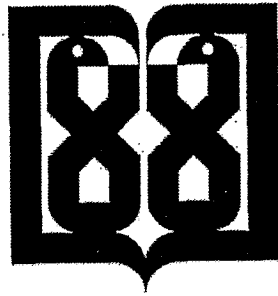


مَنْتَ خدای را عَزَّ و جَلَّ

4.217



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دانشکده داروسازی

جهت دریافت درجه دکتری عمومی داروسازی

موضوع پایان نامه:

تهیه و بررسی آزاد سازی دارو از نانوذرات PLGA حاوی ریفامپین

استاد راهنما:

دکتر رسول دیناروند

نگارش:

سید مهدی حسینی نصر

۱۳۸۶ / ۱۶ / ۲

شماره پایان نامه: ۴۶۸۸

سال تحصیلی: ۸۶-۱۳۸۵

۹۰۶۱۶

کمیته دارو
اطلاعات دارو
۱۳۸۶

این پایان نامه را تقدیم می کنم به :

عزیز ترینم

مادرم

که همیشه خود را مدیون زحمات و دلسوزی هایش می دانم

و به پدرم (جناب آقای دکتر حسینی نصر) :

که همیشه بزرگترین پشتیبان و راهنمای من بوده اند.

و تقدیم به استاد ارجمند:

جناب آقای دکتر دیناروند که شاگردی ایشان بسیار برایم ارزشمند بوده است .

و تقدیم به :

برادر عزیزم : سعید

و خواهر مهربانم : ضحی

.. و با تشکر از همکاریهای صمیمانه مرکز تحقیقات
نانوفناوری پزشکی

فهرست

۱. خلاصه فارسی.....
- ۱-۱. مقدمه.....
- ۲-۱. سیستم های پیوسته رهش.....
- ۱-۲-۱. مزایای سیستم های پیوسته رهش.....
- ۲-۲-۱. معایب سیستم های پیوسته رهش.....
- ۳-۱. دسته بندی سیستمهای کنترل کننده ریلیز دارو بر اساس مکانیسم آزاد سازی.....
- ۱-۳-۱. سیستم های دارورسانی با سرعت از پیش تعیین شده (Rate Preprogrammed DDS).....
- ۲-۳-۱. سیستم های دارورسانی که با محرکهای خارجی کنترل می شوند.....
- ۳-۳-۱. سیستم های دارو رسانی که توسط فیدبک کنترل می شوند.....
- ۴-۳-۱. سیستم های دارورسانی هدفمند.....
- ۴-۱. پلیمرها در صنعت پزشکی و دارورسانی.....
- ۵-۱. پلیمرهای مورد استفاده در دارورسانی.....
- ۱-۵-۱. پلیمرهای زیست تخریب ناپذیر (Non- Biodegradable).....
- ۲-۵-۱. پلیمرهای زیست تخریب پذیر (Biodegradable).....
- ۶-۱. انواع ریز ذرات.....
- ۱-۶-۱. نانوذرات پلیمری حاوی دارو.....
- ۲-۶-۱. تعریف نانوذرات.....
- ۳-۶-۱. مزیت نانوذرات نسبت به ذرات میکرونی و لیپوزوم ها.....

۲۲	۴-۶-۱	معایب نانو ذرات
۲۳	۵-۶-۱	فرآیندهای مطرح در آزادسازی دارو از نانوذرات
۲۳	۶-۶-۱	روش های تهیه نانوذرات پلیمری حاوی دارو
۴۰	۷-۶-۱	پایداری نانوذرات
۴۴	۱-۲	دستگاه ها
۴۴	۲-۲	مواد
۴۵	۱-۲-۲	ریفامپین
۴۹	۲-۲-۲	PVA
۴۹	۳-۲-۲	پلی اتیلن گلیکول (PEG)
۵۰	۴-۲-۲	پولوکسامر ۴۰۷
۵۰	۵-۲-۲	دی کلرو متان
۵۰	۶-۲-۲	Poly (D,L -lactide-Co - glycolide) (Resomer® RG۵۰۴H)
۵۱	۷-۲-۲	D- α -Tocopheryl-Polyethylene glycol-۱۰۰۰-succinate (TPGS)
۵۱	۳-۲	روش ها
۵۱	۱-۳-۲	تهیه نانو ذرات با روش امولسیفیکاسیون-انتشار حلال
۵۳	۲-۳-۲	نانوذرات تهیه شده
۵۴	۴-۲	خصوصیات فیزیکی نانو ذرات
۵۴	۱-۴-۲	SEM عکس
۵۴	۲-۴-۲	اندازه ذره ای
۵۵	۵-۲	Encapsulation Efficasy
۵۵	۱-۵-۲	منحنی استاندارد ریفامپین
۵۶	۶-۲	بررسی آزاد سازی برون تن (In vitro) دارو
۵۶	۱-۶-۲	روش کار
۵۷	۷-۲	آزمایشهای میکروبی
۵۷	۱-۷-۲	میکروارگانیزمهای مورد استفاده
۵۸	۲-۷-۲	آماده سازی محیط های کشت
۵۹	۳-۷-۲	کشت و فعال کردن میکروارگانیزم های مورد آزمایش

- ۶۰..... ۴-۷-۲. بررسی هاله عدم رشد ریفامپین و نانوذرات تهیه شده.
- ۶۱..... ۵-۷-۲. تعیین MIC با روش ماکرودیالاسیون.
- ۶۵..... ۱-۳. مورفولوژی ذرات.
- ۷۰..... ۲-۳. اثر عوامل مختلف فرمولاسیون بر اندازه ذره ای.
- ۷۰..... ۱-۲-۳. امولسیفایر.
- ۷۱..... ۲-۲-۳. اثر حجم و اجزای تشکیل دهنده فاز داخلی بر اندازه ذره ای.
- ۷۳..... ۳-۳. Encapsulation efficacy.
- ۷۳..... ۱-۳-۳. منحنی استاندارد ریفامپین در استونیتریل/متانول.
- ۷۴..... ۲-۳-۳. بررسی عوامل مختلف فرمولاسیون بر Encapsulation Efficacy.
- ۷۴..... ۴-۳. سرعت و الگوی آزاد سازی برون تن دارو از نانوذرات.
- ۷۴..... ۱-۴-۳. منحنی استاندارد ریفامپین در بافر فسفات (pH=۷,۴).
- ۷۵..... ۲-۴-۳. بررسی سرعت و الگوی آزاد سازی برون تن دارو.
- ۸۱..... ۵-۳. مطالعات ضد میکروبی.
- ۸۱..... ۱-۵-۳. هاله عدم رشد ریفامپین و نانوذرات تهیه شده.
- ۸۱..... ۲-۵-۳. تعیین MIC با روش ماکرودیالاسیون.

فهرست جداول و نمودارها

- شکل ۱-۱. منحنی آزادسازی دارو از اشکال پیوسته رهش-معمولی و با آزادسازی کنترل شده..... ۳
- شکل ۱-۲. انواع مختلف سیستمهای دارورسانی آهسته رهش..... ۷
- شکل ۱-۳. آزادسازی دارو از سیستم مخزنی..... ۸
- شکل ۱-۴. آزادسازی دارو از سیستم ماتریکسی..... ۹
- شکل ۱-۵. ساختمان یک پمپ اسموتیک..... ۱۱
- شکل ۱-۶. نمایی شماتیک از تکنیک Emulsification Solvent Evaporation..... ۲۸
- شکل ۱-۷. نمایی شماتیک از تکنیک Solvent Displacement..... ۳۰
- شکل ۱-۸. نمایی شماتیک از تکنیک ESD..... ۳۲
- شکل ۱-۹. نمایی شماتیک از تکنیک Salting-out..... ۳۴

- شکل ۱-۱۰. نمایی شماتیک از تکنیک Emulsification-internal gelation با استفاده از آلژینات..... ۳۷
- شکل ۱-۱۱. نمایی شماتیک از تهیه نانوذرات کیتوزان با تکنیک Emulsification..... ۳۸
- شکل ۱-۱۲. نمایی شماتیک از تهیه نانوذرات آگار با تکنیک Emulsification..... ۳۹
- جدول ۱-۲. فرمولاسیون های مختلف از نانوذرات ریفامپین-PLGA..... ۶۳
- جدول ۲-۲. خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات تهیه شده..... ۶۴
- شکل ۱-۳. عکس SEM از نانوذرات پلیمری (فرمولاسیون A)..... ۶۵
- شکل ۲-۳. عکس SEM از نانوذرات پلیمری (فرمولاسیون B)..... ۶۶
- شکل ۳-۳. عکس SEM از نانوذرات پلیمری (فرمولاسیون C)..... ۶۷
- شکل ۴-۳. عکس SEM از نانوذرات پلیمری (فرمولاسیون D)..... ۶۸
- شکل ۵-۳. منحنی توزیع اندازه ذره ای..... ۶۹
- شکل ۶-۳. منحنی استاندارد ریفامپین در استونیتریل /متانول..... ۷۳
- شکل ۷-۳. منحنی استاندارد ریفامپین در بافر فسفات..... ۷۵
- شکل ۸-۳. منحنی آزادسازی برون تن ریفامپین از نانوذرات پلیمری..... ۷۶
- جدول ۳-۳. کیفیت انکپسولاسیون (E.E) مربوط به نانوذرات ریفامپین PEG-PLGA..... ۷۸
- شکل ۹-۳. منحنی آزادسازی برون تن ریفامپین از نانوذرات ریفامپین PEG-PLGA..... ۷۸
- جدول ۴-۳. کیفیت انکپسولاسیون (E.E) مربوط به نانوذرات ریفامپین TPGS-PLGA..... ۷۹
- شکل ۱۰-۳. منحنی آزادسازی برون تن ریفامپین از نانوذرات ریفامپین TPGS- PLGA .. ۸۰

