بسم الله الرحمن الرحيم
وبه نستعين

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان‌نامه جهت دریافت درجه‌ی دکتری حرفه‌ای داروسازی

عنوان:

بررسی حلالیت سولفاسالازین در محلول‌های مائی دوتایی

اساتید راهنما

دکتر لیلا رضایی

دکتر آناهیتا فتحی

استاد مشاور

دکتر ابوالقاسم جویبان

نگارش

بیتا آردی

اسفند ۱۴۰۰

شماره پایان‌نامه: د-۱۱۴

تقدیم به:

این پایان نامه را تقدیم می‌کنم به پدر بزرگوار و مادر مهربانم،آن دو فرشته ای که از خواسته هایشان گذشتند، سختی ها را به جان خریدند و خود را سپر بلای مشکلات و ناملایمات کردند تا من به جایگاهی که اکنون در آن ایستاده ام برسم.

همچنین تقدیم می‌کنم به خودم که با تمامی سختی ها از رسیدن به اهدافم دست نکشیدم.

سپاس گزاری:

پروردگارا به پیشگاه پاک و مقدست تقدیم میدارم که بندگی فقط و فقط تو را سزد.

آنچه داده ای بیش از شایستگی من است، گرچه درخور بخشندگی توست. پروردگارا سپاس میگویمت که بر من منت نهادی و خلعت تحصیل بر من پوشاندی. چه زیباست ستایش خالق، او که زندگی می‌کنیم برای وصالش درحالی‌که تقدیر از مخلوق جنبه ای از ستایش خالق است.

بر خود وظیفه میدانم تا از تمامی بزرگوارانی که صبورانه و دلسوزانه در راستای انجام این پژوهش مرا یاری کردند; تشکر و قدردانی نمایم.

چرا که اگر یاری این عزیزان نبود، امروز این تلاش به پایان نمی رسید.

در ابتدا از اساتید راهنمای محترم خانم دکتر لیلا رضایی و خانم دکتر آناهیتا فتحی و استاد مشاور جناب آقای دکتر ابوالقاسم جویبان که در طول تحصیل و نیز در مراحل مختلف این پژوهش، صبورانه و مشتاقانه مرا راهنمایی کردند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

از اساتید گرانقدر سرکار خانم دکتر الهیاری و احمدیان که زحمت داوری و نمایندگی تحصیلات تکمیلی این پایان نامه را بر عهده داشتند و با دقت بسیار به مطالعه این پژوهش پرداختند تشکر و قدردانی می کنم.

از خداوند برای تمامی این بزرگواران ارجمند اجری عظیم را خواستارم.

چکیده فارسی

بیان مسئله: سولفاسالازین برای درمان بیماری کرون، کولیت و آرتریت‌رماتوئید به‌کار می‌رود. جزء کلاس ۴ تقسیم‌بندی بیوفارماسی (BCS) می‌باشد و حلالیت و نفوذپذیری بسیار محدودی دارد. به‌علت محدودیت حلالیت (۰/۶ mcg/ml) و محدودیت فراهمی‌زیستی بیماران مجبورند روزانه بین ۱ الی ۳ گرم از دارو را مصرف کنند. جهت بهبود این مشکلات همواره مطالعات گسترده‌ای در راستای افزایش حلالیت داروها انجام می‌پذیرد. هدف از این طرح، بررسی حلالیت این دارو با روش کمک‌حلال می‌باشد. لذا حلالیت دارو در حلال‌هایی از جمله اتانول، متانول، استون، گلیسرول، پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ و ۲،۱-پروپان‌دی‌ال در ترکیب‌های مائی بررسی شد. همچنین اثر میسلیزاسیون در غلظت‌های مختلف از سورفکتانت‌های آنیونی، کاتیونی و غیریونی در غلظت‌های کمتر و بیشتر از غلظت بحرانی میسلیزاسیون و pH های مختلف در دمای اتاق (۲۵±۱°C) در حلالیت دارو بررسی شد. در نهایت داده‌های حاصل از نتایج تجربی با بعضی مدل‌های کمک‌حلال همبسته شدند تا نتایج را به صورت مدل ریاضی نشان دهند.

