



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
جامعة بابل / كلية العلوم  
قسم الكيمياء

# دراسة خصائص و فعالية بعض الأدوية المحملة على النانو شيلاك

الرسالة مقدمة الى  
مجلس كلية العلوم – جامعة بابل و هي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في  
العلوم / الكيمياء

من قبل

**سولاف حسين علي كاظم**

بكالوريوس علوم كيمياء / جامعة بغداد ٢٠١١

إشراف

**م.د. صبا صاحب محسن أ.م.د. فارس حمود محمد**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الرَّحْمَنُ \* عَلَّمَ الْقُرْآنَ \* خَلَقَ  
الْإِنْسَانَ \* عَلَّمَهُ الْبَيَانَ

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ

سورة الرحمن: الآية (1-4)

## إقرار المشرف

اشهد بأن اعداد الرسالة جرى تحت اشرافي في قسم الكيمياء /كلية العلوم /جامعة بابل، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في الكيمياء التحليلية.

التوقيع:

الاسم: م.د. صبا صاحب محسن

المرتبة العلمية: المدرس الدكتور

العنوان: جامعة بابل /كلية العلوم

التاريخ: / / 2202

التوقيع:

الاسم: ا.م.د. فارس حمود محمد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة بابل /كلية العلوم

التاريخ: / / 2202

## توصية رئيس القسم

بناءً على توصية أساتذة الأشراف المشترك في أعلاه احيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم: ا.م.د سعدون عبدالله عودة

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة بابل /كلية العلوم

التاريخ: / / 2202

## اقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة، نشهد اننا اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة بـ(دراسة خصائص وفعالية بعض الادوية المحملة على النانو شيلاك) وقد ناقشنا الطالبة (سولاف حسين علي كاظم) في محتوياتها وفي ما له علاقة بها، وذلك بتاريخ ٢٨ / ٣ / ٢٠٢٢ فوجدنا انها جديرة بالقبول لنيل درجة ماجستير علوم في قسم الكيمياء اختصاص / التحليلية بتقدير (امتياز) و عليه نوصي بقبول هذه الرسالة.

التوقيع :

الاسم : أ.م. احمد علي عبد الصاحب  
المرتبة العملية : استاذ مساعد  
العنوان : جامعة بابل – كلية العلوم  
تاريخ / /  
(رئيس اللجنة)

التوقيع :

الاسم : أ.م. نور عبد الرزاق عبد اللطيف  
المرتبة العملية : استاذ مساعد  
العنوان : جامعة بابل – كلية العلوم للبنات  
تاريخ / /  
(عضو)

التوقيع :

الاسم : أ.م. محمد جابر خليف  
المرتبة العملية : استاذ مساعد  
العنوان : جامعة القاسم الخضراء – كلية التقانات الاحيائية  
تاريخ / /  
(عضو)

التوقيع :

الاسم : أ.م. فارس حمود محمد  
المرتبة العملية : استاذ مساعد  
العنوان : جامعة بابل – كلية العلوم  
تاريخ / /  
(عضواً ومشرفاً)

التوقيع :

الاسم : م. صبا صاحب محسن  
المرتبة العملية : المدرس الدكتور  
العنوان : جامعة بابل – كلية العلوم  
تاريخ / /  
(عضواً ومشرفاً)

## الشكر والإمتنان

الحمد لله حمداً لا ينقطع أبداً ولا يحصي له الخلائق عدداً كما ينبغي لجلال وجهه وعظيم سلطانه وقدرته بجميع المحامد على جميع النعم، والصلاة على إشراف خلقه وخاتم النبيين وسيد المرسلين وحامل لواء المجد الصادق الأمين محمد (ﷺ). الحمد لله الذي وفقني لإنجاز البحث وهداني الى أفضل السبل انه على كل شيء قدير.

أما بعد... فلا يسعني وأنا أختم جهدي المتواضع، إلا أن أقول إنه من دواعي السرور أن تحضى الرسالة بكرم من أستاذي الفاضلين المشرفين إذ قبلوا الإشراف عليها بروحهم الطيبة السمحة وعلميتهم الصادقة الرصينة التي بدت واضحة من خلال اقتراحهم موضوع البحث وتوجيهاتهم السديدة وتقويمهم الدقيق لفصول الرسالة وجزئياتها بكل صبر وحرص شديدين. أسأل الله تعالى أن لا تغيب رحمته عنهما، وأن يجازيهما خيراً في الدنيا والآخرة وزيادة من فضله بما لا رأت عين ولا سمعت أذن ولا خطر على قلب بشر.

