776
615

جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA
UNIVERSITY

Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Development and Evaluation of Targeted Nanosystems loaded with Selected Plant-based Polyphenols as an Effective Cancer Therapy

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy

In

Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutics)

Presented by

Mona Ashraf Mohammed Mohammed Moustafa

B.Sc. pharmaceutical sciences, Faculty of Pharmacy, University of Alexandria, 2011

M.Sc. pharmaceutical sciences (pharmaceutics), Faculty of Pharmacy, University of Alexandria, 2017

2021

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No 776
Classification : 615

الملخص العربي

تطوير و تقويم نظم نانومترية مستهدفة محمله بالبوليفينولات النباتية المختارة كعلاج فعال للسرطان

هدفت هذه الرسالة الي تصميم ناقلات نانومتريه حديثة محمله بعقار الفيستين مبنية علي البوليمرات الطبيعية الحيويه وهي الزين والفيوكويدان و حمض الهيالورونيك. و قد استخدمت هذه البوليمرات الطبيعيه المضاده للسرطان لتحفيز فاعليه عقار الفيستين ضد السرطان. والمقصد من هذه النظم النانومتريه المحمله بالفستين هو الاستخدام الموضعي لعلاج سرطان الفم مع الحد الادني من الاثار الجانبيه لهذا العقار.

و تنقسم الرسالة الى جزئين :

الجزء الاول : تطوير و تقييم ناقلات نانومترية حديثة محمله بعقار الفيستين موجهه لسرطان الفم

و ينقسم هذا الجزء الي ثلاث فصول :

الفصل الاول : تطوير و تقييم معملى لجسيمات نانومترية من الزين المتشابك مع الكربوهيدرات ومحمله بعقار الفيستين

في هذا الفصل تم تحضير تركيبات مركبه من الزين و الكربوهيدرات باستخدام انواع من البوليسكاريد الانيوني (حمض الهيالورونيك و الفيوكويدان) اما كل منهم بمفرده او مزيج بينهم بتقنية بسيطة مضاده للمزيبات. و لقد تم عمل توصيف كامل في المختبر للتحضيرات النانومترية المحمله بعقار الفيستين. و قد عكست النتائج نجاح تحضير جسيمات الزين النانومتريه المتشابكة المحمله بعقار الفيستين. ولقد اظهرت التركيبة (ZHF) المحتويه علي مزيج من حمض الهيالورونيك و الفيوكويدان انسب حجم للجسيمات 6.53 ± 196 نانومتر و متوسط شحنتها(1.47 ± 38.8–) مللي فولت وو صلت كفاءه تحميل الدواء الي (1.2 ± 98) %. بالاضافة الي ذلك , اظهرت هذه التركيبة ثباتا عاليا يصل الي شهرين في شكل محلول و يصل الي 6 اشهر للمسحوق المجفف بالتجميد.

الفصل الثاني : تطوير و تحسين معملي للزينوزومات الحديثة المحمله بعقار الفيستين و المغطاه بالفيوكويدان

لقد شرح هذا الفصل تحضير حويصلات حديثة من الزين مغطاه بالفيوكويدان و محمله بالفيستين باستخدام تقنية حقن الايثانول. لقد تم استخدام تركيزات مختلفة من الفيوكويدان لدراسه تأثير تركيز البوليمر علي خواص الزينوزومات. وبناءا علي ذلك لقد تم اختيار التركيبة (ZnPF3) التي تحتوي علي تركيز(1.5) مجم/مل من الفيوكويدان. لقد اظهرت هذه التركيبه المختارة المحمله بعقار الفيستين حجم جسيمات مناسب 2.82 ±256 نانومتر و شحنتها (0.05 ±26.7-) مللي فولت وايضا نسبه تحميل الدواء كانت (2.5 ±93) %. علاوه علي ذلك فقد اثبتت هذه التحضيرة ثباتا فيزيائيا عاليا و الذي تم تقييمه من خلال ملاحظه اي تغير في حجم الجسيمات, شحنه الجسيمات و كفاءه حجز الدواء لمده 6 اشهر عند درجه 4 مئوية.

