

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



شهرودشگاه پلیمر و تروشیمی ایران

پژوهشکده علوم

طراحی سامانه دارورسانی کنترل شده حاوی نالترکسون برای کنترل درد

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته مهندسی صنایع پلیمر-بایومتریال

میلاذ جعفری ندوشن

اساتید راهنما

دکتر حمید مؤبدی

دکتر جلال برزین



پژوهشگاه پلیمر و ترشیمی ایران

بسمه تعالی

صورتجلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد

بدینوسیله گواهی می‌شود آقای دانشجوی کارشناسی ارشد رشته ورودی سال

در تاریخ از پایان نامه خود با عنوان :

و با اخذ نمره ^{به عدد} دفاع نمود.
به حروف

الف: درجه عالی	<input type="checkbox"/>	نمره ۱۹-۲۰	ب: درجه بسیار خوب	<input type="checkbox"/>	نمره ۱۸-۱۸/۹۹
ج: درجه خوب	<input type="checkbox"/>	نمره ۱۶/۵ - ۱۷/۹۹	د: قابل قبول	<input type="checkbox"/>	نمره ۱۵-۱۶/۵
ه: غیر قابل قبول	<input type="checkbox"/>				

اعضای هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	رتبه علمی	امضاء
۱- اساتید راهنما			
۲- استاد مشاور			
۳- استاد ممتحن خارجی			
۴- استاد ممتحن داخلی			
۵- نماینده کمیته تحصیلات تکمیلی			

مدیر امور پژوهشی و تحصیلات تکمیلی

بر خود لازم می‌دانم که از زحمات بی‌دریغ، تلاش‌های بی‌وقفه و راهنمایی‌های ارزشمند اساتید گرامیم آقای دکتر حمید مؤبدی و آقای دکتر جلال برزین در راستای انجام این پروژه تشکر و قدردانی نمایم. همچنین از جناب آقای دکتر علیرضا ناطقی به پاس زحمات بی‌دریغ و دلسوزانه ایشان در تمامی مراحل پروژه کمال تشکر و قدر دانی را دارم.

از استاد بزرگوار جناب آقای دکتر ایمانی که در قسمت‌های مختلف پروژه، راهنمایی‌های ارزنده خود را از من دریغ نداشتند سپاسگزارم.

از همکاران تیم تحقیقاتی دکتر مؤبدی، خانم مهندس حاتمی، خانم مهندس خسرویانی و آقای مهندس نظری که در انجام کارهای آزمایشگاهی مرا یاری دادند تشکر می‌کنم.

از خانم مهندس مشاک، که همواره تجربیات خود را در زمینه سامانه‌های نوین دارورسانی، در اختیار من گذاشتند، صمیمانه متشکرم.

در پایان لازم می‌دانم از همکاری صمیمانه کارمندان و مسئولین آزمایشگاه‌های سامانه‌های نوین دارورسانی، پلی‌یورتان، آنالیز حرارتی، میکروسکوپ الکترونی و ریولوژی سپاسگزاری و قدر دانی نمایم.

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات،
ابتکارات و نوآوریهای ناشی از تحقیق موضوع
این پایان نامه (رساله) متعلق به پژوهشگاه
پلیمر و پتروشیمی ایران می باشد

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

به پاس عاطفه سرشار و کرمای امید بخش وجودشان که بهترین پشتیبان است

و

به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند.

چکیده

درد تجربه حسی ناخوشایندی است که ناشی از آسیب به بافت می باشد و حدود یک پنجم جمعیت جهان با آن درگیر هستند. استفاده مکرر از مرفین باعث کاهش تدریجی اثربخشی آن می شود، با تجویز همزمان دوز بسیار پایین اپوئید آنتاگونیست ها (یا همان ضد مخدرها) و اپوئید ها اثر بخشی بسیار بالاتر اپوئید با عوارض جانبی بسیار کمتری بدست می آید. برای اینکه درد به طور مناسبی کنترل شود باید داروی انتخابی را نزدیک به محل درد با یک روش کنترل شده و مداوم تحویل داد. در سامانه های کاشتنی تزریقی که به وسیله خروج حلال جامد می گردند، از پلیمرهای زیست تخریب پذیر غیر قابل حل در آب مانند PLGA، که در یک حلال زیست سازگار و امتزاج پذیر با آب (N متیل ۲ پیرولیدین) حل می شوند. بر اثر تزریق آن ها به بدن در مواجهه با آب میان بافتی، حلال به محیط آبی اطراف نفوذ کرده و آب وارد محلول پلیمری می شود و پدیده جدایی فازی رخ می دهد که باعث جامد شدن سامانه می گردد.