ومن العرفان بالفضل أن أقدم خالص الشكر والإمتنان لعمادة كلية العلوم، كما أقدم الشكر لرئيس قسم الكيمياء أ.م.د سعدون عبدالله الشمري وجميع الأساتذة الأفاضل بقسم الكيمياء وأخص بالذكر أ.م.د مهند موسى وطلبتة عمار وأياد. والى من وقفوا معي طيلة مدة إعداد البحث، ولم يدخروا جهداً من أجلي عائلتي التي ساندتني، و زملائي الذين دعموني بروح التعاون.

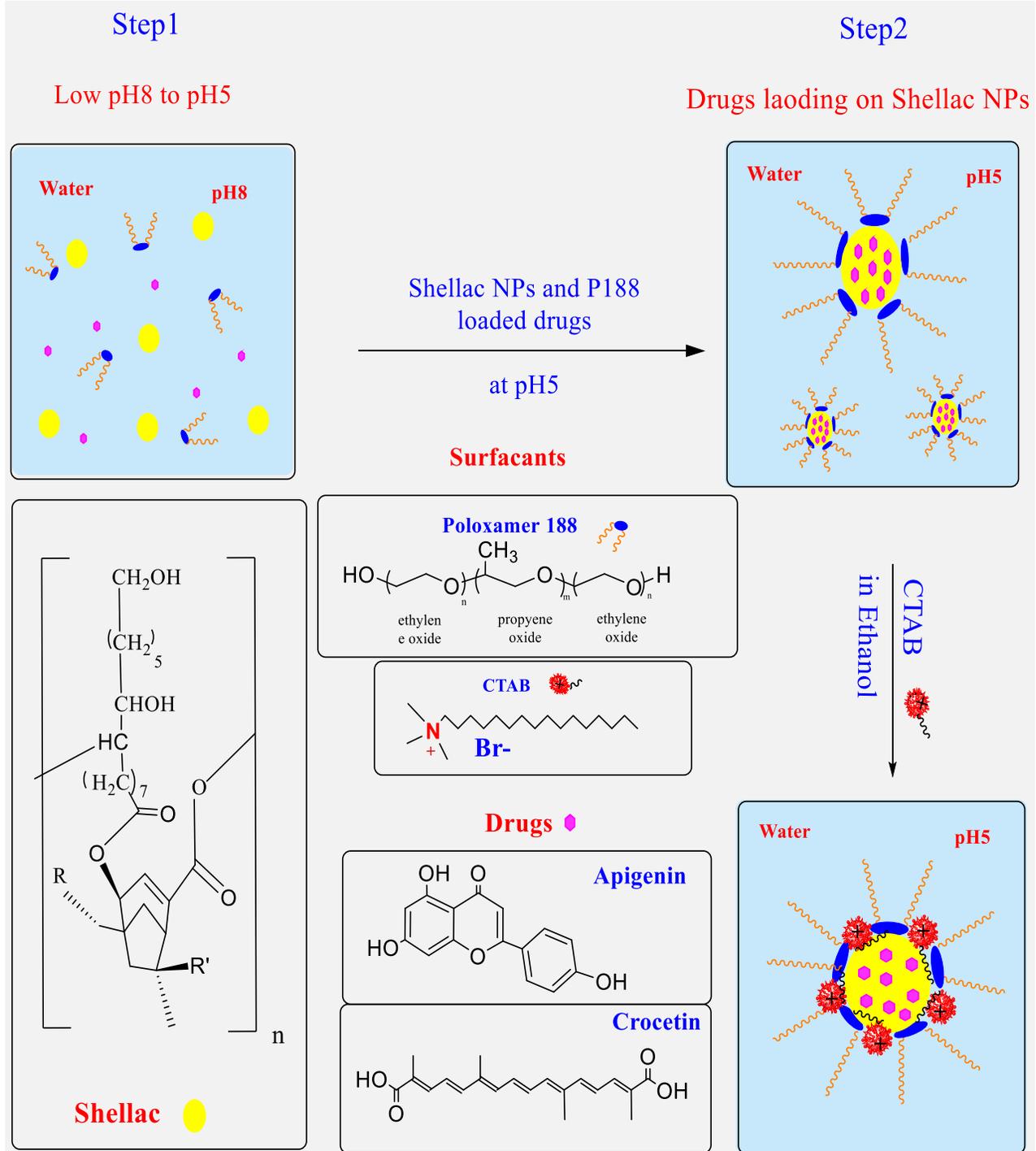
سولاف

## الخلاصة:

تهدف هذه الدراسة الى تحضير ناقل نانوي طبيعي المصدر لتحسين المؤشر العلاجي لبعض الأدوية. حيث تم استخدام الشيلاك كناقل لتعزيز فعالية وكفاءة الأدوية (Apigenin, Crocetin, Ciprofloxacin, Sulfanilamide, Tetracycline, Mefenamic acid) تم تحضير جسيمات النانوشيلاك بطريقتين؛ الطريقة الأولى عن طريق تغيير الأس الهيدروجيني pH والطريقة الثانية طريقة الربط المتبادل الأيوني المعدلة. الطريقة الأولى: تمت بخطوتين (1) تغيير pH محلول النانوشيلاك بوجود (poloxamer188) من خلال إضافة قطرات من حامض الهيدروكلوريك المخفف (HCl) بتركيز (M 0.01) ، (2) تغليف جسيمات النانو المحملة بالأدوية (Apigenin), (Crocetin) بخافض توتر سطحي كتأيوني cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) لتعزيز التصاقها بجدار البكتريا الأنبيوني، كما في المخطط(1). أما الطريقة الثانية: فكانت عبارة عن تحضير الناقل (Hydrogel) من خلال التفاعل بين الشيلاك (SH) و إملح كلوتامك الكيتوسان (GC) وتحميل الأدوية على الناقل المحضر بواسطة طريقة الربط الأيوني المعدلة، كما في المخطط (2). تظهر النتائج حجم جسيمات الناقل النانوي باستخدام (DLS) للخط الأول بحجم (±50.82 nm) ، (PDI=0.048) و بجهد شحنة (-6.28 mV) باستخدام الشيلاك بتركيز (0.2wt.%) وبولي كسمر 188 (0.15wt.%) عند الأس الهيدروجيني 5 pH . وكان متوسط الحجم (Apigenin), (Crocetin) المحمل بالنانوشيلاك (±77.23 nm) و (±77.57) على التوالي. و جهد الشحنة لكل من (Apigenin) و (Crocetin) (-10.7 mV) ، (-10.4 mV) على التوالي. إما بعد عكس الشحنة السطحية للأدوية المحملة على الناقل النانوي فكانت كمية الشحنة هي (+12.23 mV) ، (+16.4 mV) (Apigenin), (Crocetin) على التوالي. كفاءة Loading (9.33%) ، Encapsulate (98.33%) ونسبة Loading (9.44%) ، Encapsulate (98.86%) (Apigenin), (Crocetin) في جسيمات النانوشيلاك على التوالي. حددت الخصائص المورفولوجية لجسيمات النانو شيلاك المحملة بأستعمال المجهر الإلكتروني (FESEM، TEM) ، إذ تظهر الشكل كروي لجسيمات النانوشيلاك المحملة بالأدوية. كذلك تم دراسة ارتباط الدواء بالناقل النانوي بأستعمال تقنيات التحليل الطيفي (FT-IR, UV-VIS, <sup>1</sup>HNMR). كما تم الكشف عن النشاط البيولوجي (Apigenin) و (Crocetin) المحمل بالنانوشيلاك والمغلف بتركيز (0.03wt.%) ، ضد بكتيريا (E.

