

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دعای پیش از مطالعه

اَللّٰهُمَّ اَخْرِجْنِيْ مِنْ ظُلُمَاتِ الْوَهْمِ وَاكْرِمْنِيْ بِنُورِ الْفَهْمِ
اَللّٰهُمَّ افْتَحْ عَلَيْنَا اَبْوَابَ رَحْمَتِكَ وَاَنْشُرْ عَلَيْنَا خَزَائِنَ عُلُوْمِكَ
بِرَحْمَتِكَ يَا اَرْحَمَ الرَّاحِمِيْنَ

پروردگارا، خارج کن مرا از تاریکی های فکر و گرامی بدار به نور فهم
پروردگارا، بکشای بر ما در های رحمت را و بکستران کنج های دانشت را به امید رحمت
تو ای مهربان ترین مهربانان

بیایید به حقوق دیگران احترام بگذاریم

دوست عزیز، این کتاب حاصل دسترنج چندین ساله ی مؤلف، مترجم و ناشر آن است. تکثیر و فروش آن به هر شکلی بدون اجازه از پدیدآورنده کاری غیراخلاقی، غیرقانونی، غیرشرعی و کسب درآمد از دسترنج دیگران است، نتیجه ی این عمل نادرست، موجب رواج بی اعتمادی در جامعه و بروز پی آمدهای ناگوار در زندگی و محیط ناسالم برای خود و فرزندانمان می گردد.



درسنامه فارماسیوتیکس

«چکیده‌ای از کتاب اولتون»

ویژه دکتری داروسازی

تألیف و گردآوری:
سلیمه لاویان . ندا میربلوکی مقدم
مهناز احمدی . ستاره شریفی
اسماعیل آتش‌بسته . حسین بیگانه
ویراستار: احسان فرشادفر

سرشناسه	: لاویان، سلیمه، ۱۳۶۹-
عنوان و نام پدیدآور	: AGK درسنامه فارماسیوتیکس «چکیده‌ای از کتاب اولتون» ویژه دکتر داروسازی / تألیف و گردآوری سلیمه لاویان ... [و دیگران]
مشخصات نشر	: ویراستار احسان فرشادفر.
مشخصات ظاهری	: تهران: آناهید گستر خلیلی، ۱۴۰۳.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۸۳۴۸-۷۹-۷
وضعیت فهرست‌نویسی	: فیپا
یادداشت	: کتاب حاضر ترجمه و تلخیص بخشی از کتاب " Aulton's pharmaceuticals: the design and manufacture of medicines " 5th.ed, 2018 اثر مایکل اولتون، کوین تیلور است.
یادداشت	: سلیمه لاویان، ندا میربلوکی مقدم، مهناز احمدی، ستاره شریفی، اسماعیل آتش‌بسته، حسین بیگانه.
موضوع	: داروها -- شکل‌های مصرف -- راهنمای آموزشی (عالی) / Drugs -- Dosage forms -- Study and teaching (Higher)
موضوع	: داروسازی زیستی -- راهنمای آموزشی / Biopharmaceutics -- Study and teaching (Higher)
موضوع	: داروها -- طراحی / Drugs -- Design
شناسه افزوده	: اولتون - مایکل / Aulton, Michael E
شناسه افزوده	: تیلور، کوین، ۱۹۶۱-م. / Taylor, Kevin
رده‌بندی کنگره	: RS۲۰۰
رده‌بندی دیویی	: ۶۱۵/۱۹
شماره کتابشناسی ملی	: ۹۶۷۰۶۸۳



انتشارات آناهید گستر خلیلی

نام: AGK درسنامه فارماسیوتیکس «چکیده‌ای از کتاب اولتون»

(ویژه دکتر داروسازی)

تألیف و گردآوری: سلیمه لاویان . ندا میربلوکی مقدم . مهناز احمدی . ستاره شریفی . اسماعیل آتش‌بسته . حسین بیگانه

ویراستار: احسان فرشادفر

ناشر: آناهید گستر خلیلی

نوبت و سال چاپ: اول. ۱۴۰۳

شمارگان: ۱۰۰۰

چاپ و صحافی: گیلان

مدیر تولید: امیرحسین خلیلی

مدیر فنی و هنری: مریم آرده

بهاء: ۵۲۰۰۰۰ تومان

آموزشگاه / فروشگاه: ۰۲۱۶۶۵۶۸۶۲۱

مرکز پخش: ضلع جنوب غربی میدان انقلاب . جنب بانک پارسیان . مجتمع تجاری پارس . طبقه اول

مدیر فروش: ۰۹۱۹۱۶۸۵۹۷۰ (ارتباط از طریق پیامک)

 agkpublisher@gmail.com

 www.agkins.com

طلیعه سخن مدیر تولید:

سپردن کار به اهلش نشانه‌ی خردمندی است.

برای تولید بسته‌های آموزشی تمام تلاش خود را به کار گرفته‌ایم تا محصولی شایسته را تقدیم شما عزیزان نماییم.

مجموعه‌ای که پیش روی شماست براساس معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور و به قلم مجرب‌ترین اساتید تألیف شده است و مطالعه آن موجب صرفه‌جویی در زمان و هزینه شما خواهد شد.

ارائه بالاترین آمار قبولی در کنکور کارشناسی ارشد و دکتری در دهه اخیر بیان‌گر توانایی این مجموعه در راستای اهداف آموزشی خود می‌باشد. اینک با اتکا به تجربه‌ای ۱۷ ساله می‌توانیم ادعا کنیم که مجموعه حاضر، بی‌شک از جمله کامل‌ترین و به‌روزترین بسته‌های آموزشی موجود در عرصه کنکور می‌باشد.

✍ برخی از ویژگی‌های بسته‌های آموزشی:

- منطبق با معتبرترین و به‌روزترین منابع کنکور
- گردآوری و تألیف توسط مجرب‌ترین اساتید کنکور
- تدریس مطالب از سطح پایه تا پیشرفته به بیان ساده و روان
- انتقال بهتر مفاهیم با استفاده از شکل، جدول و نمودار
- تألیف مبتنی بر نحوه‌ی طراحی سوالات کنکور
- مطالعه یک منبع منسجم به جای مطالعه چندین منبع مختلف
- منبعی خودآموز و بدون نیاز به مدرس

اینک علاوه بر مطالعه بسته‌های آموزشی استفاده از خدمات و محصولات زیر را به عنوان ضمانتی برای قبولی به شما داوطلبان عزیز توصیه می‌کنم؛

✍ آزمون‌های آزمایشی: خوش بود گر محک تجربه آید به میان

داوطلب شجاع کیست؟ داوطلبی است که خود را مورد سنجش (خود را با خود) و ارزیابی (خود را با دیگران) قرار دهد تا پیش از کنکور به نقاط ضعف خود پی ببرد و آن‌ها را تقویت نماید. آزمون‌های آزمایشی دارای یک برنامه‌ریزی منسجم است و به شما اولتیماتوم می‌دهد. یعنی شما باید در یک زمان معین مطالب معینی را مطالعه نمایید.

آزمون‌های آزمایشی مجموعه دارای سوالات استاندارد، پاسخنامه تشریحی و کارنامه تحلیلی می‌باشد. صادقانه شرکت در آزمون‌های آزمایشی را به شما عزیزان توصیه می‌کنم.

✍ مشاوره تخصصی و برنامه‌ریزی: زیر نظر حرفه‌ای‌ها درس بخوانید ...

در صورتی که نمی‌توانید با توجه به زمان آزادتان برنامه‌ی مطالعاتی استاندارد را برای خود تدوین کنید حتماً از افراد متخصص کمک بخواهید. افرادی که تجربیات خود را صادقانه در اختیار شما قرار می‌دهند و برنامه‌ریزی مناسب با شرایط شما را انجام می‌دهند.

📖 کتاب تست:

کوچک‌ترین واحد یادگیری در کنکور، تست است.

شما می‌توانید برای این‌که سطح یادگیری خود را پس از مطالعه بسنجید از کتاب‌های تست مجموعه (تست کنکور) و ماطراحان (تست‌های تألیفی) استفاده کنید. این کتاب‌ها به‌صورت موضوعی طبقه‌بندی شده‌اند و می‌توانند نحوه‌ی طرح سوالات کنکور و سطح آن‌ها را به‌صورت واضح به شما نشان دهند.

📖 درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم مناسب‌ترین منابع برای دوران مرور و جمع‌بندی:

بیش‌تر داوطلبان حین مطالعه نگران خلاصه‌نویسی و مرور آموخته‌های خود هستند و برای خلاصه‌نویسی زمان زیادی را صرف می‌کنند. اینک به شما مژده می‌دهیم که این‌بار زمان به نفع شما در حال گذر است و دیگر با استفاده از درسنامه‌های نکات داغ و کتاب‌های الگوریتم نیاز به خلاصه‌نویسی ندارید.

شما می‌توانید نظرات، انتقادات و پیشنهادهای سازنده خود را در مورد بسته‌های آموزشی به شماره‌تلفن همراه ۰۹۱۹۱۶۸۵۹۷۰ فقط و فقط پیامک نمایید.

مشاور و مدیر تولید

امیرحسین خلیلی

طلیعه سخن مؤلف:

در تمامی سال‌های ورود رشته‌ی داروسازی به دانشگاه‌های کشور، نیاز به وجود یک مرجع جامع و کامل از دروس اختصاصی از جمله فارماسیوتیکس به‌منظور ارائه نکات کلیدی برای آموزش جامع‌تر خودنمایی می‌کرده است. لذا بر آن شدیم تا با تألیف کتابی جامع، نکات کلی و مروری کتاب التون (جلد اول) را که به‌عنوان مرجع اصلی یادگیری فارماسیوتیکس در دانشگاه‌های معتبر جهانی تدریس می‌شود، در اختیار علاقه‌مندان به یادگیری فارماسیوتیکس قرار دهیم به امید آن‌که چراغ کوچکی را در مسیر طولانی و بی‌پایان علم روشن کرده باشیم.

