



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان:

**تهیه و بررسی خصوصیات نانو ذرات ساخته شده از مشتق تیوله
متیله پیریدینیل کایتوزان جهت دارورسانی انسولین از راه مخاط**

دهان

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی

استاد همکار:

سرکار خانم دکتر الهه مرتضویان

نگارش:

بابک ذوالفقارنیا

ماه/سال

مرداد/۹۴

چکیده

در سال های اخیر نانوپارتيکل های پلیمری به عنوان حامل در دارورسانی مورد استفاده قرار گرفته اند. مطالعات مخاط چسبی روی کایتوزان و مشتقات آن در مورد مخاط چسبی، توانایی آن ها در باز کردن Tight junction ها و در نتیجه بهبود جذب داروهای آب دوست مثل پپتیدها انجام شده است.

در این مطالعه مشتق تیوله متیله پیریدنیل کایتوزان با اضافه کردن ۴- پیریدنیل کربالدهاید به محلول کایتوزان در استیک اسید سنتز شده و سپس احیا شده (براساس و اکشن Schiff) و کواترنیزه شده است. درجه جانشینی کواترنیزه توسط طیف HNMR محاسبه شده است. نانوپارتيکل های حاوی انسولین توسط روش Poly Electrolyte Complexation (PEC) براساس تداخل بار بین بار مثبت پلیمر و بار منفی انسولین تهیه شده اند و خصوصیات پلیمر شامل سایز ذرات - پتانسیل زتا ذرات و میزان بارگذاری انسولین بر روی پلیمر اندازه گیری شده است.

در این مطالعه نانوپارتيکل هایی با نسبت های مختلف غلظتی انسولین - پلیمر و در pH های مختلف سنتز شده و شرایط بهینه بدست آمده است. شرایط بهینه شامل نانوذرات کوچکتر - جذب و بارگذاری بیشتر انسولین بر روی پیمر و کم شدن PDI می باشد نتایج نشانگر این واقعیت است که شرایط بهینه جهت تهیه نانوپارتيکل های مناسب نسبت 2mg/ml غلظت انسولین به 1mg/ml غلظت پلیمر با pH=4 می باشد.

این مطالعه نشان می دهد که مشتقات تیوله کایتوزان کواترنیزه می توانند به عنوان یک ناقل جهت دارورسانی باکال انسولین مورد استفاده قرار گیرند.

نانوذراتی که توسط روش Poly Electrolyte Complexation در دما ، pH ، غلظت ، نسبت پلیمر به انسولین و دور مشخص تهیه شدند در انتهای فرآیند دارای اندازه ۲۶۶ نانومتر بودند که جهت جذب و دارورسانی از راه مخاط دهان قابل قبول می باشند. درصد انکپسولاسیون $91 \pm 2/6$ درصد، نشان دهنده ورود قابل قبول انسولین در نانوذرات می باشد.

همچنین مطالعات آزاد سازی نشان دهنده آن است که آزادسازی دارو به صورت تدریجی می باشد و burst effect کمی را نشان می دهد.

با توجه به نتایج حاصله و بر مبنای آزاد سازی صورت گرفته به نظر میرسد مشتق تیوله متیله پیریدینیل کایتوزان قابلیت بالقوه و خوبی برای دارورسانی مخاطی انسولین در افراد مبتلا به دیابت داشته باشد.

کلید واژه ها:

دارورسانی انسولین، نانوپارسیکل ، کایتوزان، دارورسانی دهانی، دارورسانی پپتید و پروتئین

Abstract

In recent years, polymeric nanoparticles are used as carriers in drug delivery. Comprehensive studies have been done on chitosan and its derivatives due to its mucoadhesive properties, ability to open tight junctions and thus improve oral absorption of hydrophilic drugs such as peptides.

In this study, Thiolated Methylated pyridinyl chitosan synthesized by adding 4-pyridinyl carbaldehyde to chitosan solution in acetic acid and then was reduced (Schiff based reaction) and quaternized. The degree of substitution and quaternization was calculated by $^1\text{H-NMR}$. Nanoparticles containing insulin prepared by polyelectrolyte complexation method (PEC) based on interference between positive charged polymers and negatively charged insulin and particle size, zeta potential and loading ratio is determined.

In this study, nanoparticles of different variables in insulin concentration, polymer concentration and pH were synthesized and optimized. Optimal conditions was determined regard to smaller nanoparticles, higher entrapment efficiency and lower poly dispersity index (PDI). Results showed that optimized nanoparticles was related to insulin concentration of 2 mg/ml, polymer concentration of 1 mg/ml and pH= 4 for the polymer.

This study shows that Thiolated derivatives of quaternized chitosan can be used as a carrier for drug delivery of insulin through buccal mucosa tight junction.

Key words:

Insulin drug delivery, nanoparticle, Chitosan, buccal drug delivery, Peptide and protein drug delivery.