در این پروژه، طراحی سیستم دارورسانی کنترل شده حاوی دوز بسیار پایین نالترکسون، با هدف کنترل درد تعریف شده است. از پلیمر PLGA و حلال NMP با نسبت ۳۳ به ۶۷ درصد وزنی به عنوان اجزای اصلی محلول پلیمری استفاده گردید. در این پروژه محیط مناسب جهت رهایش دارو، از بین سه محیط رهایش بافر فسفات، پلاسمای انسانی و محلول دیالیزیت، بافر فسفات انتخاب گردید. دوز پرتودهی گامای مناسب برای استریلیتی، از بین دو دوز ۲۵ و ۸ کیلوگری به دلیل مطلوب بودن پروفایل رهایش، افت کمتر وزن مولکولی و دمای انتقال شیشه ای و پایداری بالاتر، برابر با ۸ کیلوگری تعیین و تأیید گردید. برای اندازه گیری میزان داروی آزاد شده و میزان حلال خارج شده از سامانه از روش HPLC استفاده شد، که در این روش طول موج مورد استفاده برای نالترکسون برابر ۲۸۲ نانومتر و برای حلال NMP برابر ۲۲۰ نانومتر بود. از آزمون هایی چون UV-spectrophotometry، GPC، FTIR، KF، DSC و HPLC جهت شناسایی مواد اولیه استفاده گردید. برای بررسی ساختارهای به وجود آمده، از SEM و جهت تفسیر مورفولوژی های شکل گرفته از ویسکومتری استفاده شد.

در این پروژه از تغییر پارامترهایی چون آبدوستی دارو (نالترکسون هیدروکلراید به عنوان داروی آبدوست و نالترکسون به عنوان داروی آبگریز)، میزان بارگذاری دارو در محدوده مقادیر ۰/۵ تا ۲ میلی گرم در هر سامانه و مخلوط پلیمرها با استفاده از پلیمرهای 502H (به عنوان پلیمر با وزن مولکولی پایین و گروه انتهایی آزاد) و 504H (به عنوان پلیمر با وزن مولکولی بالا و گروه انتهایی آزاد) و 504 (به عنوان پلیمر با وزن مولکولی بالا و گروه انتهایی پوشیده) با درصد های صفر، ۳۳، ۶۷ و ۱۰۰ درصد برای هر پلیمر، جهت رسیدن به پروفایل رهایش مطلوب استفاده شد. همچنین زمان القا، برای این فرمولاسیون ها تعیین گردید و داده های رهایش آن ها با معادله $Kt^n = \frac{Mt}{M_\infty}$ مورد برازش قرار گرفت.

با توجه به میزان رهایش انفجاری اولیه پایین تر و درصد رهایش کل بالاتر برای داروی پایه، نالترکسون به عنوان داروی مورد استفاده انتخاب گردید و سپس میزان ۱ میلی گرم از داروی نالترکسون پایه برای استفاده در سامانه تأیید گردید. در استفاده از مخلوط پلیمرها جهت رسیدن به پروفایل رهایش مطلوب، بهترین رفتار رهایش با توجه به الزامات داروشناختی از فرمولاسیون حاوی ۳۳ درصد 502H و ۶۷ درصد 504 مشاهده شد، که این فرمولاسیون در مدت ۲۴ روز به طور پیوسته میزان دارویی داخل محدوده پنججری درمانی مورد نیاز را از خود آزاد ساخت و این فرمولاسیون به عنوان فرمولاسیون برتر انتخاب گشت.