*Staphylococcus aureus* و *coli*) بعد تحميل (Apigenin) و (Croctin) على الناقل النانوي المحضر وعكس الشحنة السطحية للجسيمات النانوية المحملة، أظهرت نتائج (MTT) فعالية ضد الخلايا السرطانية، إذ تراوحت نسب تثبيط خلايا الورم الميلانيني (A375) من (4.9%- 68.94%) (Apigenin) المحمل على الناقل النانوي والمغلف ب(CTAB)، (4.28%- 50%) (Apigenin) المحمل على الناقل النانوي غير المغلف، (4.28% - 40.18%) (Apigenin) الحر، (76.59%- 3.86%) (Croctin) المحمل على النانوشيلاك والمغلف ب (CTAB)، (4.05% - 55.13%) (Croctin) المحمل على الناقل النانوي غير المغلف، (2.12%- 35.11%) (Croctin) الحر. بينما تتراوح معدلات التثبيط المنخفضة للخلايا الطبيعية (WLR68) من (5.17%- 29.01%)، (30.44% - 3.9%)، (5.21%- 28.45%)، (3.9% - 30.44%)، (4.05% - 28.04%)، (3.9% - 26.85%) (Apigenin) المغلف ب(CTAB)، (Croctin) المغلف ب(CTAB)، غير المغلف (Apigenin) و (Croctin) و (Apigenin) الحر، (Croctin) الحر على التوالي. أما الخط الثاني فقد تم قياس حجم الناقل (Hydrogel) المحضر باستخدام (DLS) فكان الحجم (54.88 nm ±)، (PDI= 0.054) وبشحنة (-13.8 mV) عند تفاعل الشيلاك المستخدم بتركيز (0.25wt.%) وإملاح كلوتاميك الكيتوسان بتركيز (0.25wt.%) (SH-CH NPs). تم تحديد الخصائص المورفولوجية لجسيمات الناقل (Hydrogel) المحضر (SH-CH NPs) بأستعمال المجهر الإلكتروني (TEM, FESEM)، إذ يظهر الشكل كروي لجسيمات الناقل (Hydrogel) المحضر (SH-CH NPs). تم تحديد تكون الناقل بأستخدام تقنيات والتحليل الطيفي للجسيمات النانوية المحملة بأستخدام (DSC و UV-VIS, FT-IR, <sup>1</sup>H NMR). تم الكشف عن النشاط البيولوجي وبفعالية عالية كمضاد للبكتيريا بقطر تثبيط (mm) مع النوعين كليهما من البكتيريا موجبة وسالبة الغرام. أظهرت نتائج (MTT) فعالية ضد الخلايا السرطانية، حيث تراوحت نسب تثبيط خلايا الورم الميلانيني (A375) بنسب تثبيط (Sulfanilamide, Ciprofloxacin)، (Mefenamic acid, Tetracycline) المحملة على الناقل (Hydrogel) المحضر على التوالي (3.46%- 55.54%)، (10.87% - 27.45%)، (4.13%- 10.42%)، (13.77% -

