



4.892



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دانشکده داروسازی

جهت دریافت درجه دکترا در داروسازی

عنوان:

تهیه لیپوزومهای مولتی وزیکولار حاوی نالترکسون

استاد راهنما:

خانم دکتر طیبه تولیت

نگارش:

سید حمید رضا مرتضوی

شماره: ۱۳۸۴ / ۱۶ / ۴۶۳۰

سال تحصیلی ۱۳۸۴-۱۳۸۵

شماره: ۴۶۳۰

۹۰۲۹۴

این پایان نامه را تقدیم میکنم به:

مادر عزیزم که همواره در زندگی همراه و یاریگر من بوده و

درس زندگی را به من آموختند،

به خواهران عزیزم که سنگ صبور من هستند

به برادر عزیزم که قلب من است،

به استاد عزیزم سرکار خانم دکتر تولیت که صبورانه مرا

هدایت و یاری میکردند.

از پرسنل زحمتکش بخش دارویی، سرکار خانم نصرتی، جناب آقای امیدی و

جناب استاد شکرالهی کمال تشکر و قدردانی را دارم.

فهرست

خلاصه.....	۱
فصل اول: معرفی لیپوزومها و خصوصیات آنها.....	۳
۱-۱. فرمولاسیون های آهسته رهش تزریقی.....	۴
۲-۱. لیپوزوم.....	۵
۳-۱. طبقه بندی لیپوزومها.....	۹
۴-۱. ساختمان لیپوزومهای مولتی وزیکولار.....	۱۵
۵-۱. مواد مصرفی در تهیه لیپوزومهای مولتی وزیکولار.....	۱۵
۶-۱. مکانیسم آزادسازی.....	۱۷
۷-۱. کنترل سرعت آزادسازی دارو.....	۱۹
۸-۱. اصول و مراحل ساخت لیپوزوم مولتی وزیکولار.....	۲۱
۹-۱. مزایای لیپوزومهای مولتی وزیکولار.....	۲۲

- ۱۰-۱. مصارف درمانی لیپوزومهای مولتی وزیکولار..... ۲۳
- ۱۱-۱. کاربردهای بالینی..... ۲۴
- ۱-۱۱-۱. کاربرد در سرطان..... ۲۵
- ۲-۱۱-۱. کاربرد در عفونت..... ۲۶
- ۱-۲-۱۱-۱. کاربرد در عفونت CNS..... ۲۶
- ۲-۲-۱۱-۱. درمان التهاب ویروسی شبکه..... ۲۶
- ۳-۲-۱۱-۱. کراتیت باکتریال..... ۲۶
- ۴-۲-۱۱-۱. عفونتهای بافت نرم پس از جراحی..... ۲۷
- ۳-۱۱-۱. کاربرد در تسکین دردهای مزمن..... ۲۷
- ۴-۱۱-۱. کاربرد به عنوان حامل مایکرومولکولها..... ۲۷
- فصل دوم: نالترکسون..... ۲۸
- ۱-۲ نالترکسون هیدروکلراید..... ۲۹
- ۱-۱-۲ خواص فیزیکی شیمیایی..... ۲۹
- ۲-۱-۲ فارماکولوژی..... ۳۰
- ۳-۱-۲ فارما کوینتیک..... ۳۱
- ۴-۱-۲ موارد مصرف..... ۳۴
- ۵-۱-۲ منع مصرف..... ۳۵
- ۶-۱-۲ عوارض جانبی..... ۳۶
- ۷-۱-۲ تداخلات دارویی..... ۳۶
- فصل سوم: تجربیات..... ۳۷

- ۳۸..... مواد ۱-۳
- ۳۹..... وسایل ۲-۳
- ۴۰..... سایکلودکسترین ها ۳-۳
- ۴۰..... فرمول شیمیایی ۱-۳-۳
- ۴۰..... ساختار ملکول ۲-۳-۳
- ۴۰..... خصوصیات ظاهری ۳-۳-۳
- ۴۱..... حالیت ۴-۳-۳
- ۴۱..... ناسازگاری ۵-۳-۳
- ۴۱..... کاربرد در فرمولاسیون ۶-۳-۳
- ۴۳..... پلی اتیلن گلیکول PEG ۴-۳
- ۴۳..... نام شیمیایی ۱-۴-۳
- ۴۳..... فرمول بسته ۲-۴-۳
- ۴۳..... شکل ملکول ۳-۴-۳
- ۴۴..... کاربرد در دارو سازی ۴-۴-۳
- ۴۵..... پلی وینیل پیرولیدون PVP ۵-۳
- ۴۵..... نام شیمیایی ۱-۵-۳
- ۴۵..... فرمول بسته ۲-۵-۳
- ۴۵..... شکل ملکول ۳-۵-۳
- ۴۵..... کاربرد در دارو سازی ۴-۵-۳
- ۴۶..... روش تهیه لیپوزومهای مولتی وزیکولار MVL ۶-۳

۴-۷	روش تهیه منحنی استاندارد نالترکسون	۴۷
۳-۸	روش محاسبه مقدار داروی محصور شده	۴۷
۳-۹	شرایط و روش آماده سازی نمونه ها برای پایداری یا رهاسازی دارو	۴۹
۳-۱۰	فرمولهای ساخته شده	۵۰
	فصل چهارم: نتایج و بحث	۵۳
۴-۱	منحنی استاندارد نالترکسون	۵۴
۴-۲	بررسی فرمولاسیون ها	۵۵
۴-۲-۱	بررسی اثر PEG و PVP بر ساخت MVL	۶۱
۴-۲-۲	اثر افزودن ویتامین E بر ساخت	۶۳
۴-۲-۳	اثر افزودن اسید کلریدریک بر ساخت	۶۳
۴-۲-۴	اثر افزودن سایکلو دکسترتین بر ساخت	۶۴
۴-۳	مقایسه اندازه ذره ای و تعداد ذرات در فرمولهای بهینه سازی شده	۶۶
۴-۴	میزان محصورسازی	۷۵
۴-۵	بررسی آزادسازی دارو در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد	۷۹
۴-۵-۱	مکانیسم رهاسازی دارو در دمای ۳۷ °C	۸۳
۴-۶	پایداری	۹۸
۴-۶-۱	پایداری در ۲۵ درجه	۹۸
۴-۶-۲	پایداری در ۴ درجه	۱۰۳
۴-۷	نتیجه گیری و پیشنهادات	۱۰۸
	مراجع	۱۰۹

فهرست جداول

- جدول ۱-۱: طبقه بندی انواع لیپوزومها..... ۹
- جدول ۱-۳: فرمولاسیونهای پایه..... ۵۰
- جدول ۲-۳: بررسی تغییرات در فاز آبی..... ۵۰
- جدول ۳-۳: بررسی تغییرات در فاز لیپیدی..... ۵۱
- جدول ۱-۴: مقایسه اندازه ذره ای و تعداد لیپوزوم ها..... ۶۶
- جدول ۲-۴: درصد محصورسازی در فرمولاسیون های مختلف..... ۷۵
- جدول ۳-۴: میانگین درصد تجمعی رهاسازی دارو..... ۸۰
- جدول ۴-۴: پایداری لیپوزومهای حاوی نالترکسون در ۲۵ درجه..... ۱۰۰
- جدول ۵-۴: اثر پلی اتیلن گلاکول ۴۰۰۰ بر پایداری لیپوزومهای مولتی وزیکولار حاوی نالترکسون..... ۱۰۲
- جدول ۶-۴: پایداری در ۴ درجه برحسب درصد داروی باقی مانده..... ۱۰۳
- جدول ۷-۴: پایداری فرمول های F60 و F61 در ۴ درجه برحسب درصد داروی باقی مانده..... ۱۰۷

فهرست نمودارها

- نمودار ۱-۴: منحنی استاندارد نالترکسون هیدروکلراید در ۲۱۱ نانومتر..... ۵۴
- نمودار ۲-۴: منحنی استاندارد نالترکسون هیدروکلراید در ۲۸۰ نانومتر..... ۵۵
- نمودار ۳-۴: مقایسه اندازه ذره ای فرمولاسیون ها با یکدیگر..... ۶۷
- نمودار ۴-۴: مقایسه تعداد ذرات فرمولاسیون ها با یکدیگر..... ۶۷
- نمودار ۵-۴: مقایسه درصد محصورسازی در فرمولاسیونهای مختلف..... ۷۵
- نمودار ۶-۴: مقایسه درصد محصورسازی فرمولاسیونهای حاوی هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین..... ۷۶
- نمودار ۷-۴: مقایسه درصد محصورسازی فرمولاسیونهای حاوی آلفا سایکلودکستترین..... ۷۷
- نمودار ۸-۴: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ۰/۰۱٪ در دمای ۳۷ °C..... ۸۴
- نمودار ۹-۴: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ۰/۰۲٪ در دمای ۳۷ °C..... ۸۵
- نمودار ۱۰-۴: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ۰/۰۳٪ در دمای ۳۷ °C..... ۸۶

نمودار ۴-۱۱: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با آلفا سایکلودکستترین ۰/۰۱٪ در دمای ۳۷ °C..... ۸۸

نمودار ۴-۱۲: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با آلفا سایکلودکستترین ۰/۰۲٪ در دمای ۳۷ °C..... ۸۹

نمودار ۴-۱۳: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با آلفا سایکلودکستترین ۰/۰۳٪ در دمای ۳۷ °C..... ۹۰

نمودار ۴-۱۴: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با PEG 4000 (10 mg/ml) در دمای ۳۷ °C..... ۹۳

نمودار ۴-۱۵: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با PEG 4000 (20 mg/ml) در دمای ۳۷ °C..... ۹۴

نمودار ۴-۱۶: رهاسازی لیپوزوم مولتی وزیکولار نالترکسون ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ۰/۰۲٪، نالترکسون ۱۰ mg/ml و دکستروز ۱۰٪ در دمای ۳۷ °C..... ۹۶

نمودار ۴-۱۷: اثر مقادیر مختلف HPβCD بر پایداری لیپوزومهای مولتی وزیکولار حاوی نالترکسون در ۲۵ درجه..... ۹۹

نمودار ۴-۱۸: اثر مقادیر مختلف αCD بر پایداری لیپوزومهای مولتی وزیکولار حاوی نالترکسون در ۲۵ درجه..... ۱۰۰

نمودار ۴-۱۹: پایداری فرمول ۴۴ در ۲۵ درجه..... ۱۰۱

- نمودار ۴-۲۰: پایداری فرمولهای ۶۰ و ۶۱ در ۲۵ درجه ۱۰۲
- نمودار ۴-۲۱: اثر مقادیر مختلف HP β CD بر پایداری لیپوزومهای مولتی وزیکولار حاوی نالترکسون در ۴ درجه ۱۰۴
- نمودار ۴-۲۲: اثر مقادیر مختلف α CD بر پایداری لیپوزومهای مولتی وزیکولار حاوی نالترکسون در ۴ درجه ۱۰۵
- نمودار ۴-۲۳: پایداری فرمول ۴۴ در ۴ درجه ۱۰۶
- نمودار ۴-۲۴: پایداری فرمولهای ۶۰ و ۶۱ در ۴ درجه ۱۰۷

فهرست تصاویر

- تصویر ۱-۱: شکل شماتیک لپیوزومها..... ۱۰
- تصویر ۱-۲: مقایسه لپیوزومهای مولتی وزیکولار با انواع قدیمی تر..... ۱۲
- تصویر ۱-۳: لپیوزوم های MVL، زوایای بین محفظه ها ۱۰۹/۲۸ درجه است..... ۱۴
- تصویر ۱-۴: جایگیری تری اولئین در بین فضاهاى MVL..... ۱۶
- تصویر ۱-۵: مکانیسم های آزاد سازی دارو از لپیوزوم..... ۱۸
- تصویر ۱-۶: تغییرات ساختاری در حین ساخت لپیوزومهای مولتی وزیکولار..... ۲۱
- تصویر ۴-۱: پدیده تبلور مجدد..... ۵۹
- تصویر ۴-۲: عکس میکروسکوپ نوری از لپیوزومهای مولتی وزیکولار ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکسترین ۰/۰۱٪ (400X)..... ۶۸
- تصویر ۴-۳: عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لپیوزومهای مولتی وزیکولار ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکسترین ۰/۰۲٪ (400X)..... ۶۹
- تصویر ۴-۴: عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لپیوزومهای مولتی وزیکولار ساخته شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکسترین ۰/۰۳٪ (400X)..... ۶۹
- تصویر ۴-۵: عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لپیوزومهای مولتی وزیکولار ساخته شده با آلفا سایکلودکسترین ۰/۰۱٪ (400X)..... ۷۰

تصویر ۴-۶ : عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لیپوزومهای مولتی وزیکولار ساخته

شده با آلفا سایکلودکستترین ۰/۰۲٪ (400X) ۷۱

تصویر ۴-۷: عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لیپوزومهای مولتی وزیکولار ساخته

شده با آلفا سایکلودکستترین ۰/۰۳٪ (400X) ۷۱

تصویر ۴-۸ : عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لیپوزومهای مولتی وزیکولار ساخته

شده با PEG ۱۰ mg/ml (400X) ۷۲

تصویر ۴-۹: عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لیپوزومهای مولتی وزیکولار ساخته

شده با PEG ۲۰ mg/ml (400X) ۷۳

تصویر ۴-۱۰ : عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لیپوزومهای مولتی وزیکولار ساخته

شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ۰/۰۳٪ ، نالترکسون ۱۰ mg/ml و دکستروز ۱۰٪

(400X) ۷۳

تصویر ۴-۱۱ : عکس میکروسکوپ نوری از فرمولاسیون لیپوزومهای مولتی وزیکولار ساخته

شده با هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ۰/۰۳٪ ، نالترکسون ۱۰ mg/ml و

دکستروز ۱۰٪ (400X) ۷۴

خلاصه

محصورسازی داروها درون لیپوزومهای مولتی وزیکولار، گام جدیدی در ساخت فرمولاسیونهای آهسته رهش میباشد. پس از تزریق زیرجلدی لیپوزومهای مولتی وزیکولار، رهاسازی آنها از چند روز تا چند هفته طول میکشد. در این تحقیق، با استفاده از لیپوزومهای مولتی وزیکولار، یک سیستم دارورسانی نخیره ای و آهسته رهش حاوی نالترکسون هیدروکلراید، بمنظور برطرف کردن مشکلات و محدودیتهای درمانهای سنتی ترک اعتیاد به مواد اوبیوئیدی، ساخته شده است.

لیپوزومهای مولتی وزیکولار از لحاظ شکل ظاهری، اندازه ذره ای، و حجم محصورسازی دارو نسبت به لیپوزومهای دیگر، کاملاً متمایزند.

در این تحقیق اثر آلفا سایکلودکستترین و هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین بر روی حجم محصورسازی، اندازه ذره ای و رهاسازی دارو از این نوع لیپوزومها بررسی شده است. نتایج نشان میدهد که حضور سایکلودکستترین در محیط مایی اثرات بارزی بر روی حجم محصورسازی دارد. مطالعات برون تنی در بافر فسفات $\text{pH}=7.4$ و دمای 37°C ، نشان داد که لیپوزومهای مولتی وزیکولاری که با آلفا سایکلودکستترین و هیدروکسی پروپیل بتا سایکلودکستترین ساخته شدند، نالترکسون را بر طبق کینتیک درجه صفر، طی چند روز آزاد

میکنند. در این تحقیق PEG 4000 ، PVP-K30 و PVP-K90 نیز بجای انواع سایکلودکسترتین استفاده شد. افزودن PEG 4000 باعث کاهش اندازه ذره ای و مدت زمان رهاسازی دارومی شود، و نیز افزودن PVP-K30 و PVP-K90 مانع از ساخت لیپوزومهای مولتی وزیکولار میشود.