



جامعة الإسكندرية
ALEXANDRIA
UNIVERSITY



National Authority
for Quality Assurance
& Accreditation of Education

**Institute of Graduate Studies and Research
Department of Biotechnology**

**Nanoformulated Drug Delivery System for the
Treatment of Ocular Inflammatory Disease**

Thesis Submitted to

Department of Biotechnology

**In a Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of
Master of Science (M.Sc.)**

In

Biotechnology

By

Mennatallah El Sayed Medhat Mohamed El Haddad

B.Sc. of Pharmaceutical Sciences - Faculty of Pharmacy & Drug
Manufacturing, Pharos University in Alexandria, 2012

2019

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 795
Classification : 660-6

الملخص العربي

يُعد توصيل الأدوية في العين إحدى المجالات الأكثر تحديًا للعلماء حيث يمكن أن تلعب النانوتكنولوجيا دورًا رئيسيًا في تحسين كفاءة الدواء. توصيل الدواء للعين له ثلاثة أهداف رئيسية يمكن تحقيقها من خلال استخدام تكنولوجيا النانو: تحسين تغلغل الدواء، والتحكم على إطلاق الدواء لمدة أطول وإستهداف الدواء للعين. الإلتهاب العيني يمكن أن يكون مسؤولاً عن أمراض العين وفقدان البصر بين الأطفال والبالغين وكبار السن.

في الأونة الأخيرة، أشارت الدراسات الي خصائص الريسفيراترول المضادة للإلتهابات. ولكن على الرغم من الدور العلاجي الواعد، لهذا الدواء خصائصه التي تتمثل في انخفاض ذوبانه في الماء، ارتفاع قابليته للتأكسد بالضوء وتوافره الحيوي الضعيف، بالإضافة إلى المشاكل الشائعة للعين التي تحد من التوصيل العيني للريسفيراترول.

لذلك كانت هذه الدراسة تهدف الي تصميم وتحضير جزيئات نانوية النيسومات (Niosomes) محملة بدواء الريسفيراترول كنظام جديد يستهدف العين كوسيلة لوصول الدواء الي مكان تأثيره المحدد لعلاج إلتهاب العين.

تستخدم البوليمرات ذات خاصية الالتصاق الحيوي على نطاق واسع في الاشكال الدوائية للعين للتغلب على مشاكل الأشكال التقليدية الناتجة من سرعة تخلص العين من السوائل الذائنة والتي تؤدي الي سرعة التخلص من المحاليل التي تقطر بالعين. هذه البوليمرات تؤدي الي تحسين الفاعلية العلاجية للدواء وتقليل عدد الجرعات مما يؤدي الي تحسن وراحة المريض بالإضافة الي تقليل شدة وتكرار الآثار الجانبية للدواء. ففي هذه الدراسة تم إختيار بوليمر الشيتوزان (chitosan) كغلاف للنيسومات المحملة بالريسفيراترول.

استخدمت في هذه الدراسة طريقة " حقن الإيثانول " لتحضير النيسومات المغلفة وغير المغلفة. وتم تقييم الخواص الفيزيائية الكيميائية لهذه الجزيئات النانوية بواسطة تحديد كفاءة انحباس الدواء، حجم الجزيئات، مؤشر التعدد النوعي، جهد الزيتا والتحليل الطيفي باستخدام الأشعة تحت الحمراء (FT-IR). كما أكدت نتائج الميكروسكوب الإلكتروني ان النيسومات المغلفة وغير المغلفة صغيرة في الحجم ومستديرة من حيث الشكل. علاوة على ذلك أجريت دراسة كفاءة الالتصاق الحيوي ونسبة انطلاق الدواء من النيسومات لتحديد تأثير غلاف الشيتوزان على الجزيئات. كما أجريت ايضا دراسة تأثير تخزينها في التلاجة (4°C) على ثبات النيسومات لمدة 6 اشهر.

ثم تم تقييم الصياغة المختارة من النيسومات المغلفة بالشيتوزان و المحملة بالريسفيراترول في الجسم الحي؛ الأرانب (albino rabbits) من حيث تحمل أعين الأرانب للصياغة بتقنية درايز (Draize Score) و اختيار مقاطع هستولوجي من أنسجة أعين الأرانب. كما تم تقييم الجسم الحي من الآثار المضادة للإلتهابات بعد إصابة الأرانب بإلتهاب العين بنقطليها بزيت القرنفل ٥٠ ميكروليتر في كل من العينين. ثم تم تقسيم الأرانب إلى أربعة مجموعات. مجموعة واحد مرجعي وثلاث مجموعات تم علاجهم بالصيغة المختارة عن طريق تقطير ٥٠ ميكروليتر من النيسومات المحملة بالريسفيراترول (٠.١%) خمس مرات في اليوم لمدة ٢٤ ساعة (مجموعة ٢)، ٤٨ ساعة (مجموعة ٣) و ٧٢ ساعة (مجموعة ٤). حيث تم إجراء التحليل الجزيئي عن طريق عزل الرنا الكلي من دم الأرانب ثم إعداد نسخة تكميلية من الدنا من الحمض النووي الرنا معزولة عن طريق رد فعل النسخ العكسي. تم استخدام نسخة تكميلية من الدنا لتحديد مستوى التعبير الجيني للعلامات المولية للإلتهابات عامل نخر الورم (TNF α) و إنترلوكين-٦ (IL-6) في دم الأرانب باستخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل الشبه كمي.