با احترام
گروه مولفین

فصل اول: طراحی اشکال دارویی	۱۱
فصل دوم: انحلال و محلولیت	۲۰
فصل سوم: ویژگی‌های محلول	۳۰
فصل چهارم: سطوح و پدیده‌های بین سطحی	۳۶
فصل پنجم: سامانه‌های پراکنده	۴۲
فصل ششم: رئولوژی	۵۸
فصل هفتم: کینتیک و پایداری محصول	۶۶
فصل هشتم: خصوصیات حالت جامد	۷۳
فصل نهم: تعیین اندازه ذره	۸۱
فصل دهم: کاهش اندازه ذرات و جداسازی آن‌ها	۸۸
فصل یازدهم: مخلوط کردن	۹۲
فصل دوازدهم: جریان پودر	۱۰۲
فصل سیزدهم: اصول میکروشناسی	۱۰۸
فصل چهاردهم: کاربرد تکنیک‌های میکروبی در داروسازی	۱۲۰
فصل پانزدهم: تأثیر عوامل فیزیکی و شیمیایی بر میکروارگانیسم‌ها	۱۲۶
فصل شانزدهم: اصول استریلیزاسیون	۱۳۱
فصل هفدهم: استریلیزاسیون در عمل	۱۳۴
فصل هجدهم: مقدمه‌ای بر بیوفارمسی	۱۳۷
فصل نوزدهم: فیزیولوژی دستگاه گوارش و جذب داروها	۱۴۰
فصل بیستم: فراهمی زیستی - عوامل فیزیکی و شیمیایی و شکل دارویی	۱۴۹
فصل بیست و یکم: ارزیابی خصوصیات بیوفارماسیوتیکسی	۱۵۷
فصل بیست و دوم: رژیم‌های تجویز دارو	۱۶۸
فصل بیست و سوم: پیش‌فرمولاسیون در داروسازی	۱۷۳

۱۹۶	فصل بیست و چهارم: محلول‌ها
۲۰۴	فصل بیست و پنجم: زلال‌سازی
۲۱۰	فصل بیست و ششم: سوسپانسیون‌ها
۲۱۸	فصل بیست و هفتم: مروری بر امولسیون‌ها و کرم‌های دارویی
۲۳۷	فصل بیست و هشتم: پودرها، گرانول‌ها و گرانولاسیون
۲۴۶	فصل بیست و نهم: خشک کردن
۲۵۶	فصل سی‌ام: قرص‌ها و قرص‌سازی
۲۷۴	فصل سی و یکم: سیستم دارورسانی خوراکی با رهش اصلاح‌شده
۲۸۳	فصل سی و دوم: روکش‌دهی قرص‌ها و فرآورده‌های چندواحدی
۲۸۸	فصل سی و سوم: کپسول‌های ژلاتینی سخت
۲۹۴	فصل سی و چهارم: کپسول‌های ژلاتینی نرم
۲۹۸	فصل سی و پنجم: تست انحلال اشکال دارویی جامد
۳۰۴	فصل سی و ششم: دارورسانی تزریقی
۳۱۰	فصل سی و هفتم: دارورسانی به ریه
۳۱۸	فصل سی و هشتم: دارورسانی از راه بینی
۳۲۳	فصل سی و نهم: دارورسانی موضعی و پوستی
۳۳۳	فصل چهلم: پوشش‌های زخم (Wound dressings)
۳۴۱	فصل چهل و یکم: دارورسانی چشمی
۳۵۲	فصل چهل و دوم: دارورسانی رکتال و واژینال
۳۵۷	فصل چهل و سوم: زیست داروها
۳۶۲	فصل چهل و چهارم: فرمولاسیون و ساخت داروهای گیاهی
۳۷۰	فصل چهل و پنجم: نانو فناوری دارویی و نانوداروها
۳۸۰	فصل چهل و ششم: بسته‌بندی

فهرست مطالب

صفحه

فصل و عنوان



فصل چهل و هفتم: پایداری شیمیایی اشکال دارویی..... ۳۸۹

فصل چهل و هشتم: آلودگی، فساد میکروبی و محافظت از فرآورده‌های دارویی..... ۳۹۳

فصل چهل و نهم: پایداری فرآورده و آزمون‌های پایداری..... ۳۹۸

فصل

۱

طراحی اشکال دارویی

۱۱

در این فصل سعی در یادگیری چگونگی طراحی اشکال مختلف دارویی داریم، اما در ابتدا باید نکات کوچک و کلیدی مربوط به این فصل را مطالعه کنیم.

اصطلاحاتی که به عنوان دارو شناخته می شوند:

Medicine, Drug, Drug Substance, Active Pharmaceutical Ingredients (API).

آنچه که از فرم دارو در دسترس بیمار است (فرم قرص، کپسول و...)، ترکیبی از دو ماده مختلف است:

مواد افزودنی یا اکسیپینانت (Excipients) + ماده فعال دارویی = دارد (API) Finish Product

- **مواد افزودنی (مواد جانبی یا اکسیپینانت):** موادی هستند که اثر دارویی ندارند و به منظور مختلف در فرمولاسیون دارویی به کار می روند.
- **مواد فعال دارویی یا (API):** برخلاف اکسیپینانها، API دارای فعالیت فارماکولوژی هستند و اثرات مختلفی را بر روی بدن باقی می گذارند. این ترکیبات ممکن است به منظور تشخیص، بهبود، تسکین، درمان یا پیشگیری به کار روند.
- **فارماسیوتیکس:** علم فرمولاسیون، ساخت و پایداری دارو به منظور ایجاد شکل دارویی مؤثر است (دانش طراحی اشکال مختلف دارویی).

به علاوه فارماسیوتیکس را می توان دانش تبدیل داروی خالص به شکل دارویی مناسب به نحوی که برای بیمار قابل مصرف باشد توصیف کرد (تبدیل ماده مؤثره به شکل دارویی و به دست آوردن یک سیستم دارورسانی) که البته این سیستم دارورسانی ممکن است سنتی یا نوین باشد.

مراحل مختلف فارماسیوتیکس برای تولید یک دارو

- کشف
 - ساخت
 - جداسازی
 - خالص سازی
 - آزمایش برای بررسی اثرات فارماکولوژیک و نداشتن اثرات سمی جدی است.
- شکل دارویی (Dosage Form):** فراهم آوردن شکل مناسبی از دارو با مکانیسمی مناسب است که به کمک آن دارو با دوز دقیق و به صورت مناسب و ایمن وارد بدن می شود.

فصل

۲

انحلال و محلولیت

در این فصل به‌طور اختصاصی به بررسی قدرت انحلال و محلولیت‌پذیری گونه‌های مختلف دارویی می‌پردازیم، اما در ابتدا لازم است که مفاهیم کلی مربوط به انحلال را بررسی کنیم.

تعاریف مهم

- **محلول (Solution):** مخلوطی از دو یا چند جزء که تشکیل یک فاز یکنواخت و هموژن می‌دهد را محلول می‌نامیم.
 - **انحلال (Dissolution):** انتقال مولکول‌ها یا یون‌ها از وضعیت جامد به داخل محلول (فرایند حل شدن) را انحلال می‌نامیم.
 - **محلولیت (Solubility):** میزانی از ماده‌ی جامد که در حلال حل می‌شود تا زمانی که محلول اشباع حاصل شود را میزان محلولیت یک ماده‌ی جامد می‌نامند. (مقداری از ماده که بعد از برقراری تعادل بین محلول و ماده جامد حل نشده وارد محلول شده است).
- محلول‌های با غلظت بیش‌تر از حالت تعادل را محلول «فوق اشباع» می‌نامند.

مکانیسم‌های فرآیند انحلال

- انحلال یک جامد در مایع به‌صورت یک فرآیند متشکل از ۲ مرحله پی‌درپی در نظر گرفته می‌شود:
- واکنش بین سطحی:** اولین مرحله انحلال واکنش بین سطحی می‌باشد که منجر به آزاد شدن مولکول‌های حل‌شونده از فاز جامد به مایع می‌گردد. این مرحله متضمن یک تغییر فاز است که به دو صورت اتفاق می‌افتد:
- **ترک سطح:** شامل جایگزینی مولکول‌های کریستال به وسیله مولکول‌های حلال می‌باشد.
- فرایند جدا شدن مولکول‌های دارو از سطح جامد و جایگزینی آن با مولکول‌های حلال به‌واسطه تمایل نسبی مولکول‌های شرکت‌کننده تعیین می‌گردد.
- جایگزینی مولکول‌های کریستال با مولکول‌های حلال در طی انحلال، در شکل ۱-۲ نشان داده شده است:

فصل

۳

ویژگی‌های محلول

۳۰

در این فصل به بررسی ویژگی‌های ذاتی هر محلول و اثراتی که می‌توانند بر عملکرد دارویی آن محلول داشته باشد می‌پردازیم. اما در ابتدا لازم است که با تعریف و مفاهیم کلی این فصل آشنا شویم.

فشار بخار

با وجود این‌که جامدات و مایعات سامانه‌های فشرده هستند و مولکول‌هایشان به هم چسبیده است، گاهی برخی از مولکول‌های سطحی در این سامانه‌ها انرژی کافی برای غلبه بر نیروهای جاذبه اعمال شده به وسیله مولکول‌های مجاور را کسب می‌کنند، بنابراین این مولکول‌ها می‌توانند از سطح فرار کرده و یک فاز بخار تشکیل دهند. با ثابت نگه داشتن درجه حرارت، سرانجام میان فاز بخار و فاز فشرده تعادل برقرار می‌شود. به فشاری که به وسیله بخار در این حالت تعادل ایجاد می‌شود "فشار بخار ماده" گفته می‌شود.

