



مرکز اطلاعات و آرکائیو ملی ایران
تهیه مدارک

دانشگاه علوم پزشکی تهران

«دانشکده داروسازی»

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترا

موضوع

میکروانگپسولاسیون ایندومتاسین به روشهای
Complex Coacervation و *Solvent - Evaporation*
و بررسی عوامل موثر در کنترل آزادسازی دارو

براهنمائی

استاد ارجمند دکتر مایک مهدی فولادی

نگارش

وحید هاشم بیک محلاتی

سال تحصیلی: ۷۲-۱۳۷۱

شماره پایان نامه: ۳۰۵۷

سپاس خدای را که برترین فضیلت عالم هستی،
تفکر را، به انسان عطا کرد.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم
که اگر توانائی تقدیم تمام جهان را به ایشان داشتم،
جبران ذره‌ای از زحمات و محبت‌هایشان مقدور نبود.

تقدیم به برادر عزیزم

که تلاش و کوشش او همواره الگو و سرمشقم بوده است.

تقدیم به استاد گرامی آقای دکتر مهدی فولادی
با سپاس و قدردانی از راهنمایی‌های ایشان

باتشکر از دوست عزیزم پڑمان پارسی مود
که به مانند برادری همراه و یاورم بود.

باتشکر از:

- همه دوستان عزیزم در ورودی ۶۶ نوبت دوم
- همه اساتیدی که دوران تحصیل راهنمایم بوده‌اند.
- بخش داروئی دانشکده داروسازی
- مرکز تحقیق و توسعه علوم و تکنولوژی مواد پلیمری
- مرکز تحقیقات بیوشیمی بیوفیزیک دانشگاه تهران
- شرکت کامپیوتری راهواره

صفحه	فهرست مطالب	عنوان
۱		خلاصه
۲		مقدمه
۶		موارد مصرف ایندومتاسین
۶		مکانیسم اثر
۸		کاربرد بالینی
۹		عوارض جانبی و موارد احتیاط
۱۰		مکانیسم بروز عوارض جانبی
۱۳		فارماکوکینتیک
۱۵		اشکال دارویی خوراکی
۱۶		خصوصیات فیزیکوشیمیائی و بیولوژیکی برای انتخاب دارو جهت فرم پیوسته رهش
۱۸		سیستم های <i>Controlled release</i>
۱۸		تاریخچه
۱۹		مکانیسم های آزاد سازی دارو
۲۱		اصول طراحی سیستم
۲۴		میکروانکپسولاسیون
۲۴		تعریف
۲۶		مثالهایی از کاربرد میکروانکپسولاسیون در داروسازی
۳۱		خواص مهم برای انتخاب روش
۳۳		روشهای مختلف میکروانکپسولاسیون
۴۲		انتخاب روش
۴۳		جنبه های اقتصادی

صفحه	فهرست مطالب	عنوان
۴۴	خصوصیات و ارزیابی	
۴۵	فاکتورهای بهداشتی و سلامتی	
۴۵	روشها و اصول آزادسازی	
۵۰	تئوری <i>Release</i>	
۵۷	روش <i>Solvent - evaporation</i>	
	میکروانکپسولاسیون ایندومتاسین به روش	
۶۲	<i>Solvent - evaporation</i>	
۶۷	<i>Coacervation - phase separation Method</i>	
	میکروانکپسولاسیون ایندومتاسین به روش	
۷۳	<i>Compkx - Coacervation</i>	
۷۷	اتیل سلولز	
۸۲	ژلاتین	
۸۶	صمغ عربی	
۸۷	<i>Invitro release of Drug</i>	
۹۱	بررسی و تفسیر منحنی های <i>release</i>	
۱۴۶	بحث و نتیجه گیری	
۱۴۸	مراجع	

خلاصه

ایندومتاسین

1- (P- chlorobanzoyl) - 5 - methoxy- 2 - methyl indole - 3 - acetic acid

یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID) است. نیمه عمر آن ۵/۴ ساعت بوده و حداکثر ۲۰۰ میلی‌گرم از آن در روز در دوزهای منقسم موارد مصرف متعددی دارد. و از جمله در درمان بیماریهایی مانند آرتريت روماتوئید، استئوآرتريت و نقرس بکار میرود. طولانی بودن مدت مصرف دارو و بروز عوارض جانبی گوارشی از مشکلاتی هستند که بیماران مصرف کننده با آن روبرو میباشند.

تهیه فرم *controlled - release* این دارو، ضمن کاهش شدت بروز عوارض جانبی و کاهش تعداد دفعات مصرف روزانه دارو و با فراهم کردن غلظت خونی بهتر، سبب افزایش کار آئی درمانی دارو میگردد.

یک *microcapsule* که کوچکی است که یک دیواره پیوسته اطراف آن را گرفته است. ماده داخل میکروکپسول هسته *core* یا فاز داخلی و دیواره به نامهای پوسته، غشاء یا ماده پوشش دهنده خوانده میشود.

بکار بردن یک غشاء محافظ در اطراف کریستالهای دارو می تواند تراوش دارو را از درون غشاء به نحو رضایت بخشی کنترل نماید.

برای انتخاب روش *microencapsulation* باید خواص فیزیکی متعددی مورد توجه قرار گیرند. ترشوندگی و حلالیت هسته *core wettability & solubility*، نفوذ پذیری و الاستیسیته دیواره *wall permeability & elasticity*، نوع ماده پوشش دهنده *coating*

material، نقطه ذوب و *glass transient temperature* از جمله این خواص هستند. روشهای بررسی شده در این پایان نامه *solvent - evaporation* و *complex* و *coacervation* بوده‌اند.

با استفاده از تکنیک‌های فوق فاکتورهای موثر بر شکل‌گیری میکروکپسولها کنترل شده و میکروکپسولهایی با خصوصیات مطلوب بدست آمده‌اند. از عوامل موثر در ساخت می‌توان دما، *PH*، غلظت مواد بکار رفته و سرعت تبخیر حلال را نام برد. ارزیابی *invitro* دارو و بررسی *release* دارو از میکروکپسولهایی که در شرایط مختلف ساخته شده‌اند نتایج خوبی بدست میدهد. از عوامل موثر بر آزادسازی دارو می‌توان از اندازه *size*، میزان دارو در هر کپسول *loading fraction*، ضخامت غشاء *wall thickness* و *PH* محیط آزاد سازی را نام برد.

بررسیهای منحنی‌های *release* و مقایسه آنها نشان میدهد بهترین نتیجه‌ها در روش کواسرواسیون در محیطهایی که حجم *medium* ، *500 ml* بوده یا اندازه میکروکپسولها بیشتر باشد ($150 - 200\mu$)، بدست آمدند.

در روش *solvent - evaporation* نیز بهترین نتایج در حلال متیلن کلراید و ذراتی با *size* بزرگتر ($120 - 170\mu$) بدست آمدند.

در این پایان‌نامه ابتدا خصوصیات فارماکولوژیکی داروی ایندومتاسین، سپس میکروکپسولاسیون و روشهای مختلف آن مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

بعد از آن توضیحات عملی کارهای انجام شده می‌آید. بحث درباره نتایج بدست آمده و ارائه مراجع مورد استفاده آخرین قسمتهای آنرا تشکیل میدهد.

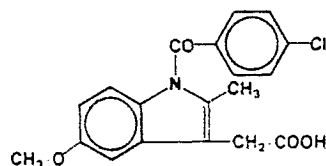
امید است مطالب این پایان‌نامه به عنوان یکی از منابع فارسی میکروانکپسولاسیون مورد توجه علاقمندان قرار گیرد.

مقدمه

داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی از داروهای پر مصرف دهه‌های اخیر در جهان بوده‌اند و مصارف درمانی متعددی داشته‌اند. [1]

ایندومتاسین *Indomethacin* یکی از این داروهاست که مورد بررسی قرار گرفته است.

ساختمان [2]: فرمول ساختمانی ایندومتاسین، یک مشتق متیلۀ اندول، به صورت زیر است:



1- (P - chlorobenzoyl) - 5 - methoxy - 2 - methyl indole - 3 - aceticacid

[53 - 86 - 1] $C_{19}H_{16}ClNO_4$ (357-79)

توصیف [2]

پودر دارو کریستالهائی بی بو یا بایوی ملایم، مزه کمی تلخ، حساس به نور، پایدار در مجاورت هوا و پایدار در مقابل حرارت تحت شرایط معمولی است. یک شکل پلی مرف

آن در حدود ۱۵۵° ذوب می‌شود و شکل دیگری در حدود ۱۶۲°.

توزیع اندازه ذره: نتیجه اندازه‌گیری این پارامتر در نمودار صفحه آورده شده است.

حلالیت [1]: 1g ایندومتاسین در 50 ml الکل، 30 ml کلروفرم یا 40 ml اتر حل می‌شود، اما در آب عملاً نامحلول است.

شناسائی [3]

تعیین مقدار و شناسائی دارو به روشهای زیر امکان پذیر است:

آزمایش رنگی *Colour tests* - تست لیبرمن - سیاه، تست ماندلین - خاکستری، تست مارکوئیس - نارنجی، اسیدسولفوریک - نارنجی.

Thin layer chromatography - سیستم *TD - Rf 16*، سیستم *TE - Rf 06*، سیستم *TG - Rf 20*، سیستم *TF Rf 20*. (محلول اسیدکرومیک، خاکستری - قهوه‌ای، محلول اسیدی پرمنگنات پتاسیم، مثبت).

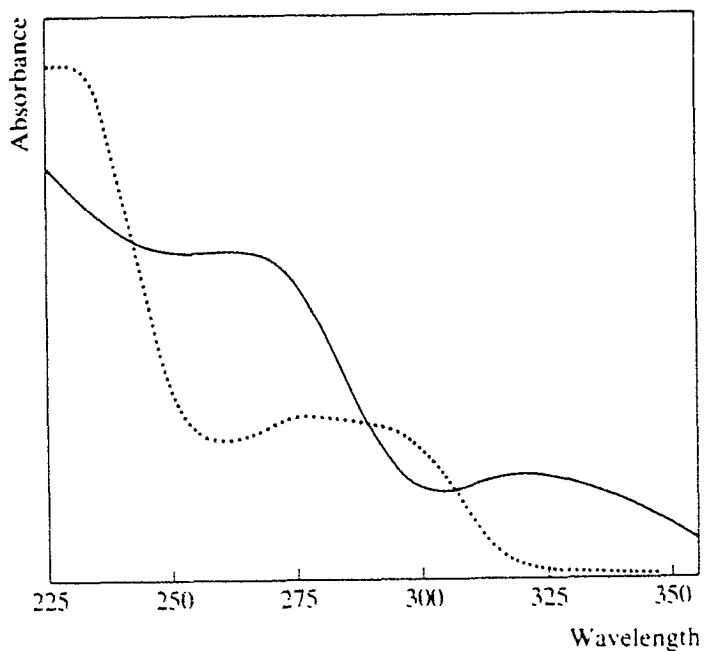
Gas chromatography - سیستم *GA - RI2685*، سیستم *GD* - زمان تاخیری مشتقات متیله 0.49, 1.55 نسبت به $C_{16}H_{34} - n$.

High pressure liquid chromatography - سیستم *HD - K 6.95*، سیستم *HV* - زمان تاخیر 0.87 نسبت به اسیدمکلوفنمیک

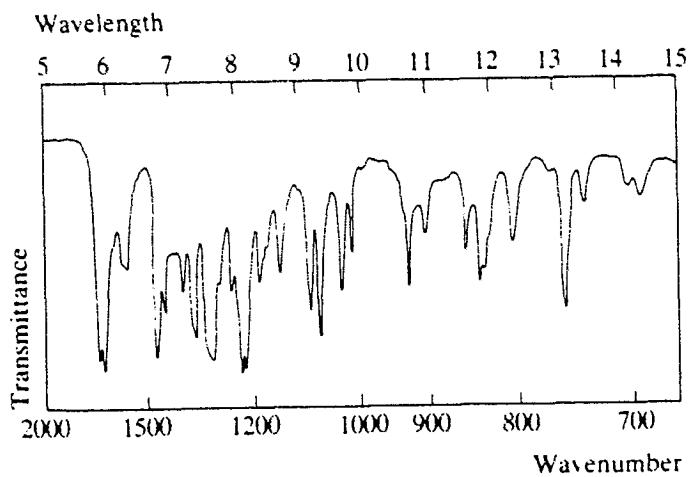
طیف *uv* - متانولیک اسید - 318 nm ($A_1 = 180a$) و محلول قلیائی - ($A = 213 a$)
279 nm , 230 nm

طیف *IR* - پیکهای اصلی در عدد موجهای 1065, 1299, 1706, 1218, 1228, 1681.

طیف *Mass* - پیکهای اصلی در m/z 75, 113, 140, 359, 111, 357, 141, 139.



The Ultraviolet Spectrum OF Indomethacin



The Infrared Spectrum of Indomethacin