جامعة دمنهور
Damanhour University

**Damanhour University**

**Faculty of Pharmacy**

**Department of Pharmaceutics**


# Development and Investigation of Novel Drug Systems for Delivering CNS Medication

**Thesis submitted to Department of Pharmaceutics**

**Faculty of Pharmacy**

**Damanhour University**

**In partial fulfillment of the requirements of the degree of**

**Master in Pharmaceutical Sciences**

**(Pharmaceutics)**

**By**


**Nourhan Ashraf Elzayat**


**2022**


P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of
Serial No. 827
Classification: 615,19

# الملخص العربي


يعد مرض الزهايمر من أحد الامراض العصبية الأكثر شيوعًا في العالم والذي يسبب ضمور في خلايا الدماغ وهو مرض مرتبط بتقدم العمر. يؤثر مرض الزهايمر على الذاكرة والوظائف الإدراكية، مما يضر بالروتين اليومي والحياة الاجتماعية للمرضى. يمكن أن تظل أعراض المرض مخفية لسنوات عديدة، حيث يتأثر الدماغ في البداية بتغيرات صغيرة لا يلاحظها المريض ثم بعد سنوات عديدة الضرر يشمل أجزاء مختلفة من الدماغ مسؤولة عن التفكير والذاكرة. يعد بروتين أميلويد بيتا (Aβ) وتراكم بروتين تاو (p-tau) هما من السمات المرضية والفسيولوجية الأساسية لمرض الزهايمر جنبًا إلى جنب مع أسباب أخرى مثل المستويات العالية من أستيل كولين ستراز والتعرض المطول لمعدن الألمنيوم والالتهاب والإجهاد التأكسدي.

يقوم مرض الزهايمر بالتدمير التدريجي للخلايا والمشابك العصبية الموجودة في الحُصين ومناطق أخرى في الدماغ ومن المعروف أن الدماغ محمي ضد المواد والسموم الغريبة بواسطة حاجز يسمى الحاجز الدموي الدماغي ويتكون هذا الحاجز من أوعية دموية لها ميزات فريدة تتحكم في مرور أي مادة إلى الجهاز العصبي المركزي. يلعب هذا الحاجز دورًا في إعاقة توصيل المواد الصيدلانية إلى الدماغ ويسمح فقط بمرور بعض العناصر الغذائية التي يحتاجها الدماغ للعمل بشكل صحيح.

للتغلب على هذه المشكلة تعد تقنية النانو من بين الوسائل الشائعة لإيصال الأدوية إلى الدماغ نظرًا إلى قدرة جزيئات النانو من تجاوز الحاجز الدموي الدماغي وتمتع هذه التقنية بميزة تحسين التوافر البيولوجي للدواء وقابلية الذوبان المائي له وبالتالي تقليل جرعة الدواء وعدد المرات التي يأخذ فيها والأثار الجانبية له. ال (سبانلاستيك)، هي مثال على الجسيمات النانوية وهي عبارة عن نظام ناقل حويصلي مرن، تم تطويره لأول مرة بواسطة Kakkar وKaur في عام 2011. ال (سبانلاستيك) عبارة عن بنية كروية متعددة الطبقات يمكنها تحميل جزيئات محبة للماء أو كارهة للماء وتتكون من Span 60 وTween 80، حيث جاءت تسميتها فهي قابلة للتشكيل للغاية ولديها القدرة على ضغط نفسها من بين خلايا الأغشية نظرًا لوجود Tween 80 الذي يمنحها المرونة ويتم تحضير ال (سبانلاستيك) بسهولة باستخدام اما طريقة حقن الإيثانول أو تقنية ترطيب الغشاء الرقيق.

أحد طرق توصيل الدواء إلى الدماغ هو المسار الأنفي الذي يُفضل استخدامه عند توصيل العلاجات إلى الدماغ حيث أن هذا المسار غير جراحي وله اتصال فريد بالدماغ والأدوية تكون قادرة على تجاوز الحاجز الدماغي من خلال هذا المسار. علاوة على ذلك، فإن المسار الأنفي له ميزة مقارنة بالمسار الفموي حيث ان الادوية قادرة على الهروب من التمثيل الغذائي للمرور الأول، وبالتالي زيادة التوافر البيولوجي للعديد من الأدوية ولكن رغم ذلك، فإن كمية العلاجات التي يمكن تقدمها من خلال هذا المسار محدود وأيضًا تؤثر التصفية المخاطية في تجويف الأنف على وقت بقاء الدواء.