9.52%). تم تحسين فعالية الأدوية بعد تحميلها على الناقل المحضر و إستعمالها على الخلايا السرطانية والبكتيريا وأعطى معدلات تنشيط عالية.



المخطط (1): تحضير الناقل النانوي ( النانوشيلاك) مع تحميل الأدوية.



الفهرست		
الصفحة	العنوان	التسلسل
I	الخلاصة العربية	
III	الفهرست	
V	قائمة الجداول	
VI	قائمة الاشكال	
VIII	قائمة المخططات	
VIII	قائمة الصور	
IX	قائمة المختصرات	
A	الخلاصة الانكليزية	
الفصل الاول: المقدمة		
1	تقنية النانو	1-1
2	مزايا الجسيمات النانوية	2-1
2	مساوئ الجسيمات النانوية	3-1
3	أنظمة توصل الدواء النانوية	4-1
4	بعض انواع الجسيمات النانوية	5-1
7	النواقل النانوية الحيوية القابلة للتحلل	6-1
8	الشيلاك	1-6-1
8	مكونات الشيلاك	2-6-1
9	خصائص الشيلاك	3-6-1
10	أستخدام الشيلاك في التطبيقات الصيدلانية	4-6-1
10	الكيوسان	7-1
11	تحضير الجسيمات النانوية البوليمرية	8-1
13	تطبيقات الجسيمات النانوية	9-1
13	الأدوية المحملة على الناقل النانوي	10-1
14	الأبجيين	1-10-1
15	الكيروسيتين	2-10-1
15	السلفانيلاميد	3-10-1
16	التترايسكلين	4-10-1
17	سيبروفلوكساسين	5-10-1
17	حمض الميفيناميك	6-10-1
18	خافض التوتر السطحي	11-1
20	التطبيقات الصيدلانية للأدوية المحملة على الناقل النانوي	12-1
23	الهدف من البحث	13-1
الفصل الثاني: العملي		
27	تحضير الناقل النانوي (النانوشيلاك) الخط الأول	1-2
28	تحضير الناقل النانوشيلاك- كيتوسان الخط الثاني	2-2

29	تحضير كلوريد الحامض للدواء الكاربوكسيلي	3-2
30	تحضير كلوريد الحامض للناقل النانوشيلاك - كيتوسان	4-2
31	تشخيص جسيمات الناقل النانوي المحمل بالأدوية من حيث الحجم والشحنة والشكل	5-2
31	طيف (FT-IR) وطيف (UV-VIS)	6-2
32	كفاءة التغليف ومحتويات التحميل للناقل النانوشيلاك	7-2
32	الخواص الفيزيائية للناقل النانوي (شيلاك- كيتوسان) المحمل بالأدوية	8-2
32	قياس كمية التحرر الدوائي للناقل النانوي ( النانوشيلاك و شيلاك- كيتوسان) المحمل بالأدوية	9-2
33	الانتفاخ البوليمري شيلاك- كيتوسان المحمل بالأدوية	10-2
33	قياس اللزوجة للناقل (شيلاك كيتوسان) المحمل بالأدوية	11-2
34	الفعالية البيولوجية للناقل النانوي وشيلاك- كيