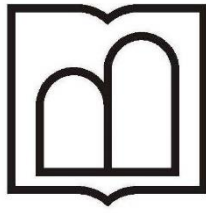


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه ی رساله ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و ارزیابی فیزیکوشیمیایی حامل های لیپیدی نانوذرات (NLC) پوشش داده شده با کیتوزان جهت دارورسانی خوراکی کورکومین

اساتید راهنما:

دکتر حسینعلی ابراهیمی

دکتر یوسف جوادزده

نگارنده:

سالار علیپور نیکمنش

مهر ۱۴۰۱

شماره پایان نامه: د-۱۳۷

تقدیم به پدر و مادر عزیزتر از جانم

نه میتوانم موهایشان را که در راه عزت من سفید شد، سیاه
کنم و نه برای دستهای پینه بسته شان که ثمره تلاش برای
افتخار من است، مرهمی دارم . پس توفیقم ده که هر لحظه
شکر گزارشان باشم و ثانیه های عمرم را در عصای دست
بودنشان بگذرانم.

تقدیم به استادان فرزانه و فرهیخته

"جناب آقای دکتر حسینعلی

ابراهیمی"

" جناب آقای دکتر یوسف جوادزاده"

که در راه کسب علم و معرفت مرا یاری

نمودند .

تشکر و قدردانی

در راه نگارش متن این پایان نامه، از لحظه‌ی شروع پیش مطالعات تا ثانیه‌ی خروج از دانشکده، سپاسگزارم از استاد بزرگم دکتر حسینعلی ابراهیمی و دکتر یوسف جوادزاده که راه و رسم استاد بودن را از ایشان آموختم؛ از ایشان بابت مزاحمت‌هایی که در طول انجام و آماده‌سازی پایان نامه برایشان ایجاد کردم عذر خواهی کرده و دوام و پایداریشان را از خداوند متان مسئلت دارم.

همچنین و علی‌الخصوص یک تشکر ویژه از دوست و استاد عزیزم آقای دکتر سالار معصوم زاده که از صفر تا صد پایان نامه، یار و یاور بنده بوده اند و راه و رسم استاد و دوست بودن را به من آموختند می‌کنم.

چکیده

کورکومین با نام شیمیایی دیفرولیل متان یک پلی فنل هیدروفوب می باشد که به سبب ویژگیهای منحصر به فرد سلا متی زایی اش به عنوان یک ترکیب عملگر شناخته شده است. در این پژوهش، از حاملهای لیپیدی نانوساختار (NLC) به منظور انکیسولاسیون کورکومین و رفع معضلات مربوط به کاربرد این ترکیب در حوزه ی غذایی (ناپایداری، فراهم زیستی پایین، حلالیت ناچیز در محیط های آبی) استفاده گردید. از این روی در این مطالعه سعی شده تا با استفاده از علوم نوین دارویی (اختصاصاً شاخه نانو فناوری) و تلفیق دارو با نانو ساختار های با پایه ی چربی (لیپیدی) بر گروهی از مشکلات ذکر شده در فوق برای دارو غلبه گردد.

مواد و روش ها

در این آزمایش ابتدا نانو ذرات با استفاده از پایه های لیپیدی جامد (استئاریک اسید، گلیسرول مونواستئارات) و مایع (اولئیک اسید) محلول در حلال اتانول و افزودن این محلول به صورت قطره ای به ترکیب آبی حاوی تونین ۸۰ و اسپن ۶۰ و پوشش دادن با کیتوزان در حال هموژنایز ساخته شده و پس از بررسی و رسیدن به سایز مناسب برای نانو ذرات دارو نیز به ترکیب لود شده و بررسی رهش برون تن انجام گرفت.

یافته ها

اندازه ذرات حامل های لیپیدی نانوساختار (NLC) در مقیاس نانو (کمتر از ۱۰۰ نانومتر) تایید شد. پس از بهینه سازی شرایط و حصول ذرات در اندازه نانو، طبق نتایج حاصله از آنالیز FTIR، پیوندهای آمیدی موجود در ساختار نانوذرات با پوشش کیتوزانی، صحت ساختار اثبات شد. تصاویر SEM نشان داد که حامل های لیپیدی نانوساختار حاوی دارو دارای مورفولوژی کروی شکل بوده و پوشش کیتوزانی به صورت رشته هایی بلند اطراف آن قرار گرفته است. نتایج آزمایشات رهش نشان داد که رهش داروی کورکومین از نانوحامل های لیپیدی با پوشش کیتوزانی به شکل معناداری آهسته تر از نانوذرات معمولی فاقد پوشش بوده و لذا رهش دارو در این نانوذرات در مدت زمان طولانی تری نسبت به نانوذرات بدون پوشش به میزان سطح یکنواخت می رسد و حداکثر میزان آزادسازی دارو در نانوذرات بدون پوشش از نانوذرات دارای پوشش کیتوزانی بیشتر است.

