

۱۰۳۰
۱۳۷۲

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۲۴۹۹۷



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده فنی مهندسی

پایان نامه کارشناسی ارشد مهندسی شیمی (گرایش مهندسی پلیمر)

**انتشار کنترل شده تئوفیلین از پلیمر زیست تخریب پذیر
پلی اسید لاکتیک (پلی لاکتاید)**

محمد طیب عزیزی

استاد راهنما

دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی

استاد مشاور

دکتر فریده ضیائی فر

اردیبهشت ۱۳۷۸

۲۴ ۹۹۷

1625/2



دانشگاه تربیت مدرس

تاییدیه هیات داوران

آقای محمد طیب عزیزی پایان نامه ۹ واحدی خود را با عنوان انتشار کنترل شده تئوفیلین از پلیمر زیست تخریب پذیر پلی اسید لاکتیک (پلی لاکتاید) در تاریخ ۱۷۸/۲/۲۹ ارائه کردند. اعضای هیات داوران نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی تایید و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد رشته مهندسی شیمی باگرایش پلیمر پیشنهاد می کنند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	امضاء
۱- استاد راهنما:	آقای دکتر ابراهیم واشقانی فراهانی	
۲- استاد مشاور:	خانم دکتر فریده ضیائی فر	
۳- استادان ممتحن:	خانم دکتر گلشن ابراهیمی	
	آقای دکتر مهدی نکومنش	
۴- مدیر گروه:	آقای دکتر محمدعلی سمسارزاده	
(یا نماینده گروه تخصصی)		

این نسخه به عنوان نسخه نهائی پایان نامه / رساله مورد تایید است.
 امضای استاد راهنما:



شماره:.....

تاریخ:.....

پیوست:.....

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱ در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به مرکز نشر دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد / ~~دکترای~~ نگارنده در رشته ~~مهندسی~~ ~~سی~~ - پلیمر است که در سال ۱۳۷۸ در دانشکده فنی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی ~~موسسه~~ / جناب آقای دکتر ~~براهیم~~ ~~مراستفای~~ ~~فراهی~~ و مشاوره سرکار خانم / ~~موسسه~~ ~~دکتر فریده ضیائی~~ از آن دفاع شده است.

ماده ۳ به منظور جبران بخشی از هزینه های نشریات دانشگاه تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به مرکز نشر دانشگاه اهدا کند دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵ دانشجوی تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶ اینجناب ~~محمد صیّب~~ ~~نمیز~~ دانشجوی رشته ~~مهندسی~~ ~~سی~~ - پلیمر مقطع کارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

تقدیم به :

پدر بزرگوارم که همواره مورد لطف و عنایت او می باشم.
مادر عزیزم که دریای محبت و ایثار است.
برادران بزرگوار و خواهر مهربانم که وجودشان گرمی
بخش دل من است.

قدردانی

با لطف و عنایت پروردگار متعال بر خود لازم می‌دانم از راهنمائیها و مساعدت‌های فراوان استاد عزیزم، جناب آقای دکتر واشقانی فراهانی که در طول مدت اجرای پروژه، شاگرد خود را با صبر و متانت استادانه خویش مورد راهنمایی قرار دادند و همچنین کلیه عزیزانی که با در اختیار گذاردن امکانات لازم، اینجانب را در انجام پروژه یاری دادند صمیمانه قدردانی می‌نمایم خصوصاً از:

- سرکار خانم دکتر ضیایی فر، استاد مشاور پروژه به جهت کمکهای علمی در مرحله تهیه میکروکپسول.

- آقای دکتر کرباسی، مدیر مرکز تحقیقات داروئی، به جهت حمایت‌های مالی در انجام پروژه.

- آقای دکتر نکومنش، معاونت پژوهشی مرکز تحقیقات پلیمر ایران، به جهت اهداء ۴۰ گرم PVP و تهیه تصاویر SEM از ریزگویی‌ها.

- سرکار خانم سیگاری، مسئول بخش خالص سازی مرکز تحقیقات داروئی به جهت کمکهای علمی و در اختیار قرار دادن لوازم آزمایشگاهی و مواد مورد نیاز.

