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

Improvement of therapeutic efficacy of some Phosphodiesterase-5 inhibitors using nanotechnology

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

In

Pharmaceutics

P.U.A. Library
Faculty of Ph.D.M
Serial No. 243
Classification GL5.19

Presented by

Lamiaa Ramadan Abdelalim Abdelrahman

B.Sc. Pharmaceutical sciences,
Faculty of Pharmacy, Alexandria University, 2014

2019

الملخص العربي

تحسين الكفاءة العلاجية لبعض مثبطات الفسفوديسراز-5 باستخدام تقنية النانو

تعتبر مثبطات النوع الخامس من انزيم الفوسفوديستيراز (PDE5Is) هي أدوية الاختيار الأول لعلاج مرض ضعف الانتصاب كما أوصت به الجمعية الأمريكية للمسالك البولية والرابطة الأوروبية لجراحة المسالك البولية. ضعف الانتصاب هو حالة سائدة بين الرجال، ويعرف بأنه عدم القدرة على بدء أو الحفاظ على الانتصاب ويؤثر هذا المرض على حوالي 20٪ من الذكور البالغين فوق سن العشرين ، ويتوقع أن يرتفع إلى 322 مليون بحلول عام 2025.

وأفادت دراسات حديثة أن الرجال الذين يعانون من ضعف الانتصاب كان لديهم خطر متزايد للاصابة بامراض القلب أو الذبحة الصدرية مقارنة بالرجال الذين لايعانون من هذا المرض.
هناك أربعة مثبطات للنوع الخامس من الفوسفوديستيراز PDE5 - المعتمدة من ادارة الاغذية والعقاقير في الولايات المتحدة وهي: سلدينافيل (Viagra®)، فاردنافيل (Levitra®)، تادالافيل (Cialis®)، و أفانافيل (Stendra®).

السيلدينافيل هو الدواء الاعلي استخداما والاكثر مبيعا بين مثبطات الفسفودستيراز الاخري ولكن الشكل الدوائي الوحيد المتوفر للاستخدام هو الاقراص التي يتم تناولها عن طريق الفم.
على الرغم من الاستخدام الواسع للسيلدينافيل والنجاح في علاج ضعف الانتصاب ، فان لديه العديد من الآثار الجانبية مثل اضطراب ضربات القلب، الصداع، احمرار الوجه احتقان الأنف وعسر الهضم. هذه الآثار الجانبية الناجمة عن ضرورة استخدام جرعة كبيرة للدواء بسبب من قلة التوافر البيولوجي بسبب الأيض عن طريق الكبد مما يؤدى الى قلة التوافر الحبوى و توزيع الدواء في الجسم كله بعد تناوله عن طريق الفم.
كما ان اقراص السيلدينافيل المعتادة يبدأ تأثيرها في الظهور بعد مرور من ساعه الي ساعتين وبالإضافة إلى ذلك، فانه لا يمكن استخدامه للمرضي الذين يستخدمون بعض الأدوية مثل النترات.

تم سابقا استخدام حويصلات دهنية تقليدية معدلة بالمستحلبات الصناعية التقليدية المحمله بالسلدينافيل.
استخدام المستحلبات النانومترية وجزيئات الدهون الصلبة في توصيل السيلدينافيل عبر الجلد.
الحويصلات الدهنية التقليدية التي تعاني من ضعف نفاذيتها خلال جلد الانسان والحجم الكبير الذي يتخطي 800 nm باللاضافة الي ضعف كفائتها في حمل الدواء وضعف الثبات الفزيائي
الحويصلات الفسفوليبديه المعدلة باستخدام المستحلبات التقليدية قد تسبب اثار تدميرية للجلد باللاضافة الي ضعف كفاءتها في حمل الدواء.

لذلك فان هذه الدراسة تهدف الي تحضير حويصلات دهنية نانومترية معدلة باستخدام الاملاح الصفراوية الطبيعية او الاحماض الدهنية محملة بعقار السيلدينافيل و ذلك للاستخام الموضعي لتحسين الكفاءة العلاجية للسيلدينافيل عبر استهداف مثبطات الفسفودايسراز مباشرة..

