بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان‌نامه‌ی دکتری عمومی داروسازی

عنوان

بررسی ارتباط ترکیب درصد اجزای فرمولاسیون و خصوصیات نهایی پچ های دهانی تهیه شده با دستگاه پرینتر سه بعدی

استاد راهنما

دکتر لیلا رضایی شیرمرد

استاد مشاور

هادی رهبر

نگارش

سپیده حسن نژاد

شماره پایان نامه

د- ۱۵۱

آذر ۱۴۰۱

اهدا

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،
به استوار ترین تکیه‌گاهم، دستان پرمهر پدرم
به سبزترین نگاه زندگیم، چشمان پاک مادرم
به همسرم که با قلبی آکنده از عشق و معرفت، محیطی سرشار از آسایش و آرامش برای برای من فراهم آورد
به خواهر و برادر عزیزم که با عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان، بهترین پشتیبانم بودند.

تشکر و قدردانی

سپاس و ستایش مرا خدای را جل و جالله 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.

از راهنمایی های استاد عزیز و گرانقدرم، سرکار خانم دکتر لیلا رضایی و همچنین همکاری آقای مهندس مهرداد عالیفرد، خانم دکتر مهسا زیبانژاد و خانم گیتی بهبودی که بی راهنمایی آنان انجام این مهم مقدور نبود، سپاسگزارم.

چکیده

مقدمه و هدف: هدف از این مطالعه بهینه‌سازی پچ مخاط چسب بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی سرنگ گرم با روش طراحی باکس بنکن است که جهت کاهش درد و التهاب ناشی از استوماتیت آفتی کاربرد دارد. روش طراحی آزمایش مجموعه‌ای از تکنیک‌ها و معادلات ریاضی است که شرایط مناسب را جهت دست‌یابی به پاسخ ایده‌آل مورد سنجش قرار می‌دهد. در بین انواع اشکال مخاط چسب دهانی، فیلم‌ها انعطاف پذیری و کشش کافی جهت راحتی بیمار دارد. همچنین به راحتی توسط بزاق شسته نشده و مقاومت کافی در مقابل شکستگی ناشی از حرکات دارد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه چهار فاکتور در سه سطح بررسی شد. مقدار پلی وینیل الکل (A)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (B)، بوراکس (C) و نسبت بیزوکس/پارافین (D) به عنوان پارامترهای مستقل هستند که تاثیر این چهار فاکتور در ۲۱ فرمولاسیون روی رهش دارو (R1)، زمان باز شدن پچ (R2) و انعطاف‌پذیری پچ (R3) به عنوان پاسخ‌های مدنظر بررسی شد. پچ‌های چاپ سه‌بعدی شده از نظر خصوصیات فیزیکوشیمیایی و رهش دارو به‌صورت برون‌تنی بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان‌گر این بود هیدروکسی پروپیل متیل سلولز بیش‌ترین تاثیر را روی رهش دارو دارد و پچ بهینه قادر به آزادسازی ۸۸/۸٪ داروی خود در دقیقه‌ی ۱۰۰ است. پلی وینیل الکل بیش‌ترین اثر را روی زمان باز شدن و انعطاف‌پذیری پچ دارد و باعث افزایش هر دو مورد می‌شود. پچ بهینه در ۲۹۰ دقیقه کامل باز می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری: تاثیر برهم‌کنشی مهمی بین هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و نسبت بیزوکس/پارافین روی رهش دارو قابل مشاهده است. پلی‌وینیل الکل بخاطر خاصیت آب‌دوستی در ابتدا با ایجاد لایه‌ی آبی اطرف خود مقدار رهش را کم می‌کند ولی بعد از حل شدن باعث افزایش رهش دارو می‌شود. هدف استفاده از هیدروکسی پروپیل متیل سلولز ایجاد ساختار فیزیکی با پلی‌وینیل الکل و کاهش شیب رهش می‌باشد.

