

Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutics

Preparation and Evaluation of Chylomicron- mimicking Nanocarriers to Circumvent Drug Delivery Obstacles

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Degree of Master of Science**

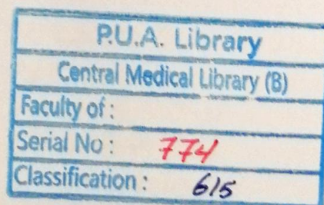
In

**Pharmaceutical Sciences
(Pharmaceutics)**

Submitted by

Samar Adel Mohamed Rizk
BPhSc. Faculty of Pharmacy, Alexandria University, 2014

2021



Faculty of Pharmacy

الملخص العربي

تحضير وتقويم أنظمة نانومترية محاكية للكيلوميكرونات للتغلب على معوقات التوصيل

الدوائي

الفصل الأول:

تطوير وتجويد والتوصيف المعملّي للإملزوم لتحسين التوافر الدوائي الحيوي لمضاد السرطان؛ بايكالين

بايكالين هو مادة نشطة حيويًا تتمتع بتأثير فارماكولوجي مضاد لسرطان الخلايا الليمفاوية من نوع بيركيت عن طريق موت الخلايا المبرمج. يعاني البايكالين من انخفاض التوافر الدوائي الحيوي نتيجة طبيعته الكارهة للماء وقلة ذوبانه وامتصاصه وتعرضه للأبيض الكبدي.

في هذا الفصل تم بنجاح تحضير نظام الإملزوم كما تم تحميل البايكالين عليه. تم استخدام ثلاث طرق مختلفة: (1) طريقة حقن المذيب، (2) استخدام جهاز مزج عالي السرعة، (3) طريقة ترطيب الغشاء الرقيق. من ضمن تلك الطرق نجحت طريقة ترطيب الغشاء الرقيق في إنتاج الإملزوم وتم اعتمادها لإنتاج الإملزوم المحمل بالبايكالين. بعد التحضير تم تجربة تقنيات مختلفة لتصغير الحجم منها؛ (1) استخدام مجسًا يصدر موجات فوق صوتية، (2) تقنية مزج عالي السرعة، حيث أثبتت تقنية مزج عالي التجانس عند سرعة 15 ألف لفة بالدقيقة لمدة 5 دقائق قدرته على تصغير الحجم الجزيئي الأمثل.

كما تم التقييم المعملّي للأنظمة المحضرة الغير محملة والمحملة بالدواء من حيث الحجم الجزيئي ومعامل الانتشار والشحنة الجسيمية. أظهر الإملزوم الأمثل الغير محمل بالدواء حجم جزيئي $(206.40 \pm 1.66 \text{ nm})$ ومعامل انتشار (0.076 ± 0.03) وشحنة جسيمية $(-26.16 \pm 1.36 \text{ mV})$. بينما أظهر الإملزوم المحمل بالبايكالين حجم جزيئي $(240.08 \pm 1.73 \text{ nm})$ ومعامل انتشار (0.091 ± 0.02) وشحنة جسيمية $(-17.43 \pm 0.35 \text{ mV})$. أظهر الإملزوم المحمل بالبايكالين أيضًا كفاءة تحميل عالية $(98.44 \pm 0.06\%)$. ارتفاع الكفاءة التحميلية يمكن نسبة إلى ارتفاع الطبيعة الكارهة للماء لمادة كومبريتول 888 ATO المستخدمة في نواة الإملزوم. بالإضافة إلى دمج مادة الكوليستيرول التي تثبت الطبقات الخارجية للنظام مما يزيد من ثبات الحويصلة والكفاءة التحميلية ويقلل من تسريب الدواء. كما يوفر الإملزوم قدرة تحميل دوائية عالية نتيجة تحميل الدواء في اللب الصلب إلى جانب طبقات الفوسفوليبيد. هذا وقد أوضحت نتائج الميكروسكوب الإلكتروني النافذ أن شكل الإملزوم عبارة عن حويصلة ذات لب دهني صلب وطبقات خارجية من الفوسفوليبيد محاكية للكيلوميكرونات. وقد أظهر اختبار تقييم معدل انطلاق الدواء الانطلاق المتحكم للدواء بطريقة مستديمة من الإملزوم بينما انطلق الدواء الحر الغير محمل كاملاً خلال 6 ساعات فقط.

