



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل  
دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**فرمولاسیون و ارزیابی پچ های دهانی بتامتازون**

**با استفاده از روش چاپ سه بعدی**

اساتید راهنما

دکتر لیلا رضایی شیرمرد

دکتر شهاب بهلولی

استاد مشاور

دکتر شاداب شهسواری

نگارش

پگاه ترابی

شماره پایان نامه

۵۹-۵

پاییز ۱۳۹۹

صلاة الأضحية

## تشکر و قدردانی

سپاس و ستایش مر خدای را جل و جلاله که آثار قدرت او بر چهره روز روشن، تابان است و انوار حکمت او در دل شب تار، درفشان. آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند و درهای علم را بر ما گشود و عمری و فرصتی عطا فرمود تا بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت بیازماید.

این پایان نامه را که نتیجه لطف و عنایت حق تعالی و راهنمایی های اساتید عزیز و گرانقدرم،

سرکار خانم دکتر لیلا رضایی

جناب آقای دکتر شهاب بهلولی

سرکار خانم دکتر شاداب شهسواری

و همچنین همکاری بی دریغ جناب آقای مهندس مهرداد عالیفر

که بی راهنمایی آنان انجام این مهم مقدور نبود به انجام رساندم.

## اهدا پایان نامه

ماحصل آموخته هایم را تقدیم می کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام است.

تقدیم به مقدسترین واژه ها در لغت نامه دلم،

مادر و مادربزرگ مهربانم که هرچه آموختم در مکتب عشق شان آموختم و هرچه بکوشم قطره ای از دریای

بی کران مهربانیشان را سپاس نتوانم ،

پدر مهربانم که استوارترین تکیه گاهم است و ترس در پناهِش به شجاعت می گراید،

خواهر عزیزم که با عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودش، بهترین پشتیبانم بود

و همسرم که با قلبی آکنده از عشق و معرفت ، محیطی سرشار از آرامش و آسایش برای من

فراهم آورده است.

## چکیده

مقدمه: تکنیک های تولید افزودنی مثل چاپ سه بعدی در سی سال گذشته پیشرفت های زیادی کرده است و انقلاب صنعتی قرن ۲۱ محسوب میشود و قابلیت این را دارد که جایگزین بسیاری از روش های مرسوم و سنتی در زمینه تولید دارو گردد. میتوان از روش چاپ سه بعدی جهت تولید دقیق محصولات به منظور نیازهای فردی استفاده کرد. از نقطه نظر دارودرمانی چاپ سه بعدی اهمیت ویژه ای برای تولید سامانه های دارورسانی مطابق با شرایط فرد همانند ایمپلنت ها و فرم های دیگر دارویی دارد. فارماکوتراپی فردی یا درمان فردی جهت تحقق بخشیدن به نیاز های شخصی بیمار برای درمان بیماری های خاص با توجه به تفاوت های آناتومیکی و فیزیولوژیکی افراد، حساسیت های دارویی، پلی مورفیسم های ژنتیکی و دوز مورد نیاز هر فرد اهمیت بسیار زیادی دارد. با استفاده از چاپ سه بعدی میتوان محصولات منحصر به فرد را سریعاً و به قیمت پایین تولید کرد به گونه ای که این محصولات قابلیت تولید با روش های مرسوم و سنتی را ندارند.

بیماری آفت علت مشخصی ندارد و معمولاً افرادی که درگیر میشوند تا مدت ها متحمل درد و حس ناخوشایندی در دهان خود میباشند و داروهای موجود در درمان آن موثر واقع نمیشوند. محصولات موجود در درمان ضایعه های دهانی شامل کوکتیل های محلول، خمیر های موضعی، دهان شویه ها و قطره های گیاهی میباشد که اثر موقتی دارند و با بزاق دهان از موضع شسته و پاک میشوند.

روش کار: با توجه به مشکلات موجود در درمان زخم های دهانی و ناکارآمد بودن محصولات دارویی موجود در این حوزه اقدام به ساخت وسیله مناسب دارورسانی با استفاده از روش چاپ سه بعدی با استفاده از سرنگ گرم شد. در این روش از دمای پایین جهت نرم کردن پلیمرها استفاده میشود و دیگر نیازی به استفاده از حلال آلی نمیباشد و سمیتی برای بیمار نخواهد داشت و چاپ از طریق سرنگ با اندازه مشخص نازل انجام میگردد. در این پیچ ها داروی بتامتازون را بارگذاری نمودیم.

یافته ها: با استفاده از پلیمر موم زنبور عسل و پلی وینیل الکل پیچ های حاوی بتامتازون چاپ گردید. پیچ های حاصل دارای سطحی صاف و انعطاف پذیر بودند. محتوی دارویی پیچ ها، مقدار  $3/2$  میلیگرم داروی بتامتازون بود که طی ۴ ساعت داروی خود را به آرامی آزاد نمود. تصویر برداری با میکروسکوپ الکترونی مرتب بودن ساختار پیچ ها و بارگذاری دارو را به خوبی نشان داد.

