

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



۱۳۸۲ / ۴ / ۲۰

دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری تخصصی (PhD)

وزارت اطلاعات استان تهران
مأموریت

موضوع:

استفاده از کریستالهای مایع ترموتروپیک در تهیه
سیستم دارورسانی پاسخگو به دما

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر رسول دیناروند

نگارش:

دکتر مهدی انصاری

شماره پایان نامه: پ ۵۵

سال تحصیلی: ۱۳۸۰-۱۳۸۱

خدایا، من در کلبه فقیرانه خود چیزی را دارم که
تو در عرش کبریایی خود نداری.
من چون تویی دارم و تو چون خود نداری.

امام زین العابدین (ع)

این اثر را اگر قدری باشد، تقدیم میکنم به:

به پیشگاه مقدس امام زمان (عج)

پدر و مادر مهربانم

که وجودم برایشان همه رنج بود و وجودشان برایم همه مهر. توانشان رفت تا به توانایی رسم و مویشان سپیدی گرفت تا روی سپید بمانم. آنان که فروغ نگاهشان، گرمی کلامشان و روشنایی رویشان سرمایه های جاودانی زندگی ام هستند.

روان پاک برادرانم که همواره در خاطره ام زنده اند و جاوید

همسر عزیزم

خانم دکتر مریم کاظمی پور که همواره در تمام مراحل زندگی یاور و همراه من بوده اند

به فرزندان عزیزم

امیر رضا (هادی) و محمد مهدی عزیز که مایه گرمی زندگی ام هستند.

به خانواده همسرم،

خصوصاً مادر همسرم، به پاس کلیه زحمت هایشان

با تقدیر و سپاس فراوان از استاد بزرگوارم :

جناب آقای دکتر رسول دیناروند که همواره از راهنمایی‌های ارزنده‌شان سود برده‌ام و بدون کمک و راهنمایی‌های راهگشای ایشان، انجام این تحقیق برایم امکانپذیر نبود. همواره خود را مدیون ایشان میدانم.

با تشکر بسیار :

از کلیه اساتید به ویژه جناب آقای دکتر کاظمی فرد، که در طی این دوره از محضرشان کسب فیض نموده‌ام.

با سپاس فراوان :

از هیئت محترم قضات آقایان دکتر واشقانی، دکتر پرنیان پور، دکتر سربلوکی، دکتر حریریان و سرکار خانم دکتر تاجرزاده

با تقدیر فراوان از جناب آقای دکتر روئینی و سرکار خانم دکتر صدرای

با سپاس بسیار از کارکنان محترم دانشکده داروسازی تهران به ویژه عزیزان شاغل در گروه داروسازی، آموزش، کتابخانه، دبیرخانه، امور دانشجویی، سمعی بصری، امور مالی، بخش دارویی و...