الفصل الثالث : تطوير و تقييم معملي لفيوكوزومات هلاميه النواة حديثه محمله بعقار الفيستين

في هذا الفصل تم تصميم فيوكوزومات هلاميه النواة حديثة محمله بعقار الفيستين بتقنيه ترطيب الاغشية الرقيقة البسيطة و التلقائية. ولقد تم تقييم عدة معايير لاختيار الفيوكوزومات هلاميه النواة الامثل. لقد استخدم الميكروسكوب الالكتروني الناقل لتاكيد تكوين الهلام في النواة قبل و بعد استخدام التريتون. و تم ايضا تقييم كفاءه تحميل الدواء ,حجم الجسيمات وشحنتها مقارنه بالليبوزومات التقليدية. ولقد تم اختيار الفيوكوزومات هلاميه النواة (GC-FUS1) التي تحتوي علي نسبه 1% من الفيوكويدان و حجم جسيماتها 2.3 ±205 نانومتر ذات شحنه (0.22 ±40-) مللي فولت و لديها كفاءه لتحميل الدواء تصل الي (3.45 ± 98.2) %. بالاضافه الي ذلك, لم تظهر الفيوكوزومات هلاميه النواة المختاره اي تغيير في المظهر المادي و كل من حجم الجسيمات و الشحنه الخاصه بها الي جانب كفاءه حجز الدواء لمده 6 اشهر عند درجه 4 مئوية.

الجزء الثانى : تقييم السمية الخلوية و الفاعلية الحيوية لانظمة نانومترية محمله بعقار الفيستين لعلاج سرطان الفم

حيث تم دراسه الامتصاص الخلوي والسمية الخلوية في المختبر للتحضيرات النانومترية المختاره المحمله بعقار الفيستين علي الخلايا الخاصه بسرطان الفم. ايضا لقد تم تقييم التاثير المضاد للورم لهذه التحضيرات في الفئران المصابة بسرطان الفم. و تم تطبيق هذه التحضيرات بشكل موضعي بجرعه من الفيستين تساوي (1.5مجم لكل كجم) يوميا. ولقد تم تقييم تاثير التحضيرات النانومترية المحمله بالفيستين علي العلامات البيولوجيه المختلفه الخاصه بسرطان الفم. ولقد ادي تحميل عقار الفيستين في نظم نانومترية الي تحسن ملحوظ للنشاط المضاد للسرطان مقارنه بمعلق الفيستين. بالاضافة الي ذلك اظهرت جميع المجموعات العلاجيه باستثناء معلق الفيستين تحسنا كبيرا في معدل(Caspase-3) في اورام اللسان و الحنك مقارنه بالفئران الغير معالجة. علاوه علي ذلك لقد تم فحص تاثير التحضيرات النانومترية المحمله بالفيستين علي الخلايا الجزعية السرطانية من حيث نشاط (ALDH) و التعبير الجيني(Endosialin) في انسجة الورم. اوضحت جميع المعالجات انخفاضا ملحوظا في (ALDH & endosialin) في اورام اللسان و الحنك مقارنه بمعلق الفيستين. ايضا اظهرت المقاطع المصبوغه (H&E) التي تم فحصها من الفئران المعالجه بالتحضيرات النانومتريه المحمله بالفيستين تاثيرا غير ساما علي الكبد. وهذا يوصح التوصيل المستهدف للنظم النانومترية المحضرة لسرطان الفم مع عدم وجود اثار جانبيه واضحه. باختصار فان دمج الفيستين مع البوليمرات الحيويه المضاده للسرطان (الزين والفيوكويدان و حمض الهيالورونيك) عزز من نشاط الدواء ضد سرطان الفم. علاوه علي ذلك فقد اظهرت النتائج ان جسيمات الزين النانومترية المتشابكة المحمله بالفيستين (ZFH) هي العلاج الاكثر فاعليه لسرطان الفم.