نتیجه گیری: استفاده از چاپگر های سه بعدی در صنایع داروسازی به واسطه ساخت لایه به لایه محصولات، امکان افزایش صحت و دقت دوز دارویی را تحقق میبخشد. فرمولاسیون تهیه شده به خوبی توسط دستگاه چاپگر سرنگ گرم چاپ شد و همچنین همه پیچ ها بافت نرم و انعطاف پذیری داشتند. میتوان از پلیمرها و مواد جانبی مختلفی در تولید پیچ های دهانی استفاده کرد. بسته به نوع مواد و ترکیب درصد آنها خصوصیات پیچ های نهایی از نظر انعطاف پذیری و محتوای داروی بارگذاری شده و الگوی آزادسازی دارو متفاوت خواهند بود.

واژه های کلیدی: پیچ دهانی، چاپگر سه بعدی، پلی وینیل الکل، موم زنبور عسل، بتامتازون و آفت

## فهرست مطالب

۱	فصل اول - مقدمه
۱ - ۱	هدف از انجام مطالعه
۱-۲	سامانه‌های انتقال دارو
۱-۲-۱	تقسیم بندی بر اساس روش تجویز
۱-۲-۱-۱	خوراکی
۱-۲-۱-۲	رکتال
۱-۲-۱-۳	تزریقی
۱-۲-۱-۴	مخاطی
۱-۲-۱-۵	ریوی
۱-۲-۱-۶	پوستی
۱-۲-۲	تقسیم بندی بر اساس مکانیسم آزادسازی دارو
۱-۳	سامانه های نوین دارورسانی
۱-۴	روش های ساخت پچ های دهانی
۱-۴-۱	ریخته گری حلال
۱-۴-۲	فرز مستقیم
۱-۴-۳	چاپگر های سه بعدی
۱-۵	فرآیند چاپ سه بعدی
۱-۶	دلایل استفاده از چاپگر سه بعدی
۱-۷	معرفی چاپگرهای سه بعدی
۱-۸	ارزش چاپگرهای سه بعدی
۱-۹	کاربرد چاپگر سه بعدی در تهیه اشکال دارویی
۱-۱۰	مشکلات داروهای آماده بازار
۱-۱۱	اولین قرص تهیه شده توسط چاپگر سه بعدی
۱-۱۲	ساخت سامانه های نوین دارورسانی با چاپگر سه بعدی

- ۱۳-۱- انواع چاپگرهای سه بعدی مورد استفاده در سامانه های دارورسانی..... ۱۶
- ۱۳-۱- چاپگرهای رسوبی نازلی..... ۱۷
- ۱۳-۱-۱- مدلسازی رسوب ذوب شده..... ۱۷
- ۱۳-۱-۲- فناوری میکروسرنگ های تحت فشار..... ۱۸
- ۱۳-۲- چاپگرهای جوهرافشان..... ۱۹
- ۱۳-۳- چاپگر لیتوگرافی سه بعدی..... ۲۰
- ۱۴-۱- پلیمرهای مورد استفاده در چاپ سه بعدی..... ۲۱
- ۱۴-۱- هیدروکسی پروپیل متیل استات..... ۲۱
- ۱۴-۲- کربوکسی متیل سلولز..... ۲۱
- ۱۴-۳- هیدروکسی پروپیل سلولز..... ۲۱
- ۱۴-۴- پلی وینیل پیرولیدین..... ۲۲
- ۱۴-۵- پلی وینیل الکل..... ۲۲
- ۱۴-۶- پلی اتیلن اکسید..... ۲۲
- ۱۴-۷- پکتین..... ۲۲
- ۱۴-۸- کایتوزان..... ۲۲
- ۱۴-۹- سدیم آلژینات..... ۲۲
- ۱۴-۱۰- پلی لاکتیک اسید..... ۲۳
- ۱۴-۱۱- زنبور عسل..... ۲۳
- ۱۴-۱۲- پلی اتیلن گلیکول..... ۲۳
- ۱۵-۱- بررسی متون..... ۲۳
- ۱۶-۱- مختصری در مورد زخم های دهانی و راه های درمان آن..... ۲۷
- ۱۶-۱- آفت..... ۲۷
- ۱۶-۱-۱- درمان..... ۲۸
- ۱۶-۱-۲- محصولات موجود در درمان آفت..... ۳۲
- ۱۶-۲- موکوزیت..... ۳۲
- ۱۷-۱- اهداف پژوهش..... ۳۳
- ۱۷-۱- اهداف کلی..... ۳۳