فهرست مطالب

صفحه

عنوان

فصل اول: مقدمه

۱ ۱-۱ تعریف درد
۲ ۲-۱ داروهای مورد استفاده در کنترل درد
۳ ۱-۲-۱ اپوئیدها
۴ ۲-۲-۱ غیر اپوئیدی‌ها
۴ ۳-۲-۱ داروهای دیگر در کنترل درد
۴ ۳-۱ کاربرد داروهای ضد مخدر در کنترل درد
۶ ۱-۳-۱ نالترکسون
۸ ۴-۱ داروشناسی نالترکسون
۹ ۵-۱ استفاده از نالترکسون به همراه اپوئیدها
۱۰ ۶-۱ اساس دارورسانی برای درمان درد
۱۱ ۷-۱ هدف از تعریف پروژه

فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده

۱۲ ۱-۲ بکارگیری سامانه‌های رهایشی دارو
۱۵ ۲-۲ سامانه‌های کنترلی انتقال دارو
۱۵ ۳-۲ انواع سامانه‌های کنترلی انتقال دارو
۱۶ ۱-۳-۲ سامانه‌های تحت کنترل نفوذ
۱۶ ۱-۱-۳-۲ سامانه‌های مخزنی
۱۷ ۲-۱-۳-۲ سامانه‌های ماتریسی
۱۸ ۴-۳-۲ سامانه‌های تحت کنترل تورم
۱۹ ۵-۳-۲ سامانه‌های تخریبی
۲۰ ۴-۲ سامانه‌های دارو رسانی تزریقی جدید

۲۲ ۱-۴-۲ رسوب کردن پلیمر در محل تزریق
 ۵-۲ شواهد بالینی مبنی بر افزایش اثر ضد دردی و کاهش تحمل در استفاده همزمان دوز بسیار پایین ضد مخدر و داروی
۲۴ اپوئید..... یک
۲۷ ۶-۲ تأثیر دوز و وابستگی به نژاد و جنسیت
۲۸ ۷-۲: مطالعات بالینی بر روی تأثیر دوز بسیار پایین ضد مخدر در تسکین درد
۲۹ ۸-۲ پلی (D,L-لاکتیک-گلیکولیک) اسید
۳۰ ۹-۲ N-متیل-۲-پروپیلدون
۳۱ ۱۰-۲ معتبر سازی یک روش آنالیز
	فصل سوم: مواد و روش‌ها
۳۴ ۱-۳ مواد مورد استفاده
۳۵ ۲-۳ دستگاه‌ها
۳۷ ۳-۳ روش کار
۳۷ ۱-۳-۳ طیف سنجی فرابنفش دارو و محصولات تخریب
۳۷ ۲-۳-۳ تدوین روش آنالیز داروی نالترکسون توسط HPLC
۳۹ ۳-۳-۳ تدوین روش اندازه‌گیری خروج حلال NMP توسط HPLC
۴۰ ۴-۳-۳ اعتبار سنجی روش آنالیز
۴۱ ۵-۳-۳ روش تبدیل نالترکسون هیدروکلراید به نالترکسون
۴۱ ۶-۳-۳ روش‌های شناسایی داروی نالترکسون
۴۱ ۷-۳-۳ روش‌های شناسایی پلیمر
۴۲ ۸-۳-۳ روش‌های شناسایی حلال
۴۲ ۹-۳-۳ روش ساخت نمونه‌ها
۴۳ ۱۰-۳-۳ تهیه محیط‌های رهایش مختلف
۴۵ ۱۱-۳-۳ روش بررسی میزان آزادسازی دارو در محیط رهایش
۴۶ ۱۲-۳-۳ روش بررسی میزان خروج حلال
۴۶ ۱۳-۳-۳ روش بررسی مورفولوژی به کمک میکروسکوپ الکترونی روشی

۴۷ روش اندازه گیری ویسکوزیته محلول پلیمری..... ۱۴-۳-۳

فصل چهارم: نتایج و بحث

۴۸ ۱-۴ نتایج طیف سنجی فرابنفش داروی نالترکسون و محصول^{دو} - ریب سامانه..... ۱۴-۳-۳

۵۲ ۲-۴ نتایج معتبرسازی روش آنالیز داروی نالترکسون توسط کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا..... ۱۴-۳-۳

