

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین‌الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

ساخت میکروسفرهای حاوی یک داروی مدل پروتئینی و بررسی آزادسازی آن بصورت

برون تنی

اساتید راهنما:

دکتر طیبه تولیت

دکتر زهرا عطایی

نگارش:

نازنین دباغی

تابستان ۱۳۹۶

خلاصه

بدلیل عدم توانایی سیستم دارورسانی متداول و روش های استعمال کنونی در بسیاری از موارد، همچون افزایش دفعات مصرف دارو، احتمال افزایش سمیت و ناتوانی در رسانش داروهای پپتیدی و پروتئینی، روش های نوین برای رسانش دارو با غلظت ثابت و معین، در فواصل طولانی و دفعات استفاده ی کوتاه و توانایی حفظ پروتئین ها و پپتیدها از تخریب، مانند میکروسفرها با پوشش های پلیمری که دارو در ماتریکسی از آن قرار دارد، ابداع شده است.

موضوع این پایان نامه ساخت میکروسفرهای حاوی یک داروی مدل پروتئینی و بررسی آزادسازی آن بصورت آزمایشگاهی و برون تنی است.

مواد مورد استفاده در این مطالعه پلیمر PLGA بعنوان حامل، پروتئین آلبومین سرم گاوی BSA بعنوان مدل داروی پروتئینی، امولسیفایر پلی وینیل الکل PVA و متیلن کلراید بعنوان حلال پلیمر بوده اند. برای تهیه میکروسفرها از روش امولسیون دوگانه آب در روغن در اب و تبخیر حلال استفاده شد. در این مطالعه روش ساخت، تاثیر متغیرهایی مانند سرعت هموژنایزر در اختلاط امولسیون دوم، وزن مولکولی پلیمر مورد استفاده و تاثیر pH بر روی افزایش میزان بهره برداری و قرارگیری دارو داخل میکروسفرها بررسی شده است. ۶ سری نمونه و از هر سری ۳ بیج ساخته شد که سری اول متغیر سرعت اختلاط، سری دوم متغیر افزایش سرعت اختلاط، سری سوم تغییر pH در فاز آبی اول، سری چهارم تغییر pH در هر دو فاز آبی، سری پنجم متغیر وزن مولکولی پلیمر و سری آخر نیز متغیر وزن مولکولی پلیمر و سرعت اختلاط امولسیون بوده است.

طبق نتایج بدست آمده افزایش سرعت هموژنایزر باعث کاهش اندازه ذره ای، افزایش سطح تماس ذره ای، در نتیجه افزایش میزان آزادسازی دارو در فاز اولیه بدلیل افزایش سطح ذره شده است.

تغییر pH باعث افزایش قرارگیری دارو داخل پلیمر نشد ، اما در میزان آزادسازی دارو موثر بود.

وزن مولکولی پلیمر نیز بر روی میزان قرار گیری دارو داخل میکروسفرها، آزادسازی پروتئین بعنوان مدل دارویی داخل بافر فسفات تازه تهیه شده با pH معادل 7/4 و همچنین اندازه ذرات به طور تقریبی بدون تاثیر بوده است.

کلمات کلیدی:

میکروسفرهای ماتریکسی، پلیمر پلی لاکتیدو گلایکولیک اسید، پروتئین بوین سرم آلبومین (آلبومین سرم گاوی)، امولسیون دوگانه W/O/W با تکنیک تبخیر حلال

Abstract

The traditional drug formulations are incapable of successfully delivering proteins and peptides molecules for therapeutic purposes. As some of these molecules have very short biological half-life, multiple and frequent dosage is required to achieve the desirable therapeutic effects that in turn leads to increase in drug associated toxicity. The novel drug delivery systems are capable of releasing the drug continuously, at a constant controlled concentration for a prolonged period of time. Microspheres are one such system that can encapsulate proteins and peptide in the polymeric matrix without degrading them.

In this study, we demonstrated the preparation and in vitro release profile of a biodegradable PLGA microsphere containing a model protein. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) polymer have been used as the carrier, Bovine serum albumin (BSA) as the model protein, poly vinyl alcohol (PVA) as emulsifier, and Methylene chloride/Dichloromethane have been employed as the organic solvent. We have used water-in-oil-in-water (w/o/w) double emulsion and solvent evaporation technique to prepare our microspheres.

Additionally, the effect of different preparation method and variables such as different homogenizer speed, molecular weight of polymer, and effect of PH on the loading efficiency and release profile of the BSA loaded microsphere have been investigated.

Total of 6 batches of microspheres have been prepared in triplicate where, first 2 batches has been prepared at different homogenization speed, 3rd batch was prepared with different pH in the internal aqueous phase (W1), 4th batch was prepared with different pH in both the internal and continuous aqueous phase (W1 and W2), 5th was prepared such as sampe 1 but using a PLGA polymer with different molecular weight, and the last batch was prepared using a PLGA polymer same as 5th batch but at a different emulsification rate such as sample 2.

Our results, suggested that increase in homogenization speed leads to a decrease in microsphere size which increases the particles surface area that in turn increase the concentration of drug released from formulation. Higher molecular weight of PLGA polymer did not change the release rate significantly.

Lastly, the change of PH in the internal phase did not change the release rate of BSA but, changing PH of both internal and continuous phase resulted in a catastrophic decrease in BSA release rate which could be explained by the low encapsulation efficiency of this type of microsphere.