کلمات کلیدی: پچ مخاط‌چسب بتامتازون، استوماتیت آفتی، طراحی باکس بنکن، چاپ سه‌بعدی سرنگ گرم، بهینه-سازی

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: کلیات

۱-۱- مقدمه ۲
۱-۲- آفت دهاتی ۳
۱-۳- انتقال دارو در محیط دهان ۴
۱-۳-۱- ساختار و ویژگی‌های مخاط دهان..... ۶
۱-۳-۲- نفوذپذیری مخاط دهان ۸
۱-۴- چسب‌ها و فیلم‌های مخاطی ۱۰
۱-۴-۱- روش‌های ساخت پچ‌های دهانی ۱۱
۱-۴-۱-۱- تبخیر حلال ۱۱
۱-۴-۱-۲- فرز مستقیم..... ۱۱
۱-۴-۱-۳- چاپگرهای سه بعدی..... ۱۲
۱-۴-۱-۳-۱- روش چاپ جوهرافشان ۱۵
۱-۴-۱-۳-۲- روش دایرکت-رایت..... ۱۵
۱-۴-۱-۳-۳- روش زیپ دوز..... ۱۵
۱-۴-۱-۳-۴- روش ترمال اینجکت ۱۶
۱-۴-۱-۳-۵- روش اکستروژن مذاب گرم..... ۱۶
۱-۴-۱-۳-۶- پلیمرهای مورد استفاده در ساخت پچ ها در چاپ سه بعدی ۱۶
۱-۵- بهینه‌سازی فرمولاسیون ۱۹
۱-۵-۱- روش طراحی فاکتوریل و سطح-پاسخ ۲۰
۱-۵-۲- غربالگری عوامل..... ۲۱
۱-۵-۳- نرم افزار طراحی آزمون ۲۴
۱-۵-۴- ارزیابی طرح آزمایشی ۲۶
۱-۶- بررسی متون ۲۷
۱-۷- اهداف پژوهش ۳۳
۱-۷-۱- هدف کلی..... ۳۳
۱-۷-۲- اهداف اختصاصی ۳۳
۱-۷-۳- اهداف کاربردی ۳۳
۱-۷-۴- فرضیات یا سؤالات تحقیق ۳۳

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها، روش‌ها

۲-۱- مواد و دستگاه‌های مورد استفاده در مطالعه ۳۶

۲-۲- تنظیم روش HPLC ۳۹

۲-۳- منحنی کالیبراسیون ۳۹

۲-۴- بهینه سازی فرمولاسیون ۴۰

۲-۵- طرز تهیهی خمیر برای چاپ سه بعدی ۴۱

۲-۶- نحوه انجام چاپ سه‌بعدی ۴۲

۲-۷- بررسی و تعیین خصوصیات پچ‌های دهانی بتامتازون ۴۴

۲-۷-۱- بررسی خصوصیات ظاهری ۴۴

۲-۷-۲- اندازه‌گیری محتوی دارویی پچ‌ها ۴۴

۲-۷-۳- بررسی خصوصیات سطحی پچ ۴۴

۲-۷-۴- بررسی خصوصیات مکانیکی پچ ۴۵

۲-۷-۵- پروفایل آزادسازی دارو ۴۵

۲-۷-۶- بررسی زمان باز شدن پچ در محیط شبیه‌سازی شده بدن ۴۵

فصل سوم: نتایج

۳-۱- منحنی کالیبراسیون ۴۷

۳-۲- نتایج بهینه‌سازی پچ‌های بوکال بتامتازون توسط طرح مرکب مرکزی ۴۷

۳-۳- نتایج آماری رهش دارویی پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۴۹

۳-۳-۱- رابطه‌ی مقدار پلیوینیل الکل و رهش دارویی پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۵۱

۳-۳-۲- رابطه‌ی مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و رهش دارویی پچ بتامتازون با روش چاپ سه-بعدی ۵۱

۳-۳-۳- رابطه‌ی مقدار بوراکس و رهش دارویی پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۵۲

۳-۳-۴- رابطه‌ی نسبت بیزوکس/پارافین و رهش دارویی پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۵۳

۳-۳-۵- تاثیر دو پارامتر روی رهش داراویی پچ بتامتازون به روش چاپ سه‌بعدی ۵۴

۳-۴- نتایج آماری زمان باز شدن پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۶۰

۳-۴-۱- رابطه‌ی مقدار پلیوینیل الکل و زمان باز شدن پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۶۱

۳-۴-۲- رابطه‌ی مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و زمان باز شدن پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۶۱

۳-۴-۳- رابطه‌ی مقدار بوراکس و زمان باز شدن پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۶۲

۳-۴-۴- رابطه‌ی نسبت بیزوکس/پارافین و زمان باز شدن پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۶۳

