



Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Design and Optimization of Nanotechnology-based Phytopharmaceuticals with Efficient Chemo-preventive and/or Chemotherapeutic Effects for Cancer

A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Doctor of Philosophy of Pharmaceutical
Sciences

In

Pharmaceutics

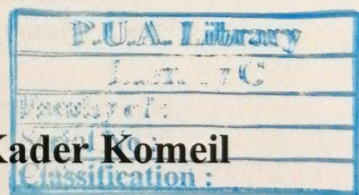
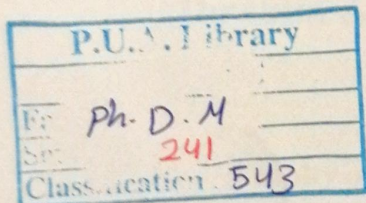
Submitted by

Ibrahim Abdel Mohsen Abdel Kader Komeil

B.Sc. in Pharmaceutical Sciences,
Faculty of Pharmacy, Alexandria University, 2009

M.Sc. Pharmaceutical sciences,
Faculty of Pharmacy, Alexandria University, 2015

2019



تصميم وتحسين بعض الأدوية العشبية باستخدام تكنولوجيا النانو لزيادة الفاعلية الوقائية أو العلاجية ضد السرطان

في هذه الرسالة تم إلقاء الضوء على أحد الأدوية العشبية الهامة وهو مستخلص الجينستين والذي ينتمي لفئة الأدوية العشبية المشابهة لهرمون الاستروجين والتي ثبت استخدامها في العديد من الأبحاث العلمية في الوقاية أو العلاج من سرطان الثدي أو سرطان البروستاتا أو سرطان الكبد. وبالرغم من الأهمية العلاجية لمستخلص الجينستين إلا أن قلة معدل الذوبان المائي والأيض المكثف الذي يحدث في الكبد والأمعاء يحد من الاستخدام الكلينيكي له. وقد تناولت العديد من الأبحاث العلمية استخدام أنظمة توصيل دوائية مختلفة لمستخلص الجينستين لتحسين من توافره الحيوي. وذلك عن طريق تحسين معدل الذوبان المائي وتفادي عملية الأيض المكثف في الأمعاء والكبد.

تتناول هذه الرسالة تطوير نظام دوائي يعتمد على تحضير مركب بين الجينستين وأشكال مختلفة من الفوسفوليبيدات سواء بشكلها الصلب (باستخدام Lipoid S100) أو الشكل الذائب (باستخدام Phosal 53 MCT وهو عبارة عن فوسفوليبيدات ذائبة مع دهون ثلاثية متوسطة السلسلة) و (Phosal 75 SA وهو عبارة عن فوسفوليبيدات ذائبة مع دهون ثلاثية طويلة السلسلة) وذلك في محاولة لتحسين التوافر الحيوي لمستحضر الجينستين في الجسم بعد تناوله سواء عن طريق الفم أو الحقن تحت الجلد.

تم تقسيم العمل في هذه الرسالة الي ثلاثة اجزاء :

الجزء الاول

تطوير وتقييم مركبات الجينستين مع الفوسفوليبيد : كمحاولة لتحسين التوافر الحيوي للجينستين عن طريق الفم

