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

كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات

تصميم وتقييم أنظمة توصيل دواء نانومترية موجهه لتحسين علاج الإلتهاب العظمي المفصلي

رسالة علمية مقدمة

ضمن متطلبات درجة الدكتوراه في
العلوم الصيدلية (صيدلانيات)

مقدمة من

منه الله السيد مدحت محمد الحداد

بكالوريوس العلوم الصيدلية - كلية الصيدلة - جامعة فاروس - 2012
ماجيستير التكنولوجيا الحيوية- معهد الدراسات العليا و البحوث- جامعة الاسكندرية-2019

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 Assessment of Targeted Nano-particulate Drug Delivery Systems for Improved Osteoarthritis Therapy

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the

Doctor of Philosophy's degree

In

Pharmaceutical Sciences (Pharmaceutics)

Presented by

Mennatallah El-Sayed Medhat Mohamed El-Haddad

B.Sc. in Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmacy, Pharos University in Alexandria, 2012

M.Sc. in Biotechnology, Institute of Graduate Studies and Research, Alexandria University 2019

2025

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

الملخص العربى

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

الملخص العربى للبحث الاول:

استهداف نانو هيالوزومات محملة بالميتفورمين والكركمين موضعياً لتوقف تطور الإلتهاب العظمي المفصلي و تحسن بنية الغضروف المفصلي: دراسة ما قبل السريرية.

يعتبر الإلتهاب العظمي المفصلي مرضًا تنكسيًا يؤثر على نوعية الحياة لدى كبار السن والشباب. تظهر العلاجات الحالية التي تستخدم الكورتيكوستيرويدات والأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات عن طريق الحقن أو الفم قدرة محدودة على تأخير تقدم المرض وتحقيق الفعالية والسلامة على المدى الطويل. وفي هذا البحث، تم استكشاف إمكانات تركيبات النانو MT -Cur في علاج الإلتهاب العظمي المفصلي لأول مرة. تم تصميم النانو هيالوزومات المحملة ب MT -Cur (MT-Cur-HL1) للأستخدام الموضعي في علاج الإلتهاب العظمي المفصلي. أظهر MT-Cur-HL1 حجمًا مناسبا (247.7 نانومتر)، وجهد زيتا -37.3 مللي فولت و كفاءة عالية في احتجاز الدواء MT %70.22 و Cur %76.7 مع إطلاق مستمر على مدار 24 ساعة. كما لوحظ استقرار النانو هيالوزومات لمدة 3 أشهر عند 4 درجات مئوية من حيث الحجم، وإمكانية زيتا و كفاءة الاحتجاز الدواء. كما شملت الدراسة استخدام نموذج الفئران المصابة بالإلتهاب العظمي المفصلي الناتجة عن MIA، وأظهرت التأثير الفارق فى إيقاف تطور الإلتهاب العظمي المفصلي لدى الصياغة المثلى MT-Cur-HL1 . وقد ثبت أن هذا كان بشكل رئيسي من خلال تعزيزمسار الايشارات AMPK مما أدى في نهاية المطاف إلى انخفاض مسار الايشاراتTLR4/ NF- κ B مصاحب بأنخفاض في MMP13 و ADAMTS5 المتسببان في تدهور الخلايا الغضروفية. أثبتت هذه الدراسة أن هذا المسار يعزز بشكل فعال تحسنًا كبيرًا في بنية الغضروف المفصلي وتعزيز حركة المفاصل بتأثير فعال مضاد للألم. وفي الختام، تقدم النانو هيالوزومات الجديدة المحملة بـ MT-Cur نهجًا واعدًا للعلاج الموضعي لمرض الإلتهاب العظمي المفصلي.

الملخص العربى للبحث الثاني:

حقن جسيمات نانوية PLGA كاتيونية من الميتفورمين والكركمين داخل المفصل تعمل على تجديد بنية المفصل في نموذج الإلتهاب العظمي المفصلي الناجم عن MIA من خلال تعديل التفاعل المتبادل بين مسارات miR93, TNFAIP3/TLR/ NF-κB و AMPK/ SIRT.

التهاب العظمي المفصلي (OA) ، مرض عظمي تنكسي، يحد من إنتاجية المريض وجودة حياته. في هذا البحث، تم دراسة إمكانية استخدام الجسيمات النانوية الموجبة الشحنة من PLGAغير المغلفة والمغلفة بحمض الهيالورونيك (HA) والمحملة بالميتفورمين (MT) والكركمين (Cu) للحقن داخل المفصل (IA) للمرة الأولى. أظهر MT-Cu-cPL2حجم جسيمات يبلغ 266.2 ± 2.35 نانومتر، وجهد زيتا موجبة بقيمة +13.6 ± 0.6 مللي فولت؛ وكفاءة الاحتجاز الدواء بلغت 42.56% ± 0.04 للميتفورمين و93.65% ± 0.017 للكركمين. و قد أظهرHA-MT-Cu-cPL4 حجم جسيمات يبلغ 254.1± 3.96 نانومتر، وجهد زيتا بقيمة سالب21.6 ± 0.4 مللي فولت؛ وكفاءة الاحتجاز الدواء بلغت 71.4% ± 1.06 للميتفورمين و93.2% ± 0.93 للكركمين. أظهر HA-MT-Cu-cPL4 إطلاقًا مستمرًا للميتفورمين (MT) والكركمين (Cu) على مدى 24 ساعة وثباتًا لمدة 3 أشهر عند درجة حرارة 4 درجات منوية. أظهرت الحقن داخل المفصل (IA) لـ MT-Cu-cPL2 و HA-MT-Cu-cPL4 للجرذان المصابة بالتهاب العظمي المفصلي الناتج عن MIA فعالية مضادة للالتهاب المفصلي بشكل ملحوظ. أظهر العلاج بـ HA-MT-Cu-cPL4تأخرا ملحوظا في تقدم التهاب المفاصل التنكسي بسبب زيادة مستويات تعبير miR-93 و TNFAIP3 في نسيج الركبة، والتي تم ربطها بزيادة تنظيم نشاطAMPK/SIRT1 و التثبيط التالي لمسار إشارات TLR4/NF-κB. أظهرت التركيبات النانوية المحسنة أيضًا نشاطًا مضادًا للتورم، ومضادًا للألم، ومحسنًا للحركة، مما يبرز العلاج داخل المفصل (IA) بالميتفورمين والكركمين (MT-Cu) كنهج ناجح لعلاج الألتهاب العظمي المفصل (OA) .