

بناہ یزدان پای

۴۵۸۹۴

۱۳۸۲ / ۲ / ۲۰

دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

رئیس هیأت مدیره داروسازی ایران

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترا داروسازی

عنوان:

تهیه سیستم دارورسانی کولونی مزالامین

اساتید راهنما:

سرکار خانم دکتر فاطمه اطمیابی

جناب آقای دکتر رسول دیناروند

نگارش:

رودابه وهاب زاده رودسری

۴۳۰۷

شماره پایان نامه: ۴۳۰۷

**تقدیم به پدر و مادر عزیزم :**

به پاس فداکاریها و محبت‌های بی دریغشان

**تقدیم به خواهر و برادر مهربانم :**

به پاس همراهیهای صمیمانه شان

با تشکر از اساتید ارجمند :

سرکار خانم دکتر اطمینانی و جناب آقای دکتر دنیاروند  
بزرگوارانی که در این گذر سعادت آن یافتیم تا از دنیای  
علم و معرفت و دریای محبتشان بهره‌مند گردیم.

با تشکر از استاد فرزانه سرکار خانم دکتر تاجرزاده

بزرگواری که در طول تمصیل از نظر علمی و اخلاقی از  
محضرشان بهره‌های فراوان برده و با حضور و داوری خود  
در مورد این پایان نامه بر اعتبار علمی آن افزودند.

با تشکر از سرکار خانم دکتر مقدم که در طول انجام این  
تمقیق همواره مورد لطف و عنایت ایشان بودم .

با تشکر از دوستان خوبم : الهام و شیدا

با تشکر از جناب آقای معجزایی و سرکار خانم ماکمی

## خلاصه

داروی مزالامین یک داروی ضد التهاب موضعی است که با مهار سنتز پروستاگلندینها در درمان بیماریهای التهابی کولون استفاده می شود.

در مصرف خوراکی، این دارو به مقدار زیادی در قسمت بالای دستگاه گوارش جذب می شود و از طرفی دیگر دوز بالای این دارو درمان بیماریهای التهابی کولون که موجب نیاز به تکرار مصرف این دارو می شود سبب بروز مشکلاتی در دارو درمانی می گردد.

روده بزرگ انتهایی ترین قسمت دستگاه گوارش است که دارای دو عملکرد اصلی جذب آب و الکترولیت ها و ذخیره و دفع مواد دفعی است.

روده بزرگ بعلت کاهش سطح آنزیم ها نسبت به سایر نقاط دستگاه گوارش، افزایش زمان اقامت دارو، کاهش جریان مایعات و حرکات و وجود جمعیت باکتریایی یک جایگاه مناسب دارورسانی است از دوراه خوراکی و رکتال می توان دارو را به کولون رساند که راه رکتال چندان مورد پذیرش بیماران نیست و راه خوراکی بدلیل آسایش و پذیرش بیشتر بیماران انتخاب می شود.

از طریق سیستم های وابسته به زمان، وابسته به pH و متأثر از عملکرد باکتریها می توان به کولون دارو رساند.

روده بزرگ مستعد بیماریهای متعددی است از جمله بیماری کرون و کولیت اولسراتیو که جزء بیماریهای التهابی کولون می باشند.

لذا با توجه به مطالعات زمینه ای، برای دستیابی به یک حداکثر اثر بخشی در دارو

درمانی بیماریهای التهابی روده با استفاده از این دارو به نظر می‌رسد که انکپسوله کردن آن موجب نگهداری آن تا رسیدن به محل اثر و از طرفی دیگر پیوسته رهش شدن آن که موجب کاهش تکرار دوز آن می‌شود.

هدف این مطالعه تهیه یک سیستم پلیمری ذره‌ای حاوی مزالامین بود که با مکانیسم تاخیر در آزاد سازی دارو بتواند قسمت اعظم دارو را در کولون آزاد نماید. به این منظور ذرات ژلاتین و دارو بوسیله پلیمر هیدروفوب اتیل سلولز پوشش داده شدند. منظور تهیه یک سیستم ذره‌ای بود که با گذر از دستگاه گوارش ضمن جذب آب، بتواند در نهایت با افزایش میزان آب جذب شده، حداکثر دارو را در کولون آزاد نماید.

