University of Mosul

College of Pharmacy

Formulation of Rosuvastatin Nanoparticle-Loaded Patch as a Transdermal Delivery System

Mais Salim Saadallah

M.Sc. Dissertation

In Pharmacy

Supervised By

Lecturer

Dr. Omar Abdulhakeem Hamid

2021 A.D. **1443 A.H.**

Abstract

Transdermal drug delivery has created a new avenue for drug administration in the last few years. However, penetration of the drug into skin layers constitutes the major hurdle of drug administration via the skin, where the stratum corneum is the main obstacle to drug transport through the skin. Recently, nanotechnology has emerged as an advanced strategy to enhance drug permeation into tissues, including the skin. In this work, an optimized method to prepare rosuvastatin-polymeric nanoparticles (PNPs)-loaded patch for transdermal application was developed. To achieve this aim, two objectives were conducted; the first objective was to formulate and evaluate Eudragit L100-PNPs of rosuvastatin calcium using the nanoprecipitation method. The second objective was to prepare a transdermal patch loaded with rosuvastatin Eudragit L100 PNPs and investigate its capacity to enhance transdermal delivery of rosuvastatin.

Six formulas of rosuvastatin Eudragit L100 PNPs were prepared utilizing different drug:polymer ratios (1:1, 1:3, 1:5 and 1:9), and different concentrations of stabilizer, poloxamer 188 (0.5-1 % w/v). Dynamic light scattering results demonstrated that the nanoprecipitation method was successful in preparing small sizes (down to 44.5 ± 9.3 nm), and uniform PNPs. Among the prepared formulas; F2 with the drug: polymer ratio (1: 3) showed the highest entrapment efficiency value (58.5 ± 9.1 %), and small particle size which was chosen as an optimized formula to be included in further studies. In addition, the optimized formula in an aqueous dispersion form was stable upon storage for 3 months in the refrigerator. *In-vitro* release and *Ex-vivo* permeability studies showed a pH-dependent controlled release of rosuvastatin from the PNPs with only 46.5 ± 0.06 % of drug release after 5 hours at pH 5.5,

and a significantly higher amount of rosuvastatin ($P < 0.05$) permeated via rat skin from the formula (F2) in comparison to the aqueous solution of the drug (control).

As a proof of concept that these PNPs can be incorporated into transdermal patch dosage form, the optimized formula was loaded into a polymeric film composed of Hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC K15) as film-forming polymer, and polyethylene glycol 200 (PEG 200) as a plasticizer. Both, PNPs-loaded patch and PNPs-free control patch (contains just rosuvastatin without PNPs) were evaluated for physical appearance, thickness, folding endurance, surface pH as well as *in-vitro* release and *ex-vivo* permeability studies. The results showed that the prepared films had a uniform appearance and thickness and acceptable folding endurance values (>300), and surface pH values that lied within the acceptable pH range of the skin. *In-vitro* release studies demonstrated the ability of PNPs-loaded patch to sustain drug release with only (65 ± 6 %) of rosuvastatin released after 24 hours in comparison with (82 ± 4 %) of rosuvastatin released at the same time from the control patch. *Ex-vivo* permeability results showed that a significantly higher amount of rosuvastatin ($P < 0.05$) permeated from the PNPs-loaded patch via rat skin in comparison with the control patch.

Overall, it can be concluded that preparation of rosuvastatin-loaded Eudragit L100 PNPs can provide a controlled release of the drug and enhance its permeation into the skin. In addition, loading of the rosuvastatin-loaded PNPs into HPMC K15 polymer provides further control over drug release and allows convenient drug application on skin. These findings suggest that the described rosuvastatin-PNPs-HPMC K15 patch can serve as a skin patch for transdermal application of rosuvastatin.

جامعة الموصل
كلية الصيدلة

صياغة رقعة محملة بالجسيمات النانوية من الروزوفاستاتين كنظام توصيل عبر الجلد

ميس سالم سعدالله

رسالة ماجستير

في الصيدلة

بإشراف

م.د عمر عبد الحكيم حامد

١٤٤٣هـ **٢٠٢١م**

الملخص

أوجد توصيل الأدوية عبر الجلد طريقًا جديدًا لإعطاء الأدوية في السنوات القليلة الماضية. ومع ذلك، فإن تغلغل الدواء في طبقات الجلد يشكل العقبة الرئيسية أمام اعطاء الدواء عن طريق الجلد، حيث تكون الطبقة القرنية، هي الحاجز الرئيسي لنقل الدواء عبر الجلد. و في الآونة الأخيرة، ظهرت تكنولوجيا النانو بوصفها استراتيجية متقدمة لتعزيز تغلغل الأدوية في الأنسجة، بما في ذلك الجلد. في هذه الدراسة، طورت طريقة محسّنة لتحضير الجزيئات النانوية البوليمرية من الروزوفاستاتين والمحملة على رقعة للتطبيق عبر الجلد. لتحقيق هذا الغرض، كان هنالك هدفان؛ كان الأول هو صياغة وتقييم جسيمات اليودراجيت ال ١٠٠ النانوية البوليمرية (PNPs) من الروزوفاستاتين كالسيوم باستخدام طريقة الترسيب النانوي. كان الثاني هو تحضير رقعة عبر الجلد محملة بالجسيمات النانوية البوليمرية من اليودراجيت ال ١٠٠ روزوفاستاتين والتحقيق في قدرتها على تعزيز توصيل الروزوفاستاتين عبر الجلد.

