

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی استان اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکتری حرفه‌ای رشته داروسازی

عنوان

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوپارسیکل‌های کیتوزان حاوی
گالیک اسید

استاد راهنما

دکتر لیلا رضایی

نگارش

پانید آزادی مقدم

شماره پایان نامه

۱۲۰-۵

اسفند ۱۴۰۲

تقدیر و تشکر

کلیه انسان‌های عاشقی که همواره در تفکر و شناخت و تبدیل مجهولات به معلومات هستند و آنهایی که زندگی خویش را وقف علم و بشریت کردند. در اینجا لازم میدانم که از زحمات و راهنمایی‌های خردمندانه و بی دریغ استاد گرانقدر سرکار خانم دکتر لیلا رضایی تقدیر و تشکر نمایم. از خداوند بزرگ توفیق، طول عمر، سلامتی و موفقیت را برای ایشان خواهانم

ماحصل آموخته‌هایم را تقدیم می‌کنم به آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی‌ام است:

به استوارترین تکیه گاهم، دستان پرمهر پدرم...

به سبزترین نگاه زندگیم، چشمان سبز مادرم...

که هرچه آموختم در مکتب عشق شما آموختم و هرچه بکوشم قطره‌ای از دریای بی کران مهربانیتان را سپاس نتوانم بگویم.

تقدیم به همسر

به پاس قدر دانی از قلبی آکنده از عشق و معرفت که محیطی سرشار از سلامت و امنیت و آرامش و آسایش برای من فراهم آورده است.

تقدیم به برادرم

که همواره در طول تحصیل متحمل زحماتم بود و تکیه گاه من در مواجهه با مشکلات، و وجودش مایه دلگرمی من می باشد.

اهدا پایان نامه

این پایان نامه را ضمن تشکر و سپاس بیکران و در کمال افتخار و امتنان تقدیم می نمایم به

به اساتید فرزانه و فرهیخته ای که در راه کسب علم و معرفت مرا یاری نمودند

به آنان که در راه کسب دانش راهنمایم بودند

به آنان که نفس خیرشان و دعای روح پرورشان بدرقه ی راهم بودند

الها به من کمک کن تا بتوانم ادای دین کنم و به خواسته ی آنان جامه ی عمل بپوشانم

خدایا توفیق خدمتی سرشار از شور و نشاط و همراه و همسو با علم و دانش و پژوهش جهت رشد و

شکوفایی ایران کهنسال عنایت بفرما.

چکیده

مقدمه

گالیک اسید یک عامل شلات کننده قوی است. به دلیل تجمع دارو در بافت‌های بدن باعث ایجاد سمیت و عوارض جانبی می‌شود. طبق مطالعات قبلی، نانوکردن باعث تغییر فارماکوکینتیک دارویی می‌گردد. لذا انتظار می‌رود با نانوکردن گالیک اسید، سمیت آن در بدن کاهش یافته و انتخابی‌تر عمل کند (افزایش گزینش‌پذیری نسبت به سلول‌های سرطانی و افزایش خاصیت آنتی‌اکسیدانی) تا عوارض جانبی آن کمتر شود. هدف از مطالعه تهیه نانوذرات کیتوزان حاوی داروی گالیک اسید و تعیین اندازه و بار سطحی نانوذرات، ریخت‌شناختی با روش SEM، تعیین میزان داروی بارگذاری شده در نانوذرات تهیه شده و تعیین الگوی آزادسازی داروی گالیک اسید بود.

روش کار

نانوذرات کیتوزان به روش ژل‌سازی یونی تهیه شدند. نانوذرات تولید شده توسط دستگاه پراکندگی نور دینامیکی (DLS) و پتانسیل زتا (ZP) و دستگاه الکترونی روبشی (SEM) مورد بررسی قرار گرفتند. آزادسازی داروی گالیک اسید در محیط بافر حاوی PBS انجام شد.

یافته‌ها

اندازه نانوذرات کیتوزان ۲۹۳/۶ نانومتر با PI ۰.۲۱ و پتانسیل زتا ۸/۴۰ + مشاهده شد. الگوی رهش دارو ابتدا انفجاری و سپس به صورت آهسته رهش است. میزان داروی بارگذاری شده در نانوذرات کیتوزان ۹۷/۱۶ درصد محاسبه شد. نانوذرات بدست آمده ۸۰/۳ درصد گالیک اسید را در عرض ۱۰ ساعت آزاد میکنند.

