

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا داروسازی

موضوع:

**فرمولاسیون ژل دهانی تریامسینولون استوناید**

۱۳۸۲ / ۷ / ۳۰

به راهنمایی استاد ارجمند:

جناب آقای دکتر علی نخودچی

مستشار ارشد  
رئیس هیئت مدیره  
انجمن داروسازان  
ایران

نگارش:

حامد همیشه کار

شماره پایان نامه: ۳۰۱۹

پاییز ۸۱

تقدیم به تنها سرمایه‌های زندگی‌ام، به:

**پدر بزرگوارم**

**مادر خداکارم**

**برادران مهربانم**

به پاس محبت‌های بی‌دریغشان که همواره

درخت وجودم را شاداب می‌دارد.

## سپاس:

با تشکر از استاد ارجمند جناب آقای دکتر علی نخودچی که با قبول مسئولیت راهنمایی تحقیق، مرا رهین منت خویش ساخته و راهنمایی‌های ارزنده ایشان راهگشای اینجانب در گذراندن مراحل مختلف این پژوهش بود.

سپاس و قدردانی از جناب آقای دکتر جواد فرید، استاد بزرگواری که در این مدت کوتاه سعادت داشتم تا قطره‌ای از دریای علم ایشان بنوشم.

تقدیر و سپاس از اساتید محترم، جناب آقای دکتر محمد برزگر جلالی، جناب آقای دکتر داوود حسن‌زاده و سرکار خانم دکتر طراوت غفوریان که راهنمایی‌های علمی ایشان همواره فرا راه پژوهش‌های علمی اینجانب بود.

با تشکر از جناب آقای دکتر محمد رضا رشیدی ریاست محترم مرکز تحقیقات علمی کاربردی دارو و جناب آقای دکتر حسین زرین تن ریاست محترم دانشکده داروسازی که همواره با حسن نظر، یاری بخش اینجانب بوده‌اند.

با تشکر از جناب آقای دکتر جواد شکری بخاطر همکاری صمیمانه ایشان که من را در تهیه جدول‌ها و نمودارها یاری نمودند.

با تقدیر و سپاس از آقایان دکتر هادی ولیزاده، دکتر شیرزاد آزرمی و دکتر یوسف جوادزاده که همواره بنده را یاری نموده و خاطرات خوشی را در کنار آنها به یادگار دارم.

با تقدیر و سپاس از مسئولین محترم کتابخانه و اداره آموزش دانشکده داروسازی تبریز و با تشکر از دوستان گرامی جناب آقای ابراهیم رضایی و عزیز ساکت که همواره کمک رسان بنده در آزمایشگاه بودند.

۱	..... خلاصه
۲	..... پیشگفتار

### بخش اول: کلیات

#### فصل اول: ساختار و ویژگی مخاط

۳	..... ۱- ساختار و ویژگی مخاط
۳	..... ۱-۱. مقدمه
۴	..... ۱-۲. ترکیب شیمیایی مخاط
۴	..... ۱-۲-۱. ساختار گلیکوپروتئین مخاط
۹	..... ۱-۳. ساختار مخاط دهان
۱۲	..... ۱-۴. نفوذپذیری مخاط دهانی
۱۷	..... ۱-۵. مکانیسم جذب از مخاط دهانی

#### فصل دوم: زیست چسب‌های دارویی

۱۹	..... ۲- زیست چسب‌های دارویی
۱۹	..... ۲-۱. مقدمه
۲۰	..... ۲-۲. مکانیسم‌های زیست چسبی
۲۰	..... ۲-۲-۱. زیست چسبی بین سطحی
۲۱	..... ۲-۲-۲. برهم‌کنش‌های شیمیایی و فیزیکی
۲۳	..... ۲-۳. تئوریهای زیست چسبی
۲۴	..... ۲-۳-۱. تئوری الکترونیک

۲۴	..... ۲-۳-۲. تئوری جذب سطحی
۲۴	..... ۲-۳-۳. تئوری مرطوب شدن
۲۶	..... ۲-۳-۴. تئوری دیفوزیون
۲۸	..... ۲-۳-۵. تئوری شکست
۲۸	..... ۲-۴. اشکال دارویی داخل گونه‌ای زیست چسب

