Alexandria University
Faculty of pharmacy
Department of pharmaceutics

Development of Selected Nano-structured Systems for Modulation of Dermal and Transdermal Drug Delivery

Thesis submitted to Department of pharmaceutics
Faculty of pharmacy - Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements for the degree of

Doctor of Philosophy

In
Pharmaceutics

By

Wessam Magdi Abd El-Aziz El-Refaie

M.D.Pharm.Sci., Alexandria University, 2011

February - 2015

الملخص العربى

تطوير بعض الأنظمة ذات التركيب النانومترى لتنظيم توصيل الدواء داخل و من خلال الجلد

يعد توصيل الدواء عن طريق الجلد بديلا جيدا لتجنب عقبات طرق توصيل الدواء المعتادة. ويعتبر التحدى الأكبر فى تصميم أنظمة توصيل الدواء داخل أو عبر الجلد هو التغلب على خواصه الحاجزة لنفاذية الدواء المتمثله فى الطبقة المتقرنة. وللتغلب على هذه التحديات ظهرت بعض الأنظمة الحديثة لتوصيل الدواء ومن أهمها الحويصلات النانومترية الفوسفودهنيه (الليثيسيثيه) التى اكتسبت اهتماما كبيرا نظرا لمزاياها العديده مثل التوافق الحيوى، وسهولة امتزاجها مع الدهون الموجوده بالجلد. وهناك اهتمام كبير باستخدام الليبوزومات لتوصيل الدواء داخل وعبر الجلد. على الرغم من ذلك، فقد ثبت أن الليبوزومات التقليدية ذات قيمة ضئيله في توصيل الدواء عبر الجلد ، نتيجة لانخفاض قدرتها على الوصول للطبقات العميقه في الجلد على العكس تبقى محصورة في الطبقات العليا من الطبقة المتقرنة.

ولقد أفادت الدراسات السابقه أن مرونة الليبوزومات يمكن أن تؤدي إلى تعزيز اختراق الجلد. وعلاوة على ذلك ، يمكن للحويصلات ذات الأغشية عالية المرونة توصيل الجزيئات كبيرة الحجم الى طبقات أعمق من الجلد بالمقارنة مع الليبوزومات التقليدية. ولقد أظهرت الأبحاث أن بعض التعديلات فى تكوين الليبوزومات أدى الى ظهور حويصلات جديدة لها أغشية مرنة وذلك من أجل تحسين توصيل الدواء الى أو عبر الجلد. وتشمل هذه الحويصلات ذات التركيب المعدل؛ الترانسفيروزومات و الايثوزومات و مؤخرا الترانسايثوزومات.

وتعد التقنية الأحدث في أنظمة الليبوزومات التي لم يتم حتى الآن توظيفها في توصيل الدواء داخل أو عبر الجلد هى الليبوزومات هلامية النواه. إنها تجمع مزايا كل من الدهون الفوسفاتية (الليثيسينات) و الهلاميات المائية. وبالإضافة إلى ذلك، فأن وجود البولمرات المكونه للهلامات بداخل تلك الحويصلات يدعمها ويمنع تكسيرها السريع في الجسم وإطلاق الدواء في وقت مبكر.

ويعد حمض الهيالورونيك مادة بيولوجية ذات خصائص انسيابية مميزه و يستخدم حاليا على نطاق واسع في العديد من التطبيقات العلاجية مثل التهابات المفاصل و التئام الجروح. وبالرغم من تلك الخصائص المميزه لهذه الماده والتى قد تساعد على توصيل الأدوية الى او عبر الجلد الا أن استخدامها فى هذا المجال محدود جدا بسبب كبر حجمها الجزيئى مما يظهر الأحتياج لتصميم بعض نظم توصيل الدواء الجديدة القادرة على استخدام حمض الهيالورونيك في توصيل الدواء داخل وعبر الجلد بجانب الأستفاده بخصائصه العلاجية. وهذا ما تم دراسته في الرسالة الحالية والتى ينقسم العمل فيها إلى جزئين:

الجزء الأول

تصميم وتقويم هيالوزومات هلامية النواه كناقلات نانومترية جديدة للتوصيل عن طريق الجلد

في محاولة لجمع الخصائص الإيجابية للحويصلات النانومترية الفوسفودهنية المرنة، و الليبوزومات هلامية النواه و الخصائص المميزه لحمض الهيالورونيك فى التوصيل داخل و عبر الجلد ، فإن هذا الجزء يهدف إلى تصميم نظام توصيل دواء جديد له القدرة على توصيل حمض الهيالورونيك عبر الجلد إلى أنسجة المفصل من أجل استعادة خصائصها الريولوجية، وفي الوقت نفسه تجنب تقنيات الحقن المؤلمه. وقد تم تقسيم العمل فى هذا الجزء الى فصلين على النحو التالى:

الفصل الأول

تحضير وتقويم معملى للهيالوزومات السائله ومقارنتها بالهيالوزومات هلامية النواه

في هذا الفصل واعتمادا على الخصائص المميزه لحمض الهيالورونيك تم تصميم حويصلات نانومتريه سميت بالهيالوزومات باستخدام تركيزين مختلفين من حمض الهيالورونيك 0.2 ٪ و 1٪. وقد وجد ان استخدام 1٪ حمض هيالورونيك جعل النظام يجمع بين خصائص الحويصلات المرنة جنبا إلى جنب مع خصائص الثباتيه من تلك الليبوزومات هلامية النواه. واضافة الى ذلك ، لزوجة هذا التركيز من حمض الهيالورونيك (1٪) ذو الوزن الجزيئي الكبير عززت من مرونة و ثبات هذا النظام الجديد. وبتقييم هذا النظام الجديد المعد من التوين 80 وحده أو توين 80 مع 20 ٪ من الكحول الأيثيلى؛ ظهر أن الحويصلات كانت ذات حجم جزيئى (232.8 و 225.8 نانومتر)، قياسات جهد الزيتا (-mV45.1 و -mV46.1) ،و كفاءة احتجاز الدواء (41.02 ٪ و 32.58 ٪) على التوالي. وقد لوحظ أيضا زيادة مرونة الحويصلات مقارنة مع الليبوزومات التقليدية. كما أكد الفحص المجهري لهذا النظام تكوين هلام يحتوى على حويصلات ذات بنية نانومترية هلامية النواه . بالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة الثبات المعملي لهذه الصواغات خلال ستة أشهر عن طريق رصد أية تغييرات فى حجم الجسيمات، و قدرتها على احتباس العقار بعد تخزينها فى الثلاجه. وقد أثبتت الهيالوزومات هلامية النواه عدم تغير ملحوظ فى حجمها و قدرتها على احتباس حمض الهيالورونيك بعد تخزينها فى الثلاجه لمدة ستة أشهر.

الفصل الثانى

امكانية تطبيق الهيالوزومات هلامية النواه للمعالجة الغير ثاقبه لالتهابات المفاصل: دراسة حيوية خارج وداخل الحيوانات

في هذا الفصل تم دراسه نفاذية الانظمة المصنعه فى الفصل السابق عبر جلد الفئران معمليا. كما تم الأختبار الحيوي لنفاذية الصواغات المختاره عبر جلد الفئران وقياس تركيز حمض الهيالورونيك الذي تم تخزينه في الجلد والذى نجح فى الوصول الى أنسجة مفصل الركبه. وقد دلت النتائج على ما يلى:

- تحسن ملحوظ فى نفاذية الدواء عبر الجلد من الهيالوزومات هلامية النواه التى اظهرت اعلى نفاذية يليها الهيالوزومات السائلة اما الليبوزومات التقليدية فلم تظهر أى تحسن فى نفاذية العقار على الاطلاق.

- أظهرت الدراسة الحيوية على الفئران زيادة كبيرة (ستة أضعاف) في كمية حمض الهيالورونيك التى اخترقت الجلد الى أنسجة الركبة من الهيالوزومات هلامية النواه مقارنة بهلام حمض الهيالورونيك وحده .

- أثبتت الهيالوزومات هلامية النواه قدرتها الهائلة أيضاًعلى تخزين حمض الهيالورونيك داخل الجلد.

الجزء الثانى

هيالوزومات هلامية النواه محمله بالكوركومين كنظام واعد لإلتئام الجروح الناتجه عن الحروق: تحضير، تقويم معملى، ودراسة حيوية

أثبتت الدراسات السابقة ان طول فترة التئام الجروح يعرضها لمزيد من الالتهاب وزيادة الاكسدة مما يعطل عملية الالتئام بالاضافة الى تكوين ندبات. وبالتالي استخدام الكوركومين ، كعامل مضاد للالتهابات و واحد من أهم مضادات الأكسدة المعروفة ، يمكن أن يكون استراتيجية هامة في تحسين هذه الحالة. وأفادت الدراسات أيضا أن حمض الهيالورونيك يساعد في تحسين التئام الجروح و الحد من تكوين الندوب . ومع ذلك، فان استخدام هذين العقارين لم يدرس بشكل كاف لمثل هذا التطبيق على الرغم من أهميته.

لذلك كان الهدف فى هذا الجزء دراسة إمكانايةالهيالوزومات هلامية النواة التى أعدت في الجزء السابق في توصيل الكوركومين داخل الجلد وحجزه في مواقع الجرح والاستفادة من خصائصه. بالاضافة الى الأستفادة من وجود حمض الهيالورونيك المشارك في تكوين هذه الناقلات في تقليل الوقت اللازم لالتئام الجروح و الحد من تكوين الندوب.

وقد أثبتت الدراسات الحيوية التى أجريت على الفئران أن الهيالوزومات هلامية النواة المحملة بالكوركومين هو النظام الوحيد، من بين الصواغات الأخرى التى تم مقارنتها به، الذي أظهر تحسنا ملحوظا بعد 7 أيام من العلاج و عدم وجود أثر أو ندبة ملحوظه بعد 10 أيام من العلاج. ويمكن أن نعزى هذا التحسن الى التأثير الأيجابي للجمع بين الكوركومين كمضاد للالتهابات ومضادة للأكسدة جنبا إلى جنب مع حمض الهيالورونيك الذى له قدره على الحد من تكوين ندبات. وذلك بالأضافه الى قدرة الهيالوزومات هلامية النواة على توصيل الكوركومين و حمض الهيالورونيك بكفاءه الى الجلد وامتداد مفعولهما.