- فشار بخار ایجاد شده توسط جامدات کم‌تر از مایعات می‌باشد، که این به خاطر نیروهای بین مولکولی قوی‌تر در مایعات در مقایسه با جامدات می‌باشد. به این دلیل در مایعات تمایل به فرار برای مولکول‌های سطحی بیش‌تر است.
- هم حلال و هم حل‌شونده تمایل به فرار از سطح دارند، بنابراین هر دو در فشار بخار کلی محلول سهیم هستند.
- تمایل نسبی به فرار، به تعداد نسبی مولکول‌های مختلف در سطح مولکول و قدرت نسبی جاذبه بین مولکول‌های مجاور حلال و حل‌شونده بستگی دارد. بنابراین چون نیروهای بین مولکولی بین حل‌شدنی جامد و حلال مایع به نسبت قوی است، مولکول‌های حل‌شدنی از سطح محلول فرار نمی‌کنند و در فشار بخار سهیم نمی‌شوند.

محلول‌های ایده‌آل و قانون راولت

در یک محلول ایده‌آل یا آرمانی فرض بر این است که قدرت همه پیوندهای بین مولکولی یکسان است. بنابراین برهم کنش‌های حلال-حلال، حلال-حل‌شونده و حل‌شونده-حل‌شونده یکسان است و برابر با قدرت برهم‌کنش در حلال خالص و حل‌شدنی خالص می‌باشد.

قانون راولت برای حلال ایده‌آل تعریف می‌شود:

$$P = p_1 + p_2$$

$$p = p^\circ x$$

$$P = p_1 + p_2 = p_1 x_1 + p_2 x_2$$

فصل

۴

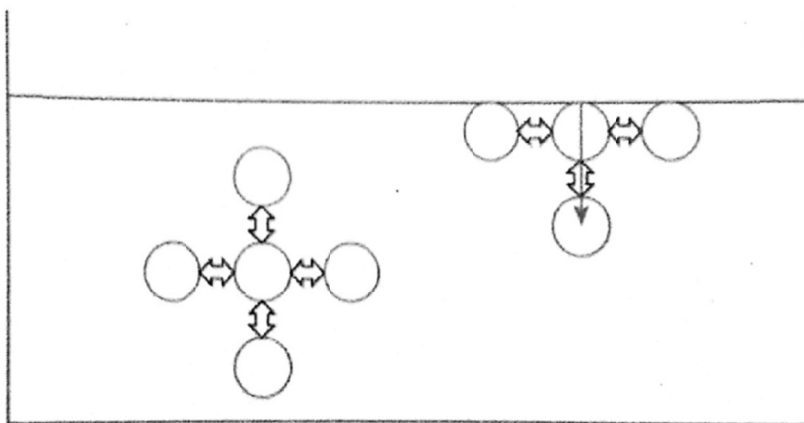
سطوح و پدیده‌های بین سطحی

در این فصل سعی در آشنایی با سطوح مختلف مواد دارویی و خواص و ویژگی‌هایی که به این سطوح مربوط می‌شوند داریم. در ادامه به بررسی نکات و تعاریف ضروری در شناخت پدیده‌های بین سطحی می‌پردازیم.

پدیده‌های بین سطحی

سطح

مرز بین دو فاز به‌طور معمول بین سطح نامیده می‌شود.



شکل ۴-۱: بین سطح

کشش سطحی

به دلیل وجود نیروهای رو به داخل بر روی سطح مایعات، قطرات مایع تمایل به جمع شدن و تشکیل کره دارند. سطح جمع شده مایع در حالت کشش است که این کشش معروف به کشش سطحی می‌باشد. کشش سطحی ناشی از اعمال نیروی جاذبه مولکول‌های زیرین به مولکول‌های سطحی است. کشش سطحی برابر است با نیرو تقسیم بر واحد سطح و آن را با γ نشان می‌دهیم. عدد کشش سطحی یک مایع با قدرت کشش بین مولکول‌های مایع ارتباط دارد.

فصل

۵

سامانه‌های پراکنده

در این فصل به بررسی و معرفی سیستم‌های پراکنده خواهیم پرداخت. پیش از بیان جزئیات نیاز به معرفی و تعریف مفاهیم کلی این فصل داریم.

سیستم‌های کلوئیدی

سیستم‌های پراکنده‌ای هستند که شامل دو جزء فاز پراکنده و فاز پیوسته می‌باشند. فاز پراکنده، ذرات یا قطرات ریز پخش شده در فاز پیوسته می‌باشد. این سیستم‌ها براساس اندازه ذره‌ای فاز پراکنده به دو دسته تقسیم می‌شوند:

- دسته‌ی اول آن دسته از سیستم‌های پراکنده‌ای هستند که اندازه‌ی ذره‌ای در محدوده 1nm تا 1Mm دارند (10^{-9}m - 10^{-6}m) مانند سامانه‌های میسلی یا مایسل‌های سورفکتانت که در دسته کلوئیدها یا پراکندگی‌های ریز قرار می‌گیرد)

- دسته‌ی دوم آن دسته از سیستم‌های پراکنده‌ای هستند که اندازه‌ی ذره‌ای بیش‌تر از 1Mm دارند. سوسپانسیون‌ها، امولسیون‌ها و افشانه‌ها و آئروسول‌ها در دسته سامانه‌های پراکنده ریز یا درشت قرار داده می‌شوند که دارای بسیاری از خصوصیات سیستم‌های کلوئیدی می‌باشند.

انواع سیستم‌های پراکنده در جدول ۵-۱ نشان داده شده است:

جدول ۵-۱: انواع سیستم‌های پراکنده

فاز پراکنده	فاز پیوسته	نام سامانه	مثال‌ها
مایع	گاز	آئروسول مایع	مه‌ها، بخارات، آئروسول‌ها
جامد	گاز	آئروسول جامد	دودها، آئروسول‌های پودری
گاز	مایع	کف	کف ایجاد شده روی محلول‌های سورفکتانت
مایع	مایع	امولسیون	شیر، امولسیون‌های دارویی
جامد	مایع	سل، سوسپانسیون	سل‌یدور نقره، سوسپانسیون آلومینیوم هیدروکساید
گاز	جامد	کف جامد	پلی‌استایرن انبساط یافته
مایع	جامد	امولسیون جامد	پراکندگی مایع در پارفین نرم، شیشه‌های شیری رنگ، مرواریدها
جامد	جامد	سوسپانسیون جامد	پلاستیک‌های رنگی، طلای کلوئیدی در شیشه، شیشه یاقوتی

فصل

۶

رئولوژی

در این فصل به بررسی رئولوژی و رفتار مواد مختلف دارویی خواهیم پرداخت، اما برای درک بهتر در ابتدا نیاز به مرور و بیان اصطلاحات کلی این فصل داریم.

ویسکوزیته و تعریف آن

ویسکوزیته عبارت است از مقاومت یک ماده در برابر روان شدن و سیلان. در تعریف ویسکوزیته مایعات، مایعاتی را تحت عنوان مایعات نیوتونی در نظر می‌گیریم. مایعات نیوتونی آن دسته از مایعاتی هستند که از رابطه زیر پیروی می‌کنند:

$$\sigma = \eta \delta$$

در این رابطه:

- δ بیانگر سرعت سیلانی

- η ویسکوزیته مایع

- σ بیانگر تنش به کار رفته برای حرکت سیال است.

باید به خاطر داشته باشیم که مایعات در دماهای متفاوت دارای ویسکوزیته متفاوتی هستند، مخصوصاً اگر مایعات ما غلیظ باشند. و این اختلاف ویسکوزیته در دماهای مختلف بیش‌تر به چشم می‌خورند.

ویسکوزیته را می‌توان با پنج معیار مختلف تعریف کرد:

۱. دینامیک: تعریف ویسکوزیته برای مایعات فقط برای مایعات نیوتونی کاربرد دارد و مایعات نیوتونی باید از رابطه زیر پیروی کنند تا بتوان ویسکوزیته را برای آن‌ها تعریف کرد. با توجه به معادله بیان شده میزان ویسکوزیته مایع نیوتونی محاسبه می‌شود.

$$\sigma = \eta \delta$$

۲. سینماتیک: برای محاسبه ویسکوزیته مایعات توسط تعریف سینماتیک می‌توانیم معادله زیر را به کار ببریم. درواقع با

تقسیم کردن ویسکوزیته دینامیک بر چگالی مایع میزان ویسکوزیته ما با واحد (m^2/s) یا استوک به دست خواهد آمد که میزان ویسکوزیته‌ی سینماتیک مایع است.

$$\Upsilon = \eta / \rho$$

فصل

۷

کینتیک و پایداری محصول

کینتیک

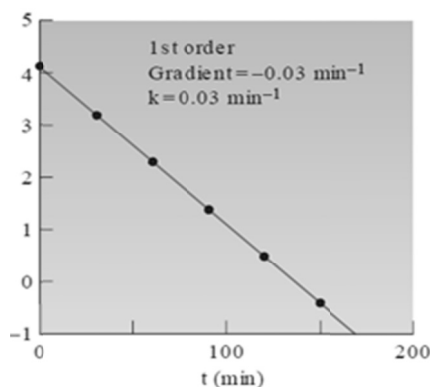
در این فصل به بررسی و مطالعه کینتیک و پایداری مواد مختلف دارویی می‌پردازیم. اما در ابتدا نیاز به بررسی و تعریف مفاهیم کلی در این فصل داریم.

- کینتیک مطالعه سرعت انجام فرایندهاست. کینتیک واکنش‌ها در مراحل زیادی از طراحی، تولید، نگهداری و دارورسانی اهمیت دارد.
 - واکنش‌های یکنواخت (هموزن): واکنش‌هایی که در یک فاز انجام می‌شوند.
 - واکنش‌های نایکنواخت (هتروژن): واکنش‌هایی که در بیش از یک فاز انجام می‌شود.
 - مولکولاریته: تعداد مولکول‌های درگیر در تشکیل محصول را مولکولاریته می‌نامند. این کمیت از فرمول‌های استوکیومتری واکنش‌ها به دست می‌آید.
 - درجه واکنش: تعداد عبارات غلظت است که در تعیین سرعت واکنش به کار می‌روند.
- در یک روند دو مولکولی، دو مولکول باید با هم برخورد کنند تا واکنش روی دهد و احتمال برخورد بستگی به غلظت هر گونه دارد. قانون جرم بیان می‌کند که سرعت به حاصل ضرب غلظت واکنشگرها بستگی دارد.