### فصل سوم: ضایعات دهان و درمان

۳۲	..... ۳- ضایعات دهان و درمان
۳۲	..... ۳-۱. اشکال مختلف کلینیکی ضایعات مخاط دهان
۳۷	..... ۳-۲. آفت عودکننده دهانی
۳۷	..... ۳-۲-۱. تعریف
۳۸	..... ۳-۲-۲. شیوع
۳۸	..... ۳-۲-۳. انواع کلینیکی
۳۹	..... ۳-۲-۴. هیستوپاتولوژی:
۴۱	..... ۳-۲-۵. تشخیص افتراقی
۴۴	..... ۳-۲-۶. اتیولوژی
۵۴	..... ۳-۲-۷. درمان

### فصل چهارم: ماده مؤثره فرمولاسیون

۶۸	..... ۴- ماده مؤثره فرمولاسیون
۶۸	..... ۴-۱. تریامسینولون استوناید

۶۹	..... ۴-۲. مکانیسم اثر ضدالتهابی
۷۱	..... ۴-۳. فارماکوکنتیک
۷۲	..... ۴-۴. مروری بر تحقیقات انجام شده بر روی عوارض خمیر دهانی تریامسینولون

### بخش دوم: کارهای انجام یافته

#### فصل پنجم: مواد و وسایل مورد استفاده

۷۴	..... ۵- مواد و وسایل مورد استفاده
۷۴	..... ۵-۱. وسایل مورد استفاده
۷۵	..... ۵-۲. مواد مورد استفاده

#### فصل ششم: روش کار

۸۱	..... ۶- روش کار
۸۱	..... ۶-۱. روش تهیه خمیر دهانی تریامسینولون استوناید
۸۲	..... ۶-۲. استفاده از دیاگرام سه ضلعی
۸۵	..... ۶-۳. نتیجه و بررسی فرمولاسیون توسط دیاگرام ۳ ضلعی
۸۹	..... ۶-۴. روش آزمایشگاهی تعیین میزان آزادسازی تریامسینولون استوناید از خمیر دهانی
۹۵	..... ۶-۵. بررسی تداخل جذب نوری پایه دارویی در سنجش ماده موثره
۹۵	..... ۶-۶. طرز تهیه محلولهای استاندارد
۹۷	..... ۶-۷. رسم منحنی کالیبراسیون
۹۷	..... ۶-۸. بررسی پایداری پایه دارویی از نظر ارگانولپتیکی در دماهای مختلف
۹۸	..... ۶-۹. بررسی کینتیک رهش دارو از خمیر دهانی تریامسینولون استوناید

## فصل هفتم: نتایج

- ۷- نتایج ..... ۱۰۰
- ۷-۱. نتیجه بررسی تداخل جذب نوری پایه دارویی در سنجش ماده موثره ..... ۱۰۰
- ۷-۲. نتایج جذب نمونه‌های استاندارد تریامسینولون استوناید در محلول هیدروالکلی . ۱۰۰
- ۷-۳. منحنی کالیبراسیون نمونه‌های استاندارد ..... ۱۰۱
- ۷-۴. نتیجه بررسی پایداری پایه دارویی از نظر ارگانولپتیکی در دماهای مختلف ..... ۱۰۱
- ۷-۵. نتایج حاصل از بررسی آزادسازی تریامسینولون استوناید از فرمولاسیونهای خمیر دهانی .. ۱۰۲
- ۷-۶. نتایج حاصل از بررسی کینتیک آزادسازی تریامسینولون استوناید ..... ۱۰۶

## فصل هشتم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۸- بحث و نتیجه‌گیری ..... ۱۰۸
- ۸-۱. بررسی تأثیر اجزاء فرمولاسیون بر درصد آزادسازی دارو ..... ۱۰۸
- ۸-۲. بررسی تأثیر اجزاء فرمولاسیون بر کینتیک رهش دارو ..... ۱۱۰
- ۸-۳. مقایسه و بررسی نتایج حاصل از رهش دارو از فرمولاسیون منتخب و خارجی ..... ۱۱۲
- خلاصه انگلیسی ..... ۱۱۵
- منابع ..... ۱۱۶



