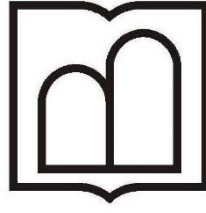


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه‌ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان

ساخت و ارزیابی فیلم های دهانی بتامتازون به روش قالب گیری حلال

استاد راهنما

دکتر لیلا رضایی شیرمرد

نگارش

صدف خاکی

شماره پایان نامه

۱۳۶-۵

شهریور ۱۴۰۱

اهدا

با نهایت احترام پایان نامه خود را به همه زنان و دختران
سرزمینم تقدیم میکنم.

تقدیر و تشکر

با سپاس از وجود مقدس:
آنان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم
موهایشان سپید شد تا ما سپید رو شویم
عاشقانه سوختند تا گرما بخش وجود ما و روشنگر راهمان
باشند
پدر و مادرم
استاد عزیز و گرانقدرم سرکار خانم دکتر لیلا رضایی
و همسر عزیزم

چکیده

مقدمه: مخاط دهانی در معرض بسیاری از بیماری‌ها مثل بیماری آفت است. در اوایل بیماری زخم‌ها بسیار دردناک هستند و صحبت کردن و بلعیدن را بسیار دشوار میکنند. فیلم‌های نازک دهانی از دستاورد های نوین در درمان زخم‌های مرتبط با آفت می‌باشند. این فیلم‌ها از شسته شدن دارو با بزاق جلوگیری کرده و اثربخشی دارو را می‌افزایند و به علت کاربرد آسان (بدون نیاز به آب و بلعیدن) پذیرش زیاد در میان بیماران، به خصوص سالمندان و کودکان دارند.

روش کار: در مطالعه حاضر از روش قالب‌گیری حلال استفاده شده است. در این روش ترکیب آبی HPMC،PVA با ترکیب آلی موم زنبور عسل در حلال کلرفرم به کمک بوراکس تشکیل امولسیون میدهند. مخلوط با گرانیوی بالا پس از تشکیل در پتری دیش ریخته و پس از خشک شدن کامل در ابعاد مورد نظر برش داده شد. ماده موثره (پودر بتامتازون) در متریکی آلی افزوده می‌شود.

یافته‌ها: ضخامت فیلم‌های نهایی در محدوده ۲۰۸-۲۰۳ میکرومتر و pH سطحی در بازه قابل قبول ۶.۶-۷ بود. فیلم‌ها مقاومت نسبتاً خوبی در برابر تاشدن داشتند (باقوام و شکننده). درجه تورم پذیری بالایی (۷۸٪) در نتیجه حضور مقدار مناسبی از پلاستی‌سایزر مشاهده شد. در نتیجه تست زمان از هم باز شدن، فیلم‌های حاوی بتامتازون در زمان کمتری در مقایسه با فیلم‌های بدون دارو باز شدند. مطالعات انجام شده بر روی الگوی رهش دارو از فیلم نشان داد بتامتازون پس از ۲۰ دقیقه اول با سرعت ثابتی از فیلم آزاد شد.

بحث و نتیجه‌گیری: پلیمرهای هیدروفیل که غنی از گروه‌های هیدروکسیل هستند و می‌توانند با مولکول‌های زیستی پیوند هیدروژنی برقرار کنند انتخاب اصلی آماده‌سازی ماتریکس فیلم دهانی بودند. موم زنبور عسل به عنوان پلیمر زیست تخریب پذیر با خاصیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی به کار رفت. گلیسرول نیز به عنوان پلاستی‌سایزر در فرمولاسیون فیلم تا ۲۰٪ حجمی افزوده شد. بتامتازون به عنوان داروی مدل در این مطالعه انتخاب شد. چون در دسته بندی BCS در کلاس ۲ (حلالیت پایین و نفوذ پذیری بالا) و در لیست WHO داروهای منتخب کودکان قرار می‌گیرد چنین مطالعاتی تنها به یک دارو محدود نمی‌شود بلکه قابل اجرا با داروهای دیگر (وزن مولکولی کمتر)، مولکول‌های زیستی مثل پپتیدها حول محور درمان‌های موضعی هستند.