۳۳	اهداف اختصاصی ۱-۱۷-۲
۳۴	فصل دوم - مواد، دستگاه ها و روش ها
۳۵	۲-۱- مواد، دستگاه ها و روش ها
۳۸	۲-۲- روش انجام مطالعه
۳۸	۲-۲-۱- طرز تهیه خمیر برای انجام چاپ
۴۰	۲-۲-۲- نحوه انجام چاپ ۳ بعدی
۴۳	۲-۳- بررسی و تعیین خصوصیات پچ های دهانی بتامتازون
۴۳	۲-۳-۱- بررسی خصوصیات ظاهری
۴۳	۲-۳-۲- بررسی میزان رطوبت پچ ها
۴۴	۲-۳-۳- اندازه گیری pH سطحی پچ ها
۴۴	۲-۳-۴- اندازه گیری محتوی دارویی پچ ها
۴۴	۲-۳-۵- پروفایل آزادسازی دارو
۴۵	۲-۳-۶- بررسی زمان تجزیه شدن پچ در محیط شبیه سازی شده بدن
۴۵	۲-۳-۷- تست تورم پذیری پچ ها
۴۵	۲-۳-۸- بررسی مورفولوژی سطحی پچ
۴۶	۲-۴- تنظیم متد HPLC
۴۶	۲-۴-۱- نحوه کشیدن منحنی کالیبراسیون
۴۷	فصل سوم - نتایج و بحث
۴۸	۳-۱- نتایج
۴۸	۳-۱-۱- نتایج بررسی خصوصیات ظاهری
۴۹	۳-۱-۲- نتایج بررسی میزان رطوبت پچ ها
۴۹	۳-۱-۳- نتایج اندازه گیری pH سطحی پچ ها
۵۰	۳-۱-۴- نتایج اندازه گیری محتوی دارویی پچ ها
۵۰	۳-۱-۵- نتایج پروفایل آزادسازی دارو
۵۲	۳-۱-۶- نتایج بررسی زمان تجزیه شدن پچ در محیط شبیه سازی شده بدن
۵۲	۳-۱-۷- نتایج تست تورم پذیری پچ ها
۵۲	۳-۱-۸- نتایج بررسی مورفولوژی سطحی پچ



۵۴	..... منحنی کالیبراسیون ۳-۱-۹
۵۵	..... بحث ۳-۲
۵۷	..... فصل چهارم - نتیجه گیری و پیشنهادات
۵۸	..... ۴ - ۱- نتیجه گیری
۵۹	..... ۴ - ۲- پیشنهادات
۶۰	..... منابع

## فهرست جداول

- جدول ۱- مواد مورد استفاده ..... ۳۵
- جدول ۲-دستگاه های مورد استفاده ..... ۳۶
- جدول ۳-وزن بچ ها ..... ۴۸
- جدول ۴- میزان رطوبت بچ ها ..... ۴۹
- جدول ۵ -اندازه pH بچ ها ..... ۴۹
- جدول ۶- مقدار محتوی دارویی بچ ها ..... ۵۰
- جدول ۷- غلظت دارو در هر زمان از آزادسازی و درصد آزادسازی ..... ۵۱
- جدول ۸- میزان تورم پذیری بچ ها ..... ۵۲

## فهرست نمودارها

نمودار ۱- وزن پیچ ها ..... ۴۸

نمودار ۲- پروفایل آزادسازی دارو ..... ۵۱

نمودار ۳- نمودار کالیبراسیون ..... ۵۴

## فهرست اشکال

- شکل ۱- روند توسعه چاپگرها ..... ۹
- شکل ۲- اولین داروی تایید شده توسط سازمان غذا و داروی آمریکا، تولید شده توسط تکنولوژی چاپ سه بعدی ..... ۱۵
- شکل ۳- سازوکار فناوری چاپ سه بعدی ..... ۲۱
- شکل ۴- آفت ..... ۲۸
- شکل ۵- موکوزیت ..... ۳۲
- شکل ۶- سانتریفیوژ یخچال دار ..... ۳۶
- شکل ۷- دستگاه HPLC ..... ۳۷
- شکل ۸- ترازوی معمولی و ترازوی حساس ..... ۳۷
- شکل ۹- بن ماری ..... ۳۷
- شکل ۱۰- هیتر و استیرر ..... ۳۸
- شکل ۱۱- آماده سازی خمیر و حل نمودن PVA ..... ۳۹
- شکل ۱۲- آماده سازی خمیر با دارو و بدون دارو به تفکیک ..... ۳۹
- شکل ۱۳- خمیر تهیه شده ..... ۴۰
- شکل ۱۴- دستگاه چاپگر سه بعدی سرنگ گرم ..... ۴۱
- شکل ۱۵- نحوه انجام چاپ توسط چاپگر سه بعدی سرنگ گرم ..... ۴۱
- شکل ۱۶- نمونه پچ چاپ شده ..... ۴۲
- شکل ۱۷- چاپگر سه بعدی سرنگ گرم در حال تولید چندین پچ به طور همزمان ..... ۴۲
- شکل ۱۸- پچ های تولید شده با درصد تراکم و قطرهای متفاوت ..... ۴۳
- شکل ۱۹- نمونه های گرفته شده از بالن های حجمی ..... ۴۶
- شکل ۲۰- تصویر میکروسکوپی پچ های بدون دارو ..... ۵۳
- شکل ۲۱- تصویر میکروسکوپی با دارو ..... ۵۳

