

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی محلولیت و خواص ترمودینامیکی مزالازین در مخلوط حلال های

دیپ یوتکتیک و آب در دماهای مختلف

استاد راهنما:

دکتر محمد برزگر جلالی

دکتر الهه رحیم پور

استاد مشاور:

دکتر ابوالقاسم جویبان

نگارش

الینا آرمانی خطیبی

شماره پایان نامه: ۱۹۸-د

آذر ۱۴۰۲

## گواهی صحت و اصالت پایان نامه

بدینوسله گواهی می نمایم کلیه نتایج ارایه شده در این پایان نامه حاصل کار اصل اینجانب بوده و با رعایت کلیه اصول علمی و اخلاقی نگارش شده است. تمام یا قسمتی از آن توسط فرد یا مرکز علمی دیگر به هیچ صورتی ارائه یا ثبت نشده است. موارد استفاده شده از آثار دیگران با مشخصات کامل منبع ذکر گردیده است. همچنین، پاسخگویی و مسئولیت در قبال نتایج به عهده اینجانب خواهد بود.

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل می باشد و هرگونه بهره برداری یا تکثیر بخشهایی یا کل آن با مجوز دانشکده مجاز است.

تاریخ و امضاء :

نام و نام خانوادگی استاد راهنما:

شماره دانشجویی:

نام و نام خانوادگی دانشجو:

امضا:

تاریخ:

## اهدا پایان نامه

سپاس ایزد منان که این توفیق را به من عطا فرمود که در این عرصه گام نهم و حاصل بخشی از تلاش خود را با ارائه این پایان نامه تقدیم دوست داران علم و دانش و اهل تحقیق نمایم.

اکنون که به یاری پروردگار و یاری و راهنمایی اساتید بزرگوارم موفق به پایان این رساله شده‌ام، وظیفه خود می‌دانم که ماحصل آموخته‌هایم را تقدیم کنم  
به

دستان پر مهر پدرم، استوارترین تکیه گاهم، که فکر و اندیشه‌ام را جهت بخشید  
و شایسته‌ترین راهنمایم بود

چشمان زلال مادرم، دریای بیکران فداکاری و عشق، که وجودم برایش همه رنج  
بود و وجودش برایم همه مهر

تا قطره‌ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس گویم.

## تشکر و قدردانی

سپاس فدایی را که زندگی از اوست، فدایی که در تمام مراحل زندگی از لطف و رحمت بی پایانش برخوردار بوده، پس با تمام وجودم خداوند متعال را سپاس می‌گویم که این توان را به من عطا فرمود تا این دوره‌ی تحصیلی را با موفقیت به پایان برسانم. بر خود می‌دانم از همه‌ی عزیزانی که در اجرای پایان نامه یاریم رسانده‌اند تشکر و قدردانی نمایم.

سپاس ویژه‌ایست ناچیز در برابر روشنگری‌های اساتید راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر محمدبرزگر جلالی و دکتر ابوالقاسم جویدان و خانم دکتر الهه رمیم پور که در نهایت مسن اخلاق، لطف و سعه صدر در تمام مراحل اجرا و تنظیم پایان نامه اینجانب را ارشاد فرمودند تشکر می‌نمایم.

و همچنین از خانم دکتر پریسا جعفری ، که در مراحل اجرای این پایان نامه و همچنین نگارش آن همواره از راهنمایی‌های مفید ایشان بهره مند شده، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

## چکیده

### مقدمه

بسیاری از داروها که به شکل خوراکی مصرف می شوند در ابتدا برای اثرگذاری باید در مایعات بدن حل شوند. میزان تاثیر این دارو ها به میزان انحلال آن ها در مایعات بستگی دارد و هر چقدر میزان انحلال بیشتر باشد به همان میزان تاثیر بیشتری خواهند داشت. در حدود ۴۰٪ داروها با مشکل حل پذیری مواجه هستند. بنابراین تلاش برای پیش بینی میزان حل پذیری در تحقیقات بسیار حائز اهمیت می باشد، زیرا که محلولیت می تواند علاوه بر تهیه ی فرمولاسیون های دارویی در زمینه های دیگر مانند نوبلور کردن در فرایندهای خالص سازی و هم چنین در توسعه ی آنالیز های دارویی نیز موثر باشد. روش های زیادی برای افزایش محلولیت مولکولهای کم محلول دارویی ابداع شده است که کوسولوانسی از ساده ترین و قدیمی ترین این روش ها می باشد.