واکنش‌های درجه اول

در این واکنش، سرعت یا "یک" عبارت غلظت بیان می‌شود. به بیان دیگر تنها غلظت یکی از گونه‌های درگیر در واکنش است که می‌تواند سرعت واکنش را تحت تأثیر قرار دهد.

معادلات سرعت و نمودار مربوط به واکنش درجه اول به صورت زیر است:



شکل ۷-۱

$$\frac{dc}{dt} = -kc$$

$$\int_c^{c_0} \frac{dc}{c} = -k \int_t^0 dt$$

$$[\ln c]_c^{c_0} = -k[t]_t^0$$

$$\ln c_0 - \ln c = -k(0 - t)$$

$$\ln c = \ln c_0 - kt$$

فصل

۷

خصوصیات حالت جامد

در این فصل به بررسی یکی از حالات فیزیکی مواد یعنی حالت جامد خواهیم پرداخت. در ابتدا نیاز است که با مفاهیم مختلف این فصل آشنایی پیدا کنیم.

حالت جامد

هر ماده دارای سه حالت کلی می‌باشد که این سه حالت ماده عبارتند از:

- جامد
- مایع
- گاز

اگر در یک ظرف سر بسته حالت گازی یک ماده نگهداری شود در آن ظرف بخار کل فضای ظرف را اشغال می‌کند. مایعات نیز در ظرف جریان یافته و شکل ظرف را به خود می‌گیرند و حجم مایع برابر با حجم خود مایع است و نمی‌تواند حجم کلی ظرف را اشغال کند. ولی جامدات با قرارگیری در یک ظرف در بسته شکل و حجم اصلی خود را حفظ نموده، مگر این که تحت نیروهای پرسی قرار گیرند. شکل فیزیکی جامدات می‌تواند بر روی رفتار ماده تأثیر داشته باشد. ذرات جامد از مولکول‌هایی ساخته شده‌اند که توسط نیروهای بین مولکولی کاملاً نزدیک به یکدیگر نگه داشته می‌شوند.

کریستالیزاسیون

مواد در حالت جامد به صورت کریستالی یا آمورف و یا مخلوطی از هر دو هستند. در مواد کریستالی مولکول‌ها با نظم مشخصی در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند و این نظم در تمام ماده تکرار می‌شود. یکی از خصوصیات بارز کریستال‌ها نقطه ذوب آن‌ها می‌باشد. نقطه‌ی ذوب کریستال یعنی دمایی که در آن شبکه کریستال از هم می‌پاشد. کریستال‌هایی که در آن مولکول‌ها توسط نیروهای ضعیف در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند، دارای نقطه ذوب بسیار کمی می‌باشند؛ در حالی که کریستال‌هایی که یک شبکه مستحکم دارند و پیوندهایی قوی مانند پیوند هیدروژنی در سیستم کریستالی وجود دارد، نقطه ذوب بالایی دارند.

کریستال‌ها با القای یک تغییر از مایع به جامد به وجود می‌آیند. دو روش به منظور تولید کریستال‌ها وجود دارد:

- سرد کردن یک نمونه ذوب شده تا درجه حرارت کم‌تر از نقطه ذوب آن ماده مانند ساخت شیف.
- تبدیل فرم محلول یک ماده به حالت جامد آن؛ در یک دما و فشار خاص قابلیت انحلال یک ماده در یک حلال یک مقدار مشخص می‌باشد، که در این حالت به محلول مورد نظر محلول اشباع گفته می‌شود. زمانی که کریستال‌ها می‌خواهند از یک محلول به وجود آیند لازم است ماده بیش‌تری در محلول وجود داشته باشد که این محلول فوق اشباع نامیده می‌شوند.

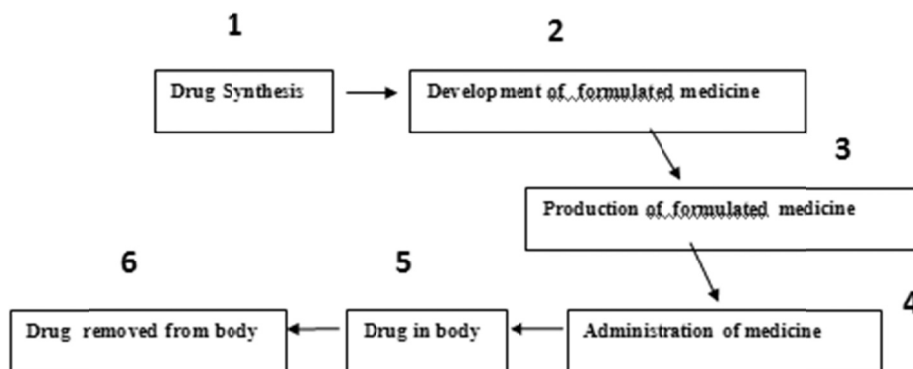
فصل

۹

تعیین اندازه ذره

۸۱

در این فصل به بررسی اندازه ذره‌ای و تأثیر آن‌ها بر عملکرد دارویی ترکیبات می‌پردازیم. اندازه ذره‌ای در مرحله تولید فرآورده دارویی جامد تأثیر بسزایی دارد. وزن یک قرص و یک کپسول در حین تولید توسط پر شدن حجمی تعیین می‌شود. هر عاملی که پر شدن یکنواخت این حجم را تغییر دهد وزن قرص و یا کپسول را تغییر خواهد داد و در نتیجه یکنواختی محتوی دارویی فرآورده نیز تغییر خواهد کرد. در شکل ۹-۱ اصطلاحاً می‌توانیم دوره‌ی زندگی یک دارو را مشاهده کنیم.



شکل ۹-۱: دوره‌ی زندگی یک دارو

تقسیم‌بندی پودرها براساس اندازه ذره‌ای

پودرها را با توجه به اندازه و سائیزی که دارند به پنج دسته تقسیم می‌کنند که در جدول ۹-۱ این تقسیم‌بندی بیان شده است. جدول ۹-۱: تقسیم‌بندی پودرها براساس اندازه ذره‌ای

انواع	اندازه ذره‌ای
پودر درشت (Coarse)	$350\mu\text{m} <$
پودر متوسط ریز (Medium fine)	$100 - 350\mu\text{m}$
پودر ریز (fine)	$50 - 100\mu\text{m}$
پودر خیلی ریز (Very fine)	$10 - 50\mu\text{m}$
پودر میکرونیزه (Micronized)	$10\mu\text{m} >$ (اکثراً کمتر از $5\mu\text{m}$)

فصل

۱۰

کاهش اندازه ذرات و جداسازی آن‌ها

در طی فرآیندهای فورمولاسیون و تولید اشکال مختلف دارویی غالباً نیاز ویژه‌ای به خرد کردن و به اصطلاح کاهش اندازه ذره‌ای مواد داریم. در این فصل به بررسی چگونگی فرآیندهای مختلف کاهش اندازه ذره‌ای خواهیم پرداخت.

ساده‌ترین روشی که به منظور کاهش اندازه ذرات به کار برده می‌شود، استفاده از روش آسیاب کردن است که با انجام فرآیند آسیاب در ذرات ترک‌هایی ایجاد می‌شود و با ادامه دادن این فرآیند ترک‌ها در ذرات انتشار پیدا کرده و در نهایت ذرات درشت به ذرات ریزتر تبدیل می‌شوند. درواقع زمانی که تنش‌های وارد شده بر یک ذره به اندازه کافی بزرگ باشد که باعث از هم گسیختن پیوندها در آن ذره شود، ترک‌ها انتشار پیدا می‌کنند.

برخی از مواد در برابر خرد شدن مقاومت می‌کنند و درواقع به دلیل سفتی بیش از حد از خود رفتار پلاستیکی بروز می‌دهند. بنابراین آسیاب کردن ذرات علاوه‌بر رابطه‌ای که با شروع ترک و انتشار آن دارند به پلاستیسیته و شکنندگی ذرات نیز مرتبط می‌شود.

عامل مؤثر دیگری که در خرد کردن دخالت دارد، سختی سطحی نامیده می‌شود. این سختی برای الماس بیش‌ترین مقدار یعنی هفت و برای تالک کم‌ترین مقدار یعنی چیزی در حدود سه در نظر گرفته می‌شود.

مواد هر چه سخت‌تر باشند سخت‌تر ساییده می‌شوند و باعث خورده شدن و ساییده شدن آسیاب می‌شوند. از طرف دیگر موادی با خواص الاستیسیته بالا مثل لاستیک بسیار نرم هستند و برای خرد کردن این قبیل مواد نیز به دلیل نرمی بیش از حد با مشکل مواجه هستیم.

مواد مومی شکل مثل استئاریک اسید و یا صمغ هم برای آسیاب شدن از خود مقاومت نشان می‌دهند، پس برای رفع این مشکل باید دمای آن‌ها را تا زیر دمای T_g یا همان گذار شیشه‌ای پایین بیاوریم تا ماده در این دما حالت شکنندگی به خود بگیرد و در نتیجه انتشار ترک در آن‌ها تسهیل شود. با رسیدن دما به زیر نقطه‌ی گذار شیشه می‌توانیم به راحتی فرآیند آسیاب کردن را در ذرات مقاوم‌القاء کنیم.

رطوبت عامل مهم دیگری است که در آسیاب کردن مواد به منظور ریز کردن ابعاد مؤثر است. آسیاب کردن مواد با رطوبت کم‌تر از ۵٪ را آسیاب کردن خشک و در رطوبت بالای ۵٪ را آسیاب کردن مرطوب می‌نامیم.