ابتدا سوسپانسیونی از مزالامین در محلول آبی ۵ درصد ژلاتین تهیه شد و سپس این سوسپانسیون به فاز روغنی (روغن کنجد) افزوده شد. میکروسفرهای تهیه شده توسط ایزوپروپیل الکل آبیگری شدند و در مرحله بعد شسته و خشک شدند. شکل ظاهری میکروسفرها توسط میکروسکوپ الکترونی و توزیع اندازه ذره‌ای توسط الک بررسی شد. محتوای دارویی میکروسفرها نیز اندازه‌گیری شد و آزاد سازی آنها در محیط بافر فسفات ( $\text{pH}=7$ ) بررسی شد.

در مرحله بعد میکروسفرهای ژلاتینی توسط اتیل سلولز پوشش داده شدند.

به این ترتیب که سوسپانسیونی از میکروسفرهای اولیه در محلولی از اتیل سلولز و اتیل استات تهیه شد. سپس به این سوسپانسیون،  $\text{H}_2\text{N}$  هگزان بعنوان غیرحلال اضافه شد و در مرحله بعد، میکروکپسول‌ها جداسازی، شسته و خشک شدند.

موسسه تخصصی داروهای ایرانی

شکل ظاهری میکروکپسول‌ها توسط میکروسکوپ الکترونی و توزیع اندازه ذره‌ای آنها توسط الک بررسی شد و با میکروسفرهای اولیه مقایسه شدند. آزاد سازی آنها نیز در محیط اسید و سپس بافر فسفات بررسی شد.

در بررسی آزاد سازی دارو مشاهده شد که میکروکپسول‌های ساخته شده می‌توانند دارو را تا رسیدن به محل اثر حفظ کرده و با سرعت منطقی آزاد سازند. لذا به نظر می‌رسد که این روش، یک روش مناسب و قابل توصیه در دارو رسانی کولونی مزالامین می‌باشد ولی استفاده از یک هیدروژل با قدرت جذب آب بالاتر نسبت به ژلاتین ممکن است نتایج مناسبتری بدست دهد.



## فهرست مطالب

شماره صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۲	فصل اول: تجویز خوراکی داروها
۳	۱-۱-۱- دستگاه گوارش
۳	۱-۱-۱-۱ دهان
۴	۱-۱-۲-۱ مری
۴	۱-۱-۳-۱ معده
۴	۱-۱-۳-۱-۱ ترشحات معده
۵	۱-۱-۳-۲-۱ pH معده
۵	۱-۱-۳-۳-۱ موکوس معده
۶	۱-۱-۳-۴-۱ حرکات معده
۷	۱-۱-۳-۵-۱ زمان اقامت در معده
۷	۱-۱-۴-۱ روده باریک
۸	۱-۱-۵-۱ روده بزرگ (کولون)
۹	۱-۱-۵-۱-۱ ساختمان و عملکرد
۱۰	۱-۱-۵-۲-۱ میکروفلورکولون
۱۰	۱-۱-۵-۳-۱ pH کولون
۱۱	۱-۱-۵-۴-۱ ورود مواد به کولون و عبور از کولون در شرایط نرمال
۱۱	۱-۱-۵-۵-۱ اثر رژیم غذایی بر عبور از کولون
۱۱	۱-۱-۵-۶-۱ اثر بیماری بر زمان عبور از کولون
۱۲	۱-۱-۵-۷-۱ بیماریهای التهابی روده