- سرکار خانم زرندی، مسئول آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده علوم پایه دانشگاه تربیت مدرس به جهت در اختیار قرار دادن لوازم آزمایشگاهی و مواد مورد نیاز.

- آقای دکتر حمید مؤبدی، به جهت مساعدتهای علمی در زمینه تهیه لاکتاید و پلی لاکتاید.

و در خاتمه برخورد لازم می‌دانم از زحمات بسیار زیاد اساتید گروه مهندسی پلیمر که بر بنده منت نهاده و این حقیر را به شاگردی خود پذیرفتند و مطالب بسیار زیادی به من آموختند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایم.

محمد طیب عزیزی

اردیبهشت ۷۸

چکیده

با پیشرفت سریع مهندسی پزشکی و کاربردهای روزافزون پلیمرهای زیست تخریب پذیر در سالهای اخیر، پیش بینی می شود که سیستم های نوین انتقال دارو در آینده نزدیک جایگزین سیستم های معمول انتقال دارو گردد. سیستم های نوین انتقال دارو علاوه بر کاهش دفعات و میزان مصرف دارو و عوارض جانبی ناشی از آن امکان آزادسازی دارو را در محل مورد نیاز و تحت کنترل فراهم می آورد. هدف این پروژه سنتز پلی اسید لاکتیک با وزن مولکولی بالا (پلی لاکتاید) و تهیه ریزگوی های پلی اسید لاکتیک حاوی داروی تتوفیلین و مطالعه اثر وزن مولکولی بر روی میزان بارگذاری دارو در ریزگوی ها و چگونگی آزادسازی دارو از آن بود. پلی اسید لاکتیک با وزن مولکولی بالا و کم به ترتیب با روش پلیمریزاسیون حلقه گشایی لاکتاید و پلیمریزاسیون تراکمی مذاب اسید لاکتیک سنتز شد.

برای تهیه ریزگوی های پلی اسید لاکتیک حاوی داروی تتوفیلین از روش روغن در روغن (O/O) و روغن در آب (O/W) با استخراج و تبخیر حلال استفاده گردید، همچنین اثر محیط پیوسته، شامل محلولهای آبی فوق اشباع، اشباع، ۸۰ درصد اشباع تتوفیلین و میزان باروری دارو در ماتریس پلیمری و مکانیزم انتشار (آزادسازی) دارو در محیط مشابه بدن (In vitro) بررسی گردید.

بررسی سطح ریزگوی ها توسط دستگاه میکروسکوپ الکترونی (SEM) مطالعه شد.

کلید واژه: پلیمرهای زیست تخریب پذیر، پلی لاکتاید، ریزگوی، تتوفیلین، رهایش کنترل شده.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	فصل اول.....
۲	مقدمه.....
۴	فصل دوم.....
۵	مطالعه و بازنگری منابع علمی.....
۵	۲-۱- مقدمه.....
۶	۲-۲- سیستم‌های نوین انتقال دارو.....
۸	۲-۳ تفاوت بین رهش پیوسته و رهش کنترل شده:.....
۹	۲-۴ سیستم‌های رهش کنترل شده:.....
۱۰	۲-۴-۲ بعضی از شرایط انتخاب دارو در سیستم‌های رهش کنترل شده (۳۰):.....
۱۰	۲-۴-۳ تقسیم‌بندی سیستم‌های رهش کنترل شده دارو (۳۳).....
۱۲	الف - سیستم‌های مخزنی.....
۱۳	ب - سیستم‌های ماتریسی.....
۱۶	۱- سیستم حبس دارو.....
۱۷	۲- سیستم پیوند کووالانسی دارو.....
۱۸	الف) دارو به پلیمر دارای عامل فعال مناسب پیوند می‌یابد.....
۱۸	ب) دارو به منومر متصل می‌شود و سپس پلیمریزاسیون صورت می‌گیرد.....
۱۸	۳- دارو به پلیمری که عامل فعال آن تغییر کرده پیوند می‌شود.....
۱۹	۴- دارو به پلیمری که عامل فعال آن تغییر کرده پیوند می‌شود و سپس عمل پلیمر شدن صورت می‌گیرد:.....
۱۹	۲-۵ پلیمرهای مورد استفاده در سیستم‌های نفوذی و تورمی.....

