

التقييم المعملّي للسيمفاستاتين المحمل على مستحلب مايكرومترّي في خلايا

الكبد السرطانية

إعداد

سحر سلطان احمد الميرابي

إشراف

د. ميسون حسني الخطيب

د. وديعة صالح بكر

المستخلص

سرطان الكبد هو من أهم الأمراض الصحية المقلقة في جميع أنحاء العالم. السيمفاستاتين هو دواء يستعمل لتخفيض الكولسترول في الدم ويؤدي العديد من الوظائف الحيوية بما فيها نشاطه المضاد للسرطان. في هذه الدراسة تم تغليف السيمفاستاتين في مستحلب مايكرومترّي و الذي هو خليط من الماء والزيت ومادة كيميائية تقلل من التوتر السطحي بين المحاليل غير الممتزجة تعرف بالسطحي بالإضافة إلى وجود مادة مساعدة للمزج تعرف بالمادة المساعدة للسطحي. وذلك لأجل أن تستخدم كدواء مضاد لسرطان الكبد. شيد الرسم البياني للمثلث الزائف، والذي تم انتاجه عن طريق خلط نسبة وزن ثابتة من 1:2 من السطحي إلى المساعد السطحي والزيت والماء المقطر، لمعرفة منطقة المستحلب المايكرومترّي الذي يتكون من طور واحد. وتألفت النسب المئوية لأوزان الصيغة المختارة من المايكرومترّي لتحميل سيمفاستاتين من 36,9% من الكريموفور والترانسكيتول و 29% من الكابتكس 350 و 34% من الماء المقطر. لقد شكل كل من المستحلب المايكرومترّي الخالي من الدواء والمحمل للدواء بحيث كان حديث التحضير قطرات كروية والتي كشف عنها المجهر الإلكتروني الماسح. تم تقييم النشاط المضاد للأورام في خلايا كل من سرطان الكبد (HepG2) وتمت مقارنته بخلايا سرطان الرئة غير الصغيرة (A549)، وسرطان القولون (HCT116)، وسرطان الثدي (MCF-7) وخلايا القلفة البشرية (HFS) لكل من المحاليل الخالية من الدواء والمحملة حديثًا بالدواء بالإضافة إلى المستحلب المايكرومترّي المحتوي على الدواء بحيث تم تحضيره وتخزينه لمدة أسبوعين والذي شمل في التقييم لدراسة مدى استقرار تركيبة الدواء. لقد اشتمل التقييم الكواشف التالية: سلفورودمين ب و الايبوبنيكسين ف. ا. ت. س، المجهر الضوئي وفحص انحلال الدم. وجد أن جميع محاليل المستحلب المايكرومترّي مقارنة مع الزوكور لديها تأثير أقوى مضاد للأورام ضد كل من الخلايا السرطانية المحددة (HepG2، A549، HCT 116، MCF-7). عدا عن أنها قد خفضت من سمية السيمفاستاتين على القلفة البشرية (HFS) وخلايا الدم الحمراء. وفي الختام، فإن المستحلب المايكرومترّي قد طور من تأثير السيمفاستاتين المضاد للسرطان وخفض من تأثيره الجانبي.

In vitro Evaluation of Simvastatin Microemulsion Formula in Liver Cancer Cells

**By
Sahar Sultan Ahmed AL-Merabi**

Supervised by

Dr. Mayson Husni Alkhatib

Dr. Wadiyah Saleh Backer

Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the major health concerns worldwide. Simvastatin, a cholesterol-lowering drug, displays numerous pleiotropic effects including anti-cancer activity. In this study, simvastatin was encapsulated in a microemulsion, which is an isotropic mixture of oil, water, surfactant and cosurfactant, in order to be evaluated as an anticancer drug against hepatocellular carcinomas. A pseudo ternary phase diagram, produced by mixing a fixed weight ratio of 2:1 of Cremophor EL (surfactant)-to- Transcutol (cosurfactant), Captex 355 (oil) and distilled water, was constructed to find out the region of the one-phase microemulsion. The weight percentages of the selected formula for loading simvastatin consisted of 36.9% of Cremophore EL/Transcutol, 29% of Captex 355 and 34% of distilled water. The shape of both the blank microemulsion (Blank-ME) and freshly prepared simvastatin loaded-microemulsion (Fresh D-ME) droplets, revealed by scanning electron microscopy, was spherical. The antitumor activity of both Blank-ME and Fresh D-ME plus the Old D-ME, a simvastatin loaded-microemulsion kept for 2 weeks included to assess the stability of the combination formula, were examined in HepG2 liver cancer cells and compared with A549 non-small cell lung cancer, HCT 116 colon cancer, MCF-7 breast cancer and HFS human foreskin cells. The assessment involved the sulphorhodamine B (SRB) assay, ApopNexin FITC detection kit, the light microscope and hemolysis assay. It has been found that all of the microemulsion formulations of the simvastatin had stronger antitumor effect against all of the selected cancer cells (HepG2, A549, HCT 116 and MCF-7) than Zocor. Microemulsion formulations reduced the cytotoxicity of simvastatin administered unto HFS and red blood cells. In conclusion, microemulsion formulation improved the anticancer effect of simvastatin and reduced its side effect.