



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

طراحی و ارزیابی نانو ژل آهسته رهش موضعی از داروی

voriconazole

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر حمید اکبری

جناب آقای دکتر فرید کریمیان

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر سید جمال هاشمی

نگارش:

سحر محمد زاده

خلاصه

در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی برای تهیه نانوذرات زیست تخریب پذیر به عنوان حاملی مناسب برای دارورسانی به بافت‌های هدف صورت گرفته است. در این میان کایتوسان (Chitosan) به عنوان مناسب ترین پلیمر زیست تخریب پذیر در دارورسانی کنترل شده، شناخته شده است.

در این پایان نامه نانو ذرات پلیمری کایتوسان (Chitosan) حاوی داروی وریکونازول (Voriconazole) با استفاده از روش یونیزاسیون ژلی (Ionic gelation) تهیه شده اند. نانوذرات از طریق چکاندن قطره قطره ی محلول تری پلی فسفات (TPP) Tripolyphosphate به درون محلول Chitosan (Cs) درون یک بشر با حرکت سریع آهنربا در دمای اتاق تشکیل می شود. این تلاطم و آشفستگی به مدت ۲۰ دقیقه حفظ می شود تا سیستم به طور کامل پایدار شود. محلول نانو ذرات بعد از انتقال به درون میکروتیوب ها در دمای 25°C در دور $14000 * \text{g}$ به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفیوژ شده تا نانو ذرات ایزوله شوند. سایز نانو ذرات و میزان پتانسیل زتای مثبت به وسیله ی دستگاه Malvern zeta sizer تعیین می شود. ساختار نانوذرات مافوق به وسیله میکروسکوپ الکترونی SEM بررسی می شود. تأثیر برخی متغیرهای دخیل در تشکیل نانو ذرات مانند وزن مولکولی کایتوسان و غلظت کایتوسان و غلظت تری پلی فسفات (TPP) بر خصوصیات و شارژ سطحی نانو ذرات مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج حاصل از SEM نشان دهنده ی نانو ذرات با سطح کروی و توزیع اندازه ذره‌ای مناسب بود. شارژ سطحی نانو ذرات توسط دستگاه زتا سایزر بررسی گردید. در نهایت میزان آزادسازی دارو از نانوذرات با استفاده از دستگاه HPLC، ارزیابی شد.

Abstract

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 a white to light-colored powder. Voriconazole is a triazole antifungal medication that is generally used to treat invasive fungal infections. These are generally seen in patients who are immune-compromised, and include invasive candidiasis, invasive aspergillosis, and certain emerging fungal infections. It is well absorbed orally with a bioavailability of 96%, allowing patients to be switched between intravenous and oral administration. Voriconazole loaded chitosan nanoparticles were prepared according to the procedure first reported by Calvo (Calvo et al., 1997), based on ionic gelation of chitosan solution with sodium tripolyphosphate prepared at ambient temperature while stirring. Polymeric nano-drug delivery systems of voriconazole have been designed and optimized for various variables such as percent of chitosan and percent of TPP using Box-Behnken design.

Keywords: Voriconazole, Chitosan, Nanoparticles, Ionic gelation, Eye cornea