واژه‌های کلیدی: فیلم دهانی، قالب‌گیری حلال، موم زنبور عسل، بتامتازون، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۱-۱-۱-۱	مقدمه ۲
۲-۱-۲-۱	لیکن پلان دهانی ۲
۱-۲-۱-۱	تاریخچه ۳
۲-۲-۱-۱	اپیدمیولوژی ۳
۳-۲-۱-۱	آسیب شناسی ۴
۴-۲-۱-۱	بیماری زایی ۵
۵-۲-۱-۱	ویژگی های کلینیکی ۶
۶-۲-۱-۱	تظاهرات دهانی ۶
۷-۲-۱-۱	هیستوپاتولوژی ۷
۸-۲-۱-۱	مدیریت عارضه OLP ۸
۳-۱-۳-۱	آفت راجعه ۹
۱-۳-۱-۱	بیماری زایی ۹
۲-۳-۱-۱	مشخصات کلینیکی ۱۱
۳-۳-۱-۱	مدیریت بیماری RAS ۱۲
۴-۱-۴-۱	نیاز به دارورسانی موضعی برای دهان ۱۳
۱-۴-۱-۱	مخاط دهان: ساختار و ویژگی ها ۱۳
۲-۴-۱-۱	نفوذپذیری مخاط دهانی ۱۵
۳-۴-۱-۱	مزایای دارورسانی موضعی دهانی ۱۶

- ۱۷-۵-۱- فیلم های دهانی ۱۷
- ۱۸-۵-۱- مواد موثره ای که در OTF استفاده می شوند ۱۸
- ۱۹-۵-۱- خصوصیات مواد تشکیل دهنده OTF ۱۹
- ۲۰-۵-۱- پلیمرهای استفاده شده ۲۰
- ۲۵-۵-۱- موم زنبور عسل ۲۵
- ۲۶-۶-۱- روش های ساخت ۲۶
- ۲۶-۶-۱- روش اکستروژن ذوب داغ ۲۶
- ۲۷-۶-۱- اکستروژن پراکندگی جامد ۲۷
- ۲۷-۶-۱- روش نورد ۲۷
- ۲۸-۶-۱- روش قالب گیری حلال ۲۸
- ۲۹-۷-۱- اهداف ۲۹
- ۲۹-۷-۱- هدف کلی ۲۹
- ۳۰-۷-۱- اهداف اختصاصی ۳۰
- ۳۰-۷-۱- اهداف کاربردی ۳۰
- ۳۰-۷-۱- فرضیات یا سؤالات تحقیق ۳۰
- ۳۰-۸-۱- مروری بر متون ۳۰

فصل دوم: روش کار

- ۳۵-۱-۲- مواد مورد استفاده در مطالعه ۳۵
- ۳۸-۲-۲- روش انجام مطالعه ۳۸
- ۳۹-۳-۲- روش ساخت فیلم ۳۹
- ۴۰-۴-۲- تعیین خصوصیات فیلم نهایی ۴۰

- ۴۰.....۱-۴-۲ بررسی خصوصیات ظاهری فیلم (appearance).....
- ۴۰.....۲-۴-۲ بررسی خصوصیات فیزیکی فیلم (physical characteristics).....
- ۴۱.....۳-۴-۲ بررسی مقاومت فیلم (Folding endurance).....
- ۴۱.....۴-۴-۲ تست تعیین pH سطحی (surface pH).....
- ۴۲.....۵-۴-۲ تعیین زمان از هم باز شدن فیلم در محیط in-vitro (disintegration time).....
- ۴۲.....۶-۴-۲ تست تورم پذیری فیلم ها (swelling test).....
- ۴۳.....۷-۴-۲ بررسی خصوصیات سطحی فیلم (morphological characters).....
- ۴۴.....۸-۴-۲ روش HPLC جهت تعیین مقدار و آنالیز بتامتازون.....
- ۴۴.....۹-۴-۲ تعیین مقدار داروی بارگذاری شده در فیلم (drug content).....
- ۴۴.....۱۰-۴-۲ تعیین یکنواختی محتوای دارو (drug content uniformity).....
- ۴۵.....۱۱-۴-۲ بررسی رهش دارو (drug release).....