فهرست مطالب

۲	خلاصه
۷	فصل اول
۷	دارورسانی کنترل شده
۸	۱-۱ مقدمه
۹	۲-۱ دارورسانی با آزادسازی کنترل شده
۹	۱-۲-۱ مفهوم سیستمهای با آزادسازی کنترل شده
۹	۲-۲-۱ منطق استفاده از سیستمهای CR (۱)
۱۰	۳-۲-۱ مزایا و معایب سیستمهای CR
۱۱	۴-۲-۱ ملاحظات دارویی در فرمولاسیون سیستمهای CR
۱۱	۵-۲-۱ خواص فیزیکی شیمیایی
۱۴	۶-۲-۱ خواص بیولوژیک
۱۵	۷-۲-۱ انواع سیستمهای CR
۱۷	۸-۲-۱ طبقه بندی سیستمهای CR
۱۷	۹-۲-۱ نحوه کنترل آزادسازی در سیستمهای دارورسانی با آزادسازی کنترل شده
۱۸	۱۰-۲-۱ سیستمهای تحت کنترل انتشار Diffusion Controlled Systems
۱۹	۱۱-۲-۱ سیستم های انحلال
۲۰	۱۲-۲-۱ سیستمهای زیست تخریب پذیر (Bidegradable (BD Systems)
۲۰	۱۳-۲-۱ سیستمهایی که با اثر حلال فعال میشوند
۲۱	۱۴-۲-۱ رزینهای تعویض یونی
۲۱	۱۵-۲-۱ پیش داروها Prodrugs
۲۲	۱۶-۲-۱ Nanoparticles
۲۲	۱۷-۲-۱ Resealed Erythrocytes
۲۳	۱۸-۲-۱ Immunologically based systems
۲۳	۳-۱ دارو رسانی محصولات بیوتکنولوژی
۲۳	۱-۳-۱ دارو رسانی مواد ژنتیکی
۲۴	۲-۳-۱ دارو رسانی پروتئینها و پپتیدها
۲۵	۴-۱ (MODULATED DRUG DELIVERY SYSTEMS(MDDS)
۲۷	۱-۴-۱ سیستمهای پاسخگو به میدان مغناطیسی (Magnetically modulated systems)
۲۷	۲-۴-۱ سیستم های پاسخگو به امواج اولترا سوند
۲۸	۳-۴-۱ سیستمهای پاسخگو به امواج الکتریکی Electrically modulated
۲۸	۴-۴-۱ سیستم های پاسخگو به مواد شیمیایی
۲۹	۵-۴-۱ سیستم های حساس به pH

- ۲۹..... ۱-۴-۶ سیستم های پاسخگو به دما
- ۳۰..... ۱-۴-۷ دارورسانی پاسخگو به دما
- ۳۸..... ۲-۲ تعریف کریستال مایع
- ۴۰..... ۲-۳ پارامتر های تعریف کریستال مایع
- ۴۱..... ۲-۴ انواع کریستالهای مایع
- ۴۱..... ۲-۴-۱ فاز های نماتیک
- ۴۲..... ۲-۴-۲ فاز های اسمکتیک
- ۴۳..... ۲-۴-۳ فاز های کلستریک *Cholestric phases*
- ۴۴..... ۲-۴-۴ فاز های ستونی *Columnar phases*
- ۴۴..... شکل ۲-۸ نمای کریستال مایع ستونی
- ۴۵..... ۲-۵ نحوه شناسایی کریستالهای مایع
- ۴۶..... ۲-۶ طبقه بندی کریستالهای مایع
- ۴۶..... ۲-۶-۱ کریستالهای مایع لیوتروپیک
- ۴۶..... ۲-۶-۲ کریستالهای مایع ترموتروپیک
- ۴۶..... ۲-۷ کریستالهای مایع پلیمری
- ۴۷..... ۲-۸ کاربردهای کریستال مایع
- ۴۹..... ۳-۱ مواد و دستگاهها
- ۴۹..... ۳-۱-۱ مواد
- ۵۰..... ۳-۱-۲ دستگاهها
- ۵۱..... ۳-۲ روش کار
- ۵۱..... ۳-۲-۱ تهیه غشاء هیدروژل حساس به دما
- ۵۱..... ۳-۲-۲ تهیه غشاء هیدروژل poly HEMA
- ۵۲..... ۳-۲-۳ سل انتشار دوخانه افقی *Horizontal two chamber diffusion cell*
- ۵۳..... ۳-۲-۴ روش سوار کردن هیدروژل حساس به دما بر روی سل انتشار دو خانه افقی
- ۵۴..... ۳-۲-۵ تعیین دمای انتقال فاز کریستال های مایع K15 و K21
- ۵۴..... ۳-۲-۶ روش تهیه غشاء پلی هیمما، حاوی کریستال مایع
- ۵۵..... ۳-۲-۷ روش تهیه بافر فسفات $pH 7/4$
- ۵۵..... ۳-۲-۸ طرز تهیه محلول $0.05 M$
- ۵۵..... ۳-۲-۹ طرز تهیه محلول تیوسولفات سدیم $0.1 M$
- ۵۶..... ۳-۲-۱۰ روش تهیه محلول بی کربنات سدیم $10\% W/V$
- ۵۶..... ۳-۲-۱۱ تهیه محلول $20\% W/V$ سدیم دی هیدروژن فسفات
- ۵۶..... ۳-۲-۱۲ طرز تهیه موسیلاژ نشاسته
- ۵۶..... ۳-۲-۱۳ تهیه محلولهای دارویی
- ۵۷..... ۳-۲-۱۴ روش تهیه بافر فسفات الکلی $pH 8$

- ۳-۲-۱۵ روش تهیه معرف ارتونیترو بنزالدئید ۵۷
- ۳-۲-۱۶ روش اندازه گیری هیدروکسی اوره ۵۷
- ۳-۲-۱۷ روش اندازه گیری اریترومايسين ۵۸
- ۳-۲-۱۸ شرایط کار ۵۸
- ۳-۲-۱۹ بررسی میزان آزادسازی دارو از هیدروژل حساس به دما در دماهای مختلف ۵۹
- ۳-۲-۲۰ بررسی میزان آزادسازی دارو از غشاء سه لایه فاقد کریستال مایع در دماهای مختلف ۵۹
- ۳-۲-۲۱ بررسی انتشار ملکولهای کریستال مایع از غشاء سه لایه پلی هیما حاوی هر یک از کریستال های مایع K15 یا K21 در دماهای مختلف ۵۹
- ۳-۲-۲۲ بررسی میزان آزادسازی دارو از غشاء سه لایه حاوی کریستال مایع K15 در دماهای مختلف ۶۰
- ۳-۲-۲۳ بررسی میزان آزادسازی دارو از غشاء سه لایه حاوی کریستال مایع K21 در دماهای مختلف ۶۰
- ۳-۲-۲۴ روش ارزیابی کلید روشن - خاموش برای غشاء هیدروژل حساس به دما ۶۰
- ۳-۲-۲۵ روش ارزیابی کلید روشن - خاموش برای غشاء سه لایه حاوی K15 در دماهای مختلف ۶۱
- ۳-۲-۲۶ روش ارزیابی کلید روشن - خاموش برای غشاء سه لایه حاوی کریستال 21 در دماهای مختلف ۶۱
- ۳-۲-۲۷ تعیین کینتیک انتشار دارو و روش تعیین ضریب نفوذپذیری ۶۱
- ۳-۲-۲۸ روش تعیین ضریب توزیع دارو بین غشاء سه لایه کریستال مایع و بافر فسفات pH 7.4 ۶۲
- ۳-۲-۲۹ روش تعیین ضریب انتشار دارو از غشاء حاوی کریستال مایع ۶۳
- ۴-۱ اندازه گیری هیدروکسی اوره با روش BP2000 ۶۵
- ۴-۲ اندازه گیری اریترومايسين با روش اسپکتروفتومتری ۶۷
- ۴-۳ بررسی آزاد سازی داروها از غشاء هیدروژل حساس به دما ۷۰
- ۴-۴ تعیین ضریب نفوذ پذیری دارو از غشاء هیدروژل حساس به دما ۷۵
- ۴-۵ تعیین دمای انتقال فاز برای کریستالهای مایع به کار رفته ۷۸
- ۴-۶ بررسی آزاد سازی هیدروکسی اوره از غشاء فاقد کریستالهای مایع ۷۸
- ۴-۷ بررسی آزاد سازی هیدروکسی اوره از غشاء حاوی کریستالهای مایع ۸۲
- ۴-۸ تعیین ضریب نفوذ پذیری دارو از غشاء پلی هیما حاوی کریستال مایع ۸۷
- ۴-۹ بررسی تاثیر نوسان دما بر آزاد سازی هیدروکسی اوره و اریترواز غشاء هیدروژل حساس به دما ۹۰
- ۴-۱۰ بررسی تاثیر نوسان دما بر آزاد سازی هیدروکسی اوره از غشاء پلی هیما حاوی K15 و K21 ۹۱
- ۵-۱ بررسی آزاد سازی داروها از هیدروژل پاسخگو به دما ۹۴
- ۵-۲ بررسی آزاد سازی دارو از غشاء حاوی کریستال های مایع تروپیک ۹۷
- ۵-۳ نتیجه گیری ۱۰۰
- پیشنهادات ۱۰۱
- ABSTRACT ۱۰۲
- REFERENCES ۱۰۴