**هدف:** در مطالعه حاضر، محلولیت داروی مزالازین در مخلوط حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید + اتیلن گلیکول در بازه دمایی ۲۹۳.۲ تا ۳۱۳.۲ کلوین بررسی شده است. همچنین به همبستگی داده های اندازه گیری شده با مدل های مختلف محلولیت پرداخته شده است.

### روش کار

در پژوهش حاضر محلولیت داروی مزالازین توسط روش شیک-فلاسک اندازه گیری می شود. بدین صورت که مقدار مازادی از ماده حل شونده را در ۱۱ فراکسیون مختلف حاوی نسبت های متفاوتی از حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید + اتیلن گلیکول و آب ریخته و پس از ۴۸ ساعت به تعادل رسیدن در انکوباتور، سانتریفیوژ کرده و در صورت نیاز رقیق سازی می کنیم و با دستگاه

UV-Vis در طول موج ماکزیمم دارو یعنی ۲۹۹ nm مقدار جذب آن ها اندازه گیری می شود و با استناد به منحنی کالیبراسیون که قبلا از صحت و دقت آن اطمینان حاصل شده است، غلظت نمونه ها بدست آورده می شود. در ادامه این پروسه برای ۵ دما تکرار شده و تمام داده ها بر اساس چندین مدل کوسولوانسی فیت می شوند.

### بحث

داده های محلولیت روند صعودی با افزایش دما و کمک حلال تا فراکسیون ۱.۰ حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید + اتیلن گلیکول از خود نشان دادند. داده های به دست آمده با مدل های مختلف مورد بررسی قرار گرفت و ثوابت هر کدام از مدل ها محاسبه گردید.

### نتیجه گیری

بر اساس داده های حاصل، محلولیت با افزایش کسر جرمی حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید + اتیلن گلیکول و دما افزایش می یابد به طوریکه بیشترین میزان محلولیت مربوط به فراکسیون جرمی ۱.۰ از حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید + اتیلن گلیکول، در دمای ۳۱۳.۲ کلوین میباشد و کمترین میزان محلولیت مربوط به آب خالص در دمای ۲۹۳.۲ کلوین است.

