معتمدة بقرار رقم 155 بتاريخ 2016/6/27
من الهيئة القومية لضمان جودة التعليم والاعتماد

كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات

تصميم وتقييم أنظمة توصيل نانومتريه موجهه للتحكم فى حالات الصدفية الخفيفة الى المستعصية

رسالة علمية مقدمة من
ضمن متطلبات درجة دكتوراه الفلسفه فى
العلوم الصيدلية - (صيدلانيات)
مقدمة من

لبنى محمد خليل محمد خليل

للحصول علي درجة دكتوراه الفلسفه في العلوم الصيدلية (صيدلانيات)

ماجستير فى العلوم الصيدلية - كلية الصيدلة - جامعة الإسكندرية

2025

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

Design and Evaluation of Targeted Nano delivery Systems to Control Mild to Severe Psoriasis

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements

for the Doctor of Philosophy

In

Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutics)

Presented by

Lobna Mohamed Khalil Mohamed Khalil

MSc. In pharmaceutical Sciences (Pharmaceutics)
Faculty of Pharmacy, Alexandria University

2025

الملخص العربى

تصميم و تقييم أنظمة توصيل نانومتريه موجهه للتحكم فى حالات الصدفية الخفيفة الى المستعصية

الصدفية مرض جلدي مزمن ناتج عن اضطراب مناعي، يتميز بوجود لويحات حمامية, قشور جلدية وحكة شديدة. تنشأ الصدفية نتيجة الاستعداد الوراثي، العوامل البيئية، والخلل المناعي الذي يؤدي إلى زيادة تكاثر الخلايا الكيراتينية. ينتج عن ذلك تغيرات نسيجية مميزة مثل فرط تنسج البشرة، التقرن الناقص، وتسلل الخلايا المناعية إلى الأدمة. تلعب السيتوكينات مثلIL-17 ، وIL-23، وTNF-α، و IFN-γ دورًا محوريًا في استمرار الالتهاب وتعطيل التجدد الطبيعى للبشره.

يُعد التهاب المفاصل الصدفي مرضًا التهابيًا يصيب المفاصل، ويؤثر على ما يصل إلى 30٪ من المصابين بالصدفية. وبالرغم من اشتراكه في الآليات المناعية مع الصدفية الجلدية، فإنه قد يسبق الأعراض الجلدية أو يظهر بشكل مستقل عنها، ويتنوع في أنماطه السريرية من الم خفيف فى المفاصل إلى التهاب مفاصل شديد.

تعتمد استراتيجيات علاج الصدفية والتهاب المفاصل الصدفي على شدة المرض، وتشمل العلاجات الموضعية، والعلاج الضوئي، والعقاقير الجهازية التقليدية، والعلاجات البيولوجية. تُعد العلاجات الموضعية الخيار الأول للحالات الخفيفة، إلا أن فعاليتها محدودة بسبب ضعف النفاذية الجلدية وصعوبة الالتزام من قِبل المرضى.
أما في الحالات المتوسطة إلى الشديدة، فتعتمد الخيارات العلاجية على العلاجات الجهازية والبيولوجية لما توفره من فعالية أكبر. لقد أدت العلاجات البيولوجية — مثل مثبطات TNF-α و IL-17 بالإضافة إلى الأدوية عن طريف الفم الجديدة مثل أبريميلاست، إلى تحسن كبير في النتائج العلاجية من خلال استهداف المسارات الجزيئية المرتبطة بآلية المرض.

ورغم هذا التقدم، فإن العقاقير الجهازية ترتبط غالبًا بآثار جانبية كبيره تحد من ملائمتها للاستخدام الطويل الأمد. أما العلاجات البيولوجية، فرغم فعاليتها العالية وتخصصها، فإن تكلفتها المرتفعة، وإمكانية تحفيز الاستجابة المناعية ضدها، وتراجع فعاليتها بمرور الوقت، تمثل تحديات مستمرة.

لقد تسببت القيود المرتبطة بالعلاجات التقليدية إلى التركيز على أنظمة توصيل دوائية متقدمة، لا سيما أنظمة التوصيل الناتومتريه، لما توفره من مزايا علاجية عديدة. إذ تُصمم هذه النواقل النانومتريه — التي يتراوح حجمها بين 1 إلى 1000 نانومتر لتحسين استقرار الدواء وتوافره الحيوي والتوصيل الموجه له. كما يمكنها تحسين اختراق الجلد، وتوفير إطلاق محكوم أو مستدام، وتقليل التأثيرات الجهازية عن طريق تركيز تأثير الدواء في موقع المرض.
وعلى الرغم من وجود أبحاث مكثفة تثبت فعاليتها في تحسين علاج الصدفية الجلدية، فإن استخدامها في التهاب المفاصل الصدفي لا يزال محدودًا.

