

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

عنوان:

تهییه نانوذرات حاوی داروی فلوکستین با استفاده از پلیمر کیتوزان و پلی‌اتیلن گلیکول

استاد راهنما:

دکتر لیلا رضایی شیرمرد

نگارش:

تara سمیعزادگان

شماره پایان نامه: ۱۵۳-۵

دی ۱۴۰۱

تقدیر و تشکر

از استاد گرامیم سرکار خانوم دکتر لیلا رضایی شیرمرد بسیار سپاس گزارم چرا که یاری ها و راهنمایی های پر از مهر ایشان بسیاری از سختی ها را برایم آسان تر کرد.

سپاس گزارم از مادر و پدری که نگاهشان صلابت، رفتارشان محبت و صبرشان ایستادگی را به من آموخت. متشکرم از فرشتگانی (پدر بزرگ ها و مادر بزرگ های عزیزم) که لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن را در من ایجاد کردند.

ممnonم از همسرم که عظمت رسیدن و تجربه های جدید و زیبای زندگیم را مدیون حضور آرام بخش او هستم.

سپاس بی کران پروردگار یکتا را که عزیزانی این چنین نصیبم ساخته و امیدوارم بتوانم همواره جوابگوی این همه محبت و عشق آن ها باشم.

اهدا پایان نامه

تقدیم به آنان که به ما می آموزند که چگونه علم بیافزاییم
تقدیم به آنان که فهمیدن احساس را به من آموختند
تقدیم به حس زیبای بصیرت داشتن که پروردگار جهان
آفرین در وجود ما نهاد و آموزگاران زندگی به ما یاد دادند
تا آن را بیابیم و با آن دوای جان آدمی را بسازیم و آرامش
جسم و روان بخشیم.

چکیده

مقدمه

فلوکستین یک مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین^(SSRI)^۱ است که عملکرد شناختی را افزایش می‌دهد و حجم توزیع بالایی دارد. این موارد نشان دهنده تجمع درصد بالایی از داروی فلوکستین در بافت‌های مختلف بدن است و به همین دلیل عوارض جانبی ناخواسته‌ای را ایجاد می‌کنند. پلیمر کیتوزان به دلیل خواص زیست تخریب‌پذیری، زیست سازگاری، غیرسمی بودن و مخاط چسبی اش به عنوان پلیمری برای تهیه نانوذرات مورد توجه زیادی قرار گرفته است. گزارش شده است که کیتوزان جذب مولکول‌ها و عبور از سد خونی مغزی (BBB^۲) را از طریق باز کردن اتصالات محکم سلول‌های اپیتلیال ممکن می‌کند و همچنین به عنوان نانوذرات طراحی شده برای بهبود انتقال مولکول‌های فعال درمانی در سراسر سطوح مخاطی فرموله شده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات پلی‌اتیلن گلیکول بر نانوذرات کیتوزان حاوی داروی فلوکستین از نظر میزان داروی لود شده، اندازه، بار و الگوی رهش دارو و بررسی تغییرات کینتیک دارو است. در این مطالعه، نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول برای کپسوله کردن فلوکستین به روش ژل‌سازی یونی تهیه شدند.

روش کار

نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول به روش ژل‌سازی یونی با ترکیب درصد سدیم تری پلی فسفات / کیتوزان / پلی‌اتیلن گلیکول ۰:۵:۲۰ تهیه شدند. نانوذرات تولید شده توسط DLS^۳، پتانسیل زتا (ZP^۴)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM^۵) مورد بررسی قرار گرفتند. آزادسازی داروی فلوکستین در محیط بافر PBS^۶ انجام شد.

یافته‌ها

اندازه نانوذرات کیتوزان ۲۰۸/۷ نانومتر با PI^۷ ۰/۲۸۴ و اندازه نانوذرات کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول ۲۴۰/۲ نانومتر با PI^{۰/۲۴۳} مشاهده شد. راندمان کپسولاسیون توسط HPLC^۷ فاز معکوس در حدود ۵۳ درصد اندازه‌گیری شد. الگوی آزادسازی دارو ابتدا انفجاری و سپس به صورت آهسته رهش است و نانوذرات ۷۶ درصد فلوکستین را در عرض ۴ ساعت آزاد می‌کنند.

