



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد تهران جنوب

دانشکده تحصیلات تکمیلی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد “M.Sc”
مهندسی شیمی – طراحی فرایندهای نفتی

عنوان :

ارائه و حل عددی یک مدل ریاضی در ره‌های کنترل شده داروی ایبوپروفن

استاد راهنما :

استاد مشاور :

نگارش :

فهرست مطالب

شماره صفحه

عنوان مطالب

۱	چکیده
۲	مقدمه
۳	فصل اول : کلیات
۴	۱-۱) هدف
۴	۲-۱) پیشینه تحقیق
۵	۳-۱) روش کار و تحقیق
۷	فصل دوم : بررسی سیستم‌های آزادسازی کنترل شده دارو
۸	۱-۲) انواع سیستم‌های آزادسازی دارو
۱۲	۲-۲) سیستم‌های دارویی آهسته رهش
۱۹	۳-۲) پلیمر در داروسازی
۲۶	۴-۲) دسته بندی سیستم‌های رهایش کنترل شده
۲۸	۵-۲) ایبوپروفن
۳۵	فصل سوم : مدل سازی مکانیزم‌های کنترل کننده رهایش ایبوپروفن
۳۶	۱-۳) سیستم‌های تحت کنترل نفوذ
۴۶	۲-۳) سیستم‌های تحت کنترل تخریب
۴۷	۳-۳) سیستم‌های تحت کنترل تورم
۴۹	۴-۳) سیستم‌های تحت کنترل پدیده اسمز
۵۰	۵-۳) سیستم‌های عکس‌العملی
۵۲	۶-۳) سیستم‌های تعویض یونی
۵۴	۷-۳) مدلسازی ریاضی داروی ایبوپروفن
۶۰	۸-۳) شرایط مرزی
۶۰	۹-۳) بررسی زمان رهایش و میزان رهایش داروی ایبوپروفن
۶۳	۱۰-۳) تعیین میزان تابعیت پروفایل آزاد سازی
۶۳	۱۱-۳) بررسی اثر غلظت اولیه دارو در زمان رهایش
۶۵	فصل چهارم : مدل سازی مکانیزم‌های کنترل کننده رهایش ایبوپروفن
۶۶	۱-۴) بررسی زمان رهایش و میزان رهایش بر اساس اندازه ذرات
۷۱	۲-۴) تعیین میزان تابعیت پروفایل آزاد سازی هر یک از ذرات
۷۳	۳-۴) بررسی اثر غلظت اولیه دارو در زمان رهایش

فهرست مطالب

شماره صفحه	عنوان مطالب
۷۷	منابع و ماخذ
۷۹	فهرست منابع لاتین
۸۴	سایت های اطلاع رسانی
۸۵	سایت های اطلاع رسانی

فهرست جدول ها

شماره صفحه	عنوان
۱۱	۱-۲ : پلیمرهای زیست سازگار برای تهیه نانوذرات
۱۱	۲-۲ : پلیمرهای تخریب پذیر برای تهیه نانو ذرات
۶۱	۱-۳ : پارامترهای تجربی مورد نیاز حل معادله
۶۲	۲-۳ : نسبتهای تجربی رهایش ایبو پروفن از ۳ ذره مختلف
۷۰	۱-۴ : درصد آزادسازی ایبوپروفن پس از گذشت زمان معین

فهرست شکل ها

شماره صفحه	عنوان
۸	۱-۲ : میزان دارو در خون برای
۱۲	۲-۲ : روش های مختلف بارگذاری دارو در نانو ذرات
۱۴	۳-۲ : نمونه ای از یک ابزار نوین کنترل رهایش دارو