روش کار: در این مطالعه از روش shake-flask استفاده شده است، به این صورت که مقدار مازاد از دارو به فراکسیون‌های مختلف از محلول‌های دوتایی مائی اضافه شده و اجازه داده‌شد تا طی زمان مشخص (۲۴ ساعت) به حالت اشباع برسند. محلول‌ها سانتریفیوژ و صاف شدند و در دستگاه UV_vis در طول موج ماکسیمم ۳۶۵ نانومتر تعیین مقدار گردیدند. همچنین اثر۱۰ غلظت مختلف از سورفکتانت‌های آنیونی (سدیم‌لوریل‌سولفات)، کاتیونی (بنزآلکونیوم‌کلراید) و غیریونی (توییین۲۰) در غلظت های کمتر و بیشتر از غلظت بحرانی میسلیزاسیون در حلالیت دارو بررسی شد. در نهایت حلالیت دارو در رنج pH ۲ الی ۹ بررسی شد و در نهایت پیش‌بینی داده‌های تجربی با سه مدل جویبان-اکری، CNIBS/R-K و مدل اصلاح شده‌ی ویلسون بررسی شد.

یافته‌ها: حلالیت داروی سولفاسالازین با افزایش غلظت هرکدام از کمک‌حلال‌ها (اتانول، متانول، استون، گلیسرول، پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ و ۲،۱-پروپان‌دی‌ال) افزایش یافت، به‌طوریکه بیشترین حلالیت در پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ خالص مشاهده شد. همچنین نتایج میسلیزاسیون با سدیم‌لوریل‌سولفات و بنزآلکونیوم‌کلراید نشانگر افزایش در حلالیت دارو بود در حالی‌که توییین۲۰ حلالیت را در حد قابل توجهی افزایش نداد. اضافه کردن قلیا به محلول سولفاسالازین نیز باعث افزایش حلالیت آن گردید و میزان خطای همبستگی داده‌های پیش‌بینی شده با استفاده از سه مدل مختلف بررسی شد و درصد خطای هر روش به دست آمد.

بحث و نتیجه‌گیری: داده‌های حاصل نشان می‌دهد پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ کمک‌حلال مناسب و بنزآلکونیوم‌کلراید سورفکتانت مناسبی برای افزایش حلالیت سولفاسالازین می‌باشد. علاوه بر این داده‌های حاصل، همبستگی خوبی با مدل‌های حلالیت مشترک دارند و درصد خطای پیش‌بینی به‌دست آمده کمتر از ۲۰٪ می باشد که بیانگر قدرت پیش‌بینی مدل در یک محدوده قابل قبول می‌باشد.

کلمات کلیدی: حلالیت، سولفاسالازین، کمک‌حلال، میسلیزاسیون، مدل جویبان-اکری، مدل اصلاح شده ویلسون، مدل CNIBS/R-K، تغییر اسیدیته

