

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

عنوان

طراحی و ارزیابی آزمایشگاهی سیستم آهسته رهش به صورت اسکفلد حاوی داروی تتراسایکلین در عفونت‌های

پریودنتال

اساتید راهنما

دکتر لیلا رضایی شیرمرد و دکتر ساقی سپهری

نگارش

مهسا زیبائزاد

تشکر و قدردانی:

تشکر و سپاس از خداوند منان که در همهٔ مراحل زندگی و در همهٔ امور به خصوص در انجام این تحقیق، سایبان لطف و عنایت خویش را از من دریغ نفرمود و در لحظه لحظه زندگی یاریم فرمود.

لازم می‌دانم برای انجام وظیفه از اساتید راهنمای گرامی سرکار خانم دکتر لیلا رضایی شیرمرد و سرکار خانم دکتر ساقی سپهری، داوران عزیز و بزرگوار و همچنین از کلیهٔ اساتید محترم که در جهت ارتقای علمی اینجانب تلاش نمودند، کمال تقدیر و تشکر را داشته باشم.

تقدیم به:

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می‌نمایم به:

❖ پدر و مادر عزیزم

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم پدر و مادری فداکار نصیبم ساخته تا در سایه درخت پر بار وجودشان بیاسایم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم . والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم چرا که این دو وجود پس از پروردگار مایه هستی ام بوده اند دستم را گرفتند و راه رفتن را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب آموختند. آموزگارانی که برایم زندگی؛ بودن و انسان بودن را معنا کردند.

❖ همسر مهربانم که در طول تحصیل همراه و همگام من بوده است .

❖ خواهر مهربان و همیشه همراهم

دست رنجم را تقدیمشان می‌دارم، شاید نشانی باشد از سپاس

## چکیده

سابقه و زمینه: پرپودنتیت یک بیماری التهابی لثه می‌باشد که به وسیله باکتری‌های بی‌هوازی ایجاد شده و سبب تخریب ساختمان بافت نگهدارنده دندان‌ها می‌شود. با توجه به اینکه باکتری‌های خاصی در ایجاد این بیماری دخالت دارند، مواد آنتی‌باکتریال متفاوتی مانند تتراسایکلین در درمان بیماری به کار برده می‌شوند. سیستم‌های شستشودهنده‌ای که محلول آنتی‌باکتریال را به طور مستقیم داخل پاکت پرپودنتال منتشر می‌کنند بطور مکرر در درمان این بیماری به کار می‌روند، ولی چون مدت عمل آن‌ها کوتاه می‌باشد، مصرف مداوم آن‌ها نیاز می‌باشد. بنابراین توسعه سیستم‌های دارویی آهسته رهش موضعی که مواد آنتی‌باکتریال را به داخل پاکت پرپودنتال به مدت طولانی آزاد می‌کنند، حائز اهمیت می‌باشند. لذا طی این مطالعه بر آن شدیم تا سیستم آهسته رهش به‌صورت اسکفلد حاوی داروی تتراسایکلین طراحی و ارزیابی (آزمایشگاهی) کنیم.