بحث و نتیجه گیری

نانوذرات کیتوزان حاوی گالیک اسید با موفقیت تولید شدند. نانوذرات کیتوزان بعد از تهیه، از نظر خصوصیات فیزیکوشیمیایی مانند اندازه ذرات، پتانسیل زتا، درصد بارگذاری دارو و الگوی آزادسازی و خصوصیات ریخت‌شناختی مورد ارزیابی قرار گرفتند. طبق مطالعات مشابه انتظار می‌رود با تغییر فاکتورهای فارماکوکینتیکی دارو، کارایی آن افزایش یابد. لذا برای بررسی بیشتر این مطالعه، آزمایشات بیشتری بصورت حیوانی انجام خواهد شد.

کلید واژه‌ها: گالیک اسید-نانوپارتیکل- روش ژلاتین یونوتروپیک-کیتوزان

فصل اول: مقدمه، کلیات تحقیق، اهداف و فرضیات

۱- مقدمه.....	۱۲
۱-۱- گالیک اسید.....	۱۲
۱-۱-۱- اسید گالیک، مشتقات گالیک اسید و کاربردهای آن.....	۱۳
۱-۱-۲- فعالیت ضد میکروبی گالیک اسید.....	۱۳
۱-۱-۳- فعالیت ضد سرطانی گالیک اسید.....	۱۴
۱-۱-۳-۱- نقش گالیک اسید در بهبود بیماری‌های دستگاه گوارش.....	۱۴
۱-۱-۴- بیماری‌های قلبی عروقی.....	۱۵
۱-۱-۵- بیماری‌های متابولیک.....	۱۵
۱-۲- نانو فناوری.....	۱۶
۱-۲-۱- نانوفناوری در پزشکی و داروسازی.....	۱۷
۱-۲-۱-۱- تاثیر نانوکردن در کینتیک دارویی و دینامیک داروها.....	۱۷
۱-۲-۱-۲- انواع نانو ذرات.....	۱۸
۱-۲-۱-۲-۱- میسل.....	۱۸
۱-۲-۱-۲-۲- دندریمرها.....	۱۸
۱-۲-۱-۲-۱- نانولوله‌های کربنی.....	۱۹
۱-۲-۱-۲-۱-۴- نانوذرات فلزی.....	۱۹
۱-۲-۱-۲-۱-۵- کوانتوم‌دات.....	۱۹
۱-۲-۲-۱- نانوتکنولوژی در دارو رسانی.....	۲۰
۱-۳- کیتین و کیتوزان.....	۲۰
۱-۳-۱- خواص کیتوزان.....	۲۲
۱-۳-۱-۱- انحلال پذیری.....	۲۲
۱-۳-۱-۳-۱- شیمی کیتوزان.....	۲۲
۱-۳-۱-۳- خواص بیولوژیکی کیتوزان.....	۲۳
۱-۳-۱-۴- فعالیت ضد میکروبی کیتوزان.....	۲۴
۱-۳-۱-۵- فعالیت آنتی اکسیدانی کیتوزان.....	۲۴
۱-۳-۱-۶- نانوذرات کیتوزان.....	۲۵
۱-۳-۱-۶-۱- رهایش دارو از نانوذرات کیتوزان.....	۲۵
۱-۳-۱-۷- نانوذرات کیتوزان بارگذاری شده با گالیک اسید.....	۲۶
۱-۳-۱-۸- تهیه نانوذرات کیتوزان.....	۲۶

- ۲۹-۱-۳-۱-۹- کاربردهای نانوذرات کیتوزان در پزشکی و داروسازی.....
- ۳۰-۱-۴- دارو رسانی نانو.....
- ۳۰-۱-۴-۱- نحوه طراحی دارو بر پایه نانوذرات.....
- ۳۱-۱-۵- بررسی متون.....
- ۳۵-۱-۶- اهداف و فرضیات.....
- ۳۵-۱-۶-۱- اهداف پژوهش.....
- ۳۵-۱-۶-۱-۱- هدف کلی پژوهش.....
- ۳۵-۱-۶-۱-۲- اهداف اختصاصی.....
- ۳۵-۱-۶-۱-۳- اهداف کاربردی.....
- ۳۵-۱-۶-۲- فرضیات یا سئوالات پژوهش.....

