



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 روپینیروول هیدروکلراید با استفاده از
پلیمر **PLGA** جهت دارو رسانی در بیماری پارکینسون

استاد راهنما:

دکتر حمید اکبری

دکتر حمید موبدی

نگارش

سودا نباتی

ماه/سال

خرداد ۹۴

چکیده:

بیماری پارکینسون یک بیماری دستگاه عصبی مرکزی است که بر روی حرکات بدن تأثیر می‌گذارد. برخی علائم و عوارض این بیماری شامل لرزش، کند شدن حرکات بدن، اختلال در تعادل و ... است. همچنین در مراحل آخر بیماری پارکینسون بیمار دچار مشکل در بلع هم می‌شود و از طرفی هم بدلیل کند شدن حرکات بدن استفاده از قرص هم برای این بیماری مشکل می‌شود.

از جمله دارویی که در درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود، داروی روپینیرول است که آگونیست دوپامینی است، در بازار فقط به شکل قرص ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲ و ۵ میلی گرمی موجود است که بیمار می‌بایستی ۳ بار در روز از دارو استفاده کند.

به همین دلیل تصمیم به طراحی فرم ژل شونده در محل (in situ) روپینیرول هیدروکلراید با استفاده از پلیمر زیست تخریب پذیر PLGA که از طریق سرنگ به بدن قابل تزریق است و به محض تزریق در محیط آبی مناسب (بافر فسفات سالین یا مایعات فیزیولوژیک بدن)، ساختار نیمه جامد تشکیل داده و بصورت کنترل شده، دارو را آزاد کند، گرفته شد. از دیگر اهداف مهم، بهینه‌سازی الگوی رهایش دارو با تغییر نسبت حلال و افزودنی اتیل هپتانوات می‌باشد.

در همین راستا سامانه قابل تزریق تشکیل شونده در محل داروی روپینیرول هیدروکلراید تهیه گردید. برای دستیابی به شرایط آزادسازی بهینه دارو و کاهش رهایش انفجاری از سامانه‌های بر پایه پلی لاکتاید - کو - گلیکولاید با نسبت‌های مختلف حلال NMP و استون و نیز افزودنی اتیل هپتانوات با درصدهای ۳٪، ۵٪ و ۷٪ مورد ارزیابی قرار گرفت. برای نزدیک بودن شرایط آزمایشگاهی به شرایط in vivo، بافر فسفات سالین (pH = 7/4) به عنوان محیط رهایش دارو انتخاب گردید. برای اندازه‌گیری غلظت دارو در محیط رهایش، از روش اسپکتروفوتومتری UV در λ_{max} برابر ۲۵۰ nm استفاده گردید.

در این تحقیق، مشخص گردید با افزودن مقادیر مختلف اتیل هپتانوات مقدار رهایش انفجاری اولیه کاهش می‌یابد. همچنین با افزایش میزان استون مشخص گردید استون در مقادیر پایینی (۲۵٪) تأثیر چشمگیری داشته و میزان رهایش انفجاری اولیه را کاهش داده ولی در درصدهای ۵۰٪، ۷۵٪ و ۱۰۰٪ این میزان کاهش کمتر مشاهده می‌شود همچنین استون هنگامی که با اتیل هپتانوات ۳٪ اضافه می‌شود باز هم در غلظت‌های پایین استون، سبب کاهش چشمگیری در میزان رهایش انفجار اولیه دارو می‌شود ولی اتیل هپتانوات ۵٪ به همراه غلظت‌های مختلف استون در کل، باعث کاهش میزان رهایش انفجاری اولیه می‌شود اما، نسبت به وقتی که اتیل هپتانوات ۵٪ و فاقد استون است، افزایش می‌یابد، بنابراین بهترین فرمولاسیون، غلظت پایین استون به همراه اتیل هپتانوات ۳٪ و اتیل هپتانوات ۷٪ است. مورفولوژی ایجاد شده نیز توسط میکروسکوپ الکترونی، ارزیابی شد.

Abstract

Ropinirol hydrochloride (ROH) is an anti-parkinsonian agent, selective dopamine D₂-receptor agonist, widely used in the treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome, To reduce the dosing frequency and improve patient compliance, control release formulations of ROH are desirable, which will release drug for 1 month.

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 solution is injected subcutaneously into the body, Immediately, the insoluble polymer precipitates and solidifies into a solid to release a continuous supply of Ropinirole HCl for the desired period. There is a lag between injection and coagulation of the solid implant. During this lag time the initial burst of drug may exceed the plasma concentration achieved using conventional implant system. A rate-modifying agent to control of the burst release can be an additive for the formulation one of these additives, is Ethyl Heptanoate.

In this project, we used this additive to control the burst release of Ropinirole HCL. Formulations are made from 33% RG 504H that mixed with 10 mg Ropinirole HCL and we used NMP and acetone as solvent. Three different amount of Ethyl Heptanoate were added to formulation (3, 5 and 7 percent of total formulations weight). The raw materials characterized by FTIR and UV spectrophotometer used to show release profile. Then the formulation which contained 3, 5 and 7% Ethyl Heptanoate with 100% NMP and 75% NMP: 25% acetone which showed the most desirable profile release, that SEM Images confirm these behaviours in drug release of systems.

Key word: ropinirole HCL, Parkinson disease, Drug Delivery System, In situ forming, Ethyl Heptanoate.