Damanhour University

Faculty of Pharmacy

Department of Pharmaceutics

Formulation of lipid-based nanocarriers for topical treatment of skin disorders

Thesis submitted to the Department of Pharmaceutics

Faculty of Pharmacy

Damanhour University

in partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master in Pharmaceutical Sciences

(Pharmaceutics)

By

Nada Magdy Abd-Elmoaty Mohamed Salah

2024

CamScanner

جامعة دمنهور
Damanhour University

Damanhour University

Faculty of Pharmacy

Department of Pharmaceutics

rmulation of lipid-based nanocarriers for topical treatment of skin disorders

Thesis submitted to the Department of Pharmaceutics

Faculty of Pharmacy

Damanhour University

in partial fulfillment of the requirements of the degree of

Master in Pharmaceutical Sciences

(Pharmaceutics)

By

Nada Magdy Abd-Elmoaty Mohamed Salah

2024

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 874
Classification : 615.19

CamScanner

ABSTRACT

Burn wounds are a complicated process with ongoing psychological and physical issues for the affected individuals. Wound healing consists of multifactorial molecular mechanisms and interactions involving; inflammation, proliferation, angiogenesis, and matrix remodeling. Amlodipine (ADB), widely used in cardiovascular disorders, demonstrated antioxidant and anti-inflammatory effects in some non-cardiovascular studies. It was reported that, metabolism of cellular calcium regulates collagen production, extra cellular matrix and wound healing by influencing the healing process through acting on voltage-gated Ca^{2+} channels altering intracellular calcium. The objective of the current study is to appraise the wound healing capacity of amlodipine loaded SLN (ADB-SLN) integrated into hydrogel. The *in-vitro* characterization revealed that the optimized formulation was nanometric (190.4 ± 1.6 nm) with sufficiently high entrapment efficiency (88% ± 1.4) and sustained ADB release (85.45 ± 4.45% after 12h). Furthermore, *in-vivo* evaluation was conducted on second degree burn induced in male Sprague-Dawley rats. ADB-SLN gel revealed high wound contraction rate and a significant improvement in skin regeneration and inflammatory biomarkers levels confirming its efficiency to enhance wound healing compared to other tested and commercial formulations. To conclude, the present findings proved that ADB-SLN integrated hydrogel offers a promising novel therapy for burn wound healing with a maximum therapeutic value.

CamScanner

جامعة دمنهور

كلية الصيدلة

قسم الصيدلانيات

صياغة مستحضرات متناهية الصغر ذات الاساس الدهني للعلاج الموضعي للامراض الجلدية

رسالة علمية

مقدمة إلى الدراسات العليا بكلية الصيدلة – جامعة دمنهور

استيفاء للدراسات المقررة للحصول على درجة

الماجستير في العلوم الصيدلية

في الصيدلانيات

مقدمة من

الصيدلانية/ ندى مجدي عبد المعطي محمد صلاح

2024

المستخلص

الإصابات الناتجة عن الحروق تعد عملية معقدة تنطوي على مشكلات نفسية وجسدية مستمرة للأفراد المصابين. يتضمن التئام الجروح آليات جزيئية متعددة العوامل وتفاعلات تشمل: الالتهاب، التكاثر، تكوين الأوعية الدموية، وإعادة تشكيل النسيج الخلوي. أملوديبين(ADB) ، الذي يُستخدم على نطاق واسع في اضطرابات القلب والأوعية الدموية، أظهر تأثيرات مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب في بعض الدراسات غير المتعلقة بالقلب. وقد أُفيد بأن استقلاب الكالسيوم الخلوي ينظم إنتاج الكولاجين والمصفوفة خارج الخلوية والتئام الجروح من خلال التأثير على عملية الشفاء عبر العمل على قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد وتغيير الكالسيوم داخل الخلايا. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم قدرة التئام الجروح لأملوديبين المحمل على جسيمات نانوية صلبة (ADB-SLN) المدمجة في هيدروجيل. أظهرت خصائص التوصيف في المختبر أن التركيبة المحسنة كانت نانوية (190.4 ± 1.6 نانومتر) مع كفاءة احتجاز عالية بما يكفي (88% ± 1.4) وإطلاق مستمر لأملوديبين (85.45 ± 4.45% بعد 12 ساعة). بالإضافة إلى ذلك، تم إجراء تقييم في الجسم الحي على حروق من الدرجة الثانية مُحدثة في ذكور الفئران من نوع Sprague-Dawley.أظهر هلام ADB-SLN معدل تقلص جرح عالي وتحسن كبير في تجديد الجلد ومستويات العلامات البيولوجية الالتهابية، مما يؤكد كفاءته في تعزيز التئام الجروح مقارنة بالتركيبات الأخرى المختبرة والتجارية. في الختام، أثبتت النتائج الحالية أن الهيدروجيل المتكامل مع ADB-SLN يوفر علاجًا جديدًا واعدًا لعلاج حروق الجروح بقيمة علاجية قصوى.