ينقسم العمل في هذه الرسالة إلى جزأين:

الجزء الأول:

تطوير جسيمات زرنيخ نانومترية: علاج موضعي جديد للصدفية يعزز ترسيب الدواء في الجلد ويمنع الانتكاس لتحقيق فعالية طويلة الأمد في نموذج الصدفية المحفّزة بالإيميكيومود في الفئران .

ركزت هذه الدراسة على تحضير وتقييم جزيئات زرنيخ نانومتريه جديدة (AsNPs) وجزيئات زرنيخ مغلفة بالكيتوسان-(Chi AsNPs) بهدف الاستخدام الموضعي في علاج الصدفية الخفيفة إلى المتوسطة. وقد استند التصميم إلى الفعالية العلاجية المعروفة للزرنيخ وميله للتراكم العالي فى انسجة الجلد، إلى جانب الخصائص المضادة للالتهاب للكيتوسان ودوره في تعزيز اختراق الدواء عبر الجلد.

تم تصنيع جزيئات النانو وذلك باستخدام بوروهيدريد الصوديوم ($NaBH_4$) كمادة مختزلة، وتم توصيف الجزيئات من حيث الشكل والحجم باستخدام المجهر الإلكتروني النافذ (TEM) ، وتشتت الضوء الديناميكي، وقياسات الجهد السطحي (Zetapotential) كما أجري توصيف إضافي للتركيب البنيوي باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) وحيود الأشعة السينيه (XRD).

أظهرت النتائج أن متوسط حجم جزيئات AsNPs و Chi-AsNPs بلغ 57.50 ± 5.11 نانومتر و81.20 ± 3.21 نانومتر على التوالي. وأشارت قياسات الجهد السطحي إلى تغير في الشحنة من -38 ميلي فولت (AsNPs) إلى +45 ميلي فولت (Chi-AsNPs)، مما أكد نجاح تغليف الجزيئات بالكيتوسان. وأظهرت صور TEM أن الجزيئات كانت كروية ومتجانسة.

تم تقييم الفعالية العلاجية في الجسم الحي باستخدام نموذج فئران مصابة بالصدفية المحفزة بالإيميكيومود. وتمت مقارنة تأثير جل AsNPsو Chi-AsNPs مع جل ثلاثي أكسيد الزرنيخ (ATO) وجل كيتوسان فارغ. بعد أسبوعين من العلاج، أظهرت الفئران المعالجة بـ AsNPs وChi-AsNPs تحسنًا واضحًا في حالة الجلد، وانخفاضًا كبيرًا في سماكة البشرة، وفرط التقرن، وفرط تنسج البشرة. أظهر التلوين المناعي لبروتين Ki67 مستويات تكاثر شبه طبيعية في البشرة في مجموعتى AsNPs وChi-AsNPs .

من أجل تقييم احتمالية الانتكاس ، تمت متابعة الفئران بعد انتهاء فترة العلاج. أظهرت الفئران التي عولجت بجل Chi-AsNPs عودة لويحات الصدفية، في حين أن الفئران التي عولجت بجل AsNPs حافظت على بشرة صافية دون قشور مرئية. وقد ارتبط هذا بنتائج إحصائية تُظهر تراكما" أعلى بكثير ($P < 0.05$) للزرنيخ في الجلد لدى الفئران المعالجة بـAsNPs ، مما يشير إلى تأثير مخزوني ساهم في استمرارية الفعالية العلاجية ومنع الانتكاس.

الجزء الثاني:
تصميم وتقييم ودراسة فعالية الأوميغوزومات المحمّلة بالأبريميلست غير المغلّفة والمغلّفة بكبريتات الكوندرويتين- و الكيتوسان كعلاج مبتكر موجّه داخل المفصل لالتهاب المفاصل الصدفي.