تم تحضير ستة صيغ من اليودراجيت ال١٠٠ روزوفاستاتين PNPs باستخدام نسب مختلفة من الدواء : البوليمر (١:٩,١:٥,١:٣,١:١,١:١) و تراكيز مختلفة من المثبت، بولوكسامير ١٨٨ (٠.٥-١ وزن / حجم %). أظهرت نتائج تشتت الضوء الديناميكي أن طريقة الترسيب النانوي كانت ناجحة في تحضير أحجام صغيرة (حتى ٤٤.٥ ± ٩.٣ نانومتر) و PNPs موحدة.

من بين الصيغ المعدة؛ أظهرت F2 ذات النسبة (١:٣) من الدواء و البوليمر اعلى قيمة من كفاءة الاحتباس (٥٨.٥± ٩.١ %)، وحجم جزيئي صغير اختيرت بوصفها صيغة محسنة لتضمن لمزيد من الدراسات. بالإضافة إلى ذلك، كانت الصيغة المحسنة في شكل مشتت مائي مستقرة عند التخزين لمدة ٣ أشهر في الثلاجة. أظهرت دراسات التحرر المختبري والنفاذية خارج الجسم الحي تحررا مضبوطًا يعتمد على الأس الهيدروجيني للروزوفاستاتين من PNPs، مع ٤٦ ± ٠.٠٦ % فقط من تحرر الدواء بعد ٥ ساعات عند درجة الحموضة ٥.٥، وكمية أعلى بكثير من الروزوفاستاتين ($P < 0.05$) تخللت عبر جلد الفئران من الصيغة (F2) ، بالمقارنة مع المحلول المائي للدواء.

وللدلالة على امكانية أنه يمكن دمج PNPs في شكل رقعة عبر الجلد، حملت الصيغة المحسنة في رقعة مكونة من هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز كي ١٥ كبوليمر مكون للفلم و بولي إيثيلين جلايكول ٢٠٠ الذي يساعد على اضافة مرونة للصيغ. قيمت كل من الرقعة المحتوية على PNPs والرقعة التي صنعت للمقارنة (تحتوي على الروزوفاستاتين فقط بدون

PNPs) من حيث ألمظهر و ألسمك و قوة التحمل و درجة الحامضية السطحية، وكذلك دراسة التحرر المختبري والنفاذية خارج الجسم الحي. أظهرت النتائج ان الافلام المحضرة كان لها مظهر وسمك موحد، وقيم تحمل قابلة للطي مقبولة (300<) ، ودرجة حامضية سطحية تقع ضمن نطاق الأس الهيدروجيني المقبول للجلد. أوضحت دراسات التحرر المختبري قدرة الرقعة المحملة بالجسيمات النانوية البوليمرية على الحفاظ على تحرر الدواء مع (٦٥ ± ٦ %) فقط من الروزوفاستاتين حرر بعد ٢٤ ساعة مقارنة بـ (٨٢ ± ٤ %) من الروزوفاستاتين تم تحرره في نفس الفترة الزمنية من رقعة المقارنة. كما أظهرت نتائج النفاذية خارج الجسم الحي أن كمية أعلى بكثير من الروزوفاستاتين ($P < 0.05$) تخللت من الرقعة المحملة بـ PNPs عبر جلد الفئران مقارنةً برقعة المقارنة.

بشكل عام، نستطيع ان نستنتج ان دمج الروزوفاستاتين باليودراجيت ال١٠٠ PNPs يمكن ان يوفر تحررا مضبوطا للدواء ويعزز نفاذ الجلد. بالإضافة الى ذلك، يوفر تحميل PNPs المحملة بالروزوفاستاتين في بوليمر هيدروكسي بروبيل مثيل سيليوز كي ١٥ مزيدًا من التحكم في تحرر الدواء، ويسمح بتطبيق الدواء بشكل مناسب على الجلد. وتشير هذه النتائج الى ان رقعة هيدروكسي بروبيل مثيل سيليلوز كي ١٥ من الروزوفاستاتين PNPs يمكن أن تكون بمثابة رقعة جلدية لتطبيق الروزوفاستاتين عبر الجلد.