۱۵	۴-۲: نمودارهای غلظت پلاسمایی دارو در برابر زمان
۲۰	۵-۲: ساختار ماتریس دارویی زیست تخریب پذیر
۲۰	۶-۲: نمونه‌ای از یک ایمپلنت کاشتنی مدرن
۲۹	۱-۳: پدیده نفوذ در سیستم مخزنی
۳۷	۲-۳: نمایی شماتیک از یک میکروکپسول
۳۸	۳-۳: رهایش دارو از یک سیستم ماتریسی ساده
۴۱	۴-۳: نمایی از یک سیستم آزادسازی
۴۸	۵-۳: نمایی از یک سیستم تحت کنترل پدیده اسمز
۵۰	۶-۳: تصویر شماتیک سیستم عکس‌العملی
۵۲	۷-۳: تصویر شماتیک سیستم مغناطیس هدفدار
۶۷	۱-۴: - میزان رهایش دارو در نمونه $T1$
۶۸	۲-۴: - میزان رهایش دارو در نمونه $T2$
۶۹	۳-۴: - میزان رهایش دارو در نمونه $T3$
۷۰	۴-۴: مقایسه درصد رهایش داروی ایبوپروفن برای ۳ ذره
۷۲	۵-۴: میزان رهایش دارو با در نظر گرفتن دو مدل نفوذ و حلالیت در نمونه $T2$
	$\alpha = 0.55$
۷۲	۶-۴: میزان رهایش داروی ایبوپروفن، ذره 515 nm ، مدل نفوذ، حلالیت و مدل ترکیبی $\alpha = 0.3$
۷۳	۷-۴: تغییرات غلظت دارو در محیط برای سه غلظت اولیه مختلف در ذره 213 nm
۷۴	۸-۴: نتایج بدست آمده از جعبه ابزار حل معادله دیفرانسیل جزئی نرم افزار <i>MATLAB</i>

چکیده:

با پیشرفت دانش‌ها و علوم مختلف، مرزهای دانش به هم رسیده و در برخی از زمینه‌ها ما شاهد آمیختگی علوم مختلف هستیم. یکی از این زمینه‌های مهم و بسیار کاربردی و گسترده " مهندسی سیستم‌های رهایش دارو " است که مرز مشترکی با بسیاری از علوم از جمله: داروسازی، بیولوژی، بافت شناسی، آنالیز ریاضی، مهندسی پلیمر، مهندسی بیومتریال و . . . دارد. این زمینه یکی از جوان‌ترین موضوعات مطرح در علوم روز دنیا است که پیشرفت‌های چشمگیری را به همراه داشته و امروزه سهم عمده از تحقیقات مهندسان (به خصوص مهندسان بیومتریال) را به خود اختصاص داده است.

در این پروژه سعی بر آن شده تا مدل ریاضی برای آزادسازی داروی ایبوپروفن ارائه شود. در این مدل می‌توان انواع سنیتیک فیزیکی دارو را بر حسب تعقیبات غلظت دارو، اندازه نانو ذرات و زمان رهایش برای داروی کروی محاسبه کرد. برای انجام این مدل فرضیاتی در نظر گرفته شده است که عبارتند از: (۱) نفوذ دارو ثابت و تنها در یک بعد می‌باشد (۲) غلظت اولیه دارو در ماتریکس از حلالیت دارو بالاتر است. (۳) نانو ذرات دارو از ضخامت سیستم کوچکتر هستند. (۴) از حلالیت ماتریکس صرف‌نظر می‌شود. (۵) سیستم در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد (دمای نرمال بدن انسان) مدل شده است.

مدل سازی با توجه به داده‌های تجربی رهش داروی کمپلکس کلسترآمین-ایبوپروفن روکش داده شده با مخلوط پلیمرهای اتیل سلولوز و پلی گلیکول ۴۰۰۰ می‌باشد بر اساس دو مدل ریاضی و تحت شرایط غیر غوطه‌وری کامل انجام شده است، مدل نفوذ که از قانون دوم فیک پیروی می‌کند و مدل حلالیت که از موازنه جرمی ایبوپروفن حاصل می‌گردد. سپس اثر تغییرات غلظت اولیه دارو بر روی میزان رهایش بررسی گردیده است.