فهرست مطالب

عنـــوان صفحه

فصل اول: مقدمه ۲

۱-۱- حلالیت ۲

۱-۲- محلول ۲

۱-۳- انحلال ۳

۱-۴- اهمیت حلالیت در داروسازی ۳

۱-۴-۱- از لحاظ بیوفارماسی ۳

۱-۴-۲- از لحاظ داروسازی صنعتی ۳

۱-۵- روش‌های اندازه‌گیری حلالیت ۴

۱-۵-۱- روش‌های ترمودینامیک ۵

۱-۵-۱-۱- روش Shake-flask ۵

۱-۵-۲- روش کنتیکی ۵

۱-۵-۳- روش پتانسیومتری ۵

۱-۶- روش‌های افزایش حلالیت داروها ۵

۱-۶-۱- حلالیت مشترک ۶

۱-۶-۱-۱- کمک‌حلال‌های رایج مورد استفاده در داروسازی ۶

۱-۶-۱-۱-۱- اتانول ۷

۱-۶-۱-۱-۲- متانول ۷

۱-۶-۱-۱-۳- استون ۷

۱-۶-۱-۱-۴- گلیسرول ۸

۱-۶-۱-۱-۵- پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ .... ۸

۱-۶-۱-۱-۶- ۲,۱-پروپان‌دی‌ال ۹

۱-۶-۲- سورفکتانت‌ها ۹

۱-۲-۶-۱- ساختار سورفکتانت و انواع آن ۱۰
۱-۶-۲-۲- میسل و چگونگی تشکیل آن ۱۰
۱-۶-۲-۳- ساختار میسل ۱۰
۴-۲-۶-۱- سدیم‌لوریل‌سولفات (SLS) ۱۱
۱-۶-۲-۵- توین ۲۰ ..... ۱۲
۶-۲-۶-۱- بنزآلکونیوم‌کلراید (BZK, BKC, BAK, BAC) ۱۲
۳-۶-۱- پراکندگی جامد ۱۲
۱-۶-۴- استفاده از مایعات‌یونی ۱۳
۱-۶-۵- تغییر اسیدیته (pH) ۱۳
۱-۶-۶- کاهش اندازه‌ی ذرات ۱۴
۱-۶-۷- استفاده از ملح دارو ۱۴
۸-۶-۱- پلی‌مورفیسم (تغییرنوع بلور دارو) ۱۴
۱-۶-۹- کمپلکس سازی ۱۴
۱-۷- مزیت و عیب روش کمک‌حلال نسبت به دیگر روش‌های افزایشحلالیت ۱۵
۱-۸- روش‌های معادلاتی برای حلالیت داروها ۱۵
۱-۹- سولفاسالازین ۱۶
۱-۹-۱- ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی سولفاسالازین ۱۶
۲-۹-۱- اشکال دارویی موجود در بازار جهان ۱۷
۱-۱۰- اهمیت مدل‌های ریاضی در پیش‌بینی حلالیت دارو در مخلوط آب و کمک‌حلال ۱۷
۱-۱۱- مروری بر متون ۱۸
۱-۱۱-۱- بررسی حلالیت دفریپرون در سیستم مائی اتانول و ان-متیل پیرولیدون ۱۸
۱-۱۱-۲- بررسی حلالیت داروی سدیم‌فنی‌توین در سیستم دوتایی آب و پروپیلن‌گلایکول ۱۸
۱-۱۱-۳- بررسی سولفاسالازین با روش UV اسپکتروفتومتری و کاربرد آن در اندازه‌گیری کمی دارویی ۱۸
۱-۱۱-۴- اهمیت حلالیت و روش‌های انجام آن ۱۹
۱-۱۱-۵- بررسی حلالیت داروی ممانتین هیدروکلراید در سیستم‌های دوتایی حلال ۱۹

۶-۱۱-۱- بررسی حلالیت سولفامتوکسازول، سولفیزوکسازول و سولفاسالازین در شش حلال در دماهای مختلف ۲۰
۷-۱۱-۱- بررسی حلالیت داروی لاموتریژین در سیستم حلال‌های دوتایی ۲۰
۸-۱۱-۱- پیش بینی حلالیت داروی پاراستامول در سیستم‌های کمک‌حلال در دماهای مختلف ۲۰
۹-۱۱-۱- افزایش حلالیت سولفاسالازین با استفاده از تکنیک پراکندگی جامد ۲۱
۱۰-۱۱-۱- بررسی حلالیت سلکوکسیب با استفاده از سورفکتانت غیریونی ۲۱
۱۱-۱۱-۱- بررسی حلالیت و رفتار ترمودینامیکی دفراسیروکس در حلال‌ها در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد ۲۱
۱۲-۱۱-۱- تاثیر سورفکتانت SLS بر میزان افزایش حلالیت سه داروی کلونازپام، دیازپام و لاموتریژین. ۲۲
۱۳-۱۱-۱- تاثیر حضور سورفکتانت بر میزان افزایش حلالیت داروهای ضددیابت ۲۲
۱۴-۱۱-۱- مطالعه حلالیت دفراسیروکس در حلال‌های دوتایی در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد ۲۲
۱۵-۱۱-۱- افزایش حلالیت سولفاسالازین به وسیله کونژوگه شدن با پلی‌اتیلن‌گلایکول مونومتیل اتر با وزن مولکولی کم ۲۲
۱۶-۱۱-۱- بهبود حلالیت و خواص فیزیکو شیمیایی و بررسی فعالیت ضدالتهابی سولفاسالازین در کمپلکس با بتا سیکلودکسترین ۲۳
۱۲-۱- اهداف پژوهش ۲۴
۱-۱۲-۱- هدف کلی ۲۴
۲-۱۲-۱- اهداف اختصاصی ۲۴
۱۳-۱- فرضیات پژوهش ۲۴
۱۴-۱- متغیرهای تحقیق ۲۵
فصل دوم: مواد و روش کار ۲۷
۲-۱- دستگاه‌ها و وسایل ۲۷
۲-۲- مواد ۲۷
۱-۲-۲- دارو ۲۷
۲-۲-۲- مواد ۲۷
۳-۲-۲- حلال‌ها ۲۸

