Alexandria University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Targeted Drug Delivery Systems as an Efficient Approach for Treatment of Some Oral and Maxillofacial Diseases

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

Heba Ali Abou el Fadl Hazzah
M.D. in pharmaceutics
Alexandria University

January - 2015

الملخص العربي

" الانظمة الدوائية المستهدفة كنهج فعال لعلاج بعض امراض الفم والوجه والفكين"

تعتبرأمراض الفم و الوجه و الفكين الأكثر تحديا في علاجها و هي في الاغلب أمراض مزمنه. و يمكن الوصول لمكان الإصابة ،مما يسمح باستخدام التركيبات أو المستحضرات العلاجية لعلاج هذا المرض مباشرة. إلا أن المستحضرات التي صممت خصيصا لعلاج أمراض الفم قليلة، حيث أن معظم هذه المستحضرات كانت مصممة بالاساس لعلاج الأمراض الجلدية . مما يكسب تلك الأنظمة الكثير من القيود حيث أن تجويف الفم يتمتع بسمات هيكلية و بيئية و وظيفية تختلف عن تلك التي يتمتع بها الجلد.

و قد وجد ان للكركمين، أوالبهار الذهبي والمعروف باسم الكركم العديد من الأنشطة الدوائية مثل المضادة للأكسدة، والمضادة للالتهابات،وتلك المضادة للميكروبات. إلا أنه عقار شحيح الذوبان ،بالإضافة الي تحلله السريع في درجة الحموضة المحايدة و القلوية ، والتمثيل الغذائي السريع مما يحد من التطبيق السريري لهذا العقار . لذلك إتخذت إستراتيجيات مختلفة للتغلب على هذه النقاط ، بما في ذلك إستخدام بعض الأنظمة الدوائية لتوصيل الدواء ومن اهم الطرق الواعدة هي استخدام جزيئات النانو من الدهون الصلبة (SLN)، والتي تعد بديلا عن الجزئيات النانوية البوليمرية . وتم تطويرها لكلا العقارين المحبة للدهون و المحبة للماء علي حد سواء. تتميز جزيئات النانو الدهنية الصلبة بتوافقها الحيوي و ثباتها أثناء التخزين والتصنيع، كما يسهل تحضيرها علي مستوي التصنيع و ليس الأبحاث فقط . و جدير بالذكر أن جزئيات النانو الدهنية الصلبة تتمتع بكونها كريات صلبة و هي ميزة أساسية مقارنة بنظم تقديم الأدوية الدهنية الغروية والمستحلب النانوني ،كما ان تركيبات جزيئات النانو من الدهون الصلبة لديها القدرة على تحسين التوافر البيولوجي.

لذلك، هذا البحث يهدف إلى صياغة جزئيات نانونية دهنية صلبة محملة بالكركمين للحفاظ على ثباتة الكيميائي، وتحسين ذوبانه و التحكم في معدل إنطلاق الدواء . و علاوة على ذلك تقديم جزئيات نانونية دهنية صلبة محملة بالكركمين في شكل مستحضر نهائي. و كذلك تم تقييم الفاعلية الحيوية للجزئيات النانونية الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين لتأكيد إمكانية هذا النظام لتقديم الكركمين بصورة فعالة للمنطقة المصابة و موقع العلة . و تم تقييم الصيغة المختارة فيما يتعلق بفاعليتها كمضاد للميكروبات، وسريريا لبعض حالات امراض الفم .

و اشتملت هذه الدراسة علي ثلاث اجزاء:

الجزء الأول: صياغة و توصيف جزيئات الكركمين النانونية الدهنية الصلبة

تم إعداد جزئيات نانونية دهنية صلبة محملة بالكركمين باستخدام طريقة التجانس الساخن. باستخدام أربعة أنواع مختلفة من الدهون (Gelucire39 / 01، Gelucire50 / 13، Precirol وCompritol) وقد تم دراسة إستخدام اثنين من مثبتات مختلفة وهي Poloxamer 407، و50/13 Gelucire. تم دراسة تأثير تركيز الدهون و المثبتات على قدرة احتواء الدواء . كما تم دراسة أهم ما يميز الصيغ المعدة وتقييمها فيما يتعلق بحجم الجسيمات، والشكل، ، و معدل إنطلاق الدواء .و قد تم تقييم الثبات الكيميائي للجزئيات النانونية الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين في أوساط مختلفة . وعلاوة على ذلك، فإن تأثير الوقت علي إنطلاق الدواء ،و حجم الجزيات و إحتوائها للدواء قد تمت دراستهم للصيغة المختارة .