۲۰	۱- پلیمرهای آبدوست
۲۰	۲- پلیمرهای آبگریز:
۲۱	۳- پلیمرهای حساس به pH
۲۱	۴- پلیمرهای زیست چسبنده
۲۲	۵- پلیمرهای تبادلگریونی
۲۲	۶- هیدروژلها:
۲۳	۷- لاتکسها
۲۴	۸- پلیمرهای زیست تخریب پذیر
۲۴	۲-۶ سیستم‌های زیست تخریب پذیر
۲۵	شیمی پلیمرهای زیست تخریب ناپذیر
۲۷	پلی استرها:
۴۲	۲-۷ سنتز پلی استرها:
۴۴	- پلیمریزاسیون لاکتاید از نظر ترمودینامیکی:
۴۶	- اثر کشش حلقه بر روی پلیمریزاسیون:
۴۸	۲-۸ عوامل مؤثر بر پلیمریزاسیون لاکتاید:
۵۰	مرحله اول:
۵۱	مرحله دوم:
۵۱	مرحله سوم:
۵۴	۲-۹ واکنشهای انتقال استر (Transesterification):
۵۵	۲-۱۰ مقایسه پلیمریزاسیون حلقه گشایی و تراکمی:
۵۵	۲-۱۱ فرایندهای تهیه ریزگویی (Microencapsulation processes)

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۵۹	تشکیل قطره:
۵۹	پایدارسازی قطره:
۶۰	سخت شدن قطره:
۶۲	فصل سوم
۶۳	مواد و روشهای آزمایش
۶۳	۳-۱- مواد مورد استفاده برای اجرای آزمایش ها به شرح ذیل می باشد:
۶۴	روش آزمایش:
۶۴	۳-۲- روش تهیه پلی اسید لاکتیک (مرحله اول):
۶۴	۳-۳- تهیه لاکتاید (مرحله دوّم):
۶۵	۳-۴- تهیه پلی لاکتاید (مرحله سوم):
۶۹	۳-۵- تهیه ریزگویی (مرحله چهارم):
۶۹	- سیستم روغن تخم پنبه - لستین سویا:
۷۰	- سیستم پارافین - Span 80:
۷۱	- سیستم روغن در آب (o/w):
۷۱	۳-۶- آزمایش رهش دارو در محیط مشابه بدن (In vitro):
۷۵	فصل چهارم
۷۶	«نتایج و بحث»
۷۶	۴-۱- تهیه لاکتاید:
۸۱	۴-۲- نتایج پلیمریزاسیون لاکتاید:
۸۵	۴-۳- نتایج تهیه ریزگویی های پلی اسید لاکتیک حاوی داروی ثيوفیلین:
۸۵	۴-۳-۱- سیستم روغن در روغن (O/O):

<u>عنوان</u>	<u>صفحه</u>
۴-۳-۲- سیستم روغن در آب (O/W):	۸۷
۴-۴- نتایج رهش دارو در شرایط مشابه بدن (Invitro):	۹۸
فصل پنجم	۱۰۹
نتیجه گیری	۱۱۰
الف - سنتز منومر لاکتاید:	۱۱۰
ب - تهیه ریزگوییهای پلی اسید لاکتیک بارور شده با داروی تثوفیلین:	۱۱۰
ج - آزادسازی دارو:	۱۱۱
د - پیشنهادها:	۱۱۲
مراجع	۱۱۳

فصل اول

مقدمه

سیستم‌های آزادسازی کنترل شده دارو بعنوان روش نوین انتقال دارو توجه محققان را به خود معطوف داشته و مطالعه وسیعی در این زمینه در کشورهای پیشرفته و حتی کشورهای در حال رشد صورت می‌گیرد.