۳-۴-۵- تاثیر دو پارامتر روی زمان باز شدن پچ بتامتازون به روش چاپ سه‌بعدی.....۶۳
۳-۵- نتایج آماری انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی.....۶۸
۳-۵-۱- رابطه‌ی مقدار پلیوینیل الکل و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی.....۶۹
۳-۵-۲- رابطه‌ی مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون با روش چاپ سه-بعدی ۷۰
۳-۵-۳- رابطه‌ی مقدار بوراکس و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۷۱
۳-۵-۴- رابطه‌ی نسبت بیزوکس/پارافین و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون با روش چاپ سه‌بعدی ۷۱
۳-۵-۵- تاثیر دو پارامتر روی انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون به روش چاپ سه‌بعدی ۷۲
۳-۶- نتایج بهینه‌سازی فرمولاسیون بهینه ۷۸
۳-۶-۱- مقادیر بهینه پارامترهای مستقل پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار طراحی آزمایش ۷۸
۳-۶-۲- مطالعات رهش دارویی فرمولاسیون بهینه توسط نرم‌افزار طراحی آزمایش ۷۹
۳-۶-۳- مطالعات زمان باز شدن فرمولاسیون بهینه توسط نرم‌افزار طراحی آزمایش ۸۰
۳-۶-۴- مطالعات انعطاف پذیری فرمولاسیون بهینه توسط نرم‌افزار طراحی آزمایش..... ۸۰
۳-۷- نتایج بررسی خصوصیات ظاهری فرمولاسیون بهینه ۸۱
۳-۸- نتایج اندازه‌گیری محتوی دارویی فرمولاسیون بهینه ۸۱
۳-۹- نتایج بررسی مورفولوژی سطحی فرمولاسیون بهینه..... ۸۲

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث..... ۸۴
۴-۲- نتیجه گیری..... ۸۹
۴-۳- پیشنهادات ۹۰
فهرست منابع ۹۱

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول ۲-۱- لیست مواد و دستگاه‌های مورد استفاده ۳۶
جدول ۲-۲- متغیرهای مستقل و سطوح آنها برای طراحی مرکب مرکزی ۴۰
جدول ۳-۱- آزمایشات طراحی شده با روش طرح مرکب مرکزی و پاسخ‌های گرفته شده ۴۸
جدول ۳-۲- نتایج آماری طراحی آزمایشات ۴۹
جدول ۳-۳- جدول آنالیز آماری درصد رهش دارو در دقیقه ۱۰۰ ..... ۵۰
جدول ۳-۴- جدول آنالیز آماری زمان باز شدن پچ ۶۰
جدول ۳-۵- جدول آنالیز آماری انعطاف پذیری ۶۹
جدول ۳-۶- وزن پچ‌ها ۸۱

فهرست شکل ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- لایه‌های مختلف مخاط دهان..... ۸
شکل ۱-۲- نحوه‌ی عمل روش طراحی فاکتوریل ۲۱
شکل ۱-۳- نحوه‌ی غربالگری عوامل موثر در یک آزمایش ۲۳
شکل ۱-۴- مدل سازی فرایند طراحی آزمایش..... ۲۵
شکل ۲-۱- دستگاه HPLC ۳۷
شکل ۲-۲- ترازوی حساس..... ۳۷
شکل ۲-۳- بن ماری ۳۸
شکل ۲-۴- هیتر استیرر ۳۸
شکل ۲-۵- پرینتر سه‌بعدی ۳۹
شکل ۲-۶- خمیر تهیه شده برای پرینت سه‌بعدی..... ۴۲
شکل ۲-۷- نمونه‌ی پچ پرینت شده ۴۳
شکل ۲-۸- پچ‌های تولید شده با درصد تراکم متفاوت ۴۳
شکل ۳-۱- رابطه‌ی مقدار پلیوینیل الکل و رهش دارویی پچ بتامتازون..... ۵۱
شکل ۳-۲- رابطه‌ی مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و رهش دارو ۵۲
شکل ۳-۳- رابطه‌ی مقدار بوراکس و رهش دارو ۵۳
شکل ۳-۴- رابطه‌ی نسبت بیزوکس/پارافین و رهش دارو..... ۵۴
شکل ۳-۵- تاثیر دو پارامتر روی رهش داراویی پچ بتامتازون به روش چاپ سه‌بعدی ۵۸
شکل ۳-۶- مقادیر پیشبینی شده توسط نرم‌افزار و مقادیر واقعی در روش چاپ سه‌بعدی ۵۹
شکل ۳-۷- نمودار اغتشاشی در روش چاپ سه‌بعدی..... ۵۹
شکل ۳-۸- رابطه ی مقدار پلیوینیل الکل و زمان باز شدن پچ..... ۶۱
شکل ۳-۹- رابطه ی مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و زمان باز شدن پچ..... ۶۲
شکل ۳-۱۰- رابطه‌ی مقدار بوراکس و زمان باز شدن پچ بتامتازون ۶۲
شکل ۳-۱۱- رابطه‌ی نسبت بیزوکس/پارافین و زمان باز شدن پچ ۶۳
شکل ۳-۱۲- تاثیر دو پارامتر روی زمان باز شدن پچ بتامتازون به روش چاپ سه‌بعدی..... ۶۶
شکل ۳-۱۳- مقادیر پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار و مقادیر واقعی در روش چاپ سه‌بعدی ۶۷
شکل ۳-۱۴- نمودار اغتشاشی در روش چاپ سه‌بعدی..... ۶۸
شکل ۳-۱۵- رابطه ی مقدار پلیوینیل الکل و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون ۷۰
شکل ۳-۱۶- رابطه‌ی مقدار هیدروکسی پروپیل متیل سلولز و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون ۷۰
شکل ۳-۱۷- رابطه‌ی مقدار بوراکس و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون..... ۷۱
شکل ۳-۱۸- رابطه‌ی نسبت بیزوکس/پارافین و انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون ۷۲