وكانت نتائج هذا الجزء ما يلي:

1. إعتماد طريقة التجانس الساخن سمح بالتحضير الناجح لجزئيات الكركمين الدهونية الصلبة ذات حجم مقبولا(180- 500 نانو متر).
2. أظهر استخدام Gelucire50 / 13 فرادا او مع دهون مختلفة تأثيرا ايجابيا علي قدرة إحتواء كمية اكبر من الدواء .
3. استخدام بولوكسامير407، ساعدعلي تثبيت النظام وأظهر كفاءة أعلى في إحتواء الدواء.
4. أظهرت جزئيات دهنية صلبة محملة بالكركمين قدرتها علي زيادة الثبات الكيميائي من الكركمين.

الجزء الثاني: صياغة و توصيف جزيئات الكركمين النانونية الدهنية الصلبة في أنظمة دوائية مختلفة

1. الفصل الأول: تحضير و تقييم جزيئات نانونية دهنية صلبة محملة بالكركمين في هلام ذو التصاق حيوي للغشاء المخاطي المبطن للفم

هذا الفصل يهدف إلى تحميل جزئيات نانونية دهنية صلبة محملة بالكركمين في هلام لاصق للغشاء المخاطي ، لهذا الغرض تم إعداد ست صيغ هلامية باستخدام بولي كربوفيل وبولوكسامير. تم تقييم المواد الهلامية من حيث الالتصاق للغشاء المغاطي و مدة الاتصاق الحيوي و المعملي و معدل الإنطلاق للدواء . وقد تم اختيار الصيغة الأكثر ملائمة لإدماج جزئيات دهنية صلبة محملة بالكركمين. وجرى تقييم الصيغ المختارة ، من حيث قدرتها التخلل للغشاء الفموي المخاطي للدجاج . كذلك، تم إجراء الفحص النسيجي للغشاء المخاطي.
وكشفت نتائج هذا الفصل ما يلي:

1. يسمح استخدام نظام البوليمرية الثنائي و هما (بولي كربوفيل وبولوكسامير) إعداد هلام قابل للالتصاق بالغشاء المغاطي بخواص مفضلة من حيث الفرد و الالتصاق و التحكم في إنطلاق العقار .
2. إدراج جزئيات نانونية دهنية صلبة محملة بالكركمين لا تؤثر تأثيرا كبيرا على الخواص الفزيائية للهلام
3. الفحص النسيجي للغشاء المخاطي الفموي للدجاج أظهر كمية ملحوظة من جزئيات دهنية صلبة محملة بالكركمين محاصر داخل الطبقات.

2. الفصل الثاني: تحضير و تقييم إسفنج محمل بجزئيات الكركمين النانونية الدهنية صلبة

في هذا الفصل، تم تحضير الإسفنج المحملة بجزئيات الكركمين النانونية الدهنية الصلبة. و قد اجُريت دراسة بولي كربوفيل و بوليمرات الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز لهذا الغرض بعد فحص ستة بوليمرات مختلفة. في حين أن كلاهما أظهرا كونهما مرشحان جيدان لاستكمال الدراسة و إعداد الأسفنج باستخدام تقنية التجميد والتجفيف. وأجُري تأثير الجلسرين والمانيتول على الطابع الفزيائي للاسفنج. وعلاوة على ذلك، تم دراسة تأثير طبيعة الكركمين المحمل أيضا، حيث تم تحميل الكركمين في شكل مسحوق ، و اخر معلق في بولوكسامير407، و جزئيات دهنية صلبة محملة بالكركمين. أهم ما يميز الصيغ التي اختيرت مدة الالتصاق في الفم ، و إنطلاق الدواء ،. وتمت دراسة الأسفنج من حيث الشكل باستخدام SEM. وعلاوة على ذلك، تم استخدام TEM لعينات مذابة للأسفنج لدراسة تأثير عملية التبريد و التجفيف علي سلامة البنية النانوية الدهنية الصلبة . وقد تم الكشف عن وجود اي تفاعلات بين المكونات باستخدام الأشعة تحت الحمراء.

وكشفت نتائج هذا الفصل عما يلي:

1. يمكن استخدام تقنية التجميد و التجفيف لتحضير الإسفنج بنجاح بإضافة كلٍ من الجلسرين والمانيتول.
2. الأسفنج كشكل من أشكال مستحصر نهائي أبقى على سلامة الجزئيات النانونية الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين.
3. توزيع الجزئيات النانونية الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين اختلف بشكل كبير وفقا للبوليمر المستخدم . أظهرت الجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين لتكون جزءا لا يتجزأ في الاسفنجة بولي كربوفيل المصفوفة، على العكس من ذلك، باستخدام بوليمرات الهيدروكسي بروبيل ميثيل سيلولوز ، حيث وجد ان الجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين على سطح الإسفنجة.
4. أظهر بولي كربوفيل الإسفنج قدرتة علي الالتصاق لمدة (15±2.5) ، وأظهر قدرتة علي اطلاق كمية ثابتة من الدواء على مدار 15 ساعة.