کلمات کلیدی: سیستم‌های دارویی آهسته رهش، رهایش کنترل شده، نانوذرات ماتریسی، ایبوپروفن، نفوذ، حلالیت

مقدمه:

آنچه از شنیدن نام دارو برای اولین بار به ذهن خطور می‌کند شاید چیزی فراتر از قرص، کپسول و یا آمپول نباشد! در حالیکه دنیای دارو و روش‌های انتقال آن به بدن به همین‌ها خلاصه نمی‌گردد. معمولاً داروها به دو طریق گوارشی (ورود از طریق دهان و جذب به سمت خون در طول لوله گوارشی) و غیر گوارشی (تزریق، قطره‌های چشمی و . . .) وارد بدن می‌شوند. ورود دارو از این روش‌ها مشکلات و محدودیت‌هایی را به دنبال دارد و به همین دلیل محققان در پی راه‌هایی بودند که بتواند مشکلات فوق را تا حد زیادی حل کند. به دنبال این تلاش‌ها سیستم‌های ره‌ایش کنترل شده دارو مطرح شد که دارای مزایای زیادی است. مهمترین این مزایا شامل توانایی حفظ غلظت دارو در حدی نسبتاً ثابت برای مدتی مشخص، قابلیت تنظیم سرعت آزاد شدن دارو وابسته به محل دارورسانی، امکان رساندن دارو به یک عضو یا بافت خاص، توانایی رساندن چندین ماده دارویی با یک فرمولاسیون، امکان دارورسانی در ابعاد نانومتری و . . . این سیستم‌ها انقلابی را در زمینه درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد نموده و در حال پیشرفت روز افزون است. ره‌ایش کنترل شده دارو فرآیندی است که در آن یک ماده حامل پلیمری یا سرامیکی به طور حساب شده‌ای با دارو یا عامل فعال ترکیب شود تا عامل فعال در بدن به شکلی از پیش تعیین شده و دلخواه از این ماده رها شود.

امروزه ره‌ایش دارو یکی از زمینه‌های کاری و تحقیقاتی بسیار وسیع در رشته مهندسی بیومتریال می‌باشد و حضور و پیشرفت دانش‌هایی همچون: ژنتیک، نانو تکنولوژی و . . . نیز در کنار مهندسی بیومتریال زمینه‌های تحقیقاتی را گسترش داده به طوری که شاهد پیشرفت‌های چشمگیری نیز بوده‌ایم. تکنولوژی‌های ره‌ایش آهسته و کنترل شده دارو با هدف کنترل نرخ ره‌ایش دارو و هدفمند شدن ره‌ایش دارو به سمت یک بافت یا محل خاص مطرح گردیده است. البته استفاده از این سیستم‌ها محدودیت‌هایی نیز ایجاد می‌کند که ممکن است شامل پیدایش مسمومیت‌های جدید در اثر بکار بردن مواد تازه در بدن همراه با داروها، تأخیر در پراکنده شدن دارو و نیاز به آزمایش‌های جدید برای بررسی حامل دارویی است.

فصل اول

کلیات

فصل اول : کلیات

۱-۱) هدف

سیستم‌های نوین دارو رسانی مجموعه روشهایی هستند که آگاهانه توسط سازنده فرمولاسیون دارویی جهت ایجاد تغییرات زمانی یا مکانی در روند آزادسازی دارو در بدن بکار گرفته می شوند . در مورد حصول اثرات بهینه از یک دارو ، دو رویکرد وجود دارد که شامل کشف و توسعه داروهای جدید و در مقابل آن ، تهیه شکل‌های نوین دارویی می باشد . طراحی داروهای جدید هزینه بسیار بالایی دارد و مدت زمان طولانی را برای ورود به بازار طلب می کند در طراحی داروهای جدید محدودیت های فراوانی وجود دارد و از طرف دیگر ، شیمی سنتز داروها تا حدی مشخص می تواند جوابگوی نیاز کنونی باشد . در سوی مقابل ، سیستم های نوین دارو رسانی هزینه بسیار کمتری را در بر می گیرند . همچنین بدلیل استفاده از داروهای پذیرفته شده ، زمان کمتری صرف توسعه آنها می شود ، به تجهیزات کمتری نیاز دارد و از نظر تکنیکی روشهای مختلفی را در مورد قسمتهای مختلف می توان بکار برد. [۸۹،۸۲]