پلیمرهای پاسخگو به محرک، کاندیدهای مناسبی در سیستمهای دارورسانی جدید میباشند. چرا که این مواد میتوانند در پاسخ به محرکهایی همچون دما، دارو را آزاد نموده و میزان آزادسازی دارو را کنترل نمایند. در این مطالعه، پلیمر حساس به دمای پلی ان ایزوپروپیل آکریلامید (**polyNIPAAm**) برای کنترل آزاد سازی داروهای با وزن ملکولی متفاوت مورد استفاده قرار گرفته است. غشاهای **poly NIPAAm** و کو پلیمرهای آکریلامید آن، با روش قالبی با ریختن منورها، کراس لینکر و آغازگرها بین دو صفحه شیشه ای که توسط یک **Spacer** با ضخامت مشخص جدا از یکدیگر قرار گرفته اند، تهیه میشود. وقتی این هیدروژلها با ان، ان- متیلن بیس آکریلامید (**MBAAm**) کراس لینک میشوند، دمای انتقال فاز 37°C به دست می آید، که نزدیک به دمای بدن بوده و برای کنترل نفوذ هیدروکسی اوره و اریترومايسين مورد استفاده قرار گرفت. سرعت نفوذ این داروها در دماهای 25°C ، 31°C ، 43°C و 45°C (پائینتر و بالاتر از دمای انتقال فاز هیدروژل) از غشاء، اندازه گیری شد. نتایج نشان دادند که سرعت انتشار هیدروکسی اوره و اریترومايسين از غشاء، با کاهش دما افزایش مییابد. علت تغییر در میزان نفوذپذیری به خواص تورمی و هیدراسیون پلیمرها و تاثیر ترمو دینامیکی دما مربوط میشود. این خاصیت را میتوان به عنوان کلید روشن- خاموش برای کنترل آزاد سازی دارو، مورد استفاده قرار داد. اما بایستی توجه داشت که هیدروژلهای حساس به دما، مثل **poly NIPAAm** دارای رفتار تورمی منفی در مقابل تغییر دما در محلولهای مائی میباشند. کریستالهای مایع حساس به دما در طراحی سیستمهای دارورسانی ضربانی با پاسخگویی مثبت مورد استفاده قرار گرفته اند، تا با افزایش دما محتویات خود را آزاد نموده و با کاهش دما، آزادسازی متوقف شود. هدف اصلی این مطالعه، از یک سو ارزیابی کریستالهای مایع حساس به دما به عنوان کلیدهای روشن - خاموش برای کنترل آزاد سازی دارو بوده و از سوی دیگر ارزیابی ارتباط بین دما و میزان نفوذپذیری میباشد. دو کریستال مایع (شامل ان پنتیل سیانو بی فنیل و ان هپتیل سیانو بی فنیل) که دمای انتقال فاز آنها در حدود دمای بدن میباشند، انتخاب شده و برای کنترل آزاد سازی هیدروکسی اوره مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج حاکی از آن است که نوسان دما در اطراف دمای انتقال فاز، سبب میشود که نفوذ پذیری هیدروکسی اوره از یک سیستم سه لایه متشکل از یک لایه کریستال مایع محصور بین دو لایه خارجی پلی هپما، به طور قابل ملاحظه ای تغییر یابد. آزاد سازی هیدروکسی اوره در دماهای بالاتر از دمای انتقال فاز، به طور چشمگیری

بیش از دماهای پائین تر از دمای انتقال فاز میباشد. این سیستم با پاسخ مثبت، آزادسازی دارو را کنترل