CamScanner

الملخص العربي

تحدث الإصابة عندما يتعرض الشخص لمستويات طاقة تتجاوز تحمله الفسيولوجي، مما يؤدي إلى ضرر جسدي. عالميًا، تُعد الإصابات السبب الرابع للوفيات، حيث تمثل 11% من جميع الوفيات، بعد الاضطرابات السرطانية، والعدوى، واضطرابات القلب والأوعية الدموية. تُعرَّف الحروق، وفقًا للجمعية الدولية لإصابات الحروق، بأنها إصابات كبيرة للجلد أو الأنسجة الأخرى ناجمة عن الصدمات الحرارية أو الحادة. يمكن أن تنتج الحروق عن السوائل الساخنة (الحروق السمطية)، أو الأجسام الصلبة الساخنة (الحروق بالتلامس)، أو اللهب، وتصنَّف حسب شدتها إلى حروق من الدرجة الأولى (سطحية)، والدرجة الثانية (سطحية/عميقة جزئية السماكة)، والدرجة الثالثة (كاملة السماكة).

يُعد شفاء الحروق استجابة دفاعية طبيعية للجسم تجاه الإصابة، تتضمن عملية معقدة وديناميكية تهدف إلى استعادة الأنسجة المصابة إلى وظائفها الطبيعية بسرعة. تتألف هذه العملية من أربع مراحل متداخلة: الإرقاء، والالتهاب، والتكاثر، وإعادة التشكيل. تلعب مختلف الوسائط، ومكونات المصفوفة خارج الخلوية(ECM) ، وعوامل النمو، والبروتينات دورًا في التئام الجروح. يُعد أكسيد النيتريك (NO) عاملاً رئيسيًا ينظم الأوعية الدموية ويحافظ على التوازن الوعائي، حيث يقوم بتوسط تشكيل الجلطات الدموية وحركة خلايا الدم البيضاء إلى منطقة الجرح. ومع ذلك، يمكن أن يؤدي الإنتاج المفرط للجذور الحرة خلال مرحلة الالتهاب إلى تأخير الشفاء. يتم إنتاج أكسيد النيتريك بواسطة إنزيم نيتريك أوكسيد سينثاز من-L أرجينين، ويشارك في استجابات فسيولوجية ومرضية متعددة أثناء التئام الجروح، حيث ينظم التعبير عن عوامل النمو والسيتوكينات مثلVEGF ، وTGF-β1، والإنترلوكين-8. أظهرت الدراسات أن أكسيد النيتريك الموضعي يمكن أن يعزز إعادة تكوين البشرة، وتراكم الخلايا الالتهابية، وتعبير مَيلوبيروكسيداز، وتكوين الأوعية الدموية، وتخليق الكولاجين في نماذج الحروق.

الهدف الرئيسي من إدارة الجروح هو منع العدوى الخطيرة، وتسريع الشفاء، وتقليل الندبات والألم. تتضمن العلاجات الحالية للجروح التنضير، وزراعة الأنسجة الذاتية، والعوامل العلاجية. تظل الأدوية الموضعية أساسية في علاج جميع أنواع الجروح لتعزيز الشفاء ومنع العدوى. نتيجة لذلك، هناك طلب كبير على العوامل العلاجية الجديدة للعلاج الموضعي للجروح. أظهرت الدراسات أن المنتجات الطبيعية والصناعية المختلفة يمكن أن تعزز التئام الجروح من خلال التأثير على واحدة أو أكثر من مراحل عملية الشفاء. تُستخدم العوامل المضادة للميكروبات مثل سلفاديازين الفضة، وأسيتات المافينيد، والموبيروسين، وأكسيد الزنك بشكل شائع، إلى جانب المنتجات الطبيعية مثل الألوفيرا، والعسل، والبيربرين، والزنجبيل، والبروبوليس.