شکل ۳-۱۰. منحنی آزادسازی برون تن ریفامپین از نانوذرات ریفامپین TPGS- PLGA ... ۸۰

جدول ۳-۵. تاثیر نانوذرات پلیمری حاوی ریفامپین (S_{10}) بر MIC ریفامپین در استاف

اورئوس مقاوم به متی سیلین و باسیلوس سوبتیلیس..... ۸۲

شکل ۳-۱. هاله عدم رشد باکتری های مورد آزمایش..... ۸۳

خلاصه:

در دهه های گذشته تلاش های زیادی جهت تهیه نانوذرات زیست تخریب پذیر به عنوان حاملی مناسب در دارورسانی صورت گرفته است. در این میان پلی لاکتاید کو گلیکولاید (PLGA) به عنوان مناسب ترین پلیمر زیست تخریب پذیر در دارورسانی کنترل شده شناخته شده است.

در این پایان نامه نانوذرات پلیمری حاوی دارو (نانوذرات ریفامپین-PLGA) با استفاده از روش **Emulsification/ solvent diffusion** تهیه شده است. تاثیر برخی متغیرهای دخیل در تشکیل نانوذرات مانند مقدار ریفامپین، پلی وینیل الکل (PVA) به عنوان سورفکتانت فاز خارجی، حجم و اجزای تشکیل دهنده فاز داخلی و .. بر خصوصیات نانو ذرات مورد بررسی قرار گرفت. با تغییر عوامل فوق اندازه ذره ای و میزان انباشت دارو (**Encapsulation Efficacy E.E**) بهینه شد.

عکس های SEM تهیه نانوذرات با سطح کروی و توزیع اندازه ذره ای مناسب را نشان می دهد. در روش فوق افزایش میزان حلال قابل اختلاط با آب موجب کاهش اندازه ذره ای می شود اما از سوی دیگر افزایش میزان استون باعث کاهش انباشت دارو نیز می شود. افزایش مقدار PVA در فاز خارجی باعث اثراتی در اندازه ذره ای، مورفولوژی و E.E می شود که با در نظر گرفتن تمام موارد، مطلوب ما به کار گیری حداقل مقدار PVA می باشد. بدین ترتیب بهترین فرمول با استفاده از PVA 0.5% w/v به دست آمد. اشباع فاز خارجی با ریفامپین موجب افزایش E.E میشود زیرا مانع خروج دارو به فاز خارجی می گردد. در نهایت تاثیر انکپسوله کردن ریفامپین بر فعالیت ضد میکروبی آن علیه باکتری های گرم مثبت و گرم منفی ارزیابی شد؛ که در نتیجه نشان داده شد اثر ضد باکتری نانوذرات حاوی ریفامپین از داروی آزاد بیشتر است.

فصل اول

مقدمه

در طی سه دهه اخیر پیشرفتهای چشمگیری در زمینه کنترل آزادسازی داروها حاصل شده است و سامانه های نوین دارورسانی با آزادسازی کنترل شده، به عنوان هدف عمده در طراحی و ساخت اشکال دارویی برای درمان انواع مختلف بیماریها درآمده است. یکی از انواع اولیه این سیستمها، استفاده از روش روکش دادن دارو بر روی یک هسته و سپس روکش دادن آن با پلیمرهای طبیعی بود. به دنبال آن رزین های تعویض یونی برای کنترل رهایش دارو پیشنهاد شدند^۱. از آن زمان به بعد انواع متنوعی از محصولات با روشهای ساخت و مکانیسم آزاد سازی متفاوت برای درمان طیف وسیعی از بیماریها به بازار وارد شده اند. به عنوان مثال می توان از سیستم میکروسفری تزریقی حاوی لئوپرولاید استات که برای درمان سرطان پروستات به صورت ماهانه یا فصلی تجویز می شود، نام برد.^۲

۱-۲. سیستم های پیوسته رهش

هدف ایده آل در درمان، داشتن غلظت مناسب از دارو در محل اثر برای مدت زمانی متناسب با طول درمان می باشد. داروهای خوراکی معمولی، ماده مؤثره خود را به سرعت آزاد می کنند، بنابراین دارو سریعاً جذب شده و غلظت خونی آن بالا می رود. در صورتیکه سرعت حذف دارو از بدن آهسته باشد، ممکن است سطح دارو از میزان سمی بالاتر رود و بالعکس اگر سرعت حذف دارو سریع باشد، ممکن است هرگز غلظت درمانی مورد نظر ایجاد نشود.

همچنین در استفاده از داروهای معمولی، تکرار دوز به منظور ایجاد اثر درمانی لازم است و استفاده از دوزهای متعدد، با نوسان در غلظت خونی دارو و عدم آسایش مصرف کننده همراه خواهد بود. شکل پیوسته رهش برای ایجاد غلظت پلاسمایی یکنواخت و طولانی مدت از دارو طراحی می شود.