نکته جالب توجه این است که از ۱۰۰٪ انرژی‌ای که برای خرد کردن و آسیاب کردن یک ماده به کار می‌بریم تنها دو درصد از آن صرف آسیاب کردن می‌شود و مابقی به‌صورت گرما، صدا، لرزش، تغییر شکل‌دهنده قطعات دستگاه و... از بین می‌رود.

فصل

۱۱

مخلوط کردن

۹۲

مخلوط کردن درواقع یک عمل فیزیکی است که در طی آن سعی می‌شود که دو یا چند ذره را به‌طوری در کنار همدیگر قرار بدهند که هر جزء مخلوط تا بالاترین حد ممکن در تماس با دیگر اجزای مخلوط باشند. چنین حالتی را مخلوط ایده‌آل می‌نامیم. اما لازم به ذکر است که رسیدن به حالت ایده‌آل در مخلوط‌ها غیرممکن و انجام نشدنی است.

در طی فرآیند مخلوط کردن ما چندین هدف را دنبال می‌کنیم:

- مطمئن شویم که اجزاء در مخلوط به‌طور یکنواختی توزیع شده‌اند.
 - ظاهر مخلوط باید به حالت یکدست و یکنواختی دربیاید.
 - مطمئن شویم که دارویی که از مخلوط ما حاصل می‌شود توانایی آزاد شدن در محل مناسب را دارد.
 - مطمئن شویم که داروی حاصله از مخلوط سرعت مناسبی برای آزاد شدن دارد.
- همان‌طور که در قبل هم اشاره کردیم، دستیابی به حالت ایده‌آل مخلوط‌ها غالباً انجام ناپذیر و غیرممکن است و در عین حال باید به این نکته توجه داشت که غالباً بیش‌تر مواد اصلاً هیچ نیازی ندارند که به‌طور ایده‌آل با همدیگر مخلوط شوند. نکته جالب توجه این است که حتی تولید مخلوط ایده‌آل در برخی از مواقع نیز نامطلوب است.

در برخی از موارد لازم است که تا حد امکان عمل اختلاط بهتر و بیش‌تر انجام بگیرد:

- زمانی که مقدار کمی از یک دارو داریم و با مقدار زیادی از پودر دیگری به‌عنوان اکسپیان مخلوط می‌کنیم.
 - زمانی که می‌خواهیم سوسپانسیون بسازیم و یک جامد را در مایع پراکنده کنیم.
 - زمانی که می‌خواهیم امولسیون‌سازی انجام دهیم و دو مایع غیرقابل امتزاج را با یکدیگر مخلوط کنیم.
- به‌طور کلی مخلوط‌ها به سه دسته کلی تقسیم‌بندی می‌شوند و هرکدام از این دسته‌ها ویژگی خاص خود را دارند:

۱. مخلوط مثبت

- زمانی که دو یا چند جزء به‌صورت کاملاً خودبه‌خودی و غیرقابل بازگشت توسط پدیده انتشار مخلوط می‌شوند، تشکیل یک مخلوط مثبت می‌دهند.
- برای تشکیل ترکیبات مثبت نیازی به صرف انرژی نیست و ذرات این مخلوط تمایل به تشکیل مخلوط عالی دارند.

۲. مخلوط منفی

- اجزاء و ذراتی که مخلوط منفی را تشکیل می‌دهند تمایل به در کنار همدیگر ماندن به فرم مخلوط را ندارند و از یکدیگر جدا می‌شوند. از جمله این مخلوط‌ها می‌توان به مخلوط‌های جامد در مایع با ویسکوزیته پایین اشاره کرد.

فصل

۱۲

جریان پودر

۱۰۲

همان طور که قبلاً نیز اشاره کرده ایم، جریان پذیری پودرها می تواند بر عملکرد آن ها به عنوان ماده ی دارویی و یا ماده اولیه برای ساخت دیگر شکل های دارویی مؤثر باشد. در این فصل به طور مفصل به مطلب جریان در پودرها خواهیم پرداخت. از میان حالت های مختلفی که می توان برای مواد اولیه تولیدکننده داروها در نظر گرفت می توان به پودرها اشاره کرد و در نظر داشت که از بین تمامی حالت ها، پودرها از اهمیت بیش تری به عنوان مواد پیش ساز دارو برخوردار هستند. پودرها را می توان مجموعه ذرات جامد با قطر حداکثر ۱۰۰ میلی متر در نظر گرفت که ذرات در پودرها ممکن است ترکیب شیمیایی یکسان و یا متفاوت داشته باشند. از جمله خواصی که یک پودر می تواند داشته باشد خاصیت ریزش پودر، چسبندگی و جریان پذیری پودر است که از بین موارد ذکر شده خاصیت جریان پذیری پودر در فرآیند فورمولاسیون از اهمیت ویژه ای برخوردار است و سیستم را تحت تأثیر قرار می دهد.

از جمله عواملی که تحت تأثیر جریان پذیری پودر است می توان به موارد زیر اشاره کرد:

۱. در فرآیند قرص و کپسول سازی نیاز است که پودر دارای جریان پذیری مناسبی باشد تا بتواند از کیف هایی که در دستگاه تعبیه شده به راحتی عبور کرده و ریزش کند.
۲. جریان پذیری پودر در پر کردن یکنواخت قالب های قرص سازی اهمیت ویژه ای دارد. اگر پودر جریان پذیری خوب داشته باشد، وزن قرص و کپسول هایی که به وسیله آن پودر ساخته می شود از یکنواختی بیش تری برخوردار است.
۳. ذرات بسیار ریز و غیریکنواخت به یکدیگر می چسبند و جریان پذیری بسیار پایینی دارند. درواقع بین این ذرات کوچک اصطکاک ایجاد می شود و حتی ذرات با دیواره ظرف نیز اصطکاک دارند و در نتیجه جریان پذیری این ذرات پایین است. لازم به ذکر است که خطر آلودگی با گرد و غبار در پودرها با اندازه ذره ای پایین و جریان پذیری کم بسیار زیاد است و این پودرها تولید گرد و غبار می کنند.
۴. جریان پذیری نامناسب باعث پر شدن غیریکنواخت و در پی آن موجب محبوس شدن هوا در بین پودرها می شود که این حبس شدن هوا سبب کنده شدن تاج قرص و یا همان Capping و لایه لایه شدن قرص یا همان Lamination می شود.

۵. پودرها با ذرات کروی جریان پذیری بهتر و بیش تری از پودرهایی با ذرات زاویه دار دارند.

همان طور که در ابتدای فصل اشاره کردیم پودرها به منظور تولید فرآورده های دارویی مورد استفاده قرار می گیرند و در دستگاه های مختلف انتقال پیدا می کنند.

فصل

۱۳

اصول میکروبی شناسی

۱۰۸

میکروب‌ها غالباً عوامل بیماری‌زایی هستند که می‌توانند برای گونه‌های انسانی و حیوانی سبب بروز مشکلاتی شوند. به‌علاوه میکروب‌ها می‌توانند با ورود به مواد غذایی یا دارویی سبب از بین رفتن خواص آن‌ها نیز شوند. در این فصل سعی در آشنایی با اصول اولیه میکروبی‌شناسی داریم.

به‌طور کلی میکروارگانیسم‌ها در دو دسته یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها قرار می‌گیرند، مهم‌ترین اختلاف این دو دسته در محتوای هسته سلولی آن‌هاست. پس از جمله اختلاف‌های مهم این دو دسته از میکروارگانیسم‌ها، می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- پروکاریوت‌ها هسته سلولی واقعی ندارند و مواد هسته‌ای در سیتوپلاسم آزادند. اما یوکاریوت‌ها دارای هسته واقعی هستند.
- پروکاریوت‌ها در ساختمان دیواره سلولی‌شان معمولاً حاوی پپتیدوگلیکان هستند ولی در یوکاریوت‌ها یا دیواره سلولی وجود ندارد و یا در صورت وجود، بدون پپتیدوگلیکان است.
- پروکاریوت‌ها یک کروموزوم و یوکاریوت‌ها بیش‌تر از یک کروموزوم دارند.
- پروکاریوت‌ها میتوکندری ندارند ولی یوکاریوت‌ها دارای میتوکندری هستند.

ویروس‌ها

ویروس‌ها انگل‌های اجباری درون سلول، بدون فعالیت متابولیکی ذاتی و فاقد ریبوزوم هستند. این انگل‌ها قادر به زندگی مستقل نیستند و در محیط عاری از سلول نمی‌توانند کشت شوند.

ویروس‌ها شامل یک هسته اسید نوکلئیک می‌باشند که توسط یک پوسته پروتئینی یا کپسید احاطه شده است. دو نوع کلی از ویروس‌ها وجود دارد که تقسیم‌بندی آن‌ها براساس محتوای ماده ژنتیکی آن‌ها صورت می‌گیرد و به دسته‌های DNA دار و RNA دار طبقه‌بندی می‌شوند.

اکثر ویروس‌های DNA دار، دارای DNA خطی دو رشته‌ای هستند، ولی پاروویروس‌ها دارای DNA تک‌رشته‌ای می‌باشند.

اکثر ویروس‌های RNA دار حاوی یک مولکول RNA تک‌رشته‌ای هستند، ولی رئوویروس‌ها دارای RNA دو رشته‌ای می‌باشند.

بسیاری از ویروس‌های بزرگ‌تر دارای یک پوشش لیوپروتئینی هستند که دور کپسید را احاطه می‌کند.

براساس مدل قرارگیری کپسومرها، ویروس‌ها به چند گروه دسته‌بندی می‌شوند:

- مارپیچی: مثل ویروس موزائیک تنباکو که کپسومرها به‌صورت یک مارپیچ دور هسته مرکزی اسید نوکلئیک قرار گرفته و ایجاد یک لوله توخالی می‌کنند.

