



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 فیزیکوشیمیایی نانو ذرات حاوی گتی فلوکساسین بر پایه
مشتق تیوله تری اتیل کایتوزان جهت داروسازی چشمی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مرتضی رفیعی تهرانی

استاد همکار

سرکار خانم دکتر الهه مرتضویان

جناب آقای دکتر سید احمد حسین جنابان

نگارش

سمانه سادات جنابان

ماه/سال

دی/۹۳

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 کایتوزان (Chitosan) به عنوان مناسب ترین پلیمر زیست تخریب پذیر در دارورسانی کنترل شده، شناخته شده است. (۱)

در این پایان نامه نام نانوذرات پلیمری کایتوزان (Chitosan) حاوی داروی گتی فلوکساسین (Gatifloxacin) با استفاده از روش یونیزاسیون ژلی (Ionic gelation) تهیه شده اند. نانوذرات از طریق چکاندن قطره قطره ی محلول تری پلی فسفات (Triphosphate (TPP) به درون محلول Chitosan (Cs) درون یک بشر با حرکت سریع آهنربا در دمای اتاق تشکیل می شود. این تلاطم و آشفتگی به مدت ۲۰ دقیقه حفظ می شود تا سیستم به طور کامل پایدار شود. محلول نانوذرات بعد از انتقال به درون میکروتیوب ها در دمای 25°C در دور 19000 g^* به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شده تا نانوذرات ایزوله شوند. اندازه نانوذرات و میزان پتانسیل زتای مثبت به وسیله ی دستگاه Malvern zeta sizer تعیین گردید. ساختار نانوذرات مافوق به وسیله میکروسکوپ الکترونی SEM بررسی شد. تأثیر برخی متغیرهای دخیل در تشکیل نانوذرات مانند وزن مولکولی کایتوزان و غلظت کایتوزان و غلظت تری پلی فسفات (TPP) بر خصوصیات و شارژ سطحی نانوذرات مورد بررسی قرار گرفت. (۲)

نتایج حاصل از SEM نشان دهنده ی نانوذرات با سطح کروی و توزیع اندازه ذره‌ای مناسب بود. شارژ سطحی نانوذرات توسط دستگاه زتا سایزر بررسی گردید. در نهایت میزان آزادسازی دارو از نانوذرات با استفاده از دستگاه اسپکتوفلورومتری ، ارزیابی شد. (۳)

Abstract

Introduction

Epidemiology of ocular keratitis :

Soft contact lenses are one of the most serious complications of infectious keratitis . Including the results of a study on the assessment of risk factors danger ulcerative keratitis among wearers of soft contact lenses is the case in patients with soft contact lens, EV (Extended wear).

Chitosan is a natural polycationic copolymer consisting of glucosamine and N-acetylglucosamine units.

The polymer has valuable properties as a biomaterial because it is considered to be biocompatible,

biodegradable and non-toxic. However, the major disadvantage of chitosan is its poor solubility at pH above 6.0 that prevents its permeation enhancing effect at the sites of absorption. To enhance the solubility of this polymer at a wide pH range and to improve its mucoadhesion and permeation enhancing effects quaternized derivative of chitosan like triethyl chitosan has been synthesized. Recently thiolated derivative of chitosan has been synthesized and studied for drug delivery. The main advantages of thiolated chitosan are: high mucoadhesiveness, enhanced permeation of paracellular and prolonged controlled release of embedded therapeutic ingredients. The aim of this study is to synthesis of thiolated triethyl chitosan as a new generation of mucoadhesive polymer.

Materials and methods

This polymer was synthesized by three-step method. A two-step synthesis of trimethyl chitosan was reported. We followed a similar approach with some modification to synthesis of triethyl chitosan. For third step mediated by L-cysteine was covalently attached to N⁺-Chs to achieve thiolated triethyl chitosan. The H-NMR spectrum was obtained using 400 MHz spectrometer.

conclusion

In the present work triethyl chitosan was synthesized with 19 % degree of substitution. This polymer displayed 620 μ mole thiol groups per gram polymer.

Results

In this stud y, a novel mucoadhesive polymer was prepared from chitosan which is useful for ocular drug delivery.

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