۵۵ ۱-۲-۴ نتایج خطی بودن و محدوده آن برای آنالیز داروی نالترکسون توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۵۵ ۲-۲-۴ نتایج انتخابی بودن روش آنالیز داروی نالترکسون توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۵۶ ۲-۲-۴ نتایج حد تشخیص و حد کمی روش آنالیز داروی نالترکسون توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۵۶ ۳-۲-۴ نتایج دقت و تکرار پذیری آن برای آنالیز داروی نالترکسون توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۵۷ ۳-۴ نتایج معتبرسازی روش آنالیز حلال NMP توسط کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا..... ۱۴-۳-۳

۵۸ ۱-۳-۴ نتایج خطی بودن و محدوده آن برای آنالیز حلال NMP توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۶۰ ۲-۳-۴ نتایج انتخابی بودن روش آنالیز حلال NMP توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۶۰ ۳-۳-۴ نتایج دقت و تکرار پذیری برای آنالیز حلال NMP توسط روش HPLC..... ۱۴-۳-۳

۶۱ ۴-۴ نتایج شناسایی مواد..... ۱۴-۳-۳

۶۱ ۱-۴-۴ شناسایی دارو..... ۱۴-۳-۳

۶۲ ۲-۴-۴ شناسایی و تأیید نالترکسون بدست آمده از تبدیل نالترکسون هیدروکلراید..... ۱۴-۳-۳

۶۴ ۳-۴-۴ نتایج شناسایی پلیمرهای به کار رفته قبل از تابش گاما..... ۱۴-۳-۳

۶۷ ۴-۴-۴ نتایج شناسایی پلیمرهای به کار رفته پس از تابش گاما..... ۱۴-۳-۳

۶۸ ۵-۴-۴ نتایج شناسایی و تعیین میزان آب موجود در حلال NMP..... ۱۴-۳-۳

۷۰ ۵-۴ تأثیر استفاده از سه محیط رهائش مختلف بر روند رهائش دارو در محیط برون تن..... ۱۴-۳-۳

۷۰ ۱-۵-۴ نتایج بررسی روند رهائش دارو در سه محیط رهائش متفاوت..... ۱۴-۳-۳

۷۳ ۲-۵-۴ نتایج بررسی مورفولوژی در سه محیط رهائش متفاوت..... ۱۴-۳-۳

۷۷ ۶-۴ نتایج مقایسه تأثیر دوز پرتو دهی ۲۵ و ۸ کیلوگری بر روند رهائش دارو..... ۱۴-۳-۳

۸۰ ۷-۴ تأثیر میزان بارگذاری و نوع دارو بر روند رهائش دارو در محیط برون تن..... ۱۴-۳-۳

۸۰ ۱-۷-۴ تأثیر میزان بارگذاری بر روند رهائش دارو در محیط برون تن..... ۱۴-۳-۳

۸۰ ۲-۷-۴ تأثیر نوع دارو بر روند رهائش دارو در محیط برون تن..... ۱۴-۳-۳

۹۴۸-۴ نتایج استفاده از مخلوط پلیمرها برای کنترل رهایش انفجاری و سرعت رهایش روزانه دارو.....
۹۴۱-۸-۴ نتایج بررسی روند رهایش دارو در فرمولاسیون‌های مختلف.....
۱۱۲۲-۸-۴ نتایج بررسی ویسکوزیته فرمولاسیون‌های مختلف قبل ر رین به بافر ^{سه}
۱۱۳۳-۸-۴ نتایج بررسی مورفولوژی فرمولاسیون‌های مختلف.....
۱۲۴۴-۸-۴ بررسی زمان القا در فرمولاسیون‌ها مختلف.....
۱۲۶۵-۸-۴ برازش داده‌ها با معادله $\frac{M_t}{M_{\infty}} = Kt^n$
۱۲۸۶-۸-۴ انتخاب فرمولاسیون بهینه با استفاده از نتایج و در نظر گرفتن الزامات.....

