



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

تهیه فرمولاسیون In situ از داروی ریواستیگمین تارتارات جهت

دارو رسانی به بیماران مبتلا به آلزایمر

استاد راهنما:

دکتر حمید اکبری

دکتر حمید موبدی

اساتید مشاور :

دکتر رسول دیناروند

دکتر فرید عابدین درکوش

نگارش

لیلا گودرزی

ماه/سال

خرداد ۹۴

چکیده

بیماری آلزایمر یک بیماری اختلال عملکرد مغزی است، که باعث مختل شدن زندگی بیمار می شود. در مراحل پیشرفته بیماری فرد توانایی انجام کار های شخصی خود را از دست می دهد. داروی ریواستیگمین یک داروی پیشگیری کننده از پیشرفت بیماری آلزایمر است که در مراحل متوسط تا شدید بیماری استفاده می شود.

هدف اصلی این تحقیق، تهیه یک سامانه پلیمری قابل تزریق با استفاده از یک حلال زیست سازگار و قابل اختلاط در اب حاوی داروی ریواستیگمین می باشد که این سامانه بتواند در محیط ابی مناسب (بافر فسفات سالیین یا مایع فیزیولوژیک بدن)، ساختار نیمه جامد تشکیل داده و به صورت کنترل شده، دارو را آزاد کند. از دیگر اهداف مهم، بهینه سازی الگوی رهائش این دارو با تغییر حلال و نیز افزودن ماده افزودنی به این فرمولاسیون می باشد.

برای دستیابی به اهداف ذکر شده، سامانه قابل تزریق تشکیل شونده در محل داروی ریواستیگمین تارتارات به صورت تهیه گردید. برای دستیابی به شریط آزادسازی بهینه دارو، کاهش رهائش انفجاری از سامانه های از سامانه های بر پایه پلی لاکتاید-کو گلیکولاید با درصد های مختلف حلال های NMP و استون مورد ارزیابی فرار گرفت. همچنین اثرات افزودنی اتیل هپتانوات با در صد های مختلف بر روند رهائش دارو از سامانه ها بررسی گردید.

برای نزدیک بودن شرایط آزمایشگاهی به شرایط درون تن (In vivo) بافر فسفات سالیین (PH=7.4) به عنوان محیط رهائش دارو انتخاب گردید. برای اندازه گیری غلظت دارو در محیط رهائش، از روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) در طول موج ۲۱۳ استفاده گردید.

در این تحقیق، مشخص گردید که با افزایش میزان استون میزان رهائش انفجاری ثانویه کاهش می یابد و کلا زمان رهائش افزایش می یابد. همچنین با افزودن میزان های مختلف اتیل هپتانوات نیز توانستیم مقدار رهائش انفجاری ثانویه را کاهش دهیم، و زمانی که بیشترین هپتانوات همزمان با استون اضافه شده نیز این روند کاهشی وجود دارد. به طوری که بیشترین میزان کاهش در میزان رهائش ثانویه انفجاری ثانویه را در این فرمولاسیون ها شاهد بودیم. به طور کلی بهترین روند رهائش دارو را در سامانه هایی شاهد بودیم که حاوی حلال استون به مقدار ۷۵ و ۱۰۰٪ (f4, f5) و نیز اتیل هپتانوات ۳٪ به همراه استون ۲۵٪ و ۵۰٪ (f7 و f8) بودند، در این فرمولاسیون ها میزان رهائش بعد از ۲۰ روز از ۸۲٪ به ۵۰٪ کاهش یافته است.

مورفولوژی ایجاد شده نیز توسط میکروسکوپ الکترونی ارزیابی شد.

کلید واژه : In situ forming، آلزایمر، ریواستیگمین تارتارات، PLGA، استون، اتیل

هپتانوات

Abstract:

Alzheimer's disease (AD) accounts for 60% to 70% of cases of dementia. It is a chronic neurodegenerative disease that usually starts slowly and gets worse over time. The most common early symptom is difficulty in remembering recent events (short-term memory loss). As the disease advances, symptoms can include problems with language, disorientation (including easily getting lost), mood swings, loss of motivation, not managing self care, and behavioral issues.

Rivastigmine is a parasympathomimetic or cholinergic agent for the treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer's type and dementia due to Parkinson's disease.

In situ forming systems that are prepared by the phase separation via polymer precipitation are composed of a water-insoluble polymer dissolved in a water-miscible organic solvent. The polymeric solution is mixed with the active drug. After the polymer solidifies into a solid implant, essentially a small bead of medication that slowly dissolves to release a continuous supply of rivastigmine for the desired period. In the profile release of rivastigmine we have four steps phase. There is a lag between injection and coagulation of the initial burst of drug (phase I) may exceed the plasma concentration achieved using conventional implant systems. In phase VI we have second burst that happens when polymer is destroyed. A rate modifying agent to control the burst release can be additive for the formulation. One of these additives is Ethyl Heptanoate. In this project, we used this additive to control the burst release of rivastigmine. Two different amounts of Ethyl Heptanoate were added to formulations (3%, 5% percent of total polymer weight). Another factor that we change in this project is solvent, we used two different solvents, NMP and Acetone in several concentrations (NMP/Acetone: 0/100, 75/25, 50/50, 25/75, 100/0).

The raw materials were characterized by FTIR and ¹H NMR. In vitro evaluation, by developing three HPLC methods, the structure of the implants and its morphology investigated by SEM.

Then, three of the formulations, which contained 5% ethyl Heptanoate and 10 mg of rivastigmine and 3% Ethyl Heptanoate and 10 mg of rivastigmine with 75/25 and 50/50 NMP/Acetone showed best profile release.

Keywords: Alzheimer's disease, rivastigmine tartarate, drug delivery system, In situ forming, Ethyl heptanoate, NMP/Acetone.