الفصل الاول: تطوير وتوصيف الحويصلات النانوية المحملة بالسيلدينافيل: بيلوسومات مقابل الأوليوسومات

تم في هذا الجزء تحضير حويصلات فسوليبدية نانومترية معدلة باستخدام الاملاح الصفراوية محمله بعقار السيلدينافيل (بيلوسومات) و المعدلة بحمض الاوليك (اوليوسومات)
وقد تم اختيار مكونات هذا النظام اعتمادا علي نظام مسح يشمل دراسة لتاثير درجة حموضة الوسط وطريقة التحضير و نوع المركب المضاف للحويصلات الدهنية ونسبته لها بلاضافة الي جرعة الدواء المحملة بالحويصلات.
تم اختيار افضل التحضيرات اعتمادا علي حجم الحويصلات والشحنة الموجوده علي سطحها وكفاءة التحميل و الثبات الفيزيائي وعدم ترسيب الدواء.الحويصلات المختارة هي التي تم تحضيرها باستخدام طريقة حقن الايثانول في وسط pH 7.4وكانت الدهون الي الاملاح الصفراء او حمض الاوليك 4:1. تم اختيار ثلاث تحضيرات وهي E12_STGC, E16_DCA and E18_OL والتي اثبتت القياسات ان حجمها يتراوح بين 112-157 nm نانوميتير كما ان لها شحنه سالبه عاليه تتراوح بين -47 الي -75 بالاضافة الي كفائتها الفائقة في حمل الدواءالتي تراوحت بين 87و 95%. تم بعد ذلك تقييم معدل خروج الدواء من التحضيرات واثبتت انها جميعا لها قدرة علي التحكم في خروج الدواءعلي مدار 24 ساعة.

الفصل الثاني: اختبار النفاذية عبر جلد الانسان و الفحص المورفولوجي واختبار الثبات الفيزيائي للحويصلات النانومترية المختارة والمحملة بالسيلدينافيل.

تم في هذا الجزءاختبار نفاذية الدواء عبر جلد الانسان والذي يعتبر النموذج الامثل لمحاكاة اللاستخدم الحيوي للدواء و تحليل كمية الدواء التي عبرت جلد الانسان من الحويصلات ومقارنتها بكمية الدواء التي عبرت الجلد من المحلول الدوائي.

تم استخدام جهاز التحليل الكروماتوجرافي ذو الضغط العالي في التحليل لزيادة دقة النتائج. كما تم ايضا فحص كمية الدواء المتبقية داخل جلد الانسان من التحضيرات ومقارنتها بالكمية المتبقية من محلول الدواء بعد انتهاء تجربة النفاذية.

اظهرت الحويصلات النانومترية المعدلة باستخدام ملح اصوديوم توروجلكوكولات له نفاذية سريعة جدا في غضون 15 دقيقة فقط ولا يؤدي الي ترسيب الدواء في الجلد بينما اوليوسومات التي تحتوي حمض الاوليك اظهرت قدرة عالية جدا علي البقاء داخل الجلد وقدرتها ايضا علي النفاذ بكميات مناسبة عبر الجلد مقارنة بمحلول السلدينافيل المائي.

اظهرت الحوصلات النانومترية المعدلة بحمض الديوكسيكولك قدرة اقل علي النفاذية خلال الجلد وأيضا علي البقاء به مقارنة بالتحضيرات السابقةبالاضافة الي انها تعرضت لعدم الثبات الفيزيائي و ترسيب الدواء خلال اسبوع من التحضير لذلك تم استبعادها من الدراسة.

تم اختيار الحويصلات المعدلة بالصوديوم توروجليكوكولات" البيلوسومات" و الاخري التي تحتوي علي حمض الاوليك "اوليوسومات" للفحص المورفولوجي باستخدام المجهر الالكتروني النافذ والذي اوضح الشكل الكروي للحويصلات والطبقة الطبقة الثنائية من الفسفوليبدات.

تم فحص الثبات الفيزيائي للبيلوسومات والاوليوسومات المختارة لمدة 6 شهور من التخزين و الاستدلال علي ثباتها بقياس الحجم و الشحنات علي السطح و كفاءة حمل الدواء مما يبين ثبات هذه النواقل.

الفصل الثالث: تقييم الاداء الحيوي للحويصلات النانومترية المختارة والمحملة بالسيلدينافيل عن طريق الاختبارات السلوكية وتحليل المؤشرات الحيوية

تم اختيار الفئران المسنة كنموذج لدراسة الاداء الحيوي للبيلوسومات والاليوسومات المختارة. تم تقييم الاداء الحيوي للفئران عن طريق اختبارات سلوكية لمدة نصف ساعة بعد الاستخدام الموضعي للتحضيرات. اظهرت النتائج ان الاستخدام الموضعي للبيلوسومات(**E21_STGC**) ادي ابشكل واضح لزيادة كفاءة الفئران عن طريق زيادة بعض المؤشرات المعروفة لقياس الكفاءة العلاجية لمثبطات الفسفودايستراز وتم تاكيد ذلك بقياس ال **cGMP** بعد الاختبار السلوكي مباشرة.

بينما الاوليوسومات اظهرت نتائج لا تختلف عن محلول الدواء من حيث زيادة كفاءة الفئران ف الاختبار السلوكي و ايضا زيادة مستوي **cGMP** وربما يرجع ذلك الي ان الاوليوسومات تؤدي الي خروج بطيء للدواء وتخزينه بشكل كبير في الجلد.