فصل پنجم: نتیجه‌گیری و پیشنهادها

۱۲۹۱-۵ نتیجه‌گیری.....
۱۲۹۱-۱-۵ نتایج مربوط به میزان بارگذاری دارو.....
۱۲۹۲-۱-۵ نتایج مربوط به استفاده از داروی پایه یا نمک محلول در آب آن.....
۱۲۹۳-۱-۵ نتایج مربوط به استفاده از سه محیط رهایش برون تن متفاوت.....
۱۳۰۴-۱-۵ نتایج مربوط به مقایسه دوز پرتودهی گاما.....
۱۳۰۴-۱-۵ نتایج استفاده از فرمولاسیون مخلوط پلیمری.....
۱۳۰۶-۱-۵ جمع بندی نتایج.....
۱۳۰۲-۵ پیشنهادها.....

پیوست‌ها

I پیوست الف: نمونه‌هایی از کروماتوگرام‌های مربوط به انتخابی بودن روش آنالیز نالترکسون با روش HPLC.....
VI پیوست ب: نمودارهای آنالیز حرارتی DSC نالترکسون هیدروکلراید و نالترکسون در حین تبدیل و پس از اعمال خاص سازی و حذف آب.....
IX پیوست ج: نمونه‌ای از نمودارهای HNMR و محاسبات آن برای تعیین در صد مونومرهای موجود در کوپلیمر.....
XIII پیوست د: نتایج تحلیلی مربوط به GC برای حلال NMP.....
XVII پیوست ه: نمودارهای مربوط به فرمولاسیون‌های M1 تا M12 جهت بررسی تعداد روزهایی که رهایش دارو از فرمولاسیون مربوطه در محدوده‌ی دلخواه بوده است.....

مراجع

فهرست تصاویر

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۷	شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی نالترکسون.....
	فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده
	شکل ۱-۲: تغییرات غلظت دارو در خون A: مصرف از طریق خوراکی، B: داروی بیش از نیاز (خوراکی)، C: تزریق، D: رهایش کنترل شده ایده آل.....
۱۳	شکل ۲-۲: نمایش شماتیکی از رهایش دارو از یک سامانه مخزنی.....
۱۷	شکل ۳-۲: نمایش شماتیکی از رهایش دارو از یک سامانه ماتریسی.....
۱۸	شکل ۴-۲: نمایشی از یک سامانه ایده آل آزادسازی تحت کنترل تورم.....
۱۹	شکل ۵-۲: نمایش عمومی سامانه‌های تخریبی a- فرسایش حجمی b- فرسایش سطحی.....
۱۹	شکل ۶-۲: تأثیر درمان همزمان دوز بسیار پایین نالترکسون (۱۰ng/kg) بر ایجاد تحمل نسبت به تجویز مرفین (روزانه دوبار ۱۰mg به صورت تزریق زیر جلدی).....
۲۷	شکل ۷-۲: ساختمان شیمیایی پلی (لاکتیک-گلیکولیک) اسید (PLGA): الف) با انتهای پوشیده ب) با انتهای آزاد
۳۰	شکل ۸-۲: ساختمان شیمیایی N-متیل-۲-پیرولیدون.....
۳۱	
	فصل سوم: مواد و روش‌ها
	فصل چهارم: نتایج و بحث
۴۹	شکل ۱-۴: طیف جذب فرابنفش مربوط به گلیکولیک اسید در حلال (آب- استونیتریل (۶۰:۴۰)).....
۴۹	شکل ۲-۴: طیف جذب فرابنفش مربوط به لاکتیک اسید در حلال (آب- استونیتریل (۶۰:۴۰)).....
۵۰	شکل ۳-۴: طیف جذب فرابنفش مربوط به NMP در حلال (آب- استونیتریل (۶۰:۴۰)).....
۵۰	شکل ۴-۴: نمودار جذب فرابنفش مربوط به داروی نالترکسون در حلال (آب- استونیتریل (۶۰:۴۰)).....
	شکل ۵-۴: نمودار جذب غلظت (اسید گلیکولیک، اسید لاکتیک، داروی نالترکسون، NMP) در محدوده ۲۰۰-۳۵۰ نانومتر در حلال (آب- استونیتریل (۶۰:۴۰)).....
۵۱	
۵۲	شکل ۶-۴: نمودار مرجع جذب فرابنفش مربوط به داروی نالترکسون.....
۵۳	شکل ۷-۴: نمونه کروماتوگرام نالترکسون تزریق شده به دستگاه HPLC.....

