

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

**دانشگاه علوم پزشکی تهران**  
**دانشکده داروسازی**

**پایان نامه:**

جهت دریافت دکترای داروسازی

**موضوع:**

بررسی اثر آموکسی سیلین بر روی جذب و پارامترهای  
فارماکوکینتیکی سفیکسیم

**استاد راهنما:**

جناب آقای دکتر محمدرضا روئینی

**استاد مشاور:**

جناب آقای دکتر مجتهدزاده

**استاد همکار:**

سرکار خانم دکتر نوشین گلابی

۲۷۰۲۴

**نگارش:**

محمدرضا مرادی

این پایان نامه را اگر قدری باشد تقدیم می‌کنم به:  
اولین معلمان زندگی و زیباترین واژگان هستی،  
پدر و مادر مهربانم، فرشتگانی که با محبت‌ها و زحمات  
خود مسیر پرفراز و نشیب زندگی را برایم هموار  
ساختند. هر چند که در جبران الطاف ایشان عاجز  
ولیکن از خداوند متعال می‌خواهم که سایه  
وجودشان را توأم با سلامتی بر سر من مقرر فرماید.

سپاس بی پایان تقدیم به:

استاد گرانقدره جناب آقای دکتر روئینی که به مق  
معلمی گرانبها چه در علم و چه در اخلاق می‌باشند.  
همیگاه آموخته‌هایم از این بزرگوار را فراموش  
نخواهم کرد و از ایزدمنان تمنا دارم ایشان را در راه  
رسیدن به اهداف و آرمانهایشان یآوری کرده، سلامت  
بدارد.

تقدیم به:

برادره مرتضی و خواهران ستاره، خاطره و منا،  
عزیزانی که همیشه یار و یاورم بوده‌اند، خوشبختی و  
موفقیت آنان را از خداوند خواستارم.

تشکر خالصانه‌ام را تقدیم می‌کنم به:

فواهر مهربان و دلسوزمان، تکنسین محترم  
آزمایشگاه بیوفارماسی سرکار خانم ماکمی که صفا  
و صمیمیت ناشی از وجود ایشان، عاملی مهم در  
ایجاد امید و پشتکار برای همهٔ دانشجویان می‌باشد.  
همچنین تقدیم به اساتید محترم، دستیاران گروه  
بیوفارماسی، جناب آقای دکتر رضایی، سرکار خانم  
دکتر گلابی، سرکار خانم دکتر ولدفانی و جناب آقای  
دکتر میرفضائلیان که دانش و تجربیات ذی‌قیمت  
ایشان همواره گره‌گشای مشکلاتم در طول انجام  
این تحقیق بوده است. شادابی و موفقیت همگی  
این عزیزان را از یزدان پاک، مسئلت دارم.

مراتب سپاس خود را تقدیم می‌کنم به:

هیئت محترم قضات، جناب آقای دکتر روئینی،  
جناب آقای دکتر مجتهدزاده، سرکار خانم دکتر  
اطیابی، سرکار خانم دکتر تولیت، جناب آقای دکتر  
مسینی، سرکار خانم دکتر ولدفانی و سرکار خانم  
دکتر گلابی که وقت پرارزش خویش را برای قضاوت  
این پایان‌نامه در اختیار بنده قرار دادند. امیدواره که  
همواره در طول زندگی مؤید و پیروز باشند.

و سرانجام تقدیم به:

تمامی دوستان عزیزه که یادآور بهترین لمظات  
دوران تمصیلی‌ام می‌باشند به خصوص دانشجویان  
ورودی ۷۴ دانشکده داروسازی که فاطراتی  
تکرارناپذیر و فراموش نشدنی در کنارشان داشته‌ام از  
پروردگار خواهانم که همگی‌شان را به بهترین فرداها  
رهنمون سازد.