بحث و نتیجه گیری

در نهایت و با توجه به نتایج به دست آمده می توان اینگونه نتیجه گیری کرد که نانوداروی ساخته شده می تواند کاندیدای مناسبی برای فرمولاسیون تزریقی دارو برای رهش کنترل شده باشد، هرچند که برای نتایج با اطمینان بالاتر به بررسی های درون تن و مقایسه نتایج با نتایج این پایان نامه نیاز خواهد بود.

کلمات کلیدی: کورکومین، نانو ذرات لیپیدی، اسید استئاریک، گلیسرول مونواستئارات، اسید اولئیک، کیتوزان، محیط بافر

فهرست مطالب:

فصل اول: کلیات و پیشینه تحقیق	۱
۱-۱: مروری بر کورکومین:	۲
۱-۱-۱: توصیف دارو:.....	۲
۱-۱-۲: انحلال پذیری:.....	۲
۱-۱-۳: نام شیمیایی:.....	۲
۱-۱-۴: نقطه ذوب:.....	۲
۱-۱-۵: فرمول مولکولی و وزن مولکولی:.....	۳
۱-۱-۶: ساختار شیمیایی و اجزای فعال:.....	۳
۱-۱-۷: فارماکوکینتیک:.....	۴
۲-۱: خواص و اثرات:.....	۴
۱-۲-۱: اثرات آنتی اکسیدانی:.....	۴
۲-۲-۱: اثرات محافظتی کبد:.....	۴
۳-۲-۱: اثرات ضد التهابی:.....	۴
۴-۲-۱: اثرات ضد سرطانی:.....	۵
۵-۲-۱: اثرات ضد میکروبی:.....	۵
۶-۲-۱: اثرات قلبی عروقی:.....	۵
۷-۲-۱: اثرات گوارشی:.....	۵
۸-۲-۱: بارداری و شیردهی:.....	۶
۳-۱: نانو ساختار های با پایه ی لیپیدی:.....	۶
۱-۳-۱: پیشینه و کلیات:.....	۶
۲-۳-۱: مقایسه ی بین نانو ذرات جامد با پایه ی چربی و نانو حامل های با پایه ی چربی:.....	۱۰
۴-۱: بررسی متون(خلاصه اهم تحقیقات انجام شده در ایران و جهان):.....	۱۱

۱۲	۵-۱: اهداف و فرضیات:
۱۲	۱-۵-۱: اهداف اصلی:.....
۱۳	۲-۵-۱: اهداف کاربردی:.....
۱۳	۳-۵-۱: فرضیات:.....
۱۴	فصل دوم: روش اجرای تحقیق.....
۱۴	۱-۲: دستگاه ها:
۱۵	۲-۲: مواد شیمیایی:
۱۷	۳-۲: ساخت نانو ساختارهای لیپیدی:.....
۱۸	۴-۲: بارگذاری دارو:.....
۱۹	۵-۲: ساخت حاملهای لیپیدی نانوساختار (NLC) پوشش داده شده با کیتوزان:.....
۱۹	۶-۲: بررسی اندازه نانو ذرات لیپیدی:
۲۰	۷-۲: اندازه گیری بار سطحی (Zeta potential) نانو ساختارهای لیپیدی:.....
۲۲	۸-۲: بررسی پایداری اندازه ذرات:
۲۲	۹-۲: محاسبه ی بارگذاری دارو:.....
۲۲	۱۰-۲: بررسی های گرماسنجی افتراقی (DSC) و طیف سنجی مادون قرمز (FT-IR):.....
۲۰	۱۱-۲: -بررسی خصوصیات مورفولوژی با استفاده از تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM):
۲۳	۱۲-۲: رهش دارو در محیط برون تن (Drug invitro releasing):
۲۴	فصل سوم: یافته های تحقیق
۲۶	۱-۳: اندازه نانو ساختارهای لیپیدی (با و بدون دارو):.....
۲۶	۱-۱-۳: بررسی اندازه نانو ساختارهای بدون بارگذاری دارو:.....
۲۷	۲-۱-۳: بررسی اندازه نانو ساختار های بارگذاری شده با دارو:.....
۲۸	۳-۱-۳: بررسی اندازه نانو ساختار های بارگذاری شده ی با داروی پوشش داده شده با کیتوزان:
۳۰	۲-۳: بررسی خصوصیات مورفولوژی سطحی نانوذرات NLCs بارگذاری شده با کورکومین با و بدون پوشش کیتوزان با تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی (SEM):.....
۳۳	۳-۳: بار سطحی (زتا) در انواع مختلف ذرات:.....

۳۵ نتیجه بارگذاری دارو:
۳۶ نمودارهای گرماسنجی افتراقی و طیف سنجی مادون قرمز و تفسیر آن ها:
۳۶ ۱-۵-۳: گرماسنجی افتراقی:
۳۷ ۲-۵-۳: طیف سنجی مادون قرمز:
۴۰ ۶-۳: بررسی و ترسیم نمودار کالیبراسیون:
۴۲ ۷-۳: بررسی نتایج رهش آزمایشگاهی:
۴۶ فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات
۴۹ ۱-۴: بحث:
۵۲ ۲-۴: نتیجه گیری:
۵۳ ۳-۴: پیشنهادات:
۵۲ منابع و مأخذ:
Abstract

شکل ۱-۱: ساختار شیمیایی.....	۳
شکل ۲-۱: تفاوت بین ساختار میسل و لیپوزوم.....	۸
شکل ۳-۱: ساختار یک نانو ذره لیپیدی با پایه ی جامد (SLN).....	۹
شکل ۴-۱: ساختار یک نانو ذره لیپیدی با پایه ی جامد-مایع (NLC).....	۱۰
شکل ۵-۱: مقایسه ی پایداری رهش دارو در دو نوع ذره ی NLC و SLN در لحظه ی ساخت و سه ماه بعد از ساخت.....	۱۱
شکل ۶-۱: مقایسه ی ساختار نانو حامل ها و نانو ذرات جامد با پایه ی چربی.....	۱۱
شکل ۱-۲: مکانیسم عملکرد زتاسایزر.....	۱۹
شکل ۲-۲: کووت های استفاده شده در زتاسایزر.....	۲۰
شکل ۳-۲: طرح شماتیک عملکرد اندازه گیری زتا بار.....	۲۱
شکل ۴-۲: محل قرار دهی دیسک های نمونه در DSC.....	۲۳
شکل ۵-۲: نمودار شماتیک تشخیص و آنالیز دستگاه FT-IR.....	۲۳
شکل ۶-۲: طرح شماتیک چگونگی ساخت نانوحامل ها:.....	۲۵
شکل ۱-۳: نمونه ی پیک زتا سایزر و داده های آن.....	۲۹
شکل ۲-۳: الف و ب) تصاویر SEM.....	۳۳
شکل ۳-۳: شرح تصویری بار زتای سطحی ذرات.....	۳۴
شکل ۵-۳: نمودارهای FT-IR.....	۳۹
شکل ۶-۳: نمودار کالیبراسیون.....	۴۱
شکل ۷-۳: نمودار مقایسه ای رهش نانو دارو و نانو داروی کیتوزانه شده در محیط برون تن.....	۴۵

فهرست جداول:

- جدول ۱-۲: دستگاه های استفاده شده در مجموعه آزمایشات. ۱۵
- جدول ۲-۲: موادشیمیایی استفاده شده. ۱۷
- جدول ۳-۲: رابطه ی بار زتا با پایداری ترکیب کلوئیدی ۲۱
- جدول ۱-۳: نتایج بررسی اندازه NLC بدون دارو. ۲۷
- جدول ۲-۳: نتایج بررسی اندازه NLC های حاوی دارو ۲۸
- جدول ۳-۳: نتایج بررسی اندازه NLC های حاوی داروی کیتوزانه شده. ۲۹
- جدول ۴-۳: نتایج بررسی جذب نمونه ها. ۳۵
- جدول ۵-۳: نتایج بررسی درصد لود نمونه ها. ۳۵
- جدول ۶-۳: جمع بندی نتایج کالیبراسیون ۴۰
- جدول ۷-۳: نتایج گرفته شده از نمونه های تحت رهش NLC- کورکومین ۴۳
- جدول ۸-۳: نتایج گرفته شده از نمونه های تحت رهش NLC- کورکومین-کیتوزان ۴۳

فهرست علائم و اختصارات:

AUC	Area Under the Curve
CV%	Curriculum Vitae %
DSC	Differential Scanning Calorimetry
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
LDL	Low Density Lipoprotein
NLC	Nanostructured Lipid Carriers
PBS	Phosphate Buffered Saline
PDI	PolyDispersity Index
SEM	Scanning Electron Microscope
SLN	Solid Lipid Nanoparticles
SLS	Sodium Lauryl Sulfate
UV	Ultraviolet