در حال حاضر نمونه‌های تجاری این سیستم‌ها، نظیر سیستم‌های جدید ضد بارداری (IUD) و سیستم‌های جدید ضد اعتیاد، بطور محدود وارد بازار شده و انتظار می‌رود که با آغاز قرن بیست و یکم، این سیستم‌ها جایگزین روشهای متداول تجویز دارو گردد. از محاسن اینگونه سیستمها، کاهش میزان مصرف دارو و تعداد دفعات مصرف دارو بوده و از تأثیرات جانبی سوء دارو به نحو قابل توجهی کاسته می‌شود.

با توجه به رشد روزافزون علم بیوتکنولوژی و مهندسی ژنتیک در تولید داروهای پروتئینی که متأسفانه مصرف آنها را از طریق تجویز خوراکی، به دلیل کوتاه بودن زمان نیمه عمر آنها، محدود می‌سازد، اهمیت سیستم‌های جدید انتقال دارو برای رهش دارو در موضع عمل مشخص می‌گردد.

همچنین استفاده از اینگونه سیستم‌ها خصوصاً در کشورهای جهان سوم و کشورهای در حال توسعه که امکان مراجعه مکرر بیمار به پزشک وجود ندارد با موفقیت چشمگیری روبرو خواهد بود.

اخیراً بنا به گزارش سازمان بهداشت جهانی، در اغلب کشورهای در حال توسعه و کشورهای جهان سوم، به سبب درمان ناقص بیماریها که ناشی از مصرف سیستم‌های فعلی و رایج دارو درمانی است، پدیده بسیار خطرناکی بنام مقاومت دارویی ایجاد شده است. برخی از ویروسهای معدوم شده توانسته‌اند به نوعی در برابر داروها مقاوم شده و در نتیجه بروز مجدد بیماریهای ریشه کن شده ناشی از آنها در برخی از مناطق جهان گزارش شده است.

با وجود آنکه طراحی سیستم‌های نوین دارو رسانی در سایر کشورها به سرعت در حال

توسعه است، متأسفانه در کشور ما اینگونه طرح‌ها بصورت لوکس مطرح بوده و توجه جدی و کافی به آن نمیشود.

هدف از انجام پژوهش حاضر، بدست آوردن دانش فنی تهیه ریزگویی‌های پلی اسیدلاکتیک با وزن مولکولی‌های متفاوت حاوی داروی تتوفیلین (نوعی داروی ضد آسم) به روش روغن در روغن (O/O) و روغن در آب (o/w) و تهیه منومر لاکتاید و پلی اسیدلاکتیک با وزن مولکولی بالا (پلی لاکتاید) از این منومر می‌باشد.

در این پژوهش تهیه ریزگویی‌های کروی پلی اسید لاکتیک (با وزن مولکولی متفاوت) حاوی داروی تتوفیلین به عنوان یک سیستم نوین دارورسانی و چگونگی رهش دارو از آن در محیطی مشابه بدن مورد مطالعه قرار گرفت. بدین منظور پلی اسید لاکتیک با وزن مولکولی بالا بروش پلیمریزاسیون حلقه‌گشایی لاکتاید تهیه شد، در حالی که برای تهیه پلیمر با وزن مولکولی کم از روش پلیمریزاسیون تراکمی مذاب استفاده گردید.

برای تهیه ریزگویی‌های محتوی داروی تتوفیلین دو روش روغن در روغن (O/O) و روغن در آب (O/W) مورد استفاده قرار گرفت.

آزاد سازی دارو از ماتریس پلیمری در محیطی مشابه بدن (in-vitro) با استفاده از محلول بافری فسفات در $\text{pH} = 7$ در دمای 37°C انجام گرفت.

با توجه به اهداف تعیین شده، این پایان نامه به نحوی تنظیم گردیده است که پس از مقدمه در فصل اول، مطالعه و بازنگری علمی در فصل دوم ارائه می‌شود. در فصل سوم نحوه انجام آزمایش‌ها تشریح می‌شود و نتایج مربوط در فصل چهارم ارائه و مورد بحث قرار می‌گیرد. سرانجام نتیجه گیری کلی و پیشنهاد های ادامه کار در فصل پنجم ارائه می‌شود.

فصل دوم

مطالعه و بازنگری منابع علمی