



۱۳۸۰/۱۰/۲۳

دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دانشکده داروسازی

مرکز اطلاعات مدارک علمی ایران  
تمتیه مدارک

پایان نامه:

برای دریافت درجه دکترا

موضوع:

تهیه لیپوزم های حاوی تیمولول مالئات

استاد راهنما:

015430

سرکار خاتم دکتر طیبه تولیت

نگارش:

رویای گلبناف

شماره پایان نامه: ۴۲۳۷

سال تحصیلی: ۱۳۸۰-۱۳۸۱

۳۸۶۱۲

سپاس خدای را که سخنوران در ستودن او بمانند و شمارگران  
شمردن نعمتهای او نتوانند. خدایی که پای اندیشه تیز گام در راه  
شناسایی او لنگ و سرفکرت ژرف ، رو به دریای معرفتش به  
سنگ. اینک که بر آستانه با شکوهترین لحظات زندگی ام پای می  
گذارم او را سپاس میگویم که زیادت خواه نعمت اویم ، پناه خواه  
از معصیت اویم و نیازمند کفایت اویم. پروردگارا در این آغازین  
لحظات مرحله نوین زندگی ام در قلب من چراغ معرفت بر افروز  
و لحظه ای مرا به خود وا مگذار که نهال سالهای عمر من به ثمر  
نشسته . و من به نتیجه آن سرافرازم و مدیون ، به میهنم سرزمینی  
گهر بار که خاکش بیش از این شایسته است ، به خانواده ام و به  
آنان که در هر مرحله از تحصیل و زندگی بی دریغ به من  
آموختند.

این پایان نامه را تقدیم به نازنین وجودی می کنم که بیکران واژه  
هایی چون عشق، استقامت، عطف و فداکاری را در قالب کلمه  
مادر در خود متجلی ساخت .

تقدیم به :

روح پدر بزرگوام که یاد و خاطره اش همواره در قلبم باقیست .

تقدیم به :

خواهر و برادران عزیزم مهین ، صابر و امیر. عزیزانیکه یاری و  
یاوریشان در هر مرحله از زندگی ام ستودنی است و من در حسرت  
جبران .

با سپاس فراوان از استاد ارجمند خانم دکتر تولیت که در به پایان

رساندن این پایان نامه مرا یاری دادند.

در پایان این پایان نامه را تقدیم میکنم به تمامی دوستان و

عزیزانی که از صمیم قلب دوستشان دارم.

صفحه	عنوان
۱	تعریف مسئله و هدف
	<b>فصل اول : لیپوزم ها</b>
۲	۱-۱- تاریخچه
۳	۲-۱- ساختمان لیپوزم ها
۵	۳-۱- مواد بکار رفته در تهیه لیپوزم ها
۷	۴-۱- انواع لیپوزم
۸	۵-۱- روشهای تهیه لیپوزم
۹	۶-۱- خواص فیزیکی شیمیایی لیپوزم ها
	۷-۱- تکنیک . Dehydration – Rehydration procedure / Freeze and thawing
	<b>فصل دوم : گلوکوم</b>
۱۵	۱-۲- گلوکوم و درمان آن
۱۷	۲-۲- عوارض جانبی محلول تیمولول چشمی و لزوم استفاده از سیستمهای آهسته رهش
۱۹	۳-۲- انواع فرآورده های آهسته رهش از تیمولول مالنات
	<b>فصل سوم : تجربیات</b>
۲۲	۱-۳- مواد بکار رفته و خصوصیات آنها
۲۳	۲-۳- وسایل و دستگاههای مورد استفاده
۲۴	۳-۳- رسم نمودار استاندارد تیمولول مالنات با اسپکتروفتومتر UV-Vis
۲۵	۴-۳- استخراج فسفاتیدیل کولین
۲۵	۵-۳- تهیه لیپوزم تیمولول مالنات با روش لایه نازک ( Film )
۲۵	۶-۳- جدا کردن داروی محصور شده به وسیله دیالیز
۲۶	۷-۳- تعیین درصد محصور سازی
۲۷	۸-۳- اندازه گیری کارایی لستین در محصور سازی تیمولول مالنات

صفحه	عنوان
۳۷	۹-۳- بررسی نقش کلسترول در میزان محصور سازی و پایداری تیمولول مالئات
۳۸	۱۰-۳- بررسی نقش تغییرات غلظت دارو در میزان محصور سازی
۳۸	۱۱-۳- بررسی نقش اسیدهای آمینه در افزایش پایداری و محصور سازی لیپوزم
	تیمولول مالئات
۳۸	۱۲-۳- بررسی نقش توام $\alpha$ هیدروکسی اسید و اسید آمینه در میزان محصور سازی و پایداری لیپوزم تیمولول مالئات
۳۹	۱۳-۳- بررسی نقش میزان لیپید و مواد محافظ ( Cryoprotectant ) در مرحله Freeze and Thawing
	فصل چهارم : نتایج
۴۰	۱-۴- بحث و نتیجه گیری
۴۵	۲-۴- فرمولاسیونهای پیشنهادی برای تیمولول مالئات لیپوزمی
۴۶	جداول و منحنی ها
۶۰	۳-۴- چکیده انگلیسی
۶۱	منابع

## تعریف مسئله و هدف :

افزایش فشار داخل چشم ( گلوکوم ) عوارض زیادی دارد که از جمله مهمترین آنها آسیب به عروق شبکیه و نهایتاً از بین رفتن بینایی می باشد . از آنجایی که دارو درمانی گلوکوم (از نوع زاویه باز که شایع ترین نوع آن نیز می باشد ) طولانی مدت و ضروری است، استفاده از مسدود کننده های گیرنده (بتا) و از مهمترین آنها ، تیمولول اجتناب ناپذیر می باشد .

بتا بلاکرها علاوه بر پایین آوردن فشار داخل چشم روی میدان دید نیز اثر داشته و آن را بهبود می بخشند . این دسته از داروها در افراد بالای ۵۵ سال و بخصوص بالای ۷۵ سال عوارض قلبی عروقی و تنفسی جدی داشته و پزشکان این داروها را در این سنین با احتیاط بسیار تجویز می کنند . استفاده از سیستم های آهسته رهش (sustained - release) در دارودرمانی گلوکوم برای نیل به دو هدف عمده مورد بررسی قرار گرفته اند :

۱- کاهش جذب سیستمیک دارو و متمرکز کردن اثرات آن به صورت موضعی .

۲- کاهش دفعات مصرف دارو و راحتی بیمار در پذیرش درمان مزمن و طولانی مدت .

از میان سیستمهای طولانی اثری که در درمان گلوکوم به کار می رود لیپوزم ها ، جایگاه ویژه ای دارند . با استفاده از این حامل، دارو به مدت طولانی تری در چشم باقی مانده و ضمن حفظ اثرات درمانی دارو ، با ممانعت از جذب سیستمیک ، میتوان عوارض جانبی دارو را کاهش داد . از آنجاییکه فرآورده های چشمی لیپوزمال به صورت پراکندگی های آبی (سوسپانسیون) ناپایدار می باشند در این پایان نامه ساخت

فر آورده لیپوزمی پایدار با درصد محصور سازی بالا از داروی تیمولول مالئات بررسی شده است .  
→



فصل اول :

لیپوزم ها

## ۱ - ۱ - تاریخچه : (۱)

ریشه یونانی کلمه لیپوزم به معنای چربی بدن می باشد ولی معنای آن به طور دقیق تر ، ساختمان گرد و توخالی ساخته شده به وسیله فسفولیپید، که شبیه غشای سلولهای تمامی حیوانات است ، می باشد .

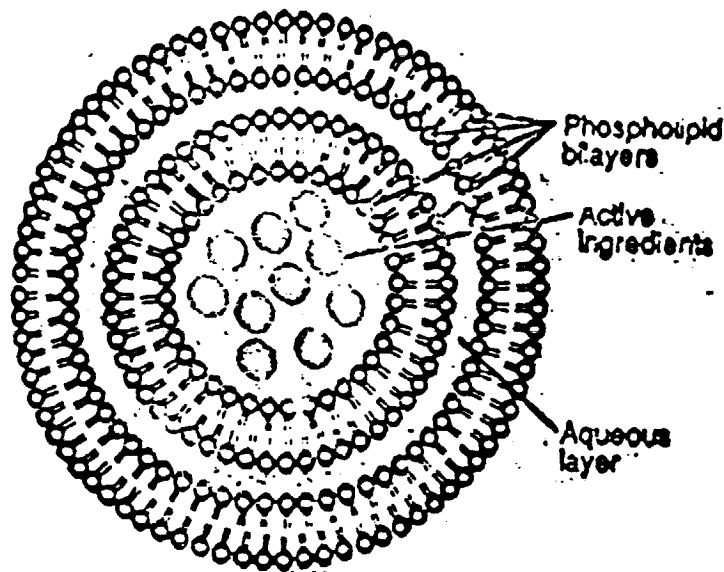
لیپوزم ها ابتدا در سال ۱۹۶۰ توسط یک دانشمند انگلیسی به نام Bang ham کشف شده اند . او ضمن مطالعات خود در زمینه اثر فسفولیپیدها روی انعقاد خون متوجه شد که با اضافه کردن آب به فسفولیپیدی که به صورت غشایی نازک در آمده ساختمانهای کروی شکل می گیرد که قسمتی از محیط مایع را در خود جای می دهد . بعد از این کشف، مطالعات متخصصان بیوفیزیک و بیوشیمی بر روی این ساختمان ساده آغاز شد .

شباهت زیاد این ساختمان به غشاهای طبیعی ، همچنین توانایی این کره ها در حمل مواد مختلف دارویی ، ژنتیکی و آرایشی باعث شد آنها در اوایل سال ۱۹۸۰ بسیار مورد توجه واقع شوند ولی به دلیل وجود مشکلات فراوان در تهیه صنعتی، همچنین عدم پایداری در نگهداری طولانی مدت ، این مطالعات کم کم رو به سردی گذاشت تا اینکه از اواخر دهه ۹۰ با پیشرفت تکنولوژی و استفاده از روشهای نوین در ساخت و نگهداری ، مطالعات کلینیکی بر روی آن مجدداً آغاز و فرآورده های لیپوزمی وارد بازار گردید.

## ۱-۲- ساختمان لیپوزمها : (۳و۲)

لیپوزمها ساختمانهای وزیکولی هستند که خصوصیات فیزیکی شیمیایی متنوعی دارند . اساساً یک لیپوزم ممکن است از یک یا چند جداره که هر کدام از دو تک لایه مولکولی لیپیدی که اطراف یک هسته مائی را احاطه کرده تشکیل شده باشد . قطر این ساختارهای کروی از ۸۰ تا ۱۰<sup>۵</sup> نانومتر متغیر است .

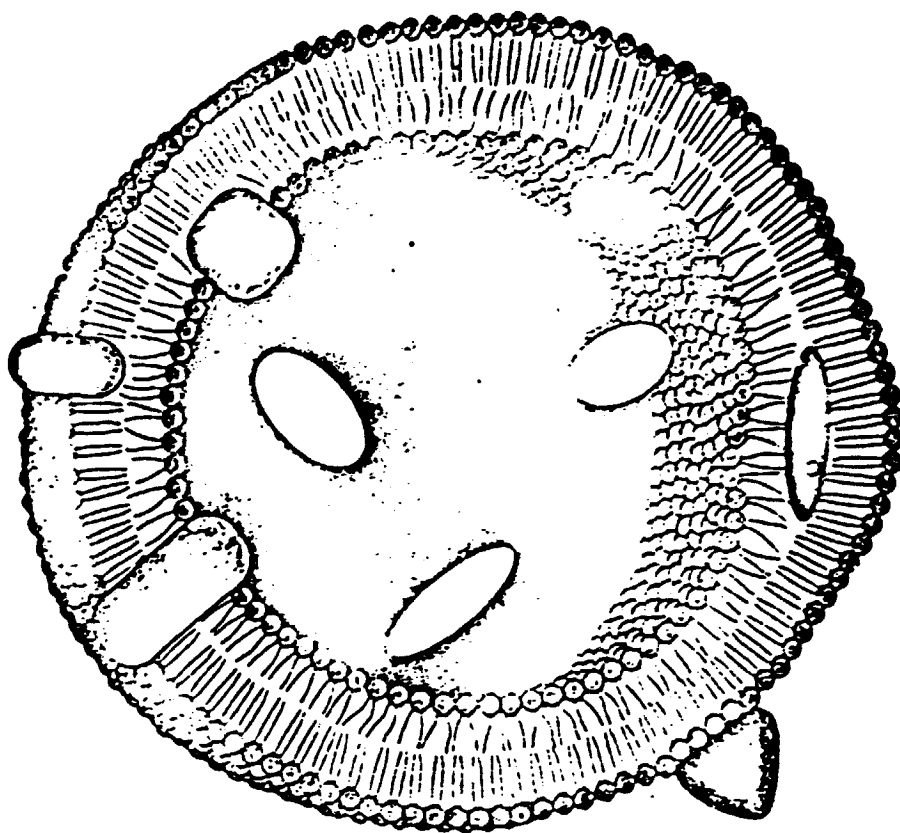
شکل (۱-۱) نحوه قرارگیری دو لایه تشکیل دهنده ساختمان لیپوزمی



هنگامی که در شرایط مناسب ، فسفو لیپیدها با نسبت کم در یک فاز مائی پراکنده شوند، آب پوشی گروههای قطبی آنها ، ساختمانهای ناهمگونی ایجاد می کند که بیشترشان دارای جداره هایی متداخل هستند که هر جداره از یک دو لایه لیپیدی تشکیل شده است . این ساختارها ، لیپوزمهایی بودند که اولین بار توسط Bang ham معرفی شدند و اکنون به نام وزیکولهای چند جداره یا MLV (Multilamellar- vesicles) خوانده می شوند . هنگامی که این پراکندگی های لیپیدی تحت تاثیر

لرزشهای مکانیکی شدید یا امواج فراصوتی (Sonication) قرار گیرند اندازه وزیکولها کاهش یافته ( ۲۰ تا ۵۰ نانومتر ) و وزیکولهایی تشکیل می شوند که یک جداره بیشتر ندارند . این ساختارها به نام وزیکولهای تک جداره کوچک ( Small unilamellar vesicles -SUV ) نامیده می شوند . چون SUV و MLV محدودیت های زیادی به عنوان نظامهای دارورسانی و مدل غشایی دارند لیپوزمهای تک جداره ای تهیه شد که قطر آنها بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر می باشد این وزیکولها به نام وزیکولهای تک جداره بزرگ ( Large unilamellar vesicles – LUV ) نامیده میشوند .

شکل (۲-۱) واکنش مولکولهای مختلف بالیپوزوم



### ۱-۳- مواد بکار رفته در تهیه لیپوزم ها :

۱- فسفولیپیدها : فسفولیپیدها در تهیه لیپوزم ها بیشترین مصرف را دارند که به ۴ گروه تقسیم می شوند. (۴)

الف - فسفولیپیدهای طبیعی که از زرده تخم مرغ ، روغن سویا و یا سایر منابع طبیعی به دست می آیند.

ب- فسفولیپیدهای طبیعی تغییر یافته که از نوع فسفولیپیدهای طبیعی هستند که به طور جزئی یا کامل هیدروژنه شده اند .

ج- فسفولیپیدهای نیمه صناعی که در آنها زنجیره های آسیل فسفولیپیدهای طبیعی بازنجیره های آسیل مشخص توسط واکنشهای شیمیایی جانشین می شوند .

د- فسفولیپیدهای صناعی که در راه سنتز شیمیایی تهیه می گردند .

۲- استروئیدها : کلسترول و مشتقات آن اغلب جز ساختمانی غشای لیپوزم ها هستند .

قرار گرفتن آن در غشاهای لیپوزمی ۳ اثر شناخته شده دارد .

۱- افزایش سیالیت یا روانی ( Microviscosit ) دو لایه لیپیدی .

۲- کاهش نفوذ پذیری غشاء به مولکولهای محلول در آب .

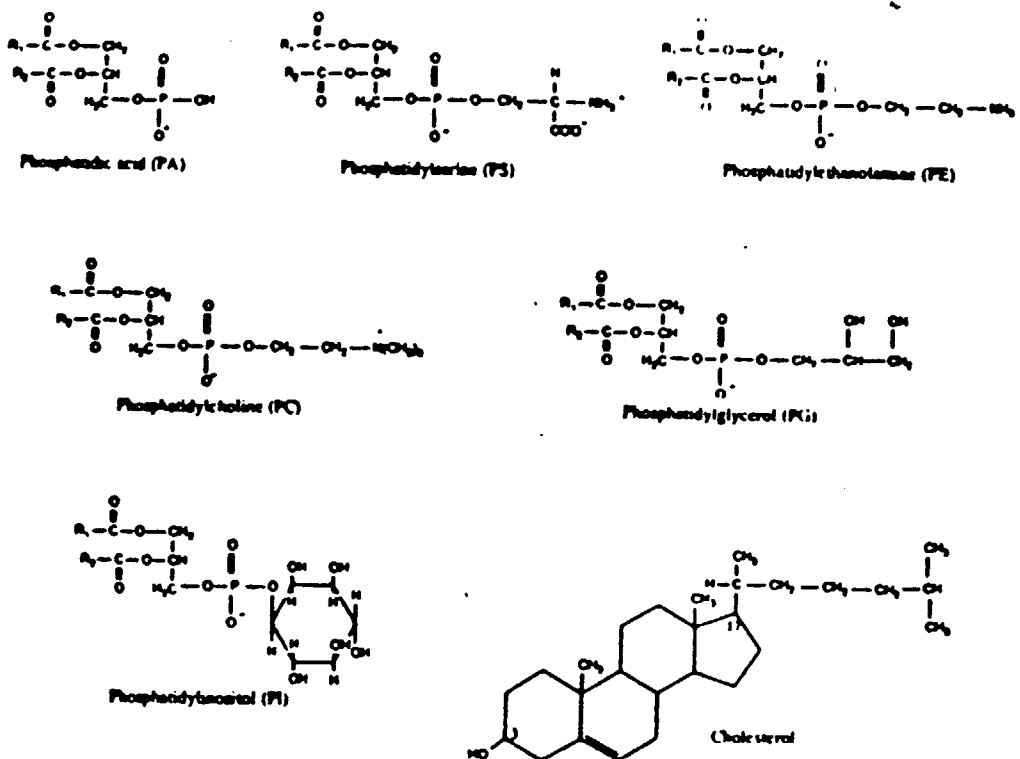
۳- پایداری غشاء در مقابل مایعات بیولوژیک مانند پلاسما .

کلسترول به عنوان ملات دو لایه لیپیدی شناخته شده است زیرا به واسطه شکل مولکولی و خصوصیات حلالیت آن ، فضاهای خالی میان مولکولهای فسفولیپید را پر کرده و آنها را محکم تر به ساختمان پیوند می دهند . (۲و۳)

### ۳- مواد دیگر :

دی آسید گلیسرول - استاریل آمین - دی ستیل فسفات برای ایجاد بار مثبت یا منفی در سطح لیپوزم ها به کار می رود . همچنین موادی که دارای یک زنجیره هیدروکربنی بلند و یک گروه یونی هستند ، سنتز شده که قادر به تشکیل وزیکولها هستند . این مواد شامل نمکهای آمونیوم نوع چهارم و دی آلکیل فسفاتها هستند. (۶و۵)

شکل ( ۳-۱ ) ساختمان شیمیایی لیپیدهای مورد استفاده در تهیه لیپوزم .



## ۴-۱ - انواع لیپوزم : (۶)

با در نظر گرفتن اندازه و تعداد لایه ها ، لیپوزم ها را به ۳ گروه تقسیم می کنند:

۱- MLV ( Multi Lamellar vesicle ) ، در این نوع لیپوزم چندین غشاء دو لایه وجود دارد.

اندازه این وزیکولها ۵۰ تا ۱۰۰۰۰ نانومتر می باشند . به دلیل وجود چندین لایه لیپیدی نسبت فاز چربی

به فاز آبی در آنها بالاست بنابراین برای محصور سازی داروهای محلول در چربی مناسب می باشند .

۲- LUV ( Large unlamellar vesicle ) این لیپوزم وزیکولهایی با جدار تک لایه و بزرگ

می باشند (بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ نانومتر) . چون حجم فاز آبی نسبت به لیپوزم های MLV در این نوع

لیپوزم ها افزایش یافته پس برای محصور سازی داروهای محلول در آب مناسب هستند ولی از نظر تهیه

و پایداری مشکلترین نوع لیپوزم می باشند .

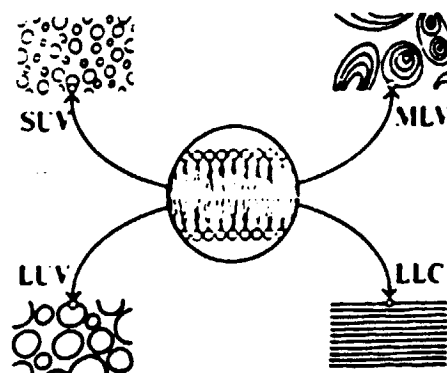
۳- SUV ( Small uni lamellar vesicle ) . با قرار دادن وزیکولهای MLV تحت اثر

لرزشهای مکانیکی یا امواج فرا صوتی ، اندازه این وزیکولها کاهش یافته (۲۰ تا ۵۰ نانومتر) و SUV

تشکیل می شود . کارآیی محصور سازی در مورد داروهای محلول در آب در آنها پایین است ولی به

دلیل یکنواختی اندازه آنها قابلیت تکرار پذیری بیشتری دارند .

شکل (۴-۱) انواع مختلف لیپوزم



Relative Sizes of Phospholipid Microstructures