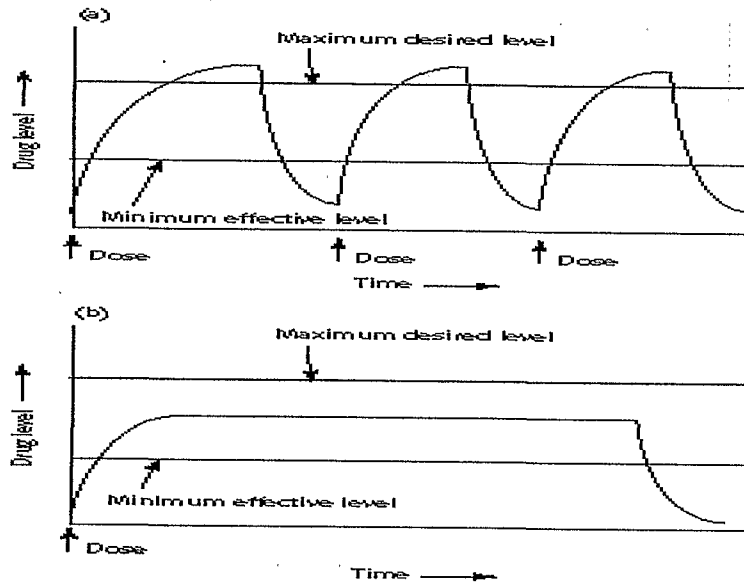
نموده و نسبت به هیدرورژل‌های حساس به دما که پاسخ منفی میدهند، ارجحیت دارد.

فصل اول

دارو رسانی کنترل شده

در دارو رسانی سنتی (Conventional drug therapy) منحنی غلظت زمان دارو بعد از تجویز غیر عروقی دارو بصورت شکل ۱-۱ (a) مشاهده میشود.

شکل ۱-۱ منحنی غلظت- زمان دارو بعد از تجویز (a) شکل سنتی دارو و (b) شکل با آزادسازی کنترل شده



همانگونه که در شکل مشاهده میشود، روش سنتی تجویز خارج عروقی دارو، قادر به ایجاد پروفایل مناسب فارماکوکینتیکی، خصوصاً برای داروهای با محدوده درمانی باریک نمیشود. در دارو رسانی سنتی برای دستیابی به غلظت مناسب، بایستی دارو با فواصل کم و به مقدار کم تجویز شود. این روش تجویز دارای معایب متعدد از جمله:

الف) اگر دوز دارو با نیمه عمر آن تناسب نداشته باشد، پروفایل غلظت-زمان دارو دارای دره و پیکهای بزرگ خواهد شد. مثلاً داروهای با نیمه عمر کوتاه برای داشتن غلظت درمانی مناسب، نیاز به تکرار مصرف بسیار زیاد دارند.

ب) غلظت خونی دارو در زمان مناسب در محدوده درمانی قرار نگرفته و یا در این محدوده باقی نمی ماند.

ج) به علت تکرار مصرف، بیمار تمایلی برای تبعیت از دستورات دارویی و مصرف از خود نشان نمیدهد.

۱-۲ دارورسانی با آزادسازی کنترل شده

۱-۲-۱ مفهوم سیستمهای با آزاد سازی کنترل شده

سیستمهای CR به آن دسته از سیستمهای دارورسانی اطلاق میشود که یک، دو یا همه موارد زیر را در بر گیرند:

- کنترل طول زمان آزادسازی: با آهسته تر کردن اثر دارو و حفظ غلظت نسبتاً ثابت و مؤثر درمانی و کاهش عوارض جانبی که عمدتاً به علت دندانان ای بودن منحنی غلظت- زمان دارو بوجود می آید، طول زمان آزاد سازی کنترل میشود.

- کنترل سرعت آزاد سازی دارو: کنترل اثر دارو با برنامه ریزی برای سرعت آزادسازی دارو، به منظور دستیابی به سرعت آزاد سازی ثابت (Constant)، سرعت آزادسازی ضربانی (Pulsatile) و یا استفاده از روشهای پیشرفته مهندسی کنترل سیستم، که شامل یک عنصر منطقی، با یا بدون استفاده از یک سنسور برای آزادسازی دارو به صورت کنترل پس نوردی (Feedback) است.