۲-۲-۴- سورفکتانت‌ها ۲۸
۲-۳- اندازه‌گیری کمی دارو و رسم منحنی کالیبراسیون ۲۹
۲-۴- اندازه‌گیری حلالیت ۳۰
۲-۴-۱- حلالیت به روش کمک‌حلال ۳۰
۲-۴-۲- حلالیت به روش اضافه کردن سورفکتانت ۳۱
۲-۴-۳- حلالیت با روش تغییر اسیدیته ۳۱
۲-۵- اندازه‌گیری غلظت ۳۲
۲-۶- بررسی سه مدل ریاضی استفاده شده در این پایان‌نامه ۳۲
۲-۶-۱- مدل جویبان-اکری ۳۲
۲-۶-۲- مدل Modified Wilson ۳۳
۲-۶-۳- مدل CNIBS/Redlich-Kister ۳۳
۲-۷- محاسبات کامپیوتری ۳۳
فصل سوم: نتایج و بحث ۳۵
۳-۱- نتایج ۳۵
۳-۱-۱- رسم منحنی کالیبراسیون ۳۵
۳-۱-۲- مطالعه حلالیت سولفاسالازین در محلول‌های مائی دوتایی آب مقطر و کمک‌حلال ۳۶
۳-۱-۲-۱- حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی اتانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۳۷
۳-۱-۲-۲- حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی متانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۳۸
۳-۱-۲-۳- حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی استون و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۳۹
۳-۱-۲-۴- حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی پلی‌اتیلن گلایکول ۴۰۰ و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۴۰
۳-۱-۲-۵- حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی گلیسرول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۴۱
۳-۱-۲-۶- حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی ۲,۱-پروپان‌دی‌ال و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۴۲
۳-۱-۳- مقایسه‌ی پیش‌بینی حلالیت سولفاسالازین در مخلوط آب-کمک‌حلال توسط مدل‌های ریاضی ۴۳

۳-۱-۳-۱- نتایج همبستگی معادلات ریاضی به داده‌های تجربی حلالیت و میانگین خطای روش‌های محاسباتی ۴۳
۳-۱-۴- مطالعه حلالیت سولفاسالازین در حضور سورفکتانت..... ۴۵
۳-۱-۴-۱- حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف SLS در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۵
۳-۱-۴-۲- حلالیت سولفاسالازین در غلظت های مختلف BAC در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۴۶
۳-۱-۴-۳- حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف توویین ۲۰ در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۴۷
۳-۱-۵- مطالعه حلالیت سولفاسالازین در pH های مختلف در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۴۸
۳-۲- بحث ۴۹
۳-۲-۱- الگوی حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی اتانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۹
۳-۲-۲- الگوی حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی متانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۵۲
۳-۲-۳- الگوی حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی استون و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۵۴
۳-۲-۴- الگوی حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی پلی‌اتیل گلایکول ۴۰۰ و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۵۶
۳-۲-۵- الگوی حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی گلیسرول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۵۸
۳-۲-۶- الگوی حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی ۲,۱-پروپان‌دی‌ال و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۵۹
۳-۲-۷- بررسی و مقایسه‌ی همبستگی معادلات ریاضی به داده های تجربی حلالیت و میانگین خطای روش‌های محاسباتی Modified Wilson و Jouyban-Acree و CNIBS..... ۶۲
۳-۲-۸- الگوی حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف SLS در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۶۳
۳-۲-۹- الگوی حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف BAC در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۶۶
۳-۲-۱۰- الگوی حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف توویین ۲۰ در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۶۷
۳-۲-۱۱- الگوی حلالیت سولفاسالازین در رنج pH های ۲ الی ۹ در دمای اتاق (۲۵±۱°C) ۶۹
۳-۲-۱۲- مقایسه روش‌های کمک‌حلال، میسلیزاسیون و تغییر اسیدیته ۷۰
فصل چهارم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات ۷۱