### واژگان کلیدی

محلولیت، مدل بندی، مزالازین، کوسولوانسی، کولین کلراید، اتیلن گلیکول

## فهرست اختصارات:

ADME = Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion

BCS = Biopharmaceutical Classification System

FDA = Food and Drug Administration

EG = Ethylene Glycol

RT = Room Temperature

QSPR = Quantitative Structure - Property Relationship

SPSS = Statistical Package for the Social Sciences

Rpm = Revolution per minutes

USP = United States pharmacopeia

UV-Vis = Ultra violet-visible



## فهرست مطالب

چکیده..... ۶

۱-۱- مقدمه..... ۳

۱-۲- اهداف طرح..... ۵

۱-۳- فرضیات طرح..... ۵

۴-۱- محلولیت..... ۶

۵-۱- اهمیت محلولیت و تاثیر آن در فراهمی زیستی داروها..... ۷

۶-۱- طبقه بندی BCS داروها..... ۸

۷-۱- راهبردهای های افزایش محلولیت..... ۸

۸-۱- کوسولوانسی یا استفاده از کمک حلال..... ۹

۹-۱- روش های اندازه گیری محلولیت..... ۱۱

۱-۲-۶-۲- روش کینتیکی..... ۱۱

۲-۶-۲- روش ترمودینامیکی..... ۱۱

۲-۶-۳- روش پتانسیومتری..... ۱۲

۱۰-۱- پارامترهای ترمودینامیکی فرآیند انحلال..... ۱۲

۱۱-۱- مدل های رایج کوسولوانسی در علوم دارویی..... ۱۴

۲-۸-۱- مدل جویبان-آکری ( Jouyban-Acr ee model)..... ۱۴

۲-۸-۲- معادله وانت هوف یا (van't Hbf f equat i on)..... ۱۶

۲-۸-۳- مدل اصلاح شده ویلسون (( Mbd i f i ed Wl son model..... ۱۶

۲-۸-۴- مزالازین..... ۱۸

### فصل دوم: روش کار و مواد

۳-۱- مواد شیمیایی مورد استفاده..... ۲۱

۳-۱-۱- حلال ها..... ۲۱

- ۲۱-۳-۱-۲- داروی استفاده شده ..... ۲۱
- ۲۲-۳-۴- دستگاه ها و وسایل ..... ۲۲
- ۲۲-۳-۵- نرم افزار ها ..... ۲۲
- ۲۳-۳-۶- روش کار ..... ۲۳
- ۲۳-۳-۶-۱- رسم منحنی کالیبراسیون ..... ۲۳
- ۲۳-۳-۶-۲- اندازه گیری محلولیت ..... ۲۳
- ۲۴-۳-۶-۳- پیش بینی و محاسبات کامپیوتری ..... ۲۴

### فصل سوم: نتایج

- ۲۶-۴-۱- منحنی کالیبراسیون ..... ۲۶
- ۲۷-۴-۲- محلولیت ..... ۲۷
- ۲۸-۴-۳- پارامترهای ترمودینامیکی ..... ۲۸
- ۲۹-۴-۴- داده های مدل وانت هوف ..... ۲۹
- ۳۰-۴-۵- داده های مدل جویبان آکری، و مدل جویبان آکری - وانت هوف ..... ۳۰
- ۳۰-۴-۶- داده های مدل اصلاح شده ویلسون ..... ۳۰

### فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

- ۳۱-۵-۱- الگوی محلولیت مزالازین در مخلوط حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید/ اتیلن گلیکول + آب ..... ۳۱
- ۳۲-۵-۲- آنالیز ترمودینامیکی انحلال مزالازین در مخلوط حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید/ اتیلن گلیکول + آب ..... ۳۲
- ۳۳-۵-۳- مدل بندی داده ها ..... ۳۳
- ۳۴-۵-۴- نتیجه گیری ..... ۳۴

### فصل پنجم: پیشنهادات

### فصل ششم: منابع

## فهرست جداول

جدول ۱-۲- طبقه بندی توصیفی USP.....	۶
جدول ۳-۱- لیست حلال های مورد استفاده.....	۲۱
جدول ۴-۱- اطلاعات مربوط به منحنی کالیبراسیون داروی مورد استفاده.....	۲۶
جدول ۴-۲- داده های مربوط به محلولیت مزالازین در واحد مولار.....	۲۷
جدول ۴-۳- پارامتر های ترمودینامیکی.....	۲۹
جدول ۴-۴- داده های مدل وانت هوف.....	۲۹
جدول ۴-۵- مدل جویبان آکری، و مدل جویبان آکری - وانت هوف.....	۳۰
جدول ۴-۶- داده های مدل اصلاح شده ویلسون.....	۳۱

## فهرست اشکال

شکل ۲-۱- ساختار مزالازین.....	۱۹
نمودار ۴-۱- نمودار کالیبراسیون مزالازین.....	۲۶
نمودار ۴-۲- محلولیت مزالازین در مخلوط حلال های دیپ یوتکتیک کولین کلراید/ اتیلن گلیکول + آب.....	۲۸