

تحضير مستحضر هلامي من الـروسوفاستاتين يتصلب داخل الجسم معد للحقن و يتميز بانطلاق أولي منخفض من الدواء

محمد عبدالرحمن مصيري

المستخلص

يعانى النظام المعد للحقن الذى يتكون من سائل هلامي ذاتي التصلب داخل الجسم من انطلاق كمية كبيرة من العقار فى بداية الانطلاق الدوائى، الامر الذى يؤدى الى تأثير سام على الجسم. كان الأساس المنطقي من وراء هذا العمل هو تطوير صيغة مستمثلة من عقار الـروسوفاستاتين فى صورة سائل يتحول الى هلام داخل الجسم تتميز بانطلاق اولي منخفض من العقار. تم دراسة تأثير ستة عوامل صياغة من حيث مدى تأثيرها على انطلاق العقار خلال الاربعة والعشرون ساعة الاولى من الانطلاق الدوائى وهى: تركيز عديد حمض اللاكتيك عديد الكابرولاكتون، نسبة عديد حمض اللاكتيك الى عديد الكابرولاكتون، الوزن الجزيئى لعديد الايثيلين جلايكول، تركيز عديد الايثيلين جلايكول، التوازن بين صفة المحبة للدهون والماء للمادة التى تؤثر على التوتر السطحى و كذلك تركيز المادة التى تؤثر على التوتر السطحى. تم استمثال ثلاثة عوامل صياغة لتحقيق الحد الأدنى من إطلاق الدوائى بعد نصف ساعة، ساعتين واربعة وعشرون ساعة. تمت دراسة التوصيف الفيزيائى الكيمياءى لمكونات الصيغة المثلى. تمت دراسة التأثيرات الدوائية للصيغة المثلى ومقارنتها بصيغ مماثلة تحتوى على نفس التركيز من المادة عديده الجزيئات تحتوى على العقار الخام وكذلك بمنجج دوائى تجارى تم تناولة عن طريق الفم. وقد أظهرت النتائج أن تركيز المادة عديده الجزيئات التى تحتوى على نسبة عديد حمض اللاكتيك الى عديد الكابرولاكتون (75 : 25)، التوازن بين صفة المحبة للدهون والماء للمادة التى تؤثر على التوتر السطحى و كذلك نسبة المادة التى تؤثر على التوتر السطحى الى عديد الايثيلين جلايكول كانت تؤثر بشكل كبير على الانطلاق الدوائى من الصيغ التى تم تحضيرها وكانت مستوياتها المثلى هي ٤٥٪، ١٤,٢٥ و ٨٠ : ٢٠ على التوالي. أظهر التوصيف الفيزيائى الكيمياءى انحباساً كاملاً لعقار الـروسوفاستاتين داخل الكتلة الجزيئية للمادة عديده الجزيئات و تحويل العقاقير إلى الحالة غير المتبلورة. كشفت دراسة التأثير الدوائى عن انخفاض مستمر فى مستوى الدهون فى الدم لمدة ٢١ يوماً مع انخفاض ملحوظ فى مستوى الدهون خلال الساعات الأربع والعشرين الأولى من نظام السائل الذى يتحول الى هلام داخل الجسم المحمّل بالـروسوفاستاتين الخام. وباختصار، يمكن اعتبار الصيغة المستمثلة من الـروسوفاستاتين على شكل سائل يتحول الى هلام داخل الجسم بديلاً ناجحاً للأقراص اليومية التى يتم تناولها عن العقار عن طريق الفم.

Preparation of Injectable Rosuvastatin in Situ Gel Formulation with Minimum Initial Drug Burst

Mohammed Abdulrahman Mussari

Abstract

Injectable in situ gel (ISG) system suffers from high initial drug release which may result in toxic effect. The rationale behind this work was to develop an optimized injectable rosuvastatin (RSV) ISG formulation characterized by minimum initial burst. Six formulation parameters have been screened, using the Plackett Burman design (PB), for their effect on RSV release in the first 24 h. Poly lactic acid-co- ϵ -caprolactone (PLCL) concentration, poly lactic acid: poly caprolactone ratio, polyethylene glycol (PEG) molecular weight, PEG concentration, surfactant hydrophilic lipophilic balance (HLB) and surfactant concentration were screened. The most significant formulation factors were optimized using Box-Behnken design to achieve minimum RSV release after 0.5, 2 and 24 h. Physicochemical characterization for the optimized formulation components was studied. Pharmacodynamic effects of the optimized ISG formulation were studied and compared to ISG formulation containing 45 % PLCL (25: 75) loaded with raw RSV and to an oral marketed drug product. Result of the screening study revealed that PLCL (25: 75) concentration, surfactant HLB and surfactant: PEG 400 ratio were significantly affecting RSV release and their optimized levels are 45 %, 14.25 and 80:20, respectively. Physicochemical characterization demonstrated complete entrapment of RSV in the polymeric matrix and confirmed drug transformation to the amorphous state. Pharmacodynamic study revealed sustained reduction in the lipid profile that lasts

for 21 days with a marked decrease in the lipid level during the first 24 h from the ISG system loaded with raw RSV. In conclusion, the optimized RSV ISG formulation can be considered as an alternative for the marketed drug oral daily tablets.