مواد و روش‌ها: در ابتدا جهت تهیه اسکفلد سدیم آلژینات، محلول آبی آلژینات با CMCNa مخلوط شده و در مرحله بعد توسط ADH کراس‌لینک شیمیایی شد. سپس به منظور خالص‌سازی محصول از کیسه دیالیز به مدت ۳ روز استفاده شد. بعد از خالص‌سازی محصول، جهت خشک کردن لیوفیلیز و با داروی تتراسایکلین لود گردید. جهت ارزیابی خصوصیات فیزیکوشیمیایی اسکفلد تهیه‌شده از FTIR، SEM، TG-DTA، تست رهش، تست تورم و الکتروترمال استفاده گردید. یافته‌ها: اسکفلدهای Alg/ADH با استفاده از اتصالات عرضی شیمیایی سنتز شدند. با توجه به تصاویر SEM، ساختار منفذدار اسکفلدها مشاهده شد که بعد از لود دارو نیز این ساختار حفظ شده بود. میانگین میزان جذب آب توسط اسکفلدها در تست تورم برابر ۹۳.۲۱۶٪ بود. تشکیل باند آمیدی توسط طیف FTIR بررسی و وجود پیک در محدوده  $cm^{-1}$  ۱۶۳۰-۱۶۹۰ مشخص گردید. با توجه به نمودار TGA یک کاهش وزن در دمای زیر  $100^{\circ}C$  و دو کاهش وزن در دماهای  $223.6^{\circ}C$  و  $338.9^{\circ}C$  رخ داده است. نمودار DTA مربوط به اسکفلد نیز شامل ۵ پیک مجزا می‌باشد و بیشترین کاهش وزن اسکفلد در محدوده  $180$  تا  $400$  درجه سانتی‌گراد ثبت شده است. با توجه به تست رهش دارو، اسکفلد سنتز شده در این مطالعه قادر به رهش ۷۰ درصد از تتراسایکلین به مدت ۹۶ ساعت بود. نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های مطالعه سدیم آلژینات و CMCNa توسط ADH کراس‌لینک شیمیایی شدند و ساختار شبکه‌ای ایجاد کردند. ساختار اسکفلدها منفذدار می‌باشد که بعد از لود دارو نیز این ساختار حفظ می‌شود. همچنین اسکفلدها خاصیت جذب بالا دارند و با رهش ۷۰ درصد دارو در مدت ۹۶ ساعت می‌تواند در درمان پرپودنتیت موثر باشد.

کلمات کلیدی: پرپودنتیت، اسکفلد، سدیم آلژینات، تتراسایکلین، دارورسانی موضعی

## فهرست مطالب

۱	فصل ۱: مقدمه
۲	۱-۱- مقدمه و بیان ضرورت انجام پژوهش .....
۴	۲-۱- کلیات .....
۴	۱-۲-۱- بیماری پریدنتال .....
۵	۱-۲-۱- پاتوژن پریدنتیت .....
۷	۲-۱-۲-۱- درمان پریدنتیت .....
۷	۲-۱-۳-۱- عوامل پاتوژن پریدنتال .....
۸	۲-۱-۴-۱- دارودرمانی پریدنتیت .....
۸	۲-۱-۴-۱-۲- درمان آنتی بیوتیکی سیستمیک .....
۱۲	۲-۱-۴-۱-۲-۱- درمان آنتی بیوتیکی موضعی .....
۱۴	۲-۲-۱- سیستم های دارورسانی .....
۱۵	۲-۲-۱- ژل ها .....
۱۶	۲-۲-۲-۱- فیبرها .....
۱۸	۲-۲-۳-۱- اسکفلد ها .....
۱۸	۲-۲-۳-۱- انواع اسکفلد ها .....
۱۹	۳-۲-۱- ساخت اسکفلد بر اساس روشهای مرسوم .....
۱۹	۳-۲-۱- روش خود تجمعی .....
۲۰	۳-۲-۲-۱- اتصال رشته ای .....
۲۰	۳-۲-۳-۱- فروشویی ذره ای و قالبگیری حلال .....
۲۱	۳-۲-۴-۱- گاز کف .....
۲۲	۳-۲-۵-۱- مولسیون یخ خشک .....
۲۳	۳-۲-۶-۱- روش حرارتی ناشی از جداسازی فاز .....
۲۳	۳-۲-۷-۱- قالب گیری مواد مذاب .....
۲۴	۳-۲-۸-۱- الکترورسی .....
۲۴	۳-۲-۹-۱- خشک کردن یخ .....
۲۵	۴-۲-۱- پلیمر ها .....
۲۶	۴-۲-۱- معرفی آلزینات .....
۲۷	۴-۲-۱- خواص و اشکال هیدروژل .....
۲۸	۵-۲-۱- تتراسایکلین ها .....

۲۹	۳-۱- بررسی متون.....
۳۰	۴-۱- اهداف پژوهش.....
۳۰	۱-۴-۱- هدف کلی طرح.....
۳۰	۱-۴-۲- اهداف اختصاصی طرح.....
۳۱	۱-۴-۳- اهداف کاربردی طرح.....
۳۱	۱-۴-۴- فرضیات طرح.....
۳۱	۱-۴-۵- تعریف واژه های کلیدی.....

## فصل ۲: مواد و روش کار

۳۳	
۳۴	۱-۲- مواد مورد استفاده.....
۳۵	۲-۲- دستگاه های مورد استفاده.....
۳۵	۳-۲- روش کار.....
۳۵	۲-۳-۱- تهیه اسکفلد.....
۳۶	۲-۳-۲- مرحله خالص سازی.....
۳۶	۲-۳-۳- مرحله لود دارو.....
۳۶	۲-۳-۴- تست های ارزیابی.....
۳۹	۴-۲- روش تجزیه و تحلیل آماری.....

## فصل ۳: نتایج و بحث

۴۰	
۴۱	۱-۳- تصاویر SEM.....
۴۲	۲-۳- تست تورم.....
۴۳	۳-۳- اثبات تشکیل باند آمیدی و تشکیل اسکفلد.....
۴۳	۳-۳-۱- نقطه ذوب.....
۴۴	۲-۳-۳ FTIR.....
۴۸	۳-۳-۳ NMR.....
۴۹	۴-۳- آنالیز دمایی.....
۵۲	۵-۳- رهش دارو.....
۵۳	۶-۳- بحث.....

## فصل ۴: نتیجه گیری

۵۸	
۵۹	۱-۴- نتیجه گیری.....
۶۰	۲-۴- پیشنهادات.....

## فهرست اشکال

- شکل ۱-۱ مراحل مختلف بیماری پریدنتال ..... ۵
- شکل ۲-۱ عوامل مخرب دخیل در پاتوژنز پریدنتیت ..... ۷
- شکل ۳-۱ روش های کاربردی برای دستگاه های دارورسانی داخل پاکت ..... ۱۵
- شکل ۴-۱ قرار دادن ژل ..... ۱۶
- شکل ۵-۱ قرارگیری فیبر در پاکت پریدنتال ..... ۱۸
- شکل ۶-۱ واحدهای تشکیل دهنده اسید آلژینیک (۹۳) ..... ۲۷
- شکل ۱-۲ مرحله خشک کردن اسکفلد توسط فریز درایر ..... ۳۸
- شکل ۲-۲ مرحله لود دارو ..... ۳۸
- شکل ۳-۲ دستگاه TG/DTA ..... ۳۹
- شکل ۴-۲ دستگاه SEM ..... ۳۹
- شکل ۱-۳ تصاویر SEM مربوط به (a) اسکفلد همراه دارو، (b) اسکفلد بدون دارو ..... ۴۲
- شکل ۲-۳ دمای تغییر رنگ و سوختن پلیمر ..... ۴۳
- شکل ۳-۳ طیف FTIR مربوط به (a) CMCNa، (b) سدیم آلژینات، (c) اسکفلد سنتز شده ..... ۴۵
- شکل ۴-۳ ساختار شیمیایی مونومر سدیم آلژینات ..... ۴۶
- شکل ۵-۳ ساختار مونومر سدیم کربوکسی متیل سلولز ..... ۴۷
- شکل ۶-۳ طیف NMR مربوط به اسکفلد سنتز شده ..... ۴۸
- شکل ۷-۳ طیف TGA/DTA مربوط به اسکفلد سنتز شده ..... ۵۰
- شکل ۸-۳ نمودار TGA/DTA سدیم آلژینات (۱۱۳) ..... ۵۱
- شکل ۹-۳ رهش داروی تتراسایکلین ..... ۵۲



## فهرست جداول

جدول ۱-۱ دارودرمانی آنتی میکروبیال سیستمیک در درمان پریدنتیت ..... ۹

جدول ۱-۲ اثربخشی آنتی بیوتیک های سیستمیک به عنوان درمان کمکی در درمان پریدنتال مکانیکی ..... ۱۰

جدول ۱-۳ سیستم های دارورسانی موضعی ..... ۱۳

جدول ۱-۳ درصد جذب آب ..... ۴۲

جدول ۲-۳ دمای ذوب پلیمر ..... ۴۳