

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

پردیس بین‌الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

تهیه و بررسی خواص نانوامولسیون چشمی سیپروفلوکساسین

هیدروکلراید

استاد راهنما:

دکتر طیبه تولیت

نگارش:

پریسا پاک‌روش

آبان ۱۳۹۶

چکیده:

هدف از تحقیق انجام شده، طراحی و ساخت نانوامولسیون حاوی سیپروفلوکساسین هیدروکلراید و نانوامولسیون حاوی سیپروفلوکساسین Base با خاصیت آهسته‌رهش، چربی دوستی و زیست سازگاری به عنوان سیستم دارورسانی ایده‌آل چشمی در جهت افزایش فراهمی زیستی و کاهش اثرات سیستمیک است. سیپروفلوکساسین، آنتی‌بیوتیک گسترده طیف از خانواده فلوروکینولون‌ها است که در عفونت‌های قرنیه و ملتحمه علیه باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آرژینوزا مطرح می‌باشد. در دارورسانی چشمی سنتی به فرم قطره به علت پلک زدن و حذف سریع دارو از طریق اشک، فراهمی زیستی دارو بسیار پایین است. سیپروفلوکساسین هیدروکلراید هیدروفیل است و به علت عدم عبور از سد چربی دوست اپیتلیوم قرنیه، زمان ماندگاری کوتاه و نداشتن غلظت درمانی مناسب در زلالیه، جذب چشمی بسیار کمی دارد. در این مطالعه نانوذرات به فرم نانوامولسیون روغن در آب با روش نانوامولسیون سازی خود به خودی با هدف افزایش زمان ماندگاری در چشم، کاهش دفعات مصرف و افزایش چربی دوستی با اندازه ذره‌ای مناسب (کمتر از ۳۰۰ نانومتر) و آزادسازی کنترل شده تهیه شدند. در این تحقیق اثر مقادیر مختلف از توپین ۸۰ و توپین ۲۰ به عنوان سورفکتانت، پروپیلن گلیکول به عنوان کوسورفکتانت و اولئیک اسید به عنوان فاز روغنی بر خواص فیزیکوشیمیایی نانوامولسیون‌ها مثل پایداری، اندازه ذره‌ای، PDI، پتانسیل زتا، ویسکوزیته، ضریب شکست، عبور نور مرئی، مقاومت الکتریکی و pH مورد بررسی قرار گرفت. سپس آزادسازی این فرمولاسیون‌ها و نمونه بازار به روش کیسه دیالیز در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در محیط بافر فسفات ایزوتونیک با pH=۷/۴ توسط دستگاه Paddle Disolution اندازه‌گیری و با یکدیگر مقایسه شد. با رسم نمودار درصد آزادسازی در مقابل زمان مشخص شد که آزادسازی نانوامولسیون‌ها همگی طبق قانون اول فیک از کینتیک درجه صفر پیروی می‌کند. در همه فرمولاسیون‌ها، ضریب رگرسیون ۰/۹ و بالاتر بود. نتیجه عکس میکروسکوپ الکترونی نشان داد که نانوذرات کروی شکل هستند و اندازه ذره‌ای کمتر از ۳۰۰ نانومتر دارند. براساس آزادسازی و اندازه ذره‌ای، دو فرمولاسیون ۶-۱۵ و 16Base به عنوان فرمولاسیون بهینه انتخاب و با نمونه قطره چشمی بازار مقایسه شدند. نتایج نشان داد بین

آزادسازی قطره سیپلکس و نانومولسیون 16Base تفاوت معنادار ($p.value=0.000384$) وجود دارد. بررسی‌ها گواه بر این است که با استفاده از توپین ۸۰ و پروپیلن گلیکول با نسبت ۱:۱ و مخلوط آن با اولئیک اسید با نسبت ۸:۱ نانومولسیون آهسته رهش و پایدار داروی سیپروفلوکساسین Base تهیه شد.

کلید واژه‌ها: نانومولسیون، سیپروفلوکساسین، دارورسانی چشمی، نمودار سه فازی، آزادسازی برون تنی

Abstract

The aim of the present study was to design and prepare ciprofloxacin hydrochloride and ciprofloxacin base nanoemulsion which are sustained release, and biocompatible as an ideal ocular drug delivery system. Ciprofloxacin is a broad spectrum fluoroquinolone antibiotic that acts against keratitis and conjunctivitis caused by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Traditional ophthalmic drug delivery has low bioavailability due to blinking and rapid removal of the drug through tears. Due to ciprofloxacin hydrochloride hydrophilic properties, it has low eye penetration. In this study oil-in-water nanoemulsions were prepared with the aim of increasing lipophilicity and persistence in the eye, reducing the dosage. Pseudo ternary phase diagrams were constructed for different nanoemulsion formulations composed of different amounts of Tween 80 and Tween 20 as surfactant, Propylene glycol as a cosurfactant and oleic acid as an oil phase. Physicochemical properties of nanoemulsions, such as stability, particle size, PDI, zeta potential, viscosity, refractive index, light transmittance, electrical resistance and pH were investigated. The in vitro release of these formulations and the market sample was determined by dialysis bag method at 37 ° C using pH=7.4 isotonic phosphate buffer as a medium. Ciprofloxacin hydrochloride nanoemulsions containing Tween20 showed better physicochemical properties. On the other hand ciprofloxacin base nanoemulsions with Tween80 were more desirable. The results showed that the release of ciprofloxacin from nanoemulsions follows zero order kinetics. The result of the transmission electron microscope showed that the nanoparticles were spherical and had a particle size of less than 300 nm. Based on the release and particle size, two formulations of 15-6 and 16Base were selected as optimized formulations and compared with the market eye drops sample. The results showed that there is a significant difference between the release of market eye droplet and 16Base nanoemulsion (p.value = 0.000384). Our studies have shown that a sustained release and stable ciprofloxacin base nanoemulsion with

the use of tween80 and propylene glycol with a 1:1 ratio and its mixture with oleic acid at a ratio of 8:1 can use as a novel ophthalmic formulation.

Key Words: Nanoemulsion, Ciprofloxacin, Ocular drug delivery, In vitro release, pseudo ternary phase diagram



Tehran University of Medical Sciences

International Campus-School of Pharmacy

**A thesis submitted in partial fulfilment of the requirements for the
Degree of Doctor of pharmacy**

Title:

**Preparation and Characterization of Ciprofloxacin
Ophthalmic Nanoemulsion**

Supervisor

Dr. Tayebeh Toliyat

Author:

Parisa Pakravesht

November 2017