قتم هذا الجزء تحضيرا وتقييما شاملاً لأنظمة نانومتريه مبتكرة محمّلة بالأبريميلاست (APM) من نوع الأوميغوسومات، والمخصّصة للعلاج داخل المفصل لالتهاب المفاصل الصدفي (PsA) كأحد أشكال الصدفية الشديدة. تم تطوير هذه التركيبات باستخدام الفوسفوليبيد (Lipoid S100) والكوليسترول وتركيزات مختلفة من زيت الأوميغا-3، وذلك باستخدام طريقة ترطيب غشاء الدهون. وبناءً على معايير التحسين، تم اختيار تركيز 5% وزن/ وزن من زيت الأوميغا-3 كأفضل تركيز لتكوين الأوميغوسومات. تم تحضير ثلاث تركيبات من الأوميغوسومات: أوميغوسومات محمّلة بالأبريميلاست غير مغلفة-(APM-omeg)، وأخرى مغلفة بالكيتوسان(CS-APM-omeg) ، وثالثة مغلفة بطبقتين من الكيتوسان وكبريتات الكوندرويتين (CON-CS-APM-omeg).

تم تقييم الخصائص الشكلية للأوميغوسومات المطوّرة باستخدام المجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني النافذ(TEM) ، وذلك لتأكيد تكوين جسيمات نانوية كروية، متجانسة الشكل. بالإضافة إلى ذلك، تم فحص خصائصها الفيزيائية والكيميائية بشكل شامل، بما في ذلك حجم الجسيمات، وجهد السطح(zeta potential) ، وكفاءة الاحتباس(%EE) ، ومقارنتها فيما بينها. كما تم تقييم الاستقرار الفيزيائي للتركيبات من خلال متابعة التغيرات في حجم الجسيمات، ومؤشر تشتت البوليديسبيرسيتي(PDI) ، وجهد السطح، وكفاءة الاحتباس على مدى ستة أشهر عند درجة حرارة 4 درجات مئوية.

أظهرت دراسات الإطلاق في المختبر تحسنًا في ذوبانية الأبريميلاست وإطلاقًا مستدامًا للدواء من جميع تركيبات الأوميغوسومات، مقارنةً بالمعلّق والمحلول التقليدي للأبريميلاست. وقد أظهرت التركيبات المغلّفة، خصوصًا (CON-CS-APM-omeg)، نمط إطلاق أكثر امتدادًا مقارنةً بالأوميغوسومات غير المغلّفة.

تم تقييم الأداء العلاجي في الجسم الحي على فئران ويستار المصابة بالتهاب المفاصل الصدفي (PsA) وأسفر العلاج باستخدام الأوميغوسومات المحمّلة بالأبريميلاست عن انخفاض ملحوظ في انتفاخ المفاصل، وتحسّن في زمن سحب القدم كاستجابة للحرارة، وانخفاض كبير في مستويات السيتوكينات الالتهابية TNF-α و IL-17A في كل من مصل الدم والسائل الزليلي ($P<0.05$) مقارنةً بمجموعة الضبط الإيجابية. علاوةً على ذلك، ساهمت التركيبات في تثبيط سلسلة الإشارات الالتهابية TLR4/MyD88/TRAF6/NF-κB، مما ساعد على كبح الاستجابة الالتهابية المرتبطة بالمرض.

أظهر التحليل النسيجي لمفاصل الركبة المصبوغة بصبغة الهيماتوكسيلين والإيوزين (H&E) انخفاضًا في الالتهاب الزليلي، وتراجعًا في تسلل الخلايا الالتهابية، وانخفاضًا في درجات تآكل الغضروف ضمن المجموعات المعالَجة. وعلى النقيض من ذلك، لوحظت تحسّنات طفيفة فقط لدى المجموعة التي تلقت محلول الأبريميلاست عن طريق الحقن داخل المفصل.

من بين جميع المجموعات المُختبرة، حقّقت تركيبة CON-CS-APM-omeg أفضل النتائج العلاجية وضوحًا. و ذلك يعود إلى وجود كبريتات الكوندرويتين، وهي الجزيء المرتبط نوعيا" للغضروف التى تتمتع بأنجذاب عالي لمكونات الغضروف المتحلل، مما يُحتمل أنه ساعد في تعزيز الاستهداف النسيجي، والاحتفاظ الموضعي، و تأثير ممتد المفعول في موقع الالتهاب. بالإضافة إلى ذلك، يُفترض أن الإيصال المشترك للأبريميلاست مع زيت الأوميغا-3 قد أنتج تأثيرًا مضادًا للالتهاب بشكل تآزري، في حين أسهمت البنية الحويصلية الغنية بالدهون في إطالة مدة الاحتفاظ وتحسين التوافر الحيوي داخل المفصل.