۱-۱-۵-۷-۱-کولیت اولسراتیو.....	۱۲
۱-۱-۵-۷-۲-بیماری کرون.....	۱۳
۲-۱-سیستم‌های دارورسانی ایده آل.....	۱۴
۱-۲-۱-سیستم‌های دارورسانی کولونی.....	۱۵
۱-۱-۲-۱-راههای دارورسانی به کولون.....	۱۶
۲-۱-۳-۱-روش‌های تهیه سیستم‌های دارورسانی کولونی.....	۱۷
۲-۲-۱-سیستم‌های پیوسته رهش.....	۱۸
۱-۲-۲-۱-مزایای سیستم پیوسته رهش.....	۲۰
۲-۲-۲-۱-معایب سیستم‌های پیوسته رهش.....	۲۱
۳-۲-۲-۱-عوامل موثر در انتخاب دارو برای طراحی اشکال پیوسته رهش خوراکی.....	۲۱
۴-۲-۲-۱-انواع فرآورده‌های پیوسته رهش.....	۲۴
۵-۲-۲-۱-میکروپارتیکها.....	۲۴
۶-۲-۲-۱-تاریخچه طراحی میکروسفر.....	۲۵
۷-۲-۲-۱-میکروانکپسولاسیون.....	۲۶
۱-۷-۲-۲-۱-خصوصیات ماده هسته‌ای.....	۲۷
۲-۷-۲-۲-۱-خصوصیات ماده روکش دهنده.....	۲۷
۳-۷-۲-۲-۱-کاربردهای میکروانکپسولاسیون.....	۲۸
۴-۷-۲-۲-۱-روش‌های میکروانکپسولاسیون.....	۲۹
۸-۲-۲-۱-مکانیسم‌های آزاد سازی دارو از سیستم‌های پیوسته رهش خوراکی.....	۳۵

فصل دوم: مواد و روش کار	۴۲
۱-۲- مواد و دستگاهها	۴۲
۱-۱-۲- مواد مورد استفاده	۴۲
● مزالامین	۴۴
● ژلاتین	۴۷
● اتیل سلولز	۴۷
● Tween 20	۴۸
● Span 80	۴۸
۲-۱-۲- دستگاهها	۴۹
۲-۲- روش کار	۵۰
۱-۲-۲- مراحل ساخت میکروسفرهای ژلاتین حاوی مزالامین	۵۰
۲-۲-۲- بررسی توزیع اندازه ذرات	۵۲
۳-۲-۲- بازده میکروانکپسولاسیون	۵۲
۴-۲-۲- رسم منحنی استاندارد مزالامین در اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال	۵۲
۵-۲-۲- تعیین محتوای دارویی ریز ذرات پلیمری (Total Content)	۵۳
۶-۲-۲- رسم منحنی استاندارد مزالامین در محیط بافر فسفات	۵۳
۷-۲-۲- بررسی روند آزادسازی دارو از میکروسفرها	۵۴
۸-۲-۲- تهیه پوشش پلیمری دوم	۵۵
۹-۳-۲- بررسی توزیع اندازه ذرات	۵۶
۱۰-۲-۲- بازده میکروانکپسولاسیون	۵۷
۱۱-۲-۲- تعیین محتوای دارویی میکروکپسولها	۵۷

۱۲-۲-۲- بررسی روند آزادسازی دارو از میکروکپسول هادر محیط بافر فسفات	۵۷
فصل سوم: نتایج و بحث	۵۸
۱-۳- بررسی شکل ظاهری میکروسفرها	۵۸
۲-۳- بررسی توزیع اندازه ذرات	۵۸
۳-۳- بازده میکروانکپسولاسیون	۵۸
۴-۳- منحنی استاندارد مزالامین در محیط اسید ۰/۱ نرمال	۶۴
۵-۳- محتوای دارویی میکروسفرها	۶۶
۶-۳- منحنی استاندارد مزالامین در محیط بافر فسفات	.....
۷-۳- بررسی روند آزاد سازی دارو	
۱-۷-۳- مقایسه آزاد سازی دارو از میکروسفرهای اولیه با نسبت‌های متفاوت	
دارو به پلیمر	۶۸
۲-۷-۳- بررسی آزاد سازی دارو از میکروسفرهای اولیه در محیط اسید و بافر	۶۸
۳-۷-۳- مقایسه آزاد سازی دارو از میکروسفرهای اولیه و میکروسفرهای با	
پوشش ثانویه در محیط بافر فسفات	۷۲
۴-۷-۳- بررسی روند آزادسازی از میکروسفرهای با پوشش ثانویه در محیط	
اسید و بافر و مقایسه آن با میکروسفرهای اولیه	۷۲
۸-۳- مقایسه آزاد سازی دارو از میکروسفرهای با پوشش ثانویه در دو محیط اسید و بافر	
و محیط بافر به تنهایی	۷۷
۹-۳- نتیجه‌گیری	۷۷
۴- پیشنهادات	۷۸
۵- منابع	۷۹