الفصل الثاني:

التحضير و التقييم المعملّي للإملزوم لتجاوز عقبات التوصيل الدوائي الفموي لمضاد السرطان؛ أندروجرافولايد

أندروجرافولايد هو لاکتون ديتيربينويد له تأثير دوائي مضاد للسرطانات. ينتمي أندروجرافولايد للتقسيم الرابع تبعاً لنظام التقسيم الصيدلي الحيوي للأدوية. يعاني أندروجرافولايد من قلة الذوبان في الماء وانخفاض التوافر الحيوي ومرارة الطعم الشديدة. الهدف من هذا الفصل هو تحميل أندروجرافولايد على نظام إملزوم لتحسين التوافر الدوائي عن طريق استهداف الجهاز الليمفاوي بعد تقديمه عن طريق الفم. إضافة إلى ذلك يستطع الإملزوم إخفاء الطعم المر لأندروجرافولايد نظراً

لجمعه بين خصائص الليبوزومات والمستحلبات وفي نفس الوقت التمتع بثباتية أعلى وكفاءة تحميلية أعلى للدواء مقارنة بالجسيمات الشحمية.

تم تحضير الإملزومات المحملة باندروجرافولايد بنجاح بطريقة ترطيب الغشاء الرقيق وتم تصغير الحجم عن طريق جهاز الخلط عالي السرعة عند سرعة 15000 لفة بالدقيقة لمدة 5 دقائق. كما تم إجراء تقييم معلمي لها من حيث الحجم الجزيئي ومعامل الانتشار والشحنة الجسيمية. حيث أظهر الإملزوم المحمل باندروجرافولايد حجم جزيئي $(281.62 \pm 1.73 \text{ nm})$ ومعامل انتشار (0.29 ± 0.02) وشحنة جسيمية $(-22.73 \pm 0.35 \text{ mV})$. كما أظهر كفاءة تحميلية جيدة للدواء (96.55%) $(0.25 \pm)$ والذي يمكن تفسيره بدمج مادة الكوليستيرول واستخدام مادة كومبريتول 888 ATO عالية الطبيعة المحبة للدهون في لب الحويصلة. وأظهرت صور الميكروسكوب الإلكتروني النافذ الشكل الحويصلي للإملزوم المحمل باندروجرافولايد واضحا به اللب وطبقات عديدة من الفوسفوليبيد. حيث ظهر اللب بصورة أكثر كثافة في حالة الإملزوم المحمل بالدواء مقارنة بنظيره الغير محمل. هذا وقد أظهر اختبار تقييم معدل انطلاق الدواء أن اندروجرافولايد ينطلق انطلاقا متحكم مستديم من الإملزوم بينما انطلق الدواء الحر الغير محمل كاملا خلال ساعات قليلة.

الفصل الثالث:

تقييم الحركية الدوائية لكل من الإملزوم المحمل ببيكالين والمحمل باندروجرافولايد من أجل المعالجة المحتملة لمرض سرطان الخلايا الليمفاوية

أظهر هذا الفصل أن تعاطي كل من عقاري البيكالين والأنروجرافولايد عن طريق الفم على شكل إملزومات نانومترية إلى تحسن كبير في توافرهما الحيوي وذلك عن طريق الامتصاص من خلال الأوعية الليمفاوية المعوية. يمكن ذكر العوامل التي تؤثر على قدرة الإملزوم على الامتصاص بهذه الطريقة على النحو التالي: أولا، يحاكي تركيب الإملزومات تركيب الكيلوميكرونات الطبيعية ومتوقع أن تحتذي حذوها في الامتصاص بعد التقديم عن طريق الفم. ثانياً، الإملزومات المثلثة تتكون من عدة طبقات من الفوسفاتيديل كولين والمعروف هو ناتج هضمه؛ ليزو فوسفاتيديل كولين بقدرتهم على تحفيز الامتصاص عن طريق الخلايا الليمفاوية بالأعضاء. كما أن اللب الصلب للإملزومات المثلثة يتكون من مادة كومبريتول 888 ATO والمثبتة أنها تحفز استهداف الجهاز الليمفاوي مما يخدم هذه الدراسة.

تم تقييم الحركات الدوائية حيويًا وتقييم التوافر الحيوي الدوائي لكل من الإملزومات المحملة ببيكالين والمحملة باندروجرافولايد مقارنة بمعلق الباكلين الحر ومعلق الأنروجرافولايد الحر على الترتيب. كما تم تقييم قدرة الإملزومات على استهداف الجهاز الليمفاوي حيويًا عن طريق منع تدفق الكيلوميكرونات داخليًا في الجسم الحي باستخدام مادة السيكلوهيكسيميد. إن استخدام نموذج السيكلوهيكسيميد هو طريقة سهلة وسريعة لمعرفة ما إذا كان الجزيء المترشح له القدرة على الامتصاص من خلال الأوعية الليمفاوية المعوية من عدمه جنباً إلى جنب مع شرح الطرق الدقيقة لهذا الطريق دون الحاجة لإدخال قنية جراحياً بالقناة الليمفاوية المساريقية.