الجزء الثالث: التقييم الحيوي لفاعلية الجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين

1. الفصل الأول: الفاعلية المضادة للميكروبات لجزئيات الكركمين النانوية الدهنية الصلبة

في هذا الفصل، استخدمت طريقة التخفيف المزدوج لدراسة فاعلية الجزئيات النانونية الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين كمضادات للميكروبات بالمقارنة مع الكركمين المعلق في ماء و اخر معلق في بوليكسامر 407 . و اجريت الدراسة علي بعض الكائنات الحية الدقيقة موجبة الجرام (*S.aureus, Viridans strept, L.bacillus, S.mutans*) و سالبة الجرام *(E.coli)* و الفطريات (*C.albicans*).

تم الكشف عن تركيزات المثبطة و القاتلة للميكروبات لكل مستحضر. وبالإضافة إلى ذلك، تم احتساب أيضا النسب المئوية لتخفيض اعدادها.

و قد أظهرت النتائج ما يلي:

1. أظهرت الجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين فاعلية أعلي ضد جميع الكائنات الحية الدقيقة المختارة مقارنة بالكركمين في بولوكسامير.
2. فقط الجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين كانت قادرة على إظهار تأثير قاتل للبكتيريا بتركيز 1.5 ملغ / مل ضد (*S.aureus, Viridans strept* و*C.albicans.*)، 6 ملغ / مل ضد *S.mutans* .
3. وقد أظهرت الجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين النشاط العالي مقارنة بالكركمين المعلق في بولوكسامير 407، وكذلك الكركمين، حيث أظهرت MIC (0.185 ، 0.09375، 0.75، 3، 1.5 و 0.1875 ملغ / مل) البكتريا، S.mutans، *Viridans* strept ، *L.bacillus*، و*C.albicans* على التوالي، مما يجعل من 4،8، 4، 2، 2،2 اضعاف الفاعلية
4.أظهرت جزئيات النانو الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين بتركيز (mg6 / مل) تخفيض 80٪ من عدد الميكروبي للL.bacillus. ومن الجدير بالذكر أن فاعليتة ضد *E.coli* كانت جرعة مثبطة فقط

2. الفصل الثاني: التقييم السريري لهلام الكركمين المُصاغ لعلاج الندب القابلة للتسرطن

تم تقسيم المرضى المصابين بالندب القابلة للتسرطن إلى مجموعتين. وأعطيت المجموعة (أ) هلام الكركمين والمجموعة (ب) أعطيت الهلام المحمل بجزئيات النانو الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين.
كان المتغيران الرئيسان لتقييم الفرق بين فعالية الصيغتين هي الألم وحجم الندبة.

وكشفت النتائج عن التالي:

1. اظهر الكركمين آثار علاجية لافتة عن طريق العلاج الموضعي في تجربة سريرية على المدى القصير.

2. كانت نتيجة كل من الصيغ متقاربة بشأن إختفاء الندب، بعد مدة العلاج المحددة 6 أسابيع. ومع ذلك أظهر الهلام المحمل بجزئيات النانوالدهنية الصلبة المحملة بالكركمين مؤشر فاعلية أعلي لتقليص الالم و حجم الندبة، حيث أظهر الهلام المحمل بجزئيات النانو الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين معدل الشفاء أعلى من هلام الكركمين ، حيث أظهر مؤشر لتقليص الالم لل20٪، 60٪، و 90٪ لمدة ثلاثة، سبعة وعشرة أيام على التوالي، في حين أظهر هلام الكركمين فقط 16.6%، 36.67٪، و63.3٪ مع وجود فرق احصائي (P ،0.0107 <0.05). واعتبرت الملاحظة نفسها لخفض النسبة المئوية من حجم الندب، حيث أظهر الهلام المحمل بالجزئيات الدهنية الصلبة المحملة بالكركمين تخفيض أعلى مقارنة بهلام الكركمين. وحيث أظهر الاول 65.71%و 94.29%، في حين أظهر هذا الأخير فقط 25٪، و66.67٪ بعد اثنين وأربعة أسابيع على التوالي مع فارق احصائي كبير (p <0.05 0.015)