جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA UNIVERSITY

معتمدة بقرار رقم 155 بتاريخ 2016/6/27
من الهيئة القومية لضمان جودة التعليم والاعتماد

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

P.U.A. Library
Ph. D. M
241
Classification 543

In

Pharmaceutics

Submitted by

P.U.A. Library
Classification :

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 علي احد الادوية العشبية الهامة و هو مستخلص الجينستين والذي ينتمي لفئة الادوية العشبية المشابهه لهرمون الاستروجين والتي ثبت استخدامها في العديد من الابحاث العلمية في الوقاية او العلاج من سرطان الثدي او سرطان البروستاتا او سرطان الكبد. وبالرغم من الاهمية العلاجية لمستخلص الجينستين إلا ان قله معدل الذوبان المائي و الأيض المكثف الذي يحدث في الكبد و الامعاء يحد من الاستخدام الاكلينيكي له. و قد تناولت العديد من الابحاث العلمية استخدام انظمة توصيل دوائية مختلفه لمستخلص الجنستين للتحسين من توافره الحيوي. وذلك عن طريق تحسين معدل الذوبان المائي وتفادي عملية الأيض المكثف في الامعاء والكبد.

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

تم تقسيم العمل في هذه الرسالة الي ثلاثة اجزاء :

الجزء الاول

تطوير وتقييم مركبات الجينستين مع الفوسفوليبيد : كمحاولة لتحسين التوافر الحيوي للجنستين 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 للجنيستين مع متوسط حجم الجسيمات 150 نانومتر ومتوسط شحنة السطح -33.0. كما تظهر ملاحظات الفحص المجهري 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 نفاذيه 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 التى تم تحضيرها. أظهرت النتائج تراكم عال للجنستين بعد تناوله عن طريق الفم من S-5 و SA-3 في الكبد بينما لوحظ تراكم عالي للجنستين في الأعضاء التناسلية بعد تناوله عن طريق الفم من MCT-3 و S-5. وبالتالي تم الاستعانه 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 الجنيستين-فوسفوليبيد عن طريق الفم علي 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 التركيبة ضد سرطان الكبد في الفئران. أظهرت النتائج تأثيرًا محتملًا للتسمم الخلوي للجنيستين 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-5و SA-3 يمتلكان تأثيرا جيدا للوقايه من خطر الإصابه من سرطان الكبد (HCC).

الجزء الثالث

دراسة الفاعلية الدوائية لمركبات الجنيستين-فوسفولبيد 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 الانسجة 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 وG-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 نظرًا 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 إعطاءه تحت الجلد .