تم تحضير مركبات من Gen-SPC باستخدام أشكال مختلفة من الفوسفوليبيد. شكل صلب (Lipoid S 100) ، شكل مذاب مع دهون ثلاثية متوسطة السلسلة (Phosal 53 MCT) وشكل مذاب مع دهون ثلاثية طويلة السلسلة (Phosal 75 SA). تكشف النتائج عن تحضير ناجح لمركبات فيتوزومية للجينستين مع متوسط حجم الجسيمات 150 نانومتر ومتوسط شحنة السطح -33.0. كما تظهر ملاحظات الفحص المجهرى من خلال TEM تشكيل حويصلات فيتوزومية ثنائية الطبقة عند وضعها في الماء لجميع مركبات Gen-SPC. تم تنفيذ تأثير تحلل الدهون (In-vitro lipolysis) على مركبات Gen-SPC متبوعة بدراسة نفاذية من خلال الأمعاء خارج الجسم لتمثيل الحالات داخل الجسم الحي بعد تناوله عن طريق الفم. تم إجراء تجارب لدراسة الحركية الدوائية الكاملة وتوزيع الدواء داخل الأنسجة المختلفة (الكبد ، الأمعاء، الأعضاء التناسلية ، الغدد الليمفاوية ، البروتين الدهني في الدم والدم). تم أيضا دراسة تأثير التغير في الأيض للجينستين في المركبات المختلفة التي تم تحضيرها. أظهرت النتائج تراكم عال للجينستين بعد تناوله عن طريق الفم من S-5 و SA-3 في الكبد بينما لوحظ تراكم عالي للجينستين في الأعضاء التناسلية بعد تناوله عن طريق الفم من MCT-3 و S-5. وبالتالي تم الاستعانة ب S-5 و SA-3 لدراسات لاحقة تركز على النشاط العلاجي لهذه التركيبات ضد سرطان الكبد. و MCT-3 و S-5 تم دراسة نشاطهما العلاجي ضد خلايا سرطان الثدي.

الجزء الثاني

تقييم الفاعلية الدوائية لمركبات الجينستين-فوسفوليبيد عن طريق الفم على خلايا الكبد السرطانية خارج/داخل الجسم

أجريت دراسات امتصاص الخلوية والسمية للخلايا ل S-5 و SA-3 على خلايا HepG2 وهى عبارة عن نوع من انواع الخلايا السرطانية بالكبد. كما تم تقييم تأثير هذه التركيبات ضد سرطان الكبد في الفئران. أظهرت النتائج تأثيراً محتملاً للتسمم الخلوي للجينستين على قابلية بقاء خلايا HepG2 بعد تجربة المحلول Gen. ومع ذلك ، تظهر S-5 و SA-3 تأثيرات سامة للخلايا على خلايا HepG2 بعد فترة طويلة مقارنة بمحلول الجينستين وذلك بسبب الطبيعة المعقدة مع الفوسفوليبيد. تكشف دراسة مضاده للورم أيضا ان S-5 و SA-3 يمتلكان تأثيرا جيدا للوقاية من خطر الإصابة من سرطان الكبد (HCC).

الجزء الثالث

دراسة الفاعلية الدوائية لمركبات الجنيستين-فوسفوليبيد على سرطان الثدي باستخدام طرق توصيل دوائية مختلفة

تم تحضير تركيبات مستهدفة جديدة استنادا إلى S-5 باستخدام حمض الهيالورونيك HA و MPEG2000-DSPE (فسفوليبيد البولي إيثيلين). وكان استخدام حمض الهيالورونك حيث انه يستهدف مستقبلات CD44 الموجودة على سطح خلايا سرطان الثدي لتوصيلها عن طريق الحقن تحت الجلد. تم دراسة الحركية الدوائية وتوزيع الدواء داخل الأنسجة المختلفة للتركيبات المستهدفة بعد حقنها تحت الجلد. تكشف النتائج عن تراكم G-PHA مقارنة بـ G-HA في الأنسجة التناسلية. تم إجراء تقييم للنشاط المضاد للورم في التركيبات المستهدفة ضد سرطان الثدي المستحث في الفئران ، والنتائج تكشف عن وجود تأثير واعد لـ G-HA و G-PHA على ورم سرطان الثدي بعد حقنه تحت الجلد.

بالإضافة إلى ذلك ، تم دراسة الفاعلية الدوائية للفيتوزومات بعد توصيلها دوائيا للجسم اما عن طريق الفم او الحقن تحت الجلد ضد خلايا سرطان الثدي. استندت هذه الدراسة إلى تركيبة MCT-3 نظرا لتأثيرها على تراكم الجنيستين في الأنسجة الاستروجينية (الأعضاء التناسلية) بعد تناوله عن طريق الفم ويستخدم في المقارنة مع الحقن تحت الجلد. تكشف النتائج أن تناوله عن طريق الفم يظهر تأثير مضاد للورم ضد خلايا سرطان الثدي يفوق التأثير بعد إعطائه تحت الجلد .