فصل دوم: مواد و روش ها

- ۳۶-۲- مواد و روش ها.....
- ۳۷-۲-۱- مواد شیمیایی، دستگاهها و روشهای مورد استفاده.....
- ۳۷-۲-۱-۱- مواد شیمیایی و حلالهای مورد استفاده.....
- ۳۸-۲-۱-۲- دستگاه های مورد استفاده.....
- ۴۰-۲-۳- روش ها.....
- ۴۰-۲-۳-۱- تهیهی محلول استوک و رسم منحنی کالیبراسیون برای داروی گالیک اسید.....
- ۴۱-۲-۳-۲- تهیهی نانوذرات کیتوزان حاوی گالیک اسید.....
- ۴۱-۲-۴- بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی نانوذرات کیتوزان بارگذاری شده با گالیک اسید.....
- ۴۱-۲-۴-۱- اندازه گیری میزان داروی بارگذاری شده در نانوذرات.....
- ۴۲-۲-۴-۲- تعیین اندازه ذرات با استفاده از پراکندگی نور دینامیکی (DLS).....
- ۴۲-۲-۴-۳- تعیین پتانسیل زتا نانوذرات.....
- ۴۳-۲-۴-۴- بررسی خصوصیات مورفولوژیک نانوذرات کیتوزان با استفاده از تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی روبشی.....
- ۴۳-۲-۵- آزمایش رهش داروی گالیک اسید بارگذاری شده در نانوذرات کیتوزان.....
- ۴۳-۲-۵-۱- آماده سازی کیسه دیالیز.....
- ۴۳-۲-۵-۲- بررسی رهش با استفاده از کیسهی دیالیز.....
- ۴۵-۲-۶- تنظیم روش اسپکتروفتومتری.....

فصل سوم: نتایج

- ۴۷-۳- نتایج.....
- ۴۷-۳-۱- منحنی کالیبراسیون برای تعیین غلظت داروی گالیک اسید.....
- ۴۷-۳-۲- نتایج اندازه گیری میزان داروی بارگذاری شده در نانوذرات.....
- ۴۷-۳-۳- نتایج بررسی اندازه و بار سطحی نانوذرات کیتوزان با آنالیز D.L.S.....
- ۴۹-۳-۴- نتایج پروفایل آزادسازی دارو.....

۳-۵- بررسی خصوصیات مورفولوژی سطحی نانوذرات کیتوزان بارگذاری شده با گالیک اسید با تصویربرداری میکروسکوپ الکترونی (SEM)..... ۴۹

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴-۱- بحث	۵۲
۴-۲- نتیجه گیری	۵۴
۴-۳- پیشنهادات	۵۵
منابع	۵۶

فهرست شکل‌ها

شماره صفحه

- شکل ۱-۱-۱- داستیلاسیون کیتین به کیتوزان..... ۲۱
- شکل ۲-۱- گروه‌های عملکردی در ساختار کیتوزان که می‌توانند از نظر شیمیایی اصلاح شوند..... ۲۳
- شکل ۳-۱- دهنده مکانیسم‌های احتمالی آزادسازی دارو توسط انتشار، تورم و فرسایش ماتریکس پلیمری (کیتوزان)..... ۲۶
- شکل ۴-۱- تصویر شماتیک از تشکیل نانوذرات کیتوزان به روش میسل معکوس..... ۲۷
- شکل ۵-۱- تصویر شماتیک از تشکیل نانوذرات کیتوزان از طریق ژل یونی..... ۲۸
- شکل ۶-۱- تصویر شماتیک از تشکیل نانوذرات کیتوزان از طریق ژل یونی با پلیمریزاسیون رادیکال..... ۲۹
- شکل ۱-۲- ساختار شیمیایی مواد اصلی مورد استفاده..... ۳۷
- شکل ۲-۲- pH سنج..... ۳۸
- شکل ۳-۲- سانتیفریوژ یخچال دار..... ۳۹
- شکل ۴-۲- دستگاه DLS..... ۳۹
- شکل ۵-۲- خشک کن خلا انجمادی..... ۴۰
- شکل ۶-۲- هیتراسیتر..... ۴۰
- شکل ۷-۲- نحوه‌ی انجام آزمایش رهش دارو توسط کیسه‌ی دیالیز..... ۴۵
- شکل ۱-۳- منحنی کالیبراسیون برای تعیین غلظت گالیک اسید..... ۴۷
- شکل ۲-۳- اندازه‌ی نانوذرات کیتوزان..... ۴۸
- شکل ۳-۳- پتانسیل زتای نانوذرات کیتوزان..... ۴۸
- شکل ۴-۳- پروفایل آزادسازی دارو..... ۴۹
- شکل ۵-۳- تصاویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات کیتوزان حاوی گالیک اسید..... ۵۰

فهرست جداول

شماره صفحه

جدول ۱-۲-مواد مورد استفاده در پژوهش	۳۷
جدول ۲-۲-دستگاه‌های مورد استفاده در پژوهش	۳۸
جدول ۱-۳- نتایج بررسی DLS نانوذرات کیتوزان	۴۸