- کنترل محل آزادسازی: با قرار دادن ابزار دارویی در مجاورت بافت و یا عضو مورد نظر و یا استفاده از ناقلین شیمیایی، هدف مند کردن اثر دارو و یا لوکالیزه کردن اثر آن (۷و۶).

۱-۲-۲ منطق استفاده از سیستمهای CR (۸)

- حفظ غلظت پلاسمایی درمانی بهینه و اجتناب از غلظتهای پلاسمایی خیلی زیاد و یا خیلی کم

- افزایش طول دوره فعالیت دارو، هدر دادن کمتر دارو، گرفتن وقت کمتری از بیمار و بنابراین - صرفه

جویی در هزینه ها

- رضایت، راحتی و آسودگی خاطر بیشتر بیمار

- استفاده از سیستمهای دارو رسانی با تکنولوژی بالا در مناطقی که پرسنل پزشکی ورزیده در آن مناطق، همیشه حضور ندارند.

- افزایش طول دوره حق امتیاز و یا حق ثبت (Patent) مجدد برای داروهای تجارتي
- اجتناب از صرف وقت زیاد برای کشف، توسعه و بازاریابی داروهای جدید
- تهیه داروهای قوی، جدید و عمومی، یعنی پروتئینها و پپتیدها
- بهبود درمان بیماریهای ناشی از کمبود آنزیم و یا درمان بهتر سرطان با استفاده از تکنیکهای هدف درمانی
- لوکالیزه کردن اثر دارو و بنابراین کاهش عوارض جانبی دارو

۱-۲-۳ مزایا و معایب سیستمهای CR

مزایا

- کاهش تکرار مصرف دارو
- کاهش نوسان غلظت دارو در بدن
- افزایش همکاری بیمار برای مصرف دارو
- پرهیز از مصرف شبانه دارو
- اثرات یکنواخت تر دارو
- کاهش تحریک گوارشی و عوارض وابسته به دوز دارو

معایب

- قیمت بالاتر
- گاهی آزاد سازی غیر قابل پیش بینی
- در برخی موارد کاهش همبستگی درون و برون تن
- گاهاً تخلیه ناگهانی دوز
- تنظیم دوزها مشکل تر
- در مورد داروهای خوراکی مشکل زمان اقامت دارو در دستگاه گوارش (۱۰).

۱-۲-۴ ملا حظات دارویی در فرمولاسیون سیستمهای CR

در طراحی و فرمولاسیون سیستمهای CR متغیرهای زیر حائز اهمیت فراوان میباشند:

- راه مصرف سیستم دارورسانی

- نوع سیستم دارو رسانی

- نوع بیماری که باید درمان شود

- شرایط بیمار

- طول دوره درمانی مورد نظر

- و خصوصیات داروی مورد نظر

بطور کلی میتوان موارد فوق را به دو دسته خصوصیات فیزیکوشیمیایی دارو و خصوصیات بیولوژیک آن تقسیم نمود، هر چند که مرزبندی بین این دو کار بسیار مشکلی است (۱۱).

۱-۲-۵ خواص فیزیکو شیمیایی

۱-۲-۵-۱ حلالیت مائی دارو و pK_a

کاملاً واضح است که دارو برای اینکه جذب شود، ابتدا بایستی در مایعات بیولوژیک محل تجویز حل شود. سپس از طریق غشاهای اطراف منتشر شود. بنابراین دو عامل مهم تعیین کننده سرعت و وسعت جذب دارو عبارتند از:

۱- حلالیت مایی دارو و ۲- در صورتیکه دارو یک اسید یا باز ضعیف باشد pK_a دارو (۱۲). حلالیت مایی دارو بر سرعت انحلال دارو تاثیر میگذارد که آن نیز به نوبه خود تعیین کننده غلظت دارو در محلول بوده و تعیین کننده نیروی اصلی برای انتشار دارو از غشاء میباشد. رابطه بین سرعت انحلال دارو و حلالیت مایی دارو در شرایط سینک طبق معادله Noyes-Whitney عبارت است از:

$$dC/dt = k_p A C_s \quad (1-1)$$