسیم،

سفتریاکسون) که شامل یک زنجیره جانبی آمینوتیازولیل در موقعیت ۷ هسته سفالوسپورین

می‌باشند می‌باشد.

زنجیره جانبی آمینوتیازولیل فعالیت ضد میکروبی را بطور مشخصی بر علیه خانواده

انتروباکتریاسه افزایش می‌دهد و گروه ایمینومتوکسی توانایی مقاومت در برابر هیدرولیز توسط

بتالاکتامازها را باعث می‌شود.

سفیکسیم یک گروه وینیل در موقعیت ۳ هسته سفالوسپورین داراست که این گروه مسئول

ویژگی‌های جذب گوارشی سفیکسیم می‌باشد. همچنین ممکن است به فعالیت باکتریسیدال

سفیکسیم کمک کند همچنین فعالیت کم سفیکسیم در برابر استافیلوکک در شرایط برون‌تنی

به این گروه نسبت داده می‌شود. (۷)