

# خلاصه پایان نامه‌های داروسازی

دکتر فراز مجتبی

گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دستیاران تخصصی دانشکده داروسازی شهید بهشتی که در هفته‌های اخیر از پایان نامه خود دفاع کرده‌اند، اشاره می‌شود:

در این نوشتار جهت اطلاع داروسازان محترم و سایر خوانندگان عزیز از پژوهش‌هایی که در دانشکده‌های داروسازی انجام می‌شود، باز هم به چکیده چند پایان نامه دانشجویان عمومی و

عنوان پایان نامه ۱: تهیه و بررسی خصوصیات سیستم‌های خود نانوامولسیون شونده حاوی داروی نیفتالیین  
نگارنده: مرضیه گندمکار  
استاد راهنمای: دکتر رضا ابوفاضلی  
درجه: دکترای عمومی داروسازی

زیاد از سورفکتانت و گاهی در حضور یک کمک سورفکتانت پایدار می‌شوند. این سیستم‌ها سبب افزایش محلولیت و جذب بهتر دارو، افزایش

میکروامولسیون‌ها سیستم‌های پراکنده شفاف هموژن و پایدار از نظر ترمودینامیکی هستند که حاوی روغن و آب بوده و در حضور مقادیر نسبتاً

میکرومولسیونی با استفاده از روش کیسه دیالیز و دستگاه انحلال USP در دو محیط اسیدی و بافر فسفات مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج آزمون‌های تعیین نقطه ذوب، طیف سنجی ماورای بنفس و مادون قرمز، حاکی از وجود ماده موثره نیفتیپین بود. بر اساس نتایج مطالعات محلولیت دارو، تریاستین، لابرافیل و ایزوپروپیل میریستات به عنوان فاز روغنی، توتین ۸۰، لابرازول و کرموفور RH به عنوان سورفکتانت و ترانس‌کوتل و پلی اتیلن گلایکول ۴۰۰ به عنوان کوسورفکتانت انتخاب شدند. بسته به نوع و ماهیت اجزای به کار رفته و همچنین نسبت وزنی سورفکتانت به کوسورفکتانت، در منحنی‌های فازی نواحی میکرومولسیونی ۷/۰ و ۰/۷ با وسعت‌های متفاوت مشاهده گردید. بر اساس مطالعه‌های رفتار فازی، تعداد ۲۰ فرمولاسیون برای ساخت میکرومولسیون‌های حاوی دارو انتخاب شدند. پس از انجام آزمون‌های بررسی خصوصیات فیزیکی ۴ فرمولاسیون به دلیل کدورت یا طولانی شدن زمان آزمون پراکندگی از مطالعه‌ها حذف شده و ۱۶ فرمولاسیون جهت مطالعه‌های آزادسازی انتخاب شدند. در محیط اسیدی، فرمولاسیون F17 (حاوی تریاستین، ترانس‌کوتل و توتین ۸۰) بیشترین مقدار آزادسازی و فرمولاسیون F47 (حاوی تریاستین کرموفور و ترانس‌کوتل) کمترین میزان آزادسازی را نشان دادند. در محیط بافر فسفات، فرمولاسیون F47 بیشترین و فرمولاسیون F11 (حاوی لابرافیل توتین ۸۰ و ترانس‌کوتل) کمترین میزان آزادسازی را نشان دادند. به نظر می‌رسد تریاستین آزادسازی را نشان دادند. مناسب‌ترین روغن برای فرمولاسیون یک سیستم

کارآیی دارو، افزایش فراهمی زیستی داروها به ویژه داروهای کم محلول در آب، افزایش سرعت آزادسازی و کاهش سمیت و بالطبع عوارض دارو می‌شوند. سیستم‌های خودمیکرومولسیون شونده (SMEDD)، مخلوطی ایزوتروپ از چند اکسپیانت شامل روغن، سورفکتانت و کوسورفکتانت می‌باشند. در سیستم‌های SMEDD، داروی کم محلول در حضور سورفکتانت و کوسورفکتانت در فاز روغنی حل شده و مخلوط حاصل همراه یک هم زدن ملایم یا به علت حرکات دستگاه گوارش به سرعت قطرات ریز میکرومولسیون از نوع روغن در آب تشکیل می‌دهد. محلول بودن نیفتیپین در آب بسیار کم است و بنابراین، مرحله انحلال آن کندترین مرحله برای جذب دارو می‌باشد و به همین دلیل تغییرات بسیار زیاد در فراهمی زیستی دارو پس از مصرف خوراکی مشاهده می‌شود.