شکل ۳-۱۹- تاثیر دو پارامتر روی انعطاف‌پذیری پچ بتامتازون ۷۶
شکل ۳-۲۰- مقادیر پیش‌بینی شده توسط نرم‌افزار و مقادیر واقعی در روش چاپ سه‌بعدی ۷۷
شکل ۳-۲۱- نمودار اغتشاشی در روش چاپ سه‌بعدی.....۷۷
شکل ۳-۲۲- مقادیر بهینه‌ی پیش‌بینی شده‌ی پارامترهای مستقل توسط نرم‌افزار طراحی آزمایش ۷۸
شکل ۳-۲۳- مقدار بهینه‌ی پیش‌بینی شدهی درصد رهش داروی پچ بهینه در دقیقه‌ی ۱۰۰ توسط نـرم‌افـزر دیزاین اکسپرت ۷۹
شکل ۳-۲۴- مقدار بهینه‌ی پیش‌بینی شده‌ی زمان باز شدن پچ بهینه توسط نرم‌افزر دیزاین اکسپرت ۸۰
شکل ۳-۲۵- مقدار بهینه‌ی پیش‌بینی شده‌ی انعطاف‌پذیری پچ بهینه توسط نرم‌افزر دیزاین اکسپرت ۸۰

فهرست نمودار

عنوان **صفحه**

نمودار ۳-۱- منحنی کالیبراسیون ۴۷
نمودار ۳-۲- پروفایل رهش برونتنی فرمولاسیون پچ بهینه ۷۹
نمودار ۳-۳- نمودار خطی وزن پچ‌ها ۸۱

فهرست علائم، نشانه‌ها و اختصارات

نام فارسی	نام انگلیسی	مخفف
استوماتیت آفتی عود کننده	Recurrent Aphthous Stomatitis	RAS
اکسپریمنتال دیزاین	Design Of Experiment	DOE
روش سطح-پاسخ	Response Surface Methodology	RSM
ترکیبات فعال دارویی	active pharmaceutical ingredients	API
گرانول‌های پوشش غشایی	Membrane Coating Granules	MCG
فیلم‌های پخش شونده در دهان	Orodispresible films	ODF
اینجکت ترمال	Thermal inject	TIJ
اکستروژن مذاب گرم	Hot Melt Extrusion	HME
اتیل سلولز	ethylcellulose	EC
پلی وینیل الکل	polyvinylalcohol	PVA
کربوکسی متیل سلولز	carboximethyl cellulose	CMC
هیدروکسی پروپیل سلولز	hydroxypropyl cellulose	HPC
هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	hydroxyprpyl methyl cellulose	HPMC
پلی اتیلن اکساید	polyethylene oxide	PEO
پلی اتیلن گلیکول	polyethylene glycol	PEG
فناوری تجزیه و تحلیل فرآیند	Process analytical technology	PAT
کامپوزیت متمرکز بر مرکز	central composite face centered	CCF
کامپوزیت متمرکز بر محیط	central composite circumscribed	CCC
طراحی مرکب مرکزی	central composite design	CCD
طراحی باکس-بنکن	box behnken design	BBD
رگرسیون خطی چندگانه	multiple linear regression	MLR