بحث و نتیجه گیری

بطور کلی نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول حاوی داروی فلوکستین با موفقیت تولید شدند. این نانوذرات از نظر اندازه و پتانسیل زتا تفاوت جزئی داشتند. رهش دارو بهبود یافت. مطالعات بیشتری را می‌توان برای بررسی بیشتر خصوصیات فارماکوکینتیکی (PK)^۸ و فارماکودینامیکی (PD)^۹ در داخل بدن انجام داد.

کلید واژه‌ها: فلوکستین، سد خونی-مغزی، نانوذرات، کیتوزان، پلی‌اتیلن گلیکول، مولتیپل اسکلروزیس

^۱ Selective serotonin reuptake inhibitors

^۲ Blood-brain barrier

^۳ Dynamic light scattering

^۴ Zeta potential

^۵ Scanning electron microscope

^۶ Phosphate buffer solution

^۷ High performance liquid chromatography

^۸ Pharmacokinetics

^۹ Pharmacodynamics

فهرست مطالب

۱	فصل ۱- مقدمه
۲	۱-۱- هدف از انجام مطالعه
۳	۱-۲- تاریخچه‌ی فلوکستین
۴	۱-۲-۱- انگیزه‌ی اولیه‌ی کشف فلوکستین
۴	۱-۲-۲- جذب HT-5، فارماکولوژی و روند کشف فلوکستین
۶	۱-۲-۳- فارماکودینامیک فلوکستین
۶	۱-۲-۴- مکانیسم عمل
۸	۱-۲-۵- عوارض فلوکستین
۸	۱-۳- دارورسانی نانو
۹	۱-۳-۱- نحوه طراحی تحويل دارو بر پایه نانو
۱۱	۱-۳-۲- راه تجویز برای تحويل دارو با پایه نانو
۱۲	۱-۳-۳- انواع سیستم‌های دارورسانی نانو
۱۲	۱-۳-۳-۱- نانو ذرات پلیمری
۱۳	۱-۳-۳-۲- لیپوزوم‌ها
۱۳	۱-۳-۴- تعیین مشخصات سیستم تحويل داروی نانو
۱۴	۱-۳-۵- مزایای سیستم نانو دارورسانی
۱۵	۱-۳-۶- معایب سیستم نانو دارورسانی
۱۵	۱-۴- تحويل دارو به مغز از طریق سد خونی مغزی با استفاده از نانوذرات
۱۸	۱-۴-۱- نانوذرات به عنوان سیستم‌های دارورسانی
۱۹	۱-۴-۲- نانوذرات بر پایه پلیمر
۱۹	۱-۴-۳- خواص فیزیکوشیمیایی و روش‌های تحويل نانوذرات که بر انتقال آنها در سراسر BBB تأثیر می‌گذارد
۲۰	۱-۳-۴-۱- سایز
۲۰	۱-۳-۴-۲- بار نانوذره
۲۰	۱-۳-۴-۳- لیگاند
۲۱	۱-۳-۴-۴- شکل
۲۱	۱-۴-۳-۵- روش تجویز دارو
۲۱	۱-۵- کیتوzan و کاربرد آن در تولید نانوداروها
۲۳	۱-۵-۱- کیتوzan در دارورسانی خوراکی
۲۵	۱-۵-۲- تهیه نانو ذرات کیتوzan
۲۵	۱-۵-۲-۱- ژل‌سازی یونی
۲۶	۱-۶- پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)
۲۷	۱-۷- بررسی متون

