

طراحی، توسعه و ارزیابی پیج ترانس درمال داروی ترپروستینیل

چکیده

کاربرد بالینی ترپروستینیل^۱ در فشار خون شریانی ریوی^۲ (PAH) به دلیل عوارض جانبی ناشی از فرکانس دوز بالای آن مختل می‌شود. هدف از این تحقیق، فرموله نمودن یک چسب ترپروستینیل از نوع ترانس درمال و ارزیابی آن در هر دو شرایط آزمایشگاهی و درون تنی بود. طرح ۹ فاکتوری برای بهینه سازی متغیرهای مستقل انتخاب شده (X_1 : مقدار دارو، X_2 : غلظت تقویت کننده) بر روی متغیرهای پاسخ (Y_1 : انتشار دارو، Y_2 : شار ترانس درمال) مورد استفاده قرار گرفت. پیج بهینه سازی شده برای خواص دارویی مختلف، تحریک پوست^۳ و فارماکوکینتیک^۴ در موش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بهینه سازی نشان دهنده تاثیر قابل توجه X_1 ($p < 0.0001$) بر روی Y_1 و Y_2 در مقایسه با X_2 است. پیج بهینه شده دارای محتوای دارویی بالاتر (بیش از ۹۵٪)، مورفولوژی سطح مناسب، و عدم تبلور دارو است. تجزیه و تحلیل FTIR^۵ سازگاری دارو با مواد جانبی را نشان داد، در حالیکه ترموگرام‌های^۶ کالریمتری اسکن تفاضلی^۷ (DSC) نشان می‌دهد که دارو به صورت آمورف در پیج وجود دارد. خاصیت چسبندگی پیج آماده شده چسبندگی کافی و حذف بدون درد را تایید می‌نماید، در حالیکه مطالعه تحریک پوست ایمنی آن را تایید می‌نماید. انتشار مداوم دارو از طریق انتشار فیک^۸ و تحویل پوستی بیشتر (~ 23.26 میکروگرم بر سانتی متر مربع در ساعت) پتانسیل پیج بهینه شده را اثبات می‌نماید. درمان ترانس درمال در مقایسه با تجویز خوراکی منجر به جذب ترپروستینیل بالاتر ($p < 0.0001$) و زیست‌فراهمی^۹ نسبی (۲۳۷٪) شد. به طور کلی، نتایج نشان می‌دهد که داروی توسعه یافته در چسب می‌تواند به طور موثر ترپروستینیل را از طریق پوست منتقل نماید و می‌تواند گزینه درمانی امیدوارکننده برای فشار خون شریانی ریوی باشد.

کلمات کلیدی: ترپروستینیل، تراپوستی، پیج بهینه سازی، فارماکوکینتیک، شریان ریوی

نتیجه گیری

¹ Treprostinil

² Pulmonary arterial hypertension

³ Skin irritation

⁴ Pharmacokinetics

⁵ Fourier transform infrared

⁶ Thermograms

⁷ Differential Scanning Calorimetry

⁸ Fickian diffusion

⁹ Bioavailability

یک مطالعه سیستماتیک برای فرموله نمودن یک پیچ ترپروستینیل ترانس درمال با ارزیابی خواص دارویی مختلف انجام شد. اجزای فرمولاسیون در مرحله اولیه بررسی غربالگری شدند و بهینه سازی مقدار دارو و تقویت کننده شیمیایی با استفاده از DOE انجام شد. داده‌های بهینه‌سازی نشان می‌دهد که هر دو متغیر مستقل به طور قابل توجهی بر پاسخها (رها سازی دارو از پیچها و شار پوستی) تاثیر می‌گذارند. خصوصیات پیچ بهینه‌سازی شده نشان می‌دهد که پیچ توسعه یافته دارای تمام ویژگی‌های مناسب برای بررسی *in vivo* است. جذب ترپروستینیل بالاتر در موش‌های صحرایی با درمان ترانس درمال با $AUC_{0-\alpha}$ بیشتر ($p < 0.0001$) و فراهمی زیستی نسبی (۲۳۷٪) در مقایسه با خوراکی مشهود بود. لازم به تاکید است که نتایج مشاهده شده در اینجا در موش‌ها است و می‌تواند داده‌های اولیه با ارزشی برای توسعه فرمولاسیون باشد و برون‌یابی به انسان باید با دقت انجام شود. بنابراین، انجام مطالعات بیشتر و آزمایش‌های بالینی در افراد انسانی برای تایید یافته‌ها و بهینه‌سازی فرمول دارویی برای استفاده انسانی در مدیریت PAH بسیار مهم است.

Reference:

Alissa I, Nair AB, Aldhubiab B, Shah H, Shah J, Mewada V, Almuqbil RM, Jacob S. Design, Development, and Evaluation of Treprostinil Embedded Adhesive Transdermal Patch. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 12;15(4):1226.

DOI: 10.3390/ pharmaceutics15041226

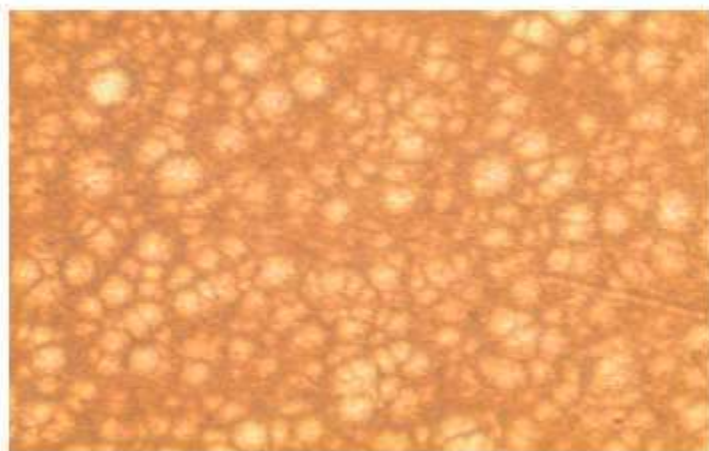


Figure 8. Light microscopy picture of the optimized drug in the adhesive patch.