فصل

۱۴

کاربرد تکنیک‌های میکروبی در داروسازی

۱۲۰

در فصل گذشته به انواع میکروب‌ها و روش‌های تکثیر و حیات آن‌ها اشاره کردیم. در این فصل به بررسی اثر این میکروب‌ها در داروسازی داروها و تکنیک‌های به‌کار برده شده در مواجهه با این میکروب‌ها خواهیم پرداخت.

دو نکته اساسی میکروب‌شناسی که در ارتباط با داروسازی می‌باشد عبارتند از:

- ✦ اندازه‌گیری فعالیت ضد میکروبی مواد شیمیایی
- ✦ کنترل کیفیت میکروبی فرآورده‌های دارویی.

عواملی که در تعیین فعالیت میکروبی می‌بایست کنترل شوند، عبارتند از:

- منشاء میکروارگانیسم مورد آزمایش از اهمیت بالایی برخوردار است. چرا که علاوه بر جنس و گونه، حتی سویه‌های یک گونه فعالیت ضد میکروبی متفاوتی می‌توانند داشته باشند.
- ترکیب محیط کشت یک عامل اثرگذار روی فعالیت ضد میکروبی محسوب می‌شود. ممکن است محیط کشت حاوی موادی باشد که اثر ماده مورد آزمایش را خنثی کند. به‌عنوان مثال غلظت بالای تیمیدین یا پارآمینو بنزوئیک اسید با فعالیت سولفونامید تداخل دارد. به نظر می‌رسد که حضور مواد آلی در محیط کشت اثر حفاظتی قابل توجهی بر میکروارگانیسم داشته؛ بنابراین فعالیت ضد میکروبی در حضور این مواد کاهش می‌یابد.
- فعالیت بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها به‌خصوص تتراسیکلین‌ها و آمینوگلیکوزیدها در حضور غلظت‌های بالای کاتیون‌های دو یا سه ظرفیتی در محیط کشت کاهش می‌یابد. عامل دیگری که روی فعالیت ضد میکروبی اثرگذار است، PH محیط کشت است. بیش‌تر مواد ضد میکروبی اسید یا باز ضعیف هستند و بنابراین PH، درجه یونیزاسیون و بنابراین حلالیت آن‌ها در چربی و فعالیت ضد میکروبی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ترکیبات اسیدی در PH اسیدی و ترکیبات قلیایی در PH قلیایی حلالیت لیپیدی بالایی دارند.
- شرایط تماس و کشت در گرمخانه: دما، مدت تماس میکروارگانیسم با ماده میکروبی، شرایط اکسیداسیون-احیاء، هر کدام به نحوی می‌توانند روی فعالیت ضد میکروبی اثر بارزی داشته باشند. افزایش دما در حین تماس میکروارگانیسم مورد آزمایش با ماده ضد میکروبی، فعالیت ضد میکروبی را با فاکتور کمی شده ضریب گرمایی افزایش می‌دهد. عامل بعدی مدت زمان تماس میکروارگانیسم مورد آزمایش در مجاورت ماده ضد میکروبی است. در مدت زمان زیاد امکان دارد که میکروارگانیسم به حضور ماده شیمیایی عادت کرده و نسبت به آن مقاوم شود.

فصل

۱۵

تأثیر عوامل فیزیکی و شیمیایی
بر میکروارگانسیم‌ها

۱۲۶

در دو فصل گذشته به بیان گونه‌های مختلف میکروارگانسیم و چگونگی شناسایی آن‌ها در مواد مختلف از جمله مواد دارویی را پرداختیم. به‌علاوه تأثیر و عملکرد آن‌ها بر اثرگذاری مواد دارویی نیز بیان شد. در این فصل سعی در شناسایی عوامل فیزیکی و شیمیایی مؤثر بر عملکرد میکروارگانسیم‌ها داریم.

کینتیک‌های غیرفعال‌سازی سلول

مرگ جمعیت سلولی که در معرض حرارت یا پرتو قرار می‌گیرد اغلب از کینتیک درجه اول پیروی می‌کند:

$$N_t = N_0 e^{-kt}$$

$$\log N_t = \log N_0 - \frac{kt}{2.303}$$

در این رابطه:

- N_0 : جمعیت سلول‌های اولیه

- N_t : جمعیت سلولی در زمان t

رسم نمودار لگاریتم غلظت سلولی در زمان t نسبت به t ، خطی است که شیب آن برابر $-\frac{K}{2.303}$ است.

ارزش D

به مدت زمان لازم برای کاهش ۹۰٪ تعداد میکروارگانسیم‌ها نسبت به حالت اولیه در یک دمای خاص، ارزش D گفته می‌شود. عددی که زیر ارزش D نوشته می‌شود، نشان‌دهنده دمایی است که ارزش D در آن دما اندازه‌گیری شده است.

ارزش Z

میزان تأثیر تغییرات دما بر روی سرعت مرگ سلولی توسط پارامتری به نام ارزش Z مشخص می‌شود.

کشتن میکروارگانسیم‌ها با مواد شیمیایی بیش‌تر از کینتیک درجه ۲ پیروی می‌کند. زیرا مواد شیمیایی با مولکول هدف درون سلول واکنش می‌دهد؛ بنابراین غلظت ماده شیمیایی و غلظت مولکول هدف، روی سرعت مرگ سلولی مؤثر هستند. در صورت استفاده از ماده شیمیایی در غلظت بالا، کینتیک واکنش درجه اول خواهد بود.

فصل

۱۶

اصول استریلیزاسیون

۱۳۱

در فصل‌های گذشته راجع به موارد میکروبی و اثر آن‌ها بر داروها به تفصیل صحبت شد. در ادامه به بیان اصول و روش‌های استریل کردن مواد دارویی به منظور تولید ترکیبات قابل استفاده خواهیم پرداخت.

شاخص‌های استریلیزاسیون

- ارزش D: مدت زمانی که طول می‌کشد که ۹۰٪ میکروارگانیسم‌ها از بین برود.
- ارزش Z: عبارتست از افزایش درجه حرارت برای بخار مرطوب و حرارت خشک و یا دوز اشعه برای استریلیزاسیون تا یک کاهش ۹۰ درصدی در لگاریتم ارزش D یک میکروارگانیسم رخ دهد، به عبارت دیگر ارزش Z تغییر درجه حرارتی است که باعث می‌شود ارزش D، ۱٪ شود. (هر یک عدد تغییر در ارزش Z ← باعث تغییر ۱ درصدی ارزش D می‌شود).
- ارزش F: شاخص کشندگی کامل یک فرآیند استریلیزاسیون حرارتی برای یک میکروارگانیسم خالص است و جهت مقایسه کشندگی فرآیندهای حرارتی مختلف استفاده می‌شود. برای استریلیزاسیون با حرارت خشک، ارزش F کاربرد کمی داشته و ارزش FH به‌عنوان کشندگی فرآیند حرارت خشک معادل با مدت زمان (برحسب دقیقه) در 170°C می‌باشد.
- فاکتور غیرفعال‌سازی: کاهش کامل در تعداد میکروارگانیسم‌های زنده در اثر یک فرآیند استریلیزاسیون فاکتور غیرفعال‌سازی نامیده می‌شود و این پارامتر از روی ارزش D قابل محاسبه است (البته فقط زمانی که نوع منحنی تخریب مدل لگاریتم خطی باشد).

محتمل‌ترین دوز

محتمل‌ترین دوز مؤثر، دوز مورد نیاز جهت کاهش دهگانی n در تعداد میکروارگانیسم‌ها است.

انواع روش‌های استریلیزاسیون (سترونی)

- روش‌های استریلیزاسیون فیزیکی شامل موارد زیر است:
 - حرارت مرطوب
 - حرارت خشک
 - روش‌های مبتنی بر اشعه

فصل

۱۷

استریلیزاسیون در عمل

۱۳۴

در فصل گذشته به روش‌های مختلف استریلیزاسیون و نحوه‌ی به‌کار بردن روش‌ها اشاره کردیم. در این فصل سعی در بررسی این نکته داریم که چه روشی برای استریلیزاسیون گونه‌های مختلف دارویی مفید است و می‌تواند به‌کار برده شود.

تعیین پروتکل‌های استریلیزاسیون

انتخاب یک فرآیند استریلیزاسیون مناسب به عوامل مختلفی از جمله محصولی که می‌خواهد استریل شود (نوع و ترکیب محصول و کمیت آن) و بسته بندی محصول بستگی دارد. به‌عنوان مثال یک فرآورده ناپایدار در برابر حرارت، نمی‌تواند به روش حرارتی استریل شود یا یک فرآورده روغنی کوچک نباید با حرارت مرطوب استریل شود. در مورد بانداژها اگرچه عموماً روش حرارتی مرطوب روش انتخابی است ولی روش اتوکلاو خلاء به همراه فشارضربه‌ای (Pulse) روش مناسب‌تری می‌باشد. از آن‌جا که استریلیزاسیون مجدد محصول یا دستگاه ممکن است باعث تجزیه یا تخریب یا سمیت آن شود، بنابراین تکرار فرآیند استریلیزاسیون برای مواد مختلف باید به دقت بررسی شود.

استریلیزاسیون با بخار (تحت فشار)

استریلیزاسیون با بخار معتبرترین روش استریل کردن است که متکی بر ترکیب بخار، گرما و فشار می‌باشد. سیکل معمولی آن شامل یک زمان ۱۵ دقیقه در 121°C تحت فشار 15Psi (153Kpa) می‌باشد. معمولاً در این روش از بخار تحت فشار استفاده می‌شود. در طی این فرآیند استریلیزاسیون می‌بایست از حضور هوا در اتوکلاو به‌طور کامل جلوگیری شود؛ زیرا هوا باعث کاهش فشار جزئی بخار می‌شود و بنابراین درجه حرارتی که به سطح می‌رسد کم‌تر از حدی می‌شود که با فشار استفاده شده از آن انتظار می‌رود. در این روش میکروبزدایی، استریلیزاسیون مناسب با بخار اشباع حاصل می‌شود. بخار بیش از حد اشباع (یعنی بخار مرطوب‌تر) باعث کندانسه شدن و نفوذ ضعیف‌تر می‌شود. توجه به این نکته ضروری است که بخار بیش از حد گرم شده (یعنی بخار خشک‌تر) شبیه حرارت خشک عمل کرده و کافی نمی‌باشد.