- شکل ۴-۸: نمایش تابع کالیبراسیون داروی نالترکسون در محیط بافر فسفات به روش HPLC..... ۵۴
- شکل ۴-۹: میزان انحراف نتایج از منحنی کالیبراسیون در برابر غلظت های بکار رفته از نالترکسون..... ۵۵
- شکل ۴-۱۰: کروماتوگرام شماتیک حد تشخیص و حد کمی روش HPLC به کار گرفته شده برای نالترکسون..... ۵۶
- شکل ۴-۱۱: نمونه کروماتوگرام NMP تزریق شده به دستگاه HPLC..... ۵۷
- شکل ۴-۱۲: نمایش تابع کالیبراسیون برای حلال NMP در محیط بافر به روش HPLC..... ۵۹
- شکل ۴-۱۳: میزان انحراف نتایج از منحنی کالیبراسیون در برابر غلظت های بکار رفته NMP در محیط بافر..... ۵۹
- شکل ۴-۱۴: کروماتوگرام تزریق همزمان NMP و بافر فسفات به دستگاه HPLC..... ۶۰
- شکل ۴-۱۵: نمودار FTIR مربوط به نالترکسون هیدروکلراید..... ۶۲
- شکل ۴-۱۶: نمودار FTIR مربوط به نالترکسون..... ۶۴
- شکل ۴-۱۷: نمونه‌ای از طیف GPC (پودر PLGA RG 504H قبل از تابش گاما)..... ۶۵
- شکل ۴-۱۸: نمودار آنالیز حرارتی پلیمر RG 504H توسط دستگاه DSC در محدوده دمایی $20-80^{\circ}\text{C}$ و با سرعت $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ۶۶
- شکل ۴-۱۹: نمودار آنالیز حرارتی پلیمر RG 502H توسط دستگاه DSC در محدوده دمایی $20-80^{\circ}\text{C}$ و با سرعت $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ۶۷
- شکل ۴-۲۰: نمودار آنالیز حرارتی پلیمر RG 504 توسط دستگاه DSC در محدوده دمایی $20-80^{\circ}\text{C}$ و با سرعت $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ۶۷
- شکل ۴-۲۱: شکل طیف GC بدست آمده برای حلال NMP..... ۷۰
- شکل ۴-۲۲: مقایسه درصد رهایش داروی نالترکسون از سه فرمولاسیون BU (تزریق شده به محیط بافر فسفات)، DI (تزریق شده به محیط دیالیزیت) و PL (تزریق شده به محیط پلاسمای انسانی)..... ۷۱
- شکل ۴-۲۳: مقایسه درصد رهایش تجمعی داروی نالترکسون از سه فرمولاسیون BU (تزریق شده به محیط بافر فسفات)، DI (تزریق شده به محیط دیالیزیت) و PL (تزریق شده به محیط پلاسمای انسانی)..... ۷۲
- شکل ۴-۲۴: تصاویر مقطع عرضی فرمولاسیون های تزریق شده به ۳ محیط رهایش متفاوت پس از ۷۲ ساعت با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر: الف) فرمولاسیون BU (پلیمر 504H و ۱ میلی گرم نالترکسون) تزریق به بافر فسفات، ب) فرمولاسیون PL (پلیمر 504H و ۱ میلی گرم نالترکسون) تزریق به پلاسمای انسانی، ج) فرمولاسیون DI (سامانه پلیمری با پلیمر 504H و ۱ میلی گرم نالترکسون) تزریق به دیالیزیت..... ۷۴

