



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

جهت اخذ دکترای عمومی دارو سازی

عنوان

بررسی میزان تاثیر فرمولا سیون نانو ژل آهسته رهش وریکونازول در

شرایط **Invitro** بر روی قارچ فوزاریوم

استاد راهنما

دکتر حمید اکبری

دکتر سید جمال هاشمی

نگارش

مینا اکبری

شهریور ۹۵

چکیده

با توجه به تلاش های فراوان دانشمندان در زمینه ی درمان بیماریهای چشمی، درمان مشکلات چشمی همچنان چالش بزرگی برای دانشمندان حیطه ی داروسازی می باشد. درمان بیماری های چشمی اغلب توسط داروهای موضعی چشمی از جمله محلول، سوسپانسیون و پماد و قطره های و قرص ها و داروهای تزریقی صورت می گیرد به دلیل وجود سدهای فیزیکی در چشم فراهمی زیستی داروهای موضعی چشمی پایین می باشد و اثربخشی مطلوب عامل نمی شود . لذا لزوم استفاده از سیستم های نوین داروسازی در چشم برای دستیابی به اثربخشی بهتر احساس می شود.(۱)

داروی variconazole اثرات معینی در درمان عفونت قارچی ناشی از Aspergus,Fusarium دارد که در طی درمان باعث از بین رفتن عفونت قارچی و بهبود کدورت و تاری دید در ناحیه قرنیه می شود.(۲)

با استفاده از سیستم های نوین داروسازی با طراحی سیستم آهسته رهش می توان از عوارض جانبی ناشی از تجویز های مکرر دارو جلوگیری کرد و مقادیر کمتری از دارو را در روند درمان بکار برد.(۳)

در این پروژه تلاش بر آن است که با استفاده از روش های انتشار و لوله اثر ضد قارچی فرمولاسیون بدست آمده و بر روی قارچ فوزاریوم بررسی می شود.

تاکنون در استفاده از اشکال دارویی به فرم قرص، قطره یا تزریق از این دارو نتیجه مطلوب مدنظر در درمان Fungal Keratitiz حاصل نشده است.(۱)

یکی از اهداف ها در این تحقیق تهیه فرم نانوزل وریکونازول با فرآیند iongelation cs-tpp می باشد. با توجه به اینکه داروی وریکونازول یک ترکیب هیدروفوب با قدرت جذب بالا در تمام نقاط چشم است با تهیه فرم ژل آن و با به تدریج آزاد شدن دارو از ژل به مرور زمان میزان جذب دارو را به بافت قرینه افزایش می دهیم. با استفاده کردن از این فرم دارویی چون دارو می تواند به طور ثابت روی قرینه قرار بگیرد و همچنین از عارض جانبی که سایر فرم های آن با ورود به جریان خون ایجاد می کنند را در این

روش نخواهیم داشت، از طرفی بدین وسیله می توانیم دوز مطلوبی از دارو را که جهت درمان عفونت نیازمندیم که به بافت قرینه نفوذ کند را به دست می آوریم و همچنین چون داروی وریکونازول از جمله داروهای گران قیمت است مصرف فرم ژل آن برای بیماران مقرون به صرفه تر خواهد بود. هدف دیگر ما بررسی میزان اثر بخشی فرمولاسیونه تهیه شده در محیط کشت invitro بر روی قارچ فوازیوم می باشد که با ۲ روش انتشار و لوله بررسی خواهد شد.(۲)

Abstract:

Fungal keratitis is a serious ocular infection with potentially catastrophic visual results. Caused by any of the many species of fungi capable of colonizing human tissue, it occurs worldwide and its incidence is increasing in frequency. The antifungal agent voriconazole with formula of (2R, 3S)-2-(2, 4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, is the second-generation triazole agents have been in development for the past decade. It is a synthetic derivative of fluconazole. Replacement of one of the triazole rings with a fluorinated pyrimidine and the addition of an α -methyl group resulted in expanded activity, compared with that of fluconazole. The development of voriconazole proceeded primarily because of this broadened antifungal spectrum.

Now, the drug Voriconazole is available at the pharmaceutical market in the form of 50-mg and 200-mg tablets and 200-mg injection vials. However, according to recent studies, it is being manufactured in the form of eye drop. Since this form of the medicine cannot be fixed on the area of infection and get out of the eyes when tearing or blinking or it may be absorbed by the arteries surrounding the eyes, this form cannot bring about its desired effects. On the other hand, its presence inside the arteries and the blood stream can cause side effects. So far, with the eye drop form of this drug, the desired results have not been achieved in the treatment of Fungal Keratitis.

One goal of this research is to provide in the nanogel form of voriconazole through employing Ion gelation CS-TPP process. Regarding the fact that voriconazole is hydrophobic compounds with high absorption power in all parts of the eye, the drug absorption in tissues of the cornea will be enhanced through providing its nanogel form and with gradual release of the drug from the gel over time. Since the drug in this form can be fixed on the cornea, there will be no side effects to enter the bloodstream, as observed for other forms. In this way, we can also obtain an optimal dose of the drug to treat infections in order to penetrate the cornea tissue. Because the drug voriconazole is included among the expensive drugs, the consumption of its Nanogel form would be more affordable for patients. Another goal is to evaluate the efficacy of formulations in invitro culture on the *Fusarium*. This will be investigated by two methods of diffusion and tubes.