

# خلاصه پایان نامه‌های داروسازی

دکتر فراز مجاب

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 نیفدیپین

نگارنده: مرضیه گندمکار

استاد راهنما: 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 هموزن و پایدار از نظر ترمودینامیکی هستند که حاوی روغن و آب بوده و در حضور مقادیر نسبتاً

میکروامولسیون 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 بنفش و مادون قرمز، حاکی از وجود ماده موثره نیفدیین بود. بر اساس نتایج مطالعات محلولیت دارو، تریاستین، لابرافیل و ایزوپروپیل میریستات به عنوان فاز روغنی، توپین ۸۰، لابرزول و کرموفور RH به عنوان سورفکتانت و ترانس کوتل و پلی اتیلن گلیکول 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 میکروامولسیونی O/W و W/O با وسعت‌های متفاوت مشاهده گردید. بر اساس مطالعه‌های رفتار فازی، تعداد ۲۰ فرمولاسیون برای ساخت میکروامولسیون‌های 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، ترانس کوتل و توپین ۸۰) بیشترین مقدار آزادسازی و فرمولاسیون F47 (حاوی تریاستین کرموفور و ترانس کوتل) کمترین میزان آزادسازی را نشان دادند. در محیط بافر فسفات، فرمولاسیون F47 بیشترین و فرمولاسیون F11 (حاوی لابرافیل توپین ۸۰ و ترانس کوتل) کمترین میزان آزادسازی را نشان دادند. به نظر می‌رسد تریاستین 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 خودمیکروامولسیون شونده (SMEDD)، مخلوطی ایزوتروپ از چند اکسیپانت 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 میکروامولسیون از نوع روغن در آب تشکیل می‌دهد. محلول بودن نیفدیین 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 میکروامولسیونی حاوی تقریباً ۳۰-۲۰ درصد وزنی سورفکتانت تام در حضور مقادیر ۲ و ۵ 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

SMEDD برای نیفدیبین 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

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

**عنوان پایان نامه 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 راهنما: دکتر حسین وطن‌پور، دکتر سید فرشاد حسینی شیرازی، دکتر بهروز نیک‌بین

درجه: دکترای تخصصی توکسیکولوژی

گرفته شده از بیمار به تنهایی 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، غلظتی که منجر به تقلیل بیان افزایش یافته ژن Sirt1 توسط LPS نیز می‌شود. عصاره دود سیگار روی بیان ژن سیرتوین‌های بررسی شده و سایر ژن‌های مرتبط با اپیژنتیک بی‌تاثیر بود. این سم به تنهایی 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 آرتریت روماتوئید شناخته می‌شود که ممکن است اثرات ایمونوتوکسیک خود را از طریق مکانیسم‌های اپیژنتیک اعمال کند. از طرف دیگر در طب سنتی از زهر زنبور عسل به عنوان درمان بیماری آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. هدف اصلی این تحقیق بررسی بیان ژن‌های مهم در فرایندهای التهاب و اپیژنتیک در رده سلولی فیبروبلاست سینوویال نرمال و فیبروبلاست‌های سینوویال بیماری آرتریت روماتوئید 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 مسؤل در فرایندهای التهاب، آنژیوژنز، آپوپتوز و اپیژنتیک در FLS

**عنوان پایان‌نامه ۳:** فرمولاسیون قرص مخاط چسب دهانی پروپرانولول هیدروکلراید و

ارزیابی خصوصیات فیزیکوشیمیایی آن

**نگارنده:** سیده مریم مرتضوی

**استاد راهنما:** دکتر سید علیرضا مرتضوی

**درجه:** دکترای عمومی داروسازی

هیدروکلراید انجام گرفت و مشخص شد که پودری با ریزش و تراکم‌پذیری خوب می‌باشد. به دنبال مطالعه‌های اولیه قرص‌های ۸۰ میلی‌گرمی پروپرانولول هیدروکلراید با استفاده از روش تراکم مستقیم تهیه شدند. مقادیر مختلفی از انواع پلیمرها در این مطالعه به کار گرفته شدند. در کلیه قرص‌ها از لاکتوز به عنوان پرکننده استفاده گردید.

دارو، پلیمر و پرکننده با هم مخلوط شده و توسط دستگاه پرس به قرص تبدیل می‌شدند. در ابتدا ۱۸ فرمولاسیون تهیه گردید و با توجه به این که قدرت مخاط چسبی دو پلیمر HPMC K4M و کربومر ۹۳۴ از سایر پلیمرها بهتر بود، اقدام به ساخت فرمولاسیون‌هایی حاوی مخلوط فیزیکی این دو پلیمر گردید. در مجموع، ۳۰ فرمولاسیون تهیه و سپس از نظر آزمون‌های کنترل کیفی شامل میانگین وزن، سختی، فرسایش، ضخامت و نیز قدرت مخاط چسبی مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعه‌های انجام شده نشانگر این بود که نوع و میزان پلیمر روی خصوصیت مخاط چسبی تاثیرگذار است.

در مرحله بعد روی فرمولاسیون‌هایی که از لحاظ

پروپرانولول هیدروکلراید یکی از داروهای مسددهای بتا می‌باشد که از پرمصرف‌ترین داروهای این دسته به شمار می‌رود اما این دارو به علت گذر اول کبدی بالا، فراهمی زیستی پایینی دارد. برای غلبه بر این مشکل می‌توان از یک سیستم دارورسانی جدید مثل سیستم‌های 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 می‌شود و همچنین کاهش عوارض به علت کاهش نوسان‌های سطح خونی دارو.

با توجه به این موضوع که شکل دارویی مخاط چسب از این دارو در بازار داخلی و جهانی موجود نمی‌باشد، 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 قرص‌های مخاط چسب ابتدا مطالعه‌های 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 تورم‌پذیری 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.