- شکل ۴-۲۵: مقایسه درصد رهائش داروی نالترکسون از دو فرمولاسیون E (پرتودهی شده با تابش گاما با دوز ۲۵ کیلوگری) و BU (پرتودهی شده با تابش گاما با دوز ۸ کیلوگری).....
- شکل ۴-۲۶: مقایسه درصد رهائش تجمعی داروی نالترکسون از دو فرمولاسیون E (پرتودهی شده با تابش گاما با دوز ۲۵ کیلوگری) و BU (پرتودهی شده با تابش گاما با دوز ۸ کیلوگری).....
- شکل ۴-۲۷: درصد رهائش تجمعی نالترکسون و درصد تجمعی خروج حلال به ترتیب از فرمولاسیون‌های الف، ب، A (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید)، ج، د، B (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید) و فرمولاسیون ه، و C (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید).....
- شکل ۴-۲۸: مقایسه درصد رهائش داروی نالترکسون هیدروکلراید در طول زمان از سه فرمولاسیون A (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید)، فرمولاسیون B (حاوی ۱ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید) و فرمولاسیون C (حاوی ۲ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید).....
- شکل ۴-۲۹: مقایسه درصد رهائش تجمعی داروی نالترکسون هیدروکلراید از سه فرمولاسیون A (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید)، فرمولاسیون B (حاوی ۱ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید) و فرمولاسیون C (حاوی ۲ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید).....
- شکل ۴-۳۰: درصد رهائش تجمعی نالترکسون و درصد تجمعی خروج حلال به ترتیب از فرمولاسیون‌های الف، ب، D (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون)، ج، د، E (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون) و فرمولاسیون ه، و F (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون).....
- شکل ۴-۳۱: مقایسه درصد رهائش داروی نالترکسون در طول زمان از سه فرمولاسیون D (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون)، فرمولاسیون E (حاوی ۱ میلی گرم نالترکسون) و فرمولاسیون F (حاوی ۲ میلی گرم نالترکسون).....
- شکل ۴-۳۲: مقایسه درصد رهائش تجمعی داروی نالترکسون در طول زمان از سه فرمولاسیون D (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون)، فرمولاسیون E (حاوی ۱ میلی گرم نالترکسون) و فرمولاسیون F (حاوی ۲ میلی گرم نالترکسون).....
- شکل ۴-۳۳: مقایسه درصد رهائش تجمعی داروی نالترکسون در طول زمان از سه فرمولاسیون A (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید)، فرمولاسیون B (حاوی ۱ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید)، فرمولاسیون C (حاوی ۲ میلی گرم نالترکسون هیدروکلراید) و فرمولاسیون D (حاوی ۰/۵ میلی گرم نالترکسون)، فرمولاسیون E (حاوی ۱ میلی گرم نالترکسون) و فرمولاسیون F (حاوی ۲ میلی گرم نالترکسون).....
- شکل ۴-۳۴: نتایج آزاد سازی داروی نالترکسون از فرمولاسیون M1 (فقط پلیمر 502H)، الف: درصد رهائش داروی

- ۱۰۸ جمعی داروی نالترکسون از میزان رهائش کل در بازهای زمانی تعیین شده.....
- شکل ۴-۴۲: نتایج آزاد سازی داروی نالترکسون از فرمولاسیون M10 (فقط پلیمر 504H)، الف: درصد رهائش داروی نالترکسون در طول زمان، ب: درصد رهائش جمعی داروی نالترکسون در طول زمان، ج: سهم رهائش جمعی داروی نالترکسون از میزان رهائش کل در بازهای زمانی تعیین شده.....
- ۱۰۹ شکل ۴-۴۳: نتایج آزاد سازی داروی نالترکسون از فرمولاسیون M11 (حاوی ۱۶/۵ درصد پلیمر 502H، ۱۶/۵ درصد 504H و ۶۷ درصد 504H)، الف: درصد رهائش داروی نالترکسون در طول زمان، ب: درصد رهائش جمعی داروی نالترکسون در طول زمان، ج: سهم رهائش جمعی داروی نالترکسون از میزان رهائش کل در بازهای زمانی تعیین شده.....
- ۱۱۰ شکل ۴-۴۴: نتایج آزاد سازی داروی نالترکسون از فرمولاسیون M12 (حاوی ۲۵ درصد پلیمر 502H، ۲۵ درصد 504H و ۵۰ درصد 504H)، الف: درصد رهائش داروی نالترکسون در طول زمان، ب: درصد رهائش جمعی داروی نالترکسون در طول زمان، ج: سهم رهائش جمعی داروی نالترکسون از میزان رهائش کل در بازهای زمانی تعیین شده.....
- ۱۱۱ شکل ۴-۴۵: تصاویر مقطع عرضی فرمولاسیون‌های تزریق شده به محیط رهائش بافر فسفات پس از ۷۲ ساعت با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر: الف) مقطع عرضی و ب) سطح فرمولاسیون M1 (فقط پلیمر 502H)، ج) مقطع عرضی و د) سطح فرمولاسیون M2 (حاوی ۶۷ درصد پلیمر 502H و ۳۳ درصد پلیمر 504H)، ه) مقطع عرضی و و) سطح فرمولاسیون M3 (حاوی ۳۳ درصد پلیمر 502H و ۶۷ درصد پلیمر 504H).....
- ۱۱۵ شکل ۴-۴۶: تصاویر مقطع عرضی فرمولاسیون‌های تزریق شده به محیط رهائش بافر فسفات پس از ۷۲ ساعت با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر: الف) مقطع عرضی و ب) سطح فرمولاسیون M10 (فقط پلیمر 504H)، ج) مقطع عرضی و د) سطح فرمولاسیون M8 (حاوی ۶۷ درصد پلیمر 504H و ۳۳ درصد پلیمر 502H)، ه) مقطع عرضی و و) سطح فرمولاسیون M5 (حاوی ۶۷ درصد پلیمر 502H و ۳۳ درصد پلیمر 504H).....
- ۱۱۷ شکل ۴-۴۷: تصاویر مقطع عرضی فرمولاسیون‌های تزریق شده به محیط رهائش بافر فسفات پس از ۷۲ ساعت با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر: الف) مقطع عرضی و ب) سطح فرمولاسیون M4 (فقط پلیمر 504H)، ج) مقطع عرضی و د) سطح فرمولاسیون M7 (حاوی ۶۷ درصد پلیمر 504H و ۳۳ درصد پلیمر 504H)، ه) مقطع عرضی و و) سطح فرمولاسیون M9 (حاوی ۳۳ درصد پلیمر 504H و ۶۷ درصد پلیمر 504H).....
- ۱۱۹ شکل ۴-۴۸: مقایسه ساختار شکل گرفته توسط جدایی فازی برای دو پلیمر PLGA با نسبت ۵۰:۵۰ با الف) وزن مولکولی پایین و ب) وزن مولکولی بالا.....
- ۱۲۱ شکل ۴-۴۹: تصاویر مقطع عرضی فرمولاسیون‌های تزریق شده به محیط رهائش بافر فسفات پس از ۷۲ ساعت با بزرگنمایی ۱۰۰۰ برابر: الف) مقطع عرضی و ب) سطح فرمولاسیون M10 (فقط پلیمر 504H)، ج) مقطع عرضی و د) سطح فرمولاسیون M11 (حاوی ۱۶/۵ درصد پلیمر 502H، ۱۶/۵ درصد 504H و ۶۷ درصد 504H)، ه) مقطع عرضی و و) سطح فرمولاسیون M12 (حاوی ۲۵ درصد پلیمر 502H، ۲۵ درصد 504H و ۵۰ درصد 504H).....

۱۰۰۰ برابر: الف) مقطع عرضی و ب) سطح فرمولاسیون M6 (حاوی ۳۳ درصد پلیمر 502H، ۳۳ درصد 504 و ۳۳ درصد 504H)، ج) مقطع عرضی و د) سطح فرمولاسیون M11 (حاوی ۱۶/۵ درصد پلیمر 502H، ۱۶/۵ درصد 504 و ۶۷ درصد 504H)، ه) مقطع عرضی و و) سطح فرمولاسیون M12 (حاوی ۲۵ درصد پلیمر 502H، ۲۵ درصد 504 و ۵۰ درصد 504H)

۱۲۳

۱۲۸

شکل ۴-۵۰: مقایسه درصد رهایش انفجاری فرمولاسیون‌های M1 تا M12