در این پروژه سعی شده است تا میزان رهائش داروی ایبوپروفن در سه نمونه مختلف ماتریس نگهدارنده پلیمری با اندازه‌های متفاوت بررسی شود و متناسب با سرعت رهائش مدل مناسب آن ارائه گردد. اندازه این ۳ نانو ذره عبارتند از $213nm$ (که از مدل نفوذ پیروی می کند) $515nm$ (که از مدل حلالیت پیروی می کند) و $367nm$ (که هر دو مکانیزم نفوذ و حلالیت در آن سهم دارند). مقادیر تئوری رهائش دارو بعد از ۲ ساعت محاسبه شده که بترتیب عبارتند از $95/3$ ، $99/5$ و $95/5$ درصد. پس از مقایسه نتایج تئوری و آزمایشگاهی در می یابیم که هر ۲ مکانیزم نفوذ و حلالیت در رهائش این نانو ذرات مؤثر هستند. به این ترتیب که چه نانو ذرات بزرگتری مورد استفاده قرار گیرند، حلالیت ایبوپروفن عامل کنترل کننده سرعت رهش خواهد بود. در مورد ذرات با سایز متوسط سرعت رهش ترکیبی از هر دو عامل حلالیت و نفوذ در سیستم است. این مدل ترکیبی با استفاده از حداقل کردن مربعات خطا با مقایسه با نتایج تجربی بدست آمده است.

۱-۲) پیشینه تحقیق

بخش اصلی یک سیستم رهائش کنترل شده شامل یک ماده فعال (دارو، بارورکننده و غیره) و یک حامل سازگار با ماده فعال (عموماً یک ماده پلیمری) است که باید به ماده فعال اجازه دهد تا در یک دوره زمانی معین و با سرعتی کنترل شده در محل موردنظر رها شود.

سیستم‌های نوین دارو رسانی به دو گروه اصلی تقسیم می شوند که شامل :

۱) سیستم‌های با رهائش کنترل شده (*Controlled-released*): در این سیستمها سرعت آزادسازی دارو از شکل دارویی ، به طرق مختلف تحت کنترل درآمده و بر اساس مکانیسمی از پیش تعیین شده در محدوده زمانی مشخص و با سرعت معین از شکل دارویی آزاد می گردد .

۲) سیستمهای دارو رسانی هدفمند (*Targeted-released*): در این سیستمها دارو به وسیله روشهای گوناگون به بافتی که از نظر فارماکودینامیکی مطلوب هستند منتقل شده و اثر خود را صرفاً و اختصاصاً در آن منطقه اعمال می نمایند .

اغلب سیستمهای دارو رسانی که برای کاربردهای بالینی مورد بررسی قرار گرفته اند ، آزادسازی کنترل شده زمانی یا سرعت داشته اند . مزایای این رویکرد در پیش بینی پذیر بودن سرعت آزادسازی در درون بدن، کاهش حداکثر سطح غلظت پلاسمایی ، طول مدت قابل پیش بینی و افزایش یافتن شدت عمل دارو و کاهش عدم تحمل بیمار بدلیل تجویز دوزهای متوالی دارو می باشد این امر در نهایت به بهبود وضعیت و افزایش رضایت بیمار می انجامد . با این همه ، با توسعه داروهای پیشرفته مانند پروتئین های درمانی ، ملکولهای آنتی سنس و ژنها ، نه فقط آزادسازی کنترل شده بلکه انتقال کنترل شده به سوی سلولهای هدف مورد نیاز قرار گرفت . در نتیجه رویکرد هدف رسانی برای حاملها ضروری گشته و به همین دلیل در سالیان اخیر ، تعداد مطالعات اختصاص یافته به توسعه سیستمهای نوین دارو رسانی مبتنی بر هدف رسانی داروها به جایگاه اختصاص عمل آنها به طرز چشمگیری افزایش یافته است . در هدف رسانی دارویی دو رویکرد کلی وجود دارد : هدف رسانی غیر فعال و هدف رسانی فعال . در مورد هدف رسانی غیر فعال ، کمپلکس دارو- حامل اغلب به ماکروفاژها و دیگر سلولهای سیستم مونسیت- فاگوسیت انتقال می یابد . این امر منجر به تخریب تدریجی حامل و آزادسازی آهسته داروی حمل شده از سلول به جریان خون یا در بافتهای اطراف می گردد . با کنترل اندازه ذره ، خروج کمپلکس حامل- دارو از رگ محدود می گردد در نتیجه از توزیع دارو به جایگاههای غیر هدف جلوگیری می شود . متعاقب این امر ، سمیت دارویی کاهش می یابد . هدف رسانی فعال منجر به غلظت درمانی بالای دارو در جایگاه عمل می گردد . این امر بوسیله انتقال اختصاصی دارو به سلول هدف محقق می گردد . در وضعیت ایده آل ، دوز دارو کاهش و سمیت به طرز قابل ملاحظه ایی پائین می آید . در غالب موارد ، هدف رسانی دارویی فعال بر پایه اصول مربوط به هدف رسانی دارویی مبتنی بر گیرنده استوار است که در آن لیگاندهای اختصاصی گیرنده ها به کمپلکس حامل دارو یا مستقیماً به خود دارو برای هدف رسانی به سلولها انتخاب می شوند . سپس بر اساس مسیر بعدی راههای مرتبط به گیرنده ، دارو به بخش اختصاصی در سلول هدف می رسد.

۱-۳) روش کار و تحقیق

روش کار به هین صورت است که فرضیاتی را بصورت از پیش تعیین شده در نظر می گیریم و سپس مدل ریاضی فرایند آزاد سازی دارو را برای مکانیزمهای حلالیت و نفوذ به شرح زیر محاسبه می کنیم:

فرضیات:

- نفوذ دارو ثابت و تنها در یک بعد می باشد
- از حلالیت ماتریکس صرفنظر می شود.
- نانو ذرات دارو از ضخامت سیستم کوچکتر هستند.
- غلظت اولیه دارو در ماتریکس از حلالیت دارو بالاتر است.
- اندازه نانو ذرات دارو یکنواخت و ثابت می باشد.
- از تداخل و اثرات بین ذرات دارو و ذرات دارو با داروهای دیگر صرف نظر شده است.
- نانو ذرات دارو از ضخامت سیستم کوچکتر هستند.

مدلسازی مکانیزم نفوذ:

در این حالت داروی خشکی که بر روی پلیمر قرار گرفته، بر اثر نفوذ حلال خیس شده و اشباع می شود و از درون ماتریکس پلیمری به محیط بیرون نفوذ می کند. نفوذ در یک مقیاس میکروسکوپی رخ می دهد، درون منافذ پلیمر یا روی سطح مولکول. با عبور از بین زنجیرهای پلیمری وقتی نفوذ رخ می دهد که دارو از ماتریکس پلیمر به محیط خارجی می رود و چون انتشار ادامه دارد شدتش به تدریج کاهش می یابد و به زمان نفوذ طولانی تر برای رهایی نیاز می باشد. آزاد سازی دارو درون ماتریس‌هایی پلیمر طی چهار مرحله اتفاق می افتد::

- ابتدا دارو در پلیمر احاطه کننده اطراف خود حل می شود.
- سپس نفوذ مولکولی دارو که به دلیل تفاوت غلظت ها می باشد اتفاق می افتد.
- آنگاه دارو از پلیمر اطراف خود توسط محیط جذب می گردد.
- در پایان نفوذ دارو به درون محیط خارجی انجام می شود.

در این بحث کره دارو به صوت جامد و با ابعاد بسیار کوچک (در حد نانومتر) می باشد و از حرکت‌های درونی آن می توان صرفنظر نمود. مکانیزم انتقال جرم درون فاز کره پلیمر و دارو نفوذ مولکولی خواهد بود. با استفاده از روش لایه نازک و موازنه کلی انتقال جرم در لایه به معادله دیفرانسیل جزئی می‌رسیم که با حل آن می توان به نحوه تغییرات غلظت دارو درون کره دست یافت.

مدلسازی مکانیزم حلالیت:

مدل حلالیت زمانیکه داروی جامد در محیط حل می گردد قابل انتظار است. نرخ حلالیت زمانیکه دارو به مقدار کمی قابل حل است به نرخ نفوذ ترجیح داده می شود. به همین دلیل نرخ حلالیت دارو در طراحی دز مصرفی آن بسیار مهم است. رهش دارو توسط مدل حلالیت به صورت معادله زیر تعریف می شود.

$$r_d = \frac{-dc}{dt} = k(C - K_p C_L)$$