۴-۱- نتیجه‌گیری ۷۱
۴-۲- پیشنهادات ۷۱
منابع ۷۲

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول۱-۱: جدول متغیرها..... ۲۵
جدول۳-۱: نتایج حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی اتانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۳۷
جدول۳-۲: نتایج حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی متانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۳۸
جدول۳-۳: نتایج حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی استون و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۳۹
جدول۳-۴: نتایج حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی گلیسرول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۰
جدول۳-۵: نتایج حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۱
جدول۳-۶: نتایج حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی ۲,۱-پروپان‌دی‌ال و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۲
جدول۳-۷: نتایج همبستگی معادلات ریاضی به داده‌های تجربی حلالیت و میانگین خطای روش محاسباتی Modified Wilson..... ۴۳
جدول۳-۸: نتایج همبستگی معادلات ریاضی به داده‌های تجربی حلالیت و میانگین خطای روش‌های محاسباتی Jouyban-Acree و CNIBS..... ۴۴
جدول۳-۹: نتایج حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف SLS در آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۵
جدول۳-۱۰: نتایج حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف بنزآلکونیوم‌کلراید در آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۶
جدول۳-۱۱: نتایج حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف توین۲۰ در آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۷
جدول۳-۱۲: نتایج حلالیت سولفاسالازین در رنج pH ۲ الی ۹ در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۸

فهرست نمودارها

عنوان

صفحه

نمودار۳-۱: منحنی کالیبراسیون سولفاسالازین در مخلوط متانول–آب مقطر (۱:۱) در طول موج ۳۶۵ نانومتر..... ۳۵

نمودار۳-۲: حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی اتانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۴۹

نمودار۳-۳: حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی متانول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۵۲

نمودار۳-۴: حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی استون و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۵۴

نمودار۳-۵: حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی گلیسرول و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۵۶

نمودار۳-۶: حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی پلی‌اتیلن‌گلایکول ۴۰۰ و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۵۸

نمودار۳-۷: حلالیت سولفاسالازین در محلول مائی دوتایی ۲,۱-پروپان‌دی‌ال و آب مقطر در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۵۹

نمودار۳-۸: حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف SLS در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۶۳

نمودار۳-۹: حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف بنزآلکونیوم‌کلراید در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۶۵

نمودار۳-۱۰: حلالیت سولفاسالازین در غلظت‌های مختلف تووین ۲۰ در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۶۶

نمودار۳-۱۱: حلالیت سولفاسالازین در رنج pH ۲ الی ۹ در دمای اتاق (۲۵±۱°C)..... ۶۸

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱: اثر کمک‌حلال ۶
شکل ۱-۲: ساختار شیمیایی اتانول ۷
شکل ۱-۳: ساختار شیمیایی متانول ۷
شکل ۱-۴: ساختار شیمیایی استون ۸
شکل ۱-۵: ساختار شیمیایی گلیسرول ۸
شکل ۱-۶: ساختار شیمیایی پلی‌اتیلن گلایکول ۴۰۰ ۹
شکل ۱-۷: ساختار شیمیایی ۲,۱-پروپان‌دی‌ال ۹
شکل ۱-۸: تصویر شماتیک نحوه‌ی تشکیل میسل ۱۰
شکل ۱-۹: منحنی میزان افزایش حلالیت داروهای کم‌محلول در برابر غلظت سورفکتانت ۱۱
شکل ۱-۱۰: ساختار شیمیایی سدیم‌لوریل‌سولفات ۱۱
شکل ۱-۱۱: ساختار شیمیایی توین ۲۰ ۱۲
شکل ۱-۱۲: ساختار شیمیایی بنزآلکونیوم‌کلراید ۱۲
شکل ۱-۱۳: ساختار شیمیایی سولفاسالازین ۱۶
شکل ۲-۱: اسپکتروم داروی سولفاسالازین در محدوده‌ی طول موج ۲۰۰ الی ۴۵۰ نانومتر ۲۹

فهرست علائم و اختصارات

ARD: Average Relative Deviation
BAC: Benzalkonium Chloride
BCS: Biopharmaceutical Classification System
CD: Cyclodextrin
CMC: Critical Micelle Concentration
FTIR: Fourier Transform Infrared
MF: Mass Fraction
MRD: Mean Relative Deviation
PCM: Polarizable Continuum Model
PXRD: Powder X-Ray Diffraction
RSD: Relative Standard Deviation
SLS: Sodium Lauryl Sulfate
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SSZ: Sulfasalazine
UV-vis: Ultra Violet-visible