## فهرست شکل‌ها

عنوان	شماره صفحه
شکل ۱-۱- نمایی از ساختمان روده بزرگ.....	۹
شکل ۲-۱- فعالیت پروتازها در قسمت‌های متفاوت GI.....	۱۵
شکل ۳-۱- منحنی آزاد سازی دارو از اشکال پیوسته رهش، معمولی و با آزاد سازی کنترل شده.....	۱۹
شکل ۴-۱- اشکال مختلف میکروسفر.....	۲۴
شکل ۵-۱- اشکال مختلف میکروکپسول.....	۲۵
شکل ۶-۱- میکروانکپسولاسیون به روش کواسرواسیون.....	۳۲
شکل ۷-۱- میکروانکپسولاسیون به روش Solvent - evaporation.....	۳۵
شکل ۸-۱- نمایی از کنترل آزاد سازی دارو بوسیله سرعت انحلال و ضخامت غشاء.....	۳۶
شکل ۹-۱- نمایی از کنترل آزاد سازی دارو از طریق انحلال پلیمر.....	۳۶
شکل ۱۰-۱- نمایی از دو نوع سیستم کنترل شونده توسط اسمز.....	۴۰
شکل ۱-۲- شمایی از مدیاتورهای مشتق از آراشیدونیک و محل اثر داروها.....	۴۵
شکل ۲-۲- شمایی از مراحل ساخت میکروکپسول‌های اولیه.....	۵۱
شکل ۳-۲- شمایی از مراحل انجام Double coating.....	۵۶
شکل ۱-۳- SEM Micrograph از میکروسفرهای اولیه با بزرگنمایی ۲۰۰.....	۶۰

- شکل ۳-۲- SEM Micrograph از میکروسفرهای اولیه با بزرگنمایی ۲۵۰ ..... ۶۰
- شکل ۳-۳- SEM Micrograph از میکروسفرهای اولیه با بزرگنمایی ۲۰ ..... ۶۰
- شکل ۳-۴- SEM Micrograph از میکروسفرهای با پوشش ثانویه با بزرگنمایی ۳۲۰ .. ۶۱
- شکل ۳-۵- SEM Micrograph از میکروسفرهای با پوشش ثانویه با بزرگنمایی ۶۵۰ .. ۶۱
- شکل ۳-۶- SEM Micrograph از میکروسفرهای با پوشش ثانویه با بزرگنمایی ۷۰۰۰ ۶۱
- شکل ۳-۷- SEM Micrograph از میکروسفرها پس از آزادسازی دارو با بزرگنمایی ۱۴۰ ... ۶۲
- شکل ۳-۸- SEM Micrograph از میکروسفرها پس از آزاد سازی دارو با بزرگنمایی ۹۸ ۶۲
- شکل ۳-۹- نمودار توزیع اندازه ذره‌ای میکروسفرهای با پوشش اولیه و ثانویه ..... ۶۳
- شکل ۳-۱۰- منحنی استاندارد مزالامین در محیط اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال ..... ۶۵
- شکل ۳-۱۱- منحنی استاندارد مزالامین در محیط بافر فسفات (pH=۷) ..... ۶۷
- شکل ۳-۱۲- نمودار مقایسه‌ای آزاد سازی دارو از میکروسفرهای اولیه با نسبت‌های متفاوت دارو به ژلاتین در محیط بافر فسفات ..... ۶۹
- شکل ۳-۱۳- نمودار میانگین آزادسازی دارو از میکروسفرهای اولیه در محیط اسید و بافر ۷۰
- شکل ۳-۱۴- نمودار مقایسه‌ای آزادسازی دارو از میکروسفرهای اولیه و ثانویه در محیط بافر فسفات (pH=۷) ..... ۷۳
- شکل ۳-۱۵- نمودار آزادسازی دارو از میکروسفرهای با پوشش ثانویه در محیط اسید و بافر فسفات ..... ۷۴

شکل ۳-۱۶- نمودار مقایسه‌ای آزادسازی دارو از میکروسفرهای اولیه و ثانویه در محیط

اسید و بافر..... ۷۵

شکل ۳-۱۷- نمودار آزادسازی دارو از میکروسفرهای ثانویه در محیط اسید و بافر و

محیط بافر..... ۷۶