فصل سوم: نتایج

- ۴۷.....۱-۳ نتایج مربوط به خصوصیات فیزیکی فیلم ها.....
- ۴۷.....۳-۲ نتایج تست مقاومت فیلم (folding endurance).....
- ۴۸.....۳-۳ نتایج تست pH سنجی (surface pH).....
- ۴۹.....۴-۳ نتایج تست از هم پاشیدن فیلم در محیط in-vitro.....
- ۴۹.....۵-۳ نتایج تست تورم پذیری فیلم ها (swelling test).....
- ۴۹.....۶-۳ نتایج تست تعیین خصوصیات سطحی فیلم (electron scanning microscopy).....
- ۵۱.....۷-۳ پروتکل HPLC جهت شناسایی و تعیین مقدار بتامتازون.....
- ۵۱.....۸-۳ نتایج تست تعیین مقدار داروی موجود در هر فیلم.....
- ۵۲.....۹-۳ نتایج تست پروفایل رهش دارو.....

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۵۴..... ۴-۱- بحث

۵۷..... ۴-۲- نتیجه گیری

۵۸..... منابع و ماخذ

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- مزایای دارورسانی موضعی دهانی.....	۱۶
جدول ۲-۱- پلیمر هایی که در ساخت فیلم های دهانی استفاده شده اند.....	۲۱
جدول ۱-۲- لیست تجهیزات و مواد مورد استفاده در مطالعه.....	۳۵
جدول ۱-۳- نتایج مربوط به ویژگی های فیزیکی فیلم های بررسی شده.....	۴۷
جدول ۲-۳- نتایج مربوط به تست مقاومت.....	۴۸
جدول ۳-۳- نتایج مربوط به تست pH سنجی.....	۴۸
جدول ۴-۳- تورم پذیری فیلم های ساخته شده.....	۴۹

فهرست اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- LP (A) از نوع مشبک-روی لبها و مخاط گونه و LP (B) در مرز جانبی زبان.....	۷
شکل ۲-۱- بافت شناسی OLP	۸
شکل ۳-۱- پاتوژن RAS	۱۰
شکل ۴-۱- RAS مینور به عنوان شایعترین نوع عارضه RAS شناخته می شود	۱۱
شکل ۵-۱- میزان نفوذ دارو به درمان بستگی دارد.	۱۴
شکل ۶-۱- روش اکستروژن مذاب	۲۷
شکل ۷-۱- روش نورد در تهیه فیلم دهانی	۲۸
شکل ۸-۱- روش قالب گیری حلال	۲۹
شکل ۱-۲- تعیین ضخامت فیلم به کمک خط کش کولیس	۴۰
شکل ۲-۲- تعیین pH سطحی فیلم به کمک کاغذ تورنسل	۴۲
شکل ۳-۲- تعیین درصد تورم پذیری فیلم	۴۳
شکل ۴-۲- تعیین یکنواختی محتوای دارو	۴۵
شکل ۱-۳- الف: تصویر SEM فیلم با داروی بتامتازون بارگذاری شده	۵۰
شکل ۱-۳- ب: تصویر SEM فیلم دهانی بدون داروی بتامتازون	۵۰
شکل ۲-۳- نمودار کالیبراسیون بتامتازون	۵۱
شکل ۳-۳- تعیین مقدار دارو موجود در فیلم	۵۲
شکل ۴-۳- پروفایل آزادسازی دارو در محیط in-vitro	۵۲

فهرست اختصارات

مخفف	نام انگلیسی	نام فارسی
LP	Lichen planus	لیکن پلان دهانی
RAS	Recurrent aphthous stomatitis	آفت راجعه
OTF	Oral thin film	فیلم نازک دهانی
HPMC	Hydroxylpropylmethylcellulose	هیدروکسی پروپیل متیل سلولز
PVP	Polyvinylpyrrolidone	پلی وینیل پیرولیدین
PVA	Polyvinylalcohol	پلی وینیل الکل