هناك العديد من الأدوية المعتمدة لعلاج مرض الزهايمر، لكنها مصحوبة بآثار جانبية شديدة مثل الغثيان والقيء والاضطراب في النوم والدوخة والإسهال أو ذات توافر حيوي منخفض لذلك، فإن المنتجات ذات الأصل العشبي هي في الوقت الحاضر محور تركيز الباحثين لأنها آمنة وفعالة. الفلفل الاسود والكركم من بين المنتجات الطبية العشبية التي يعتقد أن لها فوائد إدراكية وحماية للأعصاب. يُعتقد أن CUR وPIP لهما مضادات للأكسدة ومضادات للالتهابات ومضادات للأميلويدوجينيك ومضاد للأستيل كولينستراز وتمنع تأثيرات بروتين تاو مما يوفر الحماية العصبية ويحسن الأداء المعرفي وعادة ما يتم إعطاء الفلفل الأسود مع الكركم لأنه يعزز من النشاط الحيوي للكركم والتوافر البيولوجي وعندما يتم تناولها معًا، يكون لها تأثير تآزري.

وفقًا لذلك، فأن في دراستنا تم تحضير ال (سبانلاستيك) لفحص قدرتها على توصيل الفلفل الاسود والكركم إلى الدماغ. أيضًا، تم تقييم تأثير هاتين المادتين العشبيتين على مرض الزهايمر باستخدام الفئران كنموذج حيواني.

أولاً، تم تحضير تركيبات مختلفة من ال (سبانلاستيك) بنجاح باستخدام طريقة (حقن الإيثانول) وذلك عن طريق استخدام نسب مختلفة من Span 60: Tween 80 ووفقًا لدراسات التوصيف في المختبر، تم اختيار المركبات المثلى لمزيد من الدراسات. التركيبتان P5وC5 الاتي يحتويان على Span 60: Tween 80 بنسبة 120:80على التوالي كانتا أفضل الصيغ وتتمتع PIP-SPLs P5 وCUR-SPLs C5 بكفاءة عاليةعلى احتواء الدواء (٥١.٦١ ٪ و٤٠.٧٢٪، على التوالي)، وحجم حويصلية صغير (١٠.٧٨ و٤٠.٧٣ نانومتر، على التوالي)، و PDIمنخفض (٠.٣٧٠ و٠.٢٩٩، على التوالي)، وأعلى النسبة المئوية لإطلاق الدواء بعد 6 ساعات (٧٠.٩٣٪ و٣٨.٩٥٪ على التوالي).

بعد ذلك، تم دمج PIP-SPLs وCUR-SPLs في جل لاصق مخاطي واحد حساس للحرارة لزيادة وقت تعلق ومكوث التركيبة الدوائية في تجويف الأنف. يتكون الجل من 18٪ P407 و0.5٪ HPMC، حيث أعطت هذه التركيزات أفضل خصائص للجل في المختبر حيث تتحول التركيبات من سائل الى جل عند درجة حرارة 30.23 ± 0.2 وله معدل حموضة 6.06 ± 0.03، وذلك يقع ضمن درجة الحرارة والحموضة الفسيولوجية للأنف. أيضًا أظهرت التركيبة قوة جل مقبولة 48.6 ± 1.65 ثانية ولزوجة منخفضة 115.8 ± 1.6 سنتي بواز عند درجة حرارة الغرفة والتي تزيد بشكل

ملحوظ إلى 1635.6 ± 5.13 سنتي بواز عند درجة حرارة الأنف مما يتيح سهولة الإعطاء. علاوة على ذلك، تتمتع التركيبة بقوة التصاق 13.7 ± 5.0 جرام مما يمكنها من الالتصاق بالغشاء المخاطي للأنف لفترة أطول. أيضًا أظهرت تركيبات الجل إطلاقًا بطيئًا للدواء بنسبة (17.78٪) و (19.73٪) في أول 30 دقيقة تليها (81.91٪) و(77.72٪) بعد 6 ساعات من كل من جل PIP-SPLs وجل CUR-SPLsعلى التوالي.

أخيرًا، تم إجراء فحص لجيل PIP-SPLs وجل CUR-SPLs على ذكور فئران ويستار البيضاء وأظهر التقييم الكيميائي الحيوي، بما في ذلك تقييم MDA وTAC وTNF- α وAChE وbeta-amyloidβ وTau protein، التأثير الكبير لجل PIP-SPLs وجل CUR-SPLs والجمع بينهما فيما يتعلق باضطراب الزهايمر الناجم عن استخدام كلوريد الألومنيوم، مقارنة بتركيبات الأدوية في صورتها النقية. أيضًا كان لجل CUR-SPLs+PIP-SPLs المدمج فرق كبير مقارنة بكل تركيبة جل من الأدوية على حدة فيما يتعلق بخصوص كل من MDA وTNF- α. أيضًا، نجحت صياغة SPLs لـ CUR و / أو PIP في التخفيف من التغيرات النسيجية المرضية المرتبطة بتطور مرض الزهايمر بشكل كبير. في الختام، أظهر استخدام مزيج من PIP-SPLs وCUR-SPLs في جل واحد لتوصيله للدماغ عن طريق الأنف تحسنًا في علاج اضطراب الزهايمر.