در این تحقیق، پس از بررسی خصوصیات فیزیکی پودر دارو، ابتدا محلول بودن دارو در روغن، سورفکتانت و کوسورفکتانت‌های مختلف بررسی شد. پس از انتخاب اجزای مورد نظر، رفتار فازی سیستم‌های حاوی روغن، سورفکتانت و کوسورفکتانت‌های مختلف در نسبت‌های وزنی گوناگون از سورفکتانت به کوسورفکتانت تعیین شد. سپس بر اساس منحنی فازی، سیستم‌های میکرومولسیونی حاوی تقریباً ۳۰-۲۰ درصد وزنی سورفکتانت تام در حضور مقادیر ۵ و ۲ میلی‌گرم از دارو تهیه شدند. خصوصیات سیستم‌های SMEDD از نظر ظاهری، تعیین آزمون پراکندگی و زمان امولسیفیکاسیون، اندازه ذرات و پایداری بررسی شدند. آزادسازی دارو از سیستم‌های

این تحقیق می‌توان پیشنهاد نمود که سیستم خود میکروامولسیون شونده می‌تواند به طور موثر سبب افزایش محلول بودن داروی نیفیدیپین، به عنوان یک داروی کم محلول، شود.

SMEDD برای نیفیدیپین باشد. مطالعات آزادسازی در شرایط برون تن نشان داد که در محیط اسیدی دو فرمولاسیون F11 و F17 قادر هستند به ترتیب ۹۰ و ۹۹ درصد از دارو را پس از ۴ ساعت آزاد نمایند. بر اساس نتایج

#### عنوان پایان‌نامه ۲ : مطالعه اثر عصاره دود سیگار و زهر زنبور عسل بر میزان بیان سیرتوین

داستیلاز در حضور IL-1 $\beta$  در رده سلولی سینوویوسیت انسانی

نگارنده: ابراهیم محمدی

استادان راهنمای: دکتر حسین وطن‌پور، دکتر سید فرشاد حسینی شیرازی، دکتر بهروز نیک‌بین

درجه: دکترای تخصصی توکسیکولوژی

گرفته شده از بیمار به تنها بی ای یا در ترکیب با IL-1 $\beta$  ارزیابی شد.

یافته‌ها نشان داد که عصاره دود سیگار می‌تواند منجر به افزایش وابسته به مقدار در بیان ژن IL-1 $\beta$  در FLS نرمال شود. این اثر توسط زهر زنبور عسل خنثی می‌شود، غلطی که منجر به تقلیل بیان افزایش یافته ژن Sirt1 توسط LPS نیز می‌شود. عصاره دود سیگار روی بیان ژن سیرتوین‌های بروزی شده و سایر ژن‌های مرتبط با اپی‌ژنتیک بی‌تأثیر بود. این سه به تنها بی ای منجر به افزایش چشمگیر بیان ژن‌های EREG، PTGS2، MMP1 برخی سیتوکین‌ها و برخی کموکین‌ها شد. یافته‌ها اثر هم‌افزایی عصاره دود سیگار و IL-1 $\beta$  را روی بیان ژن‌ها نشان داد. این تغییرات در عدم حضور اثرات سیگار روی ماندگاری سلول یا اثر قابل توجهی بر بیان mRNA خانواده سیرتوین‌ها اتفاق افتاد.

دود سیگار به عنوان مهمترین عامل خطر محیطی بیماری آرتربیت روماتویید شناخته می‌شود که ممکن است اثرات ایمونوتوكسیک خود را از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک اعمال کند. از طرف دیگر در طب سنتی از زهر زنبور عسل به عنوان درمان بیماری آرتربیت روماتویید استفاده می‌شود. هدف اصلی این تحقیق بررسی بیان ژن‌های مهم در فرایندهای التهاب و اپی‌ژنتیک در رده سلولی فیربولاست سینوویال نرمال و فیربولاستهای سینوویال بیماری آرتربیت روماتویید است.

برای دستیابی به این اهداف، پاسخ رده سلولی FLS به غلظت‌های غیرسمی عصاره دود سیگار و زهر زنبور عسل مورد ارزیابی قرار گرفت. به منظور بررسی اثرات التهابی دود سیگار، بیان ۸۴ ژن پاسخ دهنده به IL-1 $\beta$  و مسؤول در فرایندهای التهاب، آنزیوژن، آپوپتوز و اپی‌ژنتیک در FLS

عنوان پایان نامه ۳: فرمولاسیون قرص مخاط چسب دهانی پروپرانولول هیدروکلراید و ارزیابی خصوصیات فیزیکوشیمیابی آن  
نگارنده: سیده مریم مرتضوی  
استاد راهنمای: دکتر سید علیرضا مرتضوی  
درجه: دکترای عمومی داروسازی

هیدروکلراید انجام گرفت و مشخص شد که پودری با ریزش و تراکم پذیری خوب می باشد. به دنبال مطالعه های اولیه قرص های ۸۰ میلی گرمی پروپرانولول هیدروکلراید با استفاده از روش تراکم مستقیم تهیه شدند. مقادیر مختلفی از انواع پلیمرها در این مطالعه به کار گرفته شدند. در کلیه قرص ها از لاکتوز به عنوان پرکننده استفاده گردید. دارو، پلیمر و پرکننده با هم مخلوط شده و توسط دستگاه پرس به قرص تبدیل می شدند. در ابتدا ۱۸ فرمولاسیون تهیه گردید و با توجه به این که قدرت مخاط چسبی دو پلیمر HPMC K4M و کربو默 ۹۳۴ از سایر پلیمرها بهتر بود، اقدام به ساخت فرمولاسیون هایی حاوی مخلوط فیزیکی این دو پلیمر گردید. در مجموع، ۳۰ فرمولاسیون تهیه و سپس از نظر آزمون های کنترل کیفی شامل میانگین وزن، سختی، فرسایش، ضخامت و نیز قدرت مخاط چسبی مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعه های انجام شده نشانگر این بود که نوع و میزان پلیمر روی خصوصیت مخاط چسبی تاثیرگذار است.

در مرحله بعد روی فرمولاسیون هایی که از لحاظ

پروپرانولول هیدروکلراید یکی از داروهای مسددهای بتامی باشد که از پر مصرف ترین داروهای این دسته به شمار می رود اما این دارو به علت گذر اول کبدی بالا، فراهمی زیستی پایینی دارد. برای غلبه بر این مشکل می توان از یک سیستم دارورسانی جدید مثل سیستم های مخاط چسب استفاده نمود. علاوه بر افزایش فراهمی زیستی، تهیه فرمولاسیون مخاط چسب از این دارو مزایای دیگری نیز دارد، از جمله کاهش تکرار مقدار مصرف که منجر به افزایش پذیرش بیمار می شود و همچنین کاهش عوارض به علت کاهش نوسان های سطح خونی دارو.

با توجه به این موضوع که شکل دارویی مخاط چسب از این دارو در بازار داخلی و جهانی موجود نمی باشد، هدف از انجام این مطالعه تهیه قرص مخاط چسب دهانی از داروی پروپرانولول هیدروکلراید است که بتواند برای مدت زمان قابل قبول در تماس با سایت چسبنده باقی بماند و داروی خود را به خوبی آزاد بنماید. قبل از اقدام به ساخت قرص های مخاط چسب ابتدا مطالعه های اولیه روی پودر پروپرانولول

فرمولاسیون‌های برتر به مرحله بعدی راه یافتند و آزمون یکنواختی وزن، تعیین مقدار ماده موثره و مدت زمان مخاط چسبی روی آن‌ها انجام گردید. در مجموع با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه به نظر می‌رسد که با افزایش میزان پلیمر مخاط چسب صرف‌نظر از نوع پلیمر، قدرت و مدت زمان مخاط چسبی افزایش می‌یابد و بعضی از پلیمرها توانایی بیشتری در هر دو آزمون قدرت و مدت زمان مخاط چسبی از خود نشان می‌دهند. در پایان، نتایج این مطالعه دو فرمولاسیون DC-1 و DC-2 را به عنوان فرمولاسیون‌های برتر برای تهیه قرص مخاط چسب از داروی پروپرانولول هیدروکلراید معرفی می‌نماید.

خصوصیات فیزیکوشیمیایی و قدرت مخاط چسبی در وضعیت مطلوبی بود یعنی فرمولاسیون‌های DC-1 و DC-2 انتخاب شدند و آزمون ریلیز و تورم پذیری روی آن‌ها انجام شد. برای انجام آزمون ریلیز از دستگاه شماره یک USP یعنی سبد دوار استفاده گردید. محیط دستگاه بافر فسفات با  $\text{pH} = 6/8$ ، دور دستگاه  $50\text{ rpm}$  و زمان انجام آزمون ۱۲ ساعت در نظر گرفته شد. مطالعه‌ها نشان دادند که مقدار و نوع پلیمر مصرفی روی رهش دارو از فرمولاسیون تاثیرگذار می‌باشد. در میان فرمولاسیون‌های تهیه شده، فرمولاسیون‌های حاوی ۴۰ و ۳۰ درصد از پلیمر HPMC K4M دارای رهش مناسب در طول مطالعه بودند و بعد از ۱۲ ساعت تمام داروی خود را آزاد نمودند.