استریلیزاسیون با گاز

در روش استریل کردن با گاز معمولاً از اتیلن‌اکسید استفاده می‌شود. از این روش در صنعت برای استریل کردن کانتورها، ست‌های انفوزیون، سرنگ‌ها، پروتزها و برخی ظروف پلاستیکی و پودرهای ناپایدار حرارتی استفاده می‌شود. اتیلن‌اکسید بسیار قابل اشتعال بوده؛

فصل

۱۸

مقدمه‌ای بر بیوفارمسی

بیوفارمسی

بیوفارماسی مطالعه چگونگی تأثیر خصوصیات فیزیکوشیمیایی داروها، شکل دارویی و راه تجویز دارو بر سرعت و میزان جذب دارو است. ارتباط بین دارو، شکل دارویی آن و راهی که توسط آن دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد و یا تجویز می‌گردد، تعیین‌کننده مقدار و سرعت ورود آن به جریان خون می‌باشد.

هنگامی که دارو به جریان خون می‌رسد بین پلاسما و گلبول‌های قرمز (اریتروسیت‌ها) تقسیم می‌گردد. داروی موجود در پلاسما بین پروتئین‌های پلاسما (به‌ویژه آلبومین) و آب پلاسما تقسیم می‌گردد.

این داروی آزاد و غیرمتصل در پلاسما است که می‌تواند از پلاسما و از میان اندوتلیوم موئینه عبور کرده و به سایر مایعات و بافت‌های بدن برسد و در نهایت خود را به محل اثر برساند، نه داروی متصل به پروتئین‌ها.

یک حالت تعادل دینامیک بین غلظت دارو در پلاسمای خون و داروی موجود در محل اثر وجود دارد. این حالت تعادل، توزیع یا distribution نامیده می‌شود که میزان آن به میزان قابل ملاحظه‌ای بستگی به خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو و به ویژه میزان چربی‌دوستی آن دارد.

دستیابی و رسیدن به دارو در محل اثرگذاری برای دارو فرآیندی دشوار و زمان‌بر است، لذا غلظت دارو در پلاسما به‌عنوان نماینده غلظت آن در محل اثرش در نظر گرفته می‌شود.

برای اهداف کلینیکی کل غلظت دارو در پلاسما غالباً اندازه‌گیری می‌شود. غلظت دارو در جریان خون بستگی به فاکتورهای متعددی دارد. این فاکتورها شامل مقدار دوز تجویز شده‌ای که جذب شده و به جریان خون می‌رسد، میزان توزیع دارو بین جریان خون سیستمیک و سایر بافت‌ها و مایعات (که غالباً یک فرآیند سریع و قابل برگشت است) و سرعت حذف (elimination) دارو از بدن می‌باشند.

دارو می‌تواند بعد از بروز اثر یا به‌صورت تغییر نیافته حذف گردد و یا به‌صورت آنزیماتیک شکسته شده و از نظر بیوشیمیایی تغییر شکل یابد و بعد حذف شود، که در این حالت گفته می‌شود که دارو متابولیزه شده است.

در مطالعات بیوفارمسی اصطلاحی به نام فارماکوکینتیک (pharmacokinetics) تعریف می‌شود که فارماکوکینتیک مربوط به هر دارو چهار فرآیند کلی را در مورد یک دارو تعریف می‌کند:

- مطالعه و زمان جذب دارو (absorption)

فصل

۱۹

فیزیولوژی دستگاه گوارش و جذب داروها

۱۴۰

همان‌طور که در فصل بیوفارمسی اشاره نمودیم، جذب داروها یکی از مهم‌ترین مراحل عملکردی دارو می‌باشد که با علم فارماکوکینتیک دارویی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در این فصل به تفصیل به بررسی چگونگی جذب داروها به ویژه در مصرف خوراکی دارو می‌پردازیم.

داروها از لحاظ انحلال به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱. داروهایی که حلالیت بالایی در آب دارند و به سرعت به فرم محلول درمی‌آیند و مرحله تعیین‌کننده سرعت مرحله جذب است.
۲. داروهایی که حلالیت پایین در آب حل دارند و دارای سرعت انحلال پایینی در مایعات گوارشی هستند و در طی مراحل انحلال و جذب دارو، کندترین مرحله، و مرحله تعیین‌کننده سرعت مرحله‌ی انحلال دارو است. فراهمی زیستی چنین داروهایی به سرعت انحلال آن‌ها وابسته می‌باشد.

علاوه بر انحلال و سرعت آن عوامل دیگری در سرعت جذب دارو مؤثر است:

- سرعت آزادسازی دارو از شکل دارویی
 - سرعت تخلیه دارو از معده به روده
 - سرعت متابولیزه شدن دارو توسط آنزیم‌های لایه مخاطی
 - سرعت متابولیزه شدن دارو حین عبور اول کبدی
- دیواره دستگاه گوارشی اولین محلی است که دارو بعد از خورده شدن با آن برخورد می‌کند و دارو برای جذب شدن به صورت سیستمیک نیاز دارد که از دیواره دستگاه گوارشی عبور کند. دیواره دستگاه گوارش از لایه‌های زیر تشکیل شده است:
- لایه خارجی اپتلیوم و بافت همبندی آن
 - لایه عضلانی خارجی که خود دو زیر مجموعه دارد:
 - لایه نازک خارجی که عضلات طولی از جمله این لایه هستند.
 - لایه داخلی حلقوی
 - **لایه زیرمخاطی:** این لایه از جمله بافت‌های همبند است و دارای یک سری بافت‌های ترشحی می‌باشد و توسط یک سری شبکه خونی لنفی غنی تغذیه می‌شود. این لایه دارای یک سری شبکه سلولی عصبی نیز هست که به عنوان شبکه مخاطی شناخته می‌شود و موسین ترشح می‌کند.

فصل

۲۰

فراهمی زیستی - عوامل فیزیکوشیمیایی و شکل دارویی

۱۴۹

برای این که دارویی بتواند جذب مناسبی داشته باشد باید به شکل محلول در بیایید و از غشای بیولوژیک بگذرد. این غشاء در مورد داروهای خوراکی، اپی تلیوم گوارشی است. در این فصل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی داروها که بر حل شدن و انتقال دارو از غشاء اثر می‌گذارد، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

عوامل فیزیکوشیمیایی اثرگذار بر فراهمی زیستی

انحلال و محلولیت

داروهای جامد قبل از جذب شدن باید حل شوند. انحلال داروها را با رابطه نویز-ویتنی نشان می‌دهند.

$$dm / dt = \frac{DA(C_s - C)}{h}$$

در این رابطه:

- dm/dt سرعت انحلال ذرات دارو است.
- D ضریب انتشار است.
- A مساحت سطحی ذرات دارو است.
- h ضخامت لایه انتشار است.
- C_s محلولیت اشباع دارو است.
- C غلظت دارو می‌باشد.

محیط دستگاه گوارش می‌تواند بر روی پارامترهای رابطه بالا اثر بگذارد. مثلاً موادی که گرانیروی مایعات را افزایش می‌دهند می‌توانند ضریب انتشار (D) را کاهش دهند، بنابراین وجود غذا در دستگاه گوارش می‌تواند با کاهش سرعت انتشار مولکول‌های دارو به خارج از لایه انتشار و باعث کاهش سرعت انحلال دارو شود.

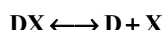
هم‌چنین سورفاکتانت‌های موجود در شیر گوارشی و نمک‌های صفراوی هم بر ترپذیری دارو و مساحت سطحی مؤثر دارو و بر محلولیت دارو از طریق میسل‌سازی مؤثر هستند.

میزان تلاطم ذرات دارو بر روی ضخامت لایه انتشار اثر می‌گذارد. به عبارت دیگر افزایش حرکات روده و معده باعث افزایش سرعت انحلال داروها می‌شود، که این کار از طریق کاهش ضخامت لایه انتشار دور ذره دارو صورت می‌گیرد.

در مورد داروهایی که عامل محدودکننده جذب آن‌ها سرعت انحلال است، مقدار C به‌طور طبیعی به خاطر جذب دارو در حد پایینی حفظ می‌شود. در این حالت انحلال تحت شرایط سینک (که در آن مقدار Cs-C تقریباً برابر مقدار دارو Cs است) رخ می‌دهد.