۲۹	۱-۸- اهداف و فرضیات.....
۲۹	۱-۸-۱- اهداف پژوهش.....
۲۹	۱-۸-۱-۱- اهداف کلی.....
۲۹	۱-۸-۱-۲- اهداف اختصاصی.....
۳۰	۱-۸-۱-۳- اهداف کاربردی.....
۳۰	۱-۸-۲- فرضیات یا سوالات پژوهش.....
۳۱	فصل ۲- مواد و روش‌ها.....
۳۲	۲- مواد شیمیایی، دستگاه‌ها و روش‌های مورد استفاده.....
۳۲	۲-۱- مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده.....
۳۳	۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده.....
۳۶	۲-۳- روش‌ها.....
۳۶	۲-۳-۱- تهیه‌ی محلول استوک و رسم منحنی کالیبراسیون برای اندازه‌گیری غلظت فلوکستین.....
۳۷	۲-۳-۲- تهیه‌ی نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول حاوی داروی فلوکستین.....
۳۸	۲-۳-۳- تهیه‌ی نانوذرات کیتوزان حاوی فلوکستین پگیله.....
۳۹	۲-۴- بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات.....
۳۹	۲-۴-۱- اندازه‌گیری میزان داروی لود شده در نانوذرات با روش غیر مستقیم.....
۳۹	۲-۴-۲- تعیین اندازه‌ی ذرات با استفاده از پراکندگی نور دینامیکی (DLS).....
۴۰	۲-۴-۳- تعیین پتانسیل زتا نانوذرات.....
۴۰	۲-۴-۴- بررسی خصوصیات مورفولوژیک نانوذرات کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول با استفاده از تصویر برداری میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM).....
۴۱	۲-۵- آزمایش رهش داروی فلوکستین بارگذاری شده در نانوذرات کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول.....
۴۱	۲-۵-۱- آماده‌سازی کیسه‌ی دیالیز.....
۴۱	۲-۵-۲- بررسی رهش با استفاده از کیسه‌ی دیالیز.....
۴۲	۲-۶- تنظیم متدهای HPLC.....
۴۳	فصل ۳- نتایج.....
۴۴	۳-۱- منحنی کالیبراسیون.....
۴۴	۳-۲- نتایج اندازه‌گیری میزان داروی لود شده در نانوذرات.....
۴۵	۳-۳- نتایج بررسی اندازه و بار سطحی نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول با آنالیزهای DLS.....
۴۷	۳-۴- نتایج پروفایل آزادسازی دارو.....
۴۷	۳-۵- بررسی خصوصیات مورفولوژی سطحی نانوذرات کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول بارگذاری شده با فلوکستین با تصویر برداری میکروسکوپ الکترونی (SEM).....
۴۹	فصل ۴- بحث و نتیجه گیری.....

۵۰	۱- بحث
۵۴	۲- نتیجه گیری
۵۴	۳- پیشنهادات
۵۵	منابع

فهرست جداول

جدول ۱-۱- گیرنده های فلوکستین و نوع آن ها.....	۷
جدول ۱-۲- مواد مورد استفاده.....	۳۲
جدول ۲-۲- دستگاه های مورد استفاده.....	۳۴
جدول ۳-۱- درصد داروی لود شده در نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی اتیلن گلیکول.....	۴۵
جدول ۳-۲- نتایج بررسی DLS نانوذرات کیتوزان و کیتوزان/پلی اتیلن گلیکول.....	۴۵

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱- تاریخچه‌ی داروی فلوکستین.....	۵
شکل ۱-۲- مسیر متابولیسم فلوکستین.....	۸
شکل ۱-۳- راه تجویز برای تحویل دارو با پایه نانو.....	۱۲
شکل ۱-۴- شماتیک ساختار BBB و ویژگی نانوذرات.....	۱۸
شکل ۱-۵- واکنش تولید کیتوزان.....	۲۲
شکل ۱-۶- تصویر شماتیک از مکانیسم فرضی انتقال بین سلولی و پاراسلولی نانوذرات کیتوزان در سراسر اپیتلیوم.....	۲۳
شکل ۲-۱- مواد اصلی مورد استفاده.....	۳۳
شکل ۲-۲- هیتراستیر.....	۳۴
شکل ۲-۳- سانتریفیوژ یخچال دار.....	۳۵
شکل ۲-۴- HPLC	۳۵
شکل ۲-۵- pH سنج	۳۶
شکل ۲-۶- خشک کن خلا انجام‌دادی.....	۳۶
شکل ۲-۷- نمونه حاوی نانوذرات کیتوزان حاوی فلوکستین.....	۳۸
شکل ۲-۸- نمونه حاوی نانوذرات کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول حاوی فلوکستین.....	۳۹
شکل ۲-۹- نحوه‌ی انجام آزمایشات رهش دارو توسط کیسه‌ی دیالیز.....	۴۲
شکل ۳-۱- منحنی کالیبراسیون برای تعیین غلظت دارو.....	۴۴
شکل ۳-۲- نمودار اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان.....	۴۵
شکل ۳-۳- نمودار اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان/پلی‌اتیلن گلیکول.....	۴۶
شکل ۳-۴- نمودار پتانسیل زتای نانوذرات کیتوزان.....	۴۶
شکل ۳-۵- نمودار پتانسیل زتای نانوذرات کیتوزان پلی‌اتیلن گلیکول.....	۴۶
شکل ۳-۶- پروفایل آزادسازی دارو.....	۴۷
شکل ۳-۷- تصاویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات حاوی دارو.....	۴۸