أملوديبين بيسيلات(ADB) ، وهو مثبط قنوات الكالسيوم (CCB) من الجيل الثالث من ثنائي الهيدروبيريدين، يُستخدم على نطاق واسع في حالات القلب والأوعية الدموية ولكنه يظهر أيضًا إمكانيات في التطبيقات غير القلبية. تشير الدراسات المختبرية إلى أن استقلاب الكالسيوم الخلوي ينظم إنتاج المصفوفة خارج الخلوية والكولاجين، بالإضافة إلى التئام الجروح، من خلال التأثير على قنوات الكالسيوم المعتمدة على الجهد. وُجد أن أملوديبين يُحسن توافر أكسيد النيتريك الحيوي في الخلايا البطانية من خلال تعزيز إنتاج أكسيد النيتريك وإطالة عمره النصفي بفضل خصائصه المضادة للأكسدة.

تواجه التركيبات الموضعية التقليدية مثل المراهم، والكريمات، والجل تحديات غالبًا بسبب عمل الجلد كحاجز، مما يحد من نفاذية الدواء ويتطلب جرعات عالية قد تسبب تهيج الجلد. ظهرت أنظمة توصيل الأدوية المستندة إلى النانوكاريير للتغلب على هذه القيود. يمكن أن يُحسّن توصيل الأدوية الموضعي باستخدام النانوكاريير النفاذية، وامتثال المريض، وإطلاق الدواء في طبقات الجلد مع حماية الدواء من التحلل. من بين النانوكاريير، توفر الجسيمات النانوية الصلبة الشحمية (SLN) مزايا كبيرة لتوصيل الأدوية، بما في ذلك قدرة تحميل دواء كبيرة، وإطلاق محكوم، وفعالية من حيث التكلفة. تُشكل الجسيمات النانوية الشحمية طبقة رقيقة على الجلد المصاب، مما يمنع تبخر الماء، ويقلل من فقدان الماء عبر البشرة، ويزيد من مستويات الترطيب. يعزز هذا الترطيب اندماج الجسيمات النانوية الشحمية في الجلد، مما يعزز احتجاز الجلد للدواء، ويبطئ إطلاقه، ويوفر تأثيرًا مطولًا مع امتصاص نظامي ضئيل.

في الدراسة الحالية، تم تقييم نشاط التئام الجروح الجديد لأمليوديبين عن طريق تضمينه في الجسيمات النانوية الصلبة الشحمية (ADB-SLN).تم استخدام تعديل تجانس القص العالي لتحضير ADB-SLN باستخدام أنواع وتركيزات مختلفة من الدهون الصلبة والمستحلبات. تم اختيار التركيبة المثلى بناءً على بريسيول (P ATO5) وبولوكسامر 188 (P188) كمستحلب، استنادًا إلى معلمات مثل حجم الجسيمات (190.4 ± 1.6 نانومتر)، ومؤشر التشتت(0.03 ± 0.299) (PDI) ، وإمكانات زيتا (ZP) (-26.8 ± 6.07 ملي فولت)، وكفاءة احتجاز الدواء (88% ± 1.4). تم استخدام تقنيات التصوير بالمجهر الإلكتروني(TEM) ، والتحليل الطيفي للأشعة تحت الحمراء(FT-IR) ، والتحليل الحراري التفاضلي(DSC) ، وطريقة كيس الغشاء (dialysis bag)لتقييم ADB-SLN المثلى من حيث الشكل، والاستقرار الكيميائي والحراري، وإطلاق الدواء في المختبر. تم دمج ADB-SLNالمثلى في هيدروجيل (2% HPMC) لإجراء المزيد من التحقيقات في المختبر وفي الجسم الحي لتمديد التأثير العلاجي وتحسين استقرار نظام النانو والامتثال للمريض. أظهر إطلاق ADB من SLN سلوكًا ثنائي الطور مع إطلاق مبدئي سريع متبوعًا بإطلاق مستدام لحوالي 85.45 ± 4.45% خلال أول 12 ساعة، وفقًا لنموذج إطلاق ويبول (Weibull) .

أظهرت دراسة في الجسم الحي على حروق من الدرجة الثانية في ذكور الفئران من نوع Sprague-Dawley المعالجة بهلام ADB-SLNالأمثل أعلى معدل تقلص للجروح. أكدت التقييمات الهستولوجية والكيميائية الحيوية كفاءة هلام ADB-SLN في تعزيز التئام الجروح من خلال تحسين كبير في تجديد الجلد ومستويات العلامات البيولوجية الالتهابية المختبرة (TNF-α ، IL-6، TGF-β، و .(MMP-2 تشير هذه النتائج إلى أن الهيدروجيل المدمج مع ADB-SLN يقدم علاجًا جديدًا واعدًا لعلاج حروق الجروح بقيمة علاجية قصوى.