عوامل مؤثر بر سرعت انحلال داروها

- **مساحت سطحی و اندازه ذره‌ای:** افزایش اندازه ذره‌ای دارو یا همان مساحت سطحی مؤثر دارو باعث افزایش سرعت انحلال می‌شود. بنابراین در صورتی که عامل محدودکننده جذب، سرعت انحلال دارو باشد، کاهش اندازه ذره‌ای می‌تواند باعث افزایش فراهمی زیستی شود. این افزایش فراهمی زیستی سبب افزایش عوارض جانبی نیز می‌گردد که باید در مورد برخی داروها اندازه ذره‌ای به‌طور مناسب کنترل شود. در مورد برخی داروها به ویژه آن‌هایی که آب‌گریز هستند، میکرونیزه کردن ذرات می‌تواند سبب به هم چسبیدگی ماده شود. این امر باعث کاهش سطح مؤثر و سرعت انحلال می‌شود. از جمله این داروها می‌توان به آسپیرین و فنوباریتال اشاره کرد. یک روش غلبه بر این مشکل میکرونیزه یا آسیاب کردن دارو با یک ماده ترکنده یا حامل آب‌دوست است.
- **محلولیت در لایه انتشار (Cs):** طبق رابطه نویتنی سرعت انحلال دارو مستقیماً متناسب با محلولیت ذاتی‌اش در لایه انتشار اطراف ذرات (Cs) می‌باشد. محلولیت ذاتی به برهم کنش‌های بین مولکولی درون شبکه بلور، برهم کنش‌های بین مولکولی با محلولی که در آن حل می‌شود و تغییرات انتروپی مربوط به ذوب و انحلال بستگی دارد. محلولیت آبی داروهایی که الکترولیت ضعیف هستند به pH نیز وابسته است. محلولیت داروهای اسیدی ضعیف با افزایش pH افزایش می‌یابد، در نتیجه با حرکت دارو به سمت پایین دستگاه گوارش، یعنی حرکت از معده به روده محلولیت افزایش می‌یابد. برعکس، محلولیت بازهای ضعیف با افزایش pH کاهش می‌یابد.
- **نمک‌ها:** نمک سدیم یک اسید ضعیف به‌صورت زیر تفکیک می‌شود:



حل کنند هغلظت دارو (D) در غلظت یون مخالف (X) برابر است با حاصل ضرب حلالیت:

$$K_{sp} = [D][X]$$

پروفاایل محلولیت-pH یک اسید ضعیف در حضور یون مخالف به حاصل ضرب محلولیت داروی یونیزه و یون مخالف بستگی دارد.

استفاده از شکل نمک داروها نسبت به اسید آزاد سبب جذب سریع‌تر و اثر بهتر آن دارو می‌شود. یک مثال مناسب از این موارد می‌تواند داروی ضدقند تولبوتامید سدیم باشد که سرعت انحلال آن ۵ هزار بار سریع‌تر از اسید آزاد آن است. متداول‌ترین نمک‌ها، نمک سدیم داروهای اسیدی و نمک هیدروکلراید داروهای بازی است.

برخی از نمک‌ها مانند نمک‌های آلومینیوم اسیدهای ضعیف و نمک‌های پاموات بازهای ضعیف، محلولیت و سرعت انحلال کم‌تری از شکل آزاد دارند که در این موارد می‌توان از آن‌ها برای تعیین رهش دارو استفاده کرد. مثلاً برای اشکال دارویی سوسپانسیون از نمک کم محلول استفاده می‌شود.

- **بلورهای چندشکلی:** بسیاری از داروها بیش از یک شکل بلوری دارند که چندشکلی یا پلی‌مورفیسم نامیده می‌شود. هر شکل بلوری پلی‌مورف نام دارد. پلی‌مورف‌های نیمه پایدار، سرعت انحلال بیش‌تر از شکل پایدار آن دارد و فراهمی زیستی بیش‌تری از دارو ایجاد می‌کند. یک مثال تأثیر پلی‌مورفیسم بر فراهمی زیستی داروی کلرامفنیکل پالمیتات است که دارای سه شکل بلوری است، که با افزایش فرم نیمه پایدار، میزان جذب افزایش می‌یابد.

- **جامدات بی‌شکل:** جامدهای بی‌شکل یا آمورف سریع‌تر از شکل بلوری ماده حل می‌شود و فراهمی زیستی بیش‌تری دارد. یک مثال از این دسته جامدات، آنتی‌بیوتیک نوویوسین است که پس از تجویز خوراکی، فرم بی‌شکل آن محلول‌تر است و به راحتی جذب می‌شود، اما شکل بلوری آن انحلال آهسته دارد و جذب کمی از دارو مشاهده می‌شود.

- **سولواته‌ها:** اگر دارویی بتواند به مولکول‌هایی حلال متصل شود و ایجاد بلورهای سولواته نماید تفاوت‌هایی در شکل بلوری دارو ایجاد می‌کند. بلورهای **سولواته یا هیدراته** (حلال آب) نسبت به حالت بدون حلال، محلولیت و سرعت انحلال کم‌تری دارند. یک مثال از این فرم دارویی، آمپی‌سیلین است که شکل بی‌آب آن انحلال سریع‌تری و جذب بیش‌تری در مقایسه با شکل سه آبه آن از خود بروز می‌دهد.

بانک سوالات

جمع آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به صورت فصل بندی شده

سوالات تألیفی

تألیف سوالات مشابه کنکور

جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

الگوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع



دریافت نمونه‌ی کتاب به صورت رایگان



www.agkins.com

بانک سوالات

جمع آوری سوالات کنکور کاردانی به کارشناسی
کارشناسی ارشد و دکتری به صورت فصل بندی شده

سوالات تألیفی

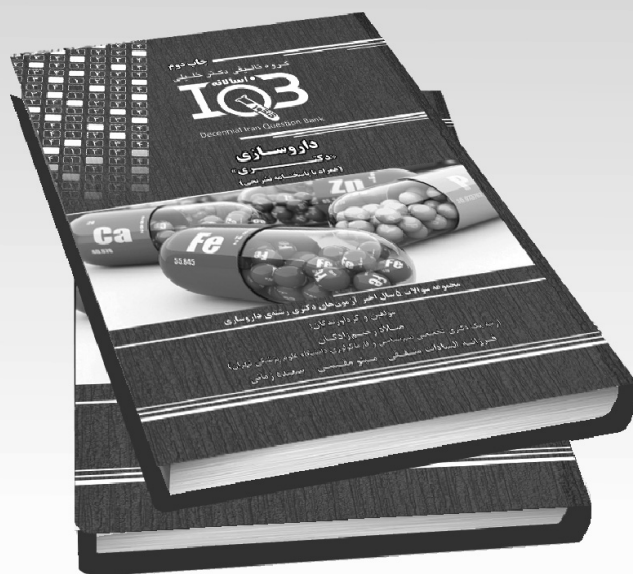
تألیف سوالات مشابه کنکور

جامع

حاوی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع

الگوریتم

چکیده‌ی تمامی مطالب و نکات لازم
برای کنکور براساس منابع



دریافت نمونه‌ی کتاب به صورت رایگان



www.agkins.com

شماره تماس با نمایندگی‌های فعال و رسمی آناهید گستر خلیلی

شماره تماس	نمایندگی	شماره تماس	نمایندگی
۰۹۱۰۱۷۱۱۸۷۲	سبزوار (آقای شریفان)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۵۰	اراک (آقای حسینی)
۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۱	شاهرود (آقای سلمانی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۸	اردبیل (خانم عاصمی‌زاده)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۹	شهرکرد (خانم تقی‌پور)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۱	ارومیه (آقای آرمیون)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۲	شیراز (آقای فروردین / خانم هوشمندی)	۰۹۱۹۶۳۲۱۸۵۲	اسفراین (خانم اسماعیل‌زاده)
۰۹۱۹۳۷۱۳۷۴۲	فسا (خانم شعبانی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۰	اصفهان (آقای کیانی)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۹	قزوین (خانم چگینی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۴	اهواز (آقای دکتر رضازاده)
۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۷۱	کرج (آقای دکتر علیرضاپور)	۰۹۱۹۰۹۸۰۳۱۸	ایلام (آقای دکتر بوچانی)
۰۹۱۳۱۹۸۱۲۷۰	کرمان (خانم ضمانتی‌یار)	۰۹۱۹۶۸۵۳۱۱۶	بروجرد (آقای احمدی‌صدر)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۸	کرمانشاه (آقای ابراهیمی)	۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۹	بم (خانم سرحدی‌نژاد)
۰۹۱۹۵۳۷۱۸۹۰	کوهدشت (خانم یاریان)	۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۳	بیرجند (آقای دکتر بهروان)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۷	گرگان (آقای شاه‌علی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۴۷	تبریز (خانم عاصمی‌زاده)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹	مراغه (آقای صمدی)	۰۹۰۱۳۷۳۷۸۹۶	جهرم (آقای یاعلی جهرمی)
۰۹۹۱۳۷۱۳۷۴۴	مشهد (خانم دکتر شجاعی)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۰	جیرفت (خانم دکتر محمدی)
۰۹۱۹۵۷۳۳۱۷۹	میاندوآب (آقای صمدی)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۸	خرم‌آباد (خانم میر)
۰۹۱۹۶۳۵۰۷۶۸	نیشابور (آقای موسوی)	۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۳	رشت (خانم تنها)
۰۹۱۹۵۷۳۳۲۸۴	هرمزگان (آقای زارعی)	۰۹۱۹۶۸۲۹۲۸۰	رفسنجان (آقای یوسفی)
۰۹۱۹۵۷۳۰۱۵۵	همدان (آقای سوری)	۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۵	زاهدان (آقای مهمان‌دوست)
۰۹۱۹۵۹۰۷۲۰۴	یاسوج (آقای مرتضوی)	۰۹۱۹۲۷۰۵۸۷۱	زنجان (خانم دکتر هوشیار)
۰۹۱۹۹۱۰۱۲۴۳	یزد (خانم آزاد)	۰۹۱۹۷۷۸۱۹۴۴	ساری (آقای دکتر اکبری)

بانک کتاب ناهید



«هر کتابی، از هر انتشاراتی را از ما بخواهید»

✓ جامع‌ترین بانک کتاب

✓ تحویل روزانه

✓ ارسال به تمامی نقاط کشور

✓ سفارش کتاب به صورت تلفنی و آنلاین

www.NIBS.ir



کتاب دانشگاهی، فنی و مهندسی، علوم پزشکی، علوم انسانی، عمومی،
ادبی، مذهبی، کمک آموزشی، کودک و نوجوان و کتاب نفیس

فروشگاه: تهران - خیابان انقلاب - روبه روی درب اصلی دانشگاه تهران

پاساژ فروزنده - طبقه همکف - پلاک ۳۳۱

تلفن: ۶۶۴۸۹۳۷۵ - ۰۲۱ - ۶۶۴۸۹۳۴۹ - ۰۲۱