



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

تهیه نانو ذرات دارویی بمنظور بهبود خصوصیات انحلال

داروی بوستان

استاد راهنما:

دکتر علیرضا وطن آرا

استاد مشاور :

دکتر عبدالحسین روح الامینی نجف آبادی

نگارش

پریسا متقیان

خرداد ۹۴

چکیده فارسی

بوسنتان دارویی است که در حال حاضر به صورت قرص برای درمان بیماری که فشار خون شریانی ریوی دارند به کار می رود. که یک بیماری پیش رونده است که عروق ریه را درگیر کرده و منجر به مرگ می شود. محلولیت بوسنتان در آب کم بوده و بنابراین افزایش محلولیت این دارو توسط سیستمهای دارورسانی نوین، می تواند منجر به تولید فرمولاسیون های بهتر با فارماکوکینتیک بهتر دارو شود.

هدف از انجام این مطالعه، طراحی و ساخت فرمولاسیون نانوذره ای بهینه، توسط روش رسوب دهی در حلال و با استفاده از پایدارکننده های مختلف از جمله هیدروکسی پروپیل بتا سیکلودکسترین، تویین ۸۰ و اسپن ۸۵ به عنوان پایدارکننده فرمولاسیون است. در مطالعه غربالگری اولیه، با تغییر نوع پایدارکننده، مقدار دارو و حجم فاز آبی، چندین فرمولاسیون ساخته شد که HP β CD به عنوان بهترین پایدارکننده فاز خارجی انتخاب شد. سپس در مراحل بعدی، با استفاده از تویین ۸۰ و اسپن ۸۵ به عنوان پایدارکننده داخلی و HP β CD به عنوان پایدارکننده فاز خارجی و با استفاده از نرم افزار Design Expert ۱۷ فرمولاسیون پیشنهاد شد. اندازه ذره ای، پراکندگی اندازه ذره ای و بازده فرایند تهیه نانوسپانسیون ها مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس با توجه به پاسخ های جمع آوری شده در این مرحله، فرمولاسیون بهینه که دارای کمترین اندازه ذره ای و بالاترین بازده باشد توسط نرم افزار پیشنهاد شد. این فرمولاسیون شامل اسپن ۸۵ به عنوان پایدارکننده فاز داخلی به مقدار ۱۵/۸ میلی گرم و ۴۵ میلی گرم بوسنتان بود. فرمولاسیون بهینه ساخته شده و پاسخ های مورد مطالعه اندازه گیری شد و با مقادیر پیش بینی شده توسط نرم افزار مقایسه شده و پاسخ ها کمتر از ۱۰ درصد با مقدار پیش بینی شده تفاوت داشت. بنابراین نرم افزار به خوبی قابلیت پیش بینی و بهینه سازی فرمولاسیون نانوذره ای را داشته است. اندازه ذره ای این فرمولاسیون

بهینه ۲۰۰/۹ نانومتر با $PDI=۰/۲۴$ و بازده ۹۹/۶ درصد بود. محلولیت این فرمولاسیون بهینه ۶/۹ برابر پودر بالک بوسنتان بود. بنابراین با استفاده از فرمولاسیون های نانوذرات می توان محلولیت داروهای کم محلول چون بوسنتان را افزایش داد.

کلید واژه ها: بوسنتان، نانوسوسپانسیون، بهینه سازی، طراحی آزمون، پایدارکننده

Abstract

Bosentan is a drug currently taken orally for treatment of pulmonary arterial hypertension, a progressive disease affecting heart vasculature and eventuating in death. However, the solubility of bosentan is very low in water and enhancing the solubility of this drug in pharmaceutical formulations can help design superior formulations with better pharmacokinetics and control over drug release. The aim of this study was to prepare an optimized polymeric nanoparticle formulation for bosentan by nanoprecipitation method using hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD) as a polymer and Tween 20, Tween 80 and Span 85 as stabilizers. In the preliminary screening, by changing the type of stabilizer, drug concentration and aqueous phase volume, several formulations were fabricated and HP β CD was selected as the best external stabilizer.

Subsequently, using tween 80 and span 85 as internal and HP β CD as external stabilizer, 17 formulations were suggested by Design Expert software. Size, size distribution and the formulation yield for nanoparticles was also assessed. Afterwards, according to the results, the optimal formulation with lowest size and highest yield was suggested by software. The optimal formulation was predicted to be composed of 15.8 mg of span 85 (as internal stabilizer) and 45 mg bosentan. The synthesized optimal formulation was assessed for the physicochemical properties and the measured attributed were compared with the software-predicted parameters. The responses were only less than 10% different. Therefore, the software was capable of predicting and optimizing the nanoparticulate formulation. The optimal formulation has a size of 200.9 nm, PDI of 0.24 and a yield of 99.6%. The solubility of the optimal formulation is 6.9 times higher than the bulk bosentan powder. Therefore, using this technique, the solubility of poorly soluble drugs such as bosentan can be enhanced.

Keywords: Bosentan, nanosuspension, optimization, Design Expert, stabilizer