

تطوير صياغة دهنية متناهية الصغر تحتوي على عقاري الراكسيفين وفيتامين د لتحسين التوافر الحيوي لهما في علاج هشاشة العظام

رهف هشام محمد باحمدان

المستخلص

هشاشة العظام هو مرض يصيب الجهاز الهيكلي حيث تتدهور فيه كتلة العظام بشكل كبير مما يزيد نسبة تعرضها للكسور. هشاشة العظام من بعد سن اليأس هو أكثر أنواع هشاشة العظام شيوعاً بين النساء ما بين عمر ٥١ و ٧٥ سنة و هو نتيجة طبيعية لتراجع وظائف المبيض الرئيسية. يصنف عقار الراكسيفين كمعدل إنتقائي لمستقبلات هرمون الإستروجين أما فيتامين د أو الكوليكالسيفرول فهو من الفيتامينات الهامة التي لها قابلية الذوبان في الدهون، وهو يستخدم في العادة لعلاج هشاشة العظام . يمتلك هذان العقاران توافراً حيوياً منخفضاً بسبب مشاكل الإمتصاص و المرتبطة بإنخفاض القابلية للذوبان. كان الهدف من هذه الدراسة هو جمع هذين العقارين في صياغة دهنية متناهية الصغر و ذلك للتغلب على المعوقات سالفه الذكر. تم تحديد ذاتية عقار الراكسيفين في عدد كبير من الزيوت و الدهون الصلبة و مجموعة من المواد ذات النشاط السطحي . تم إستخدام برنامج التجارب عن طريق الحاسب الآلي للوصول إلى أفضل صيغة دهنية متناهية الصغر تحتوي على عقاري الراكسيفين و فيتامين د. و تم دراسة تأثير ثلاثة عوامل مستقلة وهي: نسبة الدواء الى نسبة الدهون الكلية ، نسبة الزيت الى نسبة الدهون الصلبة و أخيراً تركيز المواد ذات النشاط السطحي على حجم الجسيمات الدهنية، كفاءة تحوصل ، كفاءة ذاتية و أخيراً كفاءة نفاذية عقاري الراكسيفين و فيتامين د على التوالي، تم إختبار الحركة الدوائية للعقارين في الصيغة المحضرة على متطوعين من البشر وذلك عن طريق تناولهم للأقراص المستمثلة ومقارنتها مع الأقراص المتوفرة تجارياً للعقارين. أظهرت النتائج بأن الصيغة المستمثلة أدت إلى زيادة قمة تركيز عقار الراكسيفين مع زيادة حجم المساحة تحت المنحنى مما يؤدي الى ارتفاع الإتاحة الحيوية النسبية للعقار الى ٣٨٥.٦ % بالمقارنة مع الأقراص المتوفرة تجارياً، كما أدت الصيغة المستمثلة إلى إرتفاع مستوى فيتامين د في البلازما بشكل ملحوظ من 91 ± 29 nmol/L إلى 174 ± 36 nmol/L ، يشجع التحسن الملموس في نتائج حركة الدواء للأقراص المحضرة على استخدام الصيغة المستمثلة لعقار الراكسيفين و فيتامين د في علاج هشاشة العظام المصاحبة لسن اليأس كبديل يتميز بفاعلية تفوق الأقراص المتاحة تجارياً.

Development of Nano-Lipid Formula Containing Raloxifene and Vitamin D to Improve Their Bioavailability in Management of Osteoporosis

Rahaf Hisham Mohammed Bahmdan

Abstract

Osteoporosis is a systematic skeletal disease in which the bone mass deteriorated and bone tissue developed fragility with great risk and susceptibility to fracture. Postmenopausal osteoporosis is the most common type of osteoporosis in women between 51 to 75 years old; it is a result of a cessation of ovarian function. Raloxifene hydrochloride (RLX) is a selective estrogen receptor modulator, and cholecalciferol (Vitamin D) is an important fat-soluble vitamin usually administrated concurrently as treatment of postmenopausal osteoporosis. The two drugs have low bioavailability due to absorption problems associated with low solubility. The aim of this research was to combine the two drugs in nanostructure lipid carriers (NLCs) as a drug delivery system, in order to overcome the previously mentioned drawbacks. RLX solubility was determined in different oils, solid lipids, and surfactants. Face centered central composite design (CCD) used to optimize RLX - Vit.D NLC and to study the effect of three independent formulation factor, namely; drug to total lipid ratio (X_1), oil to solid lipid ratio (X_2) and surfactant concentration (X_3) on NLC particle size (PS), Entrapment efficiency (EE) of RLX and Vit.D, dissolution efficiency (DE) of RLX and Vit.D and permeation efficiency (PE) of RLX and Vit.D respectively. Pharmacokinetics parameters of optimized RLX-Vit. D NLCs were tested in healthy human volunteers and compared with marketed RLX and Vit.D commercial products. The results showed that the optimized RLX-Vit.D NLCs increased the maximum plasma concentration (C_{max}) with a larger area under the curve (AUC) as a result enhanced the relative bioavailability of RLX to 385.6% in comparison to the marketed RLX commercial product. The level of [25(OH)D] rise significantly from the average baseline level which was 91 ± 29 nmol/L to 174 ± 36 nmol/L. Significant improve of RLX bioavailability encourages its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis due to its superiority in enhancing RLX bioavailability compared to the commercial product.