صفحه	عنوان
۱	فصل اول: سفیکسیم و آموکسی سیلین
۲	آنتی بیوتیکهای بتالاکتام
۲	۱-۱- سفالوسپورینها
۶	۲-۱- سفیکسیم
۶	۱-۲-۱- نام و ساختمان شیمیایی
۷	۲-۲-۱- اشکال دارویی
۷	۳-۲-۱- مکانیسم اثر سفیکسیم
۷	۴-۲-۱- طیف اثر
۸	۵-۲-۱- خواص فیزیکی
۹	۶-۲-۱- بسته بندی و نگهداری
۹	۷-۲-۱- فارماکوکینتیک
۹	الف - جذب
۱۲	ب - توزیع
۱۳	ج - حذف
۱۵	د- متابولیسم
۱۵	۸-۲-۱- ارتباط غلظت - اثر
۱۷	۹-۲-۱- مقدار مصرف
۱۸	۱۰-۲-۱- موارد منع مصرف
۱۸	۱۱-۲-۱- عوارض جانبی

صفحه	عنوان
۲۰	۱-۲-۱۲-تداخلات.....
۲۰	۱-۱۲-۲-۱-دارویی.....
۲۱	۱-۲-۱۲-آزمایشگاهی.....
۲۲	۱-۲-۱۳-مصرف در بارداری و شیردهی.....
۲۲	۱-۲-۱۴-مسمومیت.....
۲۲	۱-۲-۱۵-توجهات پزشکی و پرستاری.....
۲۳	۱-۲-۱۶-آموزش بیمار-خانواده.....
۲۴	۱-۳-۱-پنی سیلین ها.....
۲۵	۱-۳-۱-طبقه بندی پنی سیلینها.....
۲۵	۱-۳-۲-مقاومت.....
۲۷	۱-۴-۱-آموکسی سیلین.....
۲۷	۱-۴-۱-نام و ساختمان شیمیایی.....
۲۸	۱-۴-۲-مکانیسم اثر.....
۲۹	۱-۴-۳-اشکال دارویی.....
۲۹	۱-۴-۴-خواص فیزیکی.....
۳۰	۱-۴-۵-فارماکوکینتیک.....
۳۵	۱-۴-۶-مصرف آموکسی سیلین.....
۳۵	۱-۴-۶-۱-مقدار مصرف بر حسب اندیکاسیون.....
۳۵	۱-۴-۶-۲-موارد منع مصرف و احتیاط.....

صفحه	عنوان
۳۶	۷-۴-۱- تداخلات دارویی.....
۳۶	۸-۴-۱- تداخل با تستهای آزمایشگاهی.....
۳۶	۹-۴-۱- عوارض جانبی.....
۳۶	۱۰-۴-۱- توجهات پزشکی - پرستاری.....
۳۸	۱۱-۴-۱- آموزش بیمار - خانواده.....
۳۹	فصل دوم: جذب داروها از لوله گوارش.....
۴۰	مقدمه.....
۴۱	۱-۲- تجویز داروها از راه دهانی.....
۴۴	۲-۲- مکانیسم جذب داروها از لوله گوارش.....
۴۵	۱-۲-۲- جذب غیرفعال یا انتقال ساده.....
۴۸	۲-۲-۲- جذب انتقالی.....
۴۹	۳-۲-۲- جذب تسهیل شده.....
۵۰	۴-۲-۲- جذب از طریق تشکیل جفت یونی.....
۵۱	۵-۲-۲- پینوسیتوز.....
۵۲	۶-۲-۲- انتقال یا جذب فعال.....
۵۷	۳-۲- عوامل موثر بر جذب داروها از لوله گوارش.....
۵۷	۱-۳-۲- عوامل فیزیولوژیک.....
۶۰	۲-۳-۲- عوامل پاتولوژیک.....

صفحه	عنوان
۶۰	۴-۲- انحلال و جذب دارو.....
۶۲	۵-۲- عوامل موثر بر سرعت انحلال داروها در مجرای گوارش.....
۶۴	فصل سوم: مواد و دستگاههای به کار رفته و روش کار.....
۶۵	۱-۳- دستگاههای به کار رفته.....
۶۶	۲-۳- مواد و حلالها.....
۶۷	۳-۳- آزمایشات درون تنی.....
۶۷	۱-۳-۳- روش تعیین مقدار سفیکسیم در سرم.....
۶۸	۲-۳-۳- آماده کردن نمونه‌ها جهت تزریق به دستگاه.....
۶۹	۴-۳- شرایط و وضعیت داوطلبان.....
۷۱	۵-۳- نحوه تجویز دارو به صورت تک دوز.....
۷۲	۶-۳- تهیه نمونه و جداسازی سرم.....
۷۲	۷-۳- منحنی کالیبراسیون سرمی.....
۷۳	۸-۳- اندازه‌گیری میزان بازیافت مطلق.....
۷۳	۹-۳- ارزیابی تغییرات درون روزی و بین‌روزی سیستم HPLC.....
۷۳	۱۰-۳- تعیین پارامترهای فارماکوکینتیکی.....
۷۳	۱-۱۰-۳- $K$ (ثابت سرعت حذف).....
۷۴	۲-۱۰-۳- $T_{1/2}$ (نیمه عمر).....
۷۴	۳-۱۰-۳- $C_{max}$ (حداکثر غلظت پلاسمایی).....

صفحه	عنوان
۷۴	۳-۱۰-۴- $T_{max}$ (زمان رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی)
۷۵	۳-۱۰-۵-AUC (سطح زیر منحنی غلظت پلاسمایی - زمان)
۷۶	۳-۱۰-۶-AUMC (سطح زیر منحنی ممان اول)
۷۷	۳-۱۰-۷-MRT (زمان اقامت میانگین)
۷۹	۳-۱۱- تحلیل آماری داده‌های فارماکوکینتیکی
۸۰	۳-۱۲- برگ رضایت‌نامه داوطلبان مطالعات بالینی داروها
۸۱	فصل چهارم: نتایج و بحث
۸۲	۴-۱- تعیین مقدار سفیکسیم در سرم
۸۲	۴-۱-۱- بازیافت مطلق
۸۲	۴-۱-۲- منحنی کالیبراسیون و تعیین مقدار سفیکسیم در نمونه‌های سرمی
۸۳	۴-۱-۳- بررسی تغییرات بین روزی و درون روزی
۸۴	۴-۱-۴- حداقل غلظت قابل تفکیک
۸۶	۴-۲- نتایج آزمایشات درون‌تنی همراه با جداول و نمودارها
۹۴	۴-۳- بحث
۹۷	خلاصه انگلیسی
۹۹	منابع فارسی
۱۰۰	منابع انگلیسی

## خلاصه:

نشان داده شده است که یک مکانیسم انتقال فعال با واسطه حاملهای دی‌پپتیدی در جذب گوارشی سفیکسیم دخیل می‌باشد. از آنجا که روند جذب فعال یک روند قابل اشباع بوده و از طرفی همین مکانیسم در جذب آنتی‌بیوتیکهای بتالاکتام نیز سهیم می‌باشد، و با توجه به اینکه تا به حال مطالعه‌ای بمنظور اثر تداخلی آنتی‌بیوتیکهایی که با این مکانیسم جذب می‌شوند صورت نگرفته است، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تجویز همزمان آموکسی‌سیلین و سفیکسیم بر میزان جذب و پارامترهای فارماکوکینتیکی سفیکسیم طراحی گردید.

این مطالعه بر روی ۶ داوطلب سالم به صورت متقاطع دوبار در یک دوره به فاصله زمانی یک هفته انجام شد. به هر یک از داوطلبان یک قرص ۴۰۰ میلی‌گرمی سفیکسیم یا یک کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی آموکسی‌سیلین به همراه سفیکسیم داده شد.

نمونه‌های خونی تا ۱۰ ساعت در فواصل زمانی معین جمع‌آوری گردید و غلظت دارو در سرم با استفاده از روش HPLC (ستون:  $0.4 \times 15 \text{ cm}$  و  $5 \mu\text{m}$  و  $C_{18}$  و Tracer؛ فاز متحرک: محلول بافر فسفات  $0.08\%$  مولار و استونیتریل به نسبت  $15:85$ ؛ آشکارساز UV با طول موج  $280$  نانومتر) تعیین شد. پارامترهای فارماکوکینتیک شامل  $T_{\max}$ ،  $C_{\max}$ ،  $AUC(0-24)$ ،  $AUC(0-\infty)$ ،  $AUMC(0-24)$  و  $AUMC(0-\infty)$  و  $MRT$  مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج مطالعه حاضر نشانگر آن است که علیرغم وجود تمایل به کاهش در مقدار جذب شده از سفیکسیم هنگامیکه این دارو با آموکسی‌سیلین تجویز میگردد، این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد. همچنین میزان  $T_{\max}$  و  $C_{\max}$  نیز در تجویز همزمان میل به

---

کاهش دارند، اما این تفاوتها نیز معنی دار نمی باشد. تمایل به کاهش میزان جذب که در AUC و  $C_{max}$  نمایانگر شده است و نیز کوتاه شدن  $T_{max}$  را در تجویز همزمان دو دارو می توان به اشباع نسبی مکانیسم جذب و نیز وجود یک پنجره جذب برای سفیکسیم نسبت داد.