## خلاصه

تریامسینولون استوناید یک داروی استروئیدی است که فرمولاسیون مخاط چسب خمیر دهانی آن، امروزه کاربرد گسترده‌ای در درمان ضایعات دهانی پیدا کرده است. در تهیه این فرمولاسیون از تریامسینولون استوناید، پکتین، ژلاتین، سدیم کربوکسی متیل سلولز، پارافین مایع و پلی اتیلن استفاده گردید. برای مقایسه، خمیر دهانی Adcortyl in Orabase ساخت کارخانه Bristol-Myer Squibb الگو قرار گرفته شد. پایه‌های فرموله شده از نظر کیفیت چسبندگی، مدت دوام و پخش شونده‌گی روی مخاط دهان، پایداری فیزیکی و سرعت و میزان آزادسازی تریامسینولون استوناید با نمونه خارجی مقایسه و نزدیک‌ترین نتیجه انتخاب گردید. آزادسازی دارو به طریق *in vitro* و با سلول انتشاری تک محفظه‌ای استاتیک و با استفاده از غشاء دیالیز بررسی شد و محاسبات نشان داد که انتشار ماده مؤثره از قانون هیگوشی پیروی می‌کند.

## پیشگفتار

تجویز موضعی عوامل درمانی برتریهایی را بر تجویز خوراکی یا وریدی آنها نشان می‌دهد. بعضی از مزایای این گونه تجویز شامل حذف گذر اول کبدی و ناسازگاریهای گوارشی، حذف مشکلات ناشی از مصرف داروهای خوراکی که به طور معمول روی جذب داروها اثر می‌گذارند و حذف ورود دوره‌ای دارو به گردش عمومی خون و در نتیجه کاهش اثرات جانبی آن می‌شود.

داروهای استروئیدی از گروه داروهای هستند که امروزه مصرف بسیار گسترده‌ای در ضایعات دهانی بخصوص آفت دارند که علت این امر عمدتاً بدلیل شیوع بالای آفت در بین افراد می‌باشد.

هدف از این تحقیق و فرمولاسیون این پایه دارویی ارجحیت در تسریع اثربخشی و تسهیل در مصرف دارو می‌باشد. داروهایی که تاکنون به منظور درمان ضایعات دهانی در دسترس بیماران قرار دارد به صورت انواع دهانشویه است که علاوه بر ضایعه مورد نظر بقیه مخاط سالم را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. و در ضمن بعلت کوتاه بودن مدت تماس دارو با محل ضایعه اثر درمانی کافی را اعمال نمی‌کند و بیشتر ماده مؤثر قبل از جذب اتلاف می‌شود این باید دارویی بدون اینکه مخاط سالم را تحت تأثیر قرار دهد و بدون کمترین اتلاف در ماده مؤثره بیشترین و بهترین اثر درمانی را روی ضایعه اعمال می‌کند و در ضمن براحتی و در هر مکان و موقعیتی قابل استفاده می‌باشد.

بخش اول

کلیات

## فصل اول

ساختار و ویژگی مخاط

## ۱- ساختار و ویژگی مخاط:

### ۱-۱. مقدمه:

مسیر دهان تا رکتوم، همراه با بخشی که جزء سیستم تنفسی می باشد، پوشیده از مخاط است و این ویژگی، جایگاه مناسبی را برای دستیابی به هر سیستم دارورسانی زیست چسب، ممکن می سازد. نقاط دیگر که این سیستم ها می توانند کاربرد داشته باشند، سطح چشم و دستگاه تولید مثل زنانه است که به شکل مشابهی پوشیده از ژل مخاطی می باشند. اپی تلیوم پوشیده از یک لایه مخاط، سطح مناسب برای کاربرد زیست چسب را فراهم می آورد. ویژگی و ضخامت این لایه در اثر بیماریهای مختلف، به شکل بارزی تغییر می کند که سبب تغییر در ارائه دارو می گردد. بنابراین لازم است تا ترشح، ویژگی و خواص فیزیکی مخاط، در شرایط عادی و در تأثیر با تغییرات حاصل از بیماریها در نظر گرفته شود.

مخاط در سطح وسیعی به عنوان محافظ و لغزنده کننده، در بدن یافت می شود. در پستانداران عموماً مخاط در دستگاه گوارش، دستگاه تناسلی، مسیرهای تنفسی مانند بینی، گوش، و چشم یافت می شود. خواص فیزیکی و شیمیایی این ژل از گونه ای به گونه ای دیگر و از جایگاهی به جایگاه دیگر در تغییر است، زیرا محیطی که در آن ترشح صورت می گیرد، متغیر است. به عنوان نمونه، در دستگاه گوارش، ژل مخاط مخلوط با میکروارگانسیم ها است. پروتئین ترشح شده در بستری از یک محلول است که به طور مداوم، قدرت یونی و pH آن در تغییر است. محققین بر این باور می باشند که بدنه اصلی برای تمامی این مخاطها، بر اساس گلیکوپروتئین ها با وزن ملکولی بالا شکل گرفته است.

بدین لحاظ اطلاع از ساختار ملکول گلیکوپروتئین ضروری به نظر می‌رسد. بدون اطلاع دقیق از این ساختار، به سختی می‌توان مکانیسم ترشح مخاط و چگونگی عملکرد آن را در نقش محافظت‌کنندگی و لغزاندن‌کنندگی آن دریافت (۱).

## ۱-۲. ترکیب شیمیایی مخاط:

علاوه بر آب که بیش از ۹۵ درصد مخاط را در بر می‌گیرد، بخش اعظم مخاط را گلیکوپروتئین با میزان ۵-۵/۰ درصد تشکیل می‌دهد. نمک‌های معدنی به میزان ۱ درصد، پروتئین‌های آزاد حدود ۱-۵/۰ درصد و چربی به میزان کم، اجزاء دیگر مخاط را تشکیل می‌دهد (۲).  
گلیکوپروتئین، جزو اصلی تشکیل دهنده حالت ناروانی و خاصیت چسبناکی<sup>(۱)</sup> و قدرت چسبانندگی<sup>(۲)</sup> مخاط است (۳).

### ۱-۲-۱. ساختار گلیکوپروتئین مخاط:

گلیکوپروتئین مخاط جزء ملکولی اصلی تشکیل دهنده مخاط است. مطالعه بر روی رئولوژی ملکول خالص شده نشان می‌دهد که این جزء خاصیت ژلی را به مخاط می‌دهد. چگونگی ساخت این ملکول هنوز مورد بحث است ولی این توافق عمومی وجود دارد که واحد اصلی تشکیل دهنده آن یک ملکول گلیکوپپتید با وزن مولکولی بالا می‌باشد که تحت عنوان زیر واحد شناخته می‌شود. مشخص شده است که نحوه اتصال زیر واحدها از طریق پیوندهای دی‌سولفید صورت می‌گیرد. نیروهای بین

1- Cohesive

2- Adhesive

ملکولی از طریق پیوندهای یونی و حالت شبکه مانند بین این زیرواحدها شکل می‌گیرد (۱).  
 زیر واحد گلیکوپروتئین مخاط از ترشحات مخاطی گونه‌های مختلف و نقاط گوناگون جدا شده است. این بررسی‌ها بر روی ردهٔ کوچک موش (۴) معده خوک (۵) روده (۱) کولون (۶) مجاری هوایی انسان (۷) معده (۱) و گردن رحم (۸) صورت گرفته است. محدودهٔ جرم ملکولی زیر واحدها از ۳۸۰ تا ۷۲۰ کیلو دالتون را در بر می‌گیرد، که این تفاوت ناشی از محل ترشح گلیکوپروتئین مورد نظر است. براساس مطالعات انجام شده، ویژگی ملکول گلیکوپروتئین تحت عنوان دو مدل بخش سربرس<sup>(۱)</sup> و سوزن چرخان<sup>(۲)</sup> توصیف شده است.

در مدل سربرس یک انتهای پپتید زیرواحد متراکم از بخش قندی است، به عبارت دیگر گلیکوزیلاسیون متراکم تنها در یک انتهای بخش پپتیدی دیده می‌شود، همانند موهای قرار گرفته در قسمت سربرس و ناحیه درگیر پپتید عاری از بخش‌های گلیکوزیله می‌باشد، همانند دسته برس. در مدل سوزن چرخان نیز پپتید به صورت گلیکوزیله است، اما بخش‌های قندی در مرکز واقع شده‌اند، بنابراین هر دو بخش انتهایی پپتید عاری از نقاط گلیکوزیله است.

اولین مزیت مدل «سوزن چرخان» این است که این اجازه را می‌دهد تا پیوندهای سولفیدی در هر دو انتهای غیرگلیکوزیله وجود داشته باشند، برخلاف مدل «سربرس» که وجود این پیوندها را تنها در یک انتها توصیف می‌کند. بنابراین «سوزن چرخان» به شکل مناسب‌تری بیان‌کننده پلیمریزه شدن زیرواحدها می‌باشد. اگر چه براساس مدل «سربرس» نیز پلیمره شدن با شکستگی در یک پپتید، امکان‌پذیر می‌باشد (۱).