

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



مرکز اطلاعات آرکایو ملی ایران
تیم سیستم آرکایو

دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری

موضوع:

فرمولاسیون یک سیستم نوین دارورسانی کنترل ریلیز کولونی

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر فاطمه اطمیابی

نگارش:

کبری اینانلو

تقدیم به :

او که در خلوت خدائی خویش، بهترین بهترین
من خطابش می‌کنم، به امید روزی که انتظار
تمام منتظران به پایان رسیده و عطر حضورش
در کوچه باغ عشق بپیچد.

خدا یا رحمتی کن!

تا ایمان، نام و نان برایم نیاورد،

قوتم بخش! تا نانم را و حتی نامم را در خطر

ایمانم افکنم ...

تقدیم به :

پدر مهربانم که برایم مظهر گذشت و فداکاری
بوده و سالهای نبودنش را در آرزوی آغوش
گرمش سپری کردم.

تقدیم به :

فرشتهٔ مهربان زندگیم، به مادر عزیزم که
جوانی اش را به پای خوشبختی ما فدا کرد و دل
دل دوست داشتن را در قلبم جاودانه کرد. به امید
آن روز که بتوانم تمام غمهای عالم را از نگاهش
دور سازم.

تقدیم به :

برادر عزیز و گرامی ام مرتضی که در تمام
سالهای زندگی برایم پدر، برادر و یک دوست
مهربان بود.

تقدیم به :

برادرم مصطفی و خواهرانم عذرا، صغری و
سمانه که زندگی در کنارشان به من آرامش و
عشق هدیه کرد و آرزو دارم در پناه خداوند
خوشبخت و سعادتمند باشند.

این پایان نامه را با سپاس فراوان تقدیم
می‌کنم به استاد گرانقدرم : سرکار خانم دکتر
اطیای که در عرصه علم و زندگی با درایت
فکری و علمی شان به حق برایم معلمی کردند.

از اساتید محترم سرکار خانم دکتر تاجرزاده،
آقای دکتر روئینی، آقای دکتر روح الامین که
برای قضاوت این پایان نامه قبول زحمت
فرمودند، تشکر فراوان دارم.

سپاسگزارم از لطفهای بی دریغ و صبورانه
سرکار خانم دکتر مقدم که در طی مراحل انجام
این رساله با سخاوت مرا همراهی کردند.

و تشکر می‌کنم از کمکهای آقای معجزائی
مسئول محترم آزمایشگاه سیستم‌های نوین
دارورسانی و همه دوستانم در آزمایشگاه
سیستم‌های نوین دارورسانی.

این پایان نامه را با تمام عشق و علاقه تقدیم
می‌کنم به دوست بسیار عزیزم طیبه که در طی
سالها دوستی لبخندش امید، اشکهایش
همدردی و نگاهش عشق را به من هدیه کرد.

در آخر این پایان نامه را به یاد خاطرات
شیرین با هم بودن تقدیم می کنم به : تمام
دوستان و همکلاسی های همدل و صمیمی ام در
ورودی ۷۴ و ۷۵ و لحظات خوش با هم بودن را تا
ابد فراموش نخواهم کرد.

عنوان	صفحه
..... اختصارات	
..... خلاصه فارسی	
فصل اول: تجویز خوراکی داروها.....	۱
..... مقدمه	۲
..... ۱-۱- دستگاه گوارش	۴
..... ۱-۱-۱- دهان	۴
..... ۱-۱-۲- مری	۵
..... ۱-۱-۳- معده	۵
..... ۱-۱-۳-۱- ترشحات معده	۵
..... ۱-۱-۳-۲- pH معده	۶
..... ۱-۱-۳-۳- موکوس معده	۶
..... ۱-۱-۳-۴- حرکات معده	۷
..... ۱-۱-۳-۵- زمان اقامت در معده	۷
..... ۱-۱-۴- روده باریک	۸
..... ۱-۱-۴-۱- زمان اقامت در روده باریک	۹
..... ۱-۱-۵- روده بزرگ (کولون)	۱۰
..... ۱-۱-۵-۱- ساختمان و عملکرد کولون	۱۰
..... ۱-۱-۵-۲- حرکات کولون	۱۱
..... ۱-۱-۵-۳- میکروفلور کولون	۱۲
..... ۱-۱-۵-۴- pH کولون	۱۳
..... ۱-۱-۵-۵- ورود مواد به کولون و عبور از کولون در شرایط نرمال	۱۴
..... ۱-۱-۵-۶- افزایشده‌های جذب کولونی داروها	۱۶

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
 جمهوری اسلامی ایران

صفحه	عنوان
۱۸	۱-۱-۶- پایداری پروتئین و پپتیدها در دستگاه گوارش
۲۲	۲-۱- سیستم‌های دارورسانی کولونی
۲۲	۱-۲-۱- راه‌های دارورسانی به کولون
۲۳	۲-۲-۱- روش‌های تهیه سیستم‌های دارورسانی کولونی
۲۳	۱-۲-۲-۱- سیستم‌های دارورسانی وابسته به pH
۲۵	۲-۲-۲-۱- سیستم‌های دارورسانی وابسته به زمان
۲۶	۳-۲-۲-۱- سیستم‌های دارورسانی وابسته به عملکرد باکتریها
۳۸	۱-۳-۲-۲-۱- مکانیسم کراس‌لینک بین کلسیم و پکتین
۳۹	۲-۳-۲-۲-۱- مکانیسم عملکرد آنزیم پکتیناز
۴۰	۲-۲-۱- ریز ذرات (Microparticles & Nanoparticles)
۴۰	۱-۲-۲-۱- تعریف
۴۱	۲-۲-۲-۱- علل استفاده از میکروسفرها در صنعت داروسازی
۴۲	۳-۲-۲-۱- میکروانکپسولاسیون
۴۳	۱-۳-۲-۲-۱- خصوصیات ماده هسته‌ای
۴۳	۲-۳-۲-۳-۱- خصوصیات ماده روکش دهنده
۴۴	۳-۳-۲-۲-۱- روش‌های میکروانکپسولاسیون
	۴-۳-۲-۲-۱- مکانیسم‌های آزادسازی دارو از سیستم‌های با رهش
۵۱	کنترل شونده خوراکی
۶۰	فصل دوم: مواد و روشهای عملی
۶۱	۱-۲- مواد و دستگاهها
۶۱	۱-۱-۲- مواد مورد استفاده
۶۳	۲-۱-۲- دستگاه‌های مورد استفاده

عنوان	صفحه
۲-۲- روش‌های عملی	۶۴
۲-۲-۱- مراحل ساخت میکروسفر پکتین	۶۴
۲-۲-۲- بررسی شکل و توزیع اندازه ذره‌ای میکروسفرها	۶۷
۲-۲-۳- اندازه‌گیری محتوای دارویی میکروسفرها	۶۷
۲-۲-۴- ارزیابی آزادسازی دارو از میکروسفرها	۶۹
۲-۲-۵- روش بررسی کینتیک آزادسازی دارو از میکروسفرها	۷۱
فصل سوم: نتایج	۷۲
۱-۳- بررسی شکل ظاهری میکروسفرها	۷۳
۲-۳- بررسی توزیع اندازه میکروسفرها	۷۳
۳-۳- منحنی استاندارد در محیط‌های مختلف	۸۳
۳-۳-۱- منحنی استاندارد در محیط بافر با pH معادل ۷/۴	۸۳
۳-۳-۲- منحنی استاندارد در محیط اسیدی	۸۵
۳-۳-۳- منحنی استاندارد در محیط بافر با pH معادل ۶/۸ بدون آنزیم	
پکتیناز	۸۷
۳-۳-۴- منحنی استاندارد در محیط بافر با pH معادل ۶/۸ دارای آنزیم	
پکتیناز	۸۹
۳-۴- بررسی محتوای دارویی میکروسفرها	۹۱
۳-۵- بررسی آزادسازی دارو از میکروسفرها	۹۳
۳-۶- بررسی کینتیک آزادسازی دارو از میکروسفرها	۱۱۷
فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری	۱۲۱
۱-۴- بررسی شکل ظاهری میکروسفرها	۱۲۲

صفحه	عنوان
۱۲۲.....	۲-۴- تأثیر عوامل مختلف ساخت بر توزیع اندازه ذره‌ای میکروسفرها
۱۲۴.....	۳-۴- محتوای دارویی میکروسفرها
۱۲۶.....	۴-۴- بررسی آزادسازی دارو از میکروسفرها
۱۲۷.....	۴-۴-۱- آزادسازی دارو از میکروسفرها در محیط اسیدی
۱۲۷.....	۴-۴-۲- آزادسازی دارو از میکروسفرها در محیط بافر فسفات فاقد آنزیم
۱۳۰.....	۴-۴-۳- آزادسازی دارو از میکروسفرها در محیط بافر فسفات دارای آنزیم
۱۳۳.....	۴-۵- بررسی کینتیک آزادسازی دارو از میکروسفرها
۱۳۴.....	۴-۶- نتیجه‌گیری
۱۳۶.....	۵- پیشنهادات
۱۳۷.....	۶- منابع
.....	خلاصه انگلیسی

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- خلاصه‌ای از آناتومی و فیزیولوژی روده کوچک و روده بزرگ (۲).....	۴
جدول ۲-۱- طبقه‌بندی افزایشنده‌های جذب در کولون.....	۱۷
جدول ۳-۱- مقایسه خصوصیات فارماکوکینتیکی پروتئین‌ها در کولون و روده باریک.....	۲۱
جدول ۴-۱- انواع پلیمرهای حساس به pH.....	۲۵
جدول ۱-۲- نمونه‌های تهیه شده در شرایط مختلف ساخت.....	۶۶
جدول ۱-۳- توزیع اندازه ذرات برحسب درصد وزنی.....	۷۴
جدول ۲-۳- میزان جذب غلظت‌های مختلف دارو در محیط بافر فسفات با pH معادل ۷/۴.....	۸۳
جدول ۳-۳- میزان جذب غلظت‌های مختلف از دارو در محیط اسیدی.....	۸۵
جدول ۴-۳- میزان جذب غلظت‌های مختلف دارو در محیط بافر فسفات بدون آنزیم.....	۸۷
جدول ۵-۳- میزان جذب غلظت‌های مختلف دارو در محیط بافر فسفات دارای آنزیم.....	۸۹
جدول ۶-۳- محتوای دارویی میکروسفرها و محاسبه مربوط به آن.....	۹۲
جدول ۷-۳- درصد آزادسازی دارو از نمونه‌ها در محیط بافر بدون آنزیم.....	۹۴
جدول ۸-۳- درصد آزادسازی دارو از نمونه‌ها در محیط بافر دارای آنزیم.....	۱۰۳
جدول ۹-۳- درصد آزادسازی دارو از نمونه‌های ۱، ۵، ۱۶ و ۲۲ در محیط بافر حاوی آنزیم.....	۱۱۲
جدول ۱۰-۳- کینتیک آزادسازی دارو از میکروسفرها در محیط بافری فاقد آنزیم پکتیناز.....	۱۱۸
جدول ۱۱-۳- کینتیک آزادسازی دارو از میکروسفرها در محیط بافری دارای آنزیم پکتیناز.....	۱۱۹
جدول ۱۲-۳- کینتیک آزادسازی دارو از میکروسفر در محیط بافری دارای آنزیم (نمونه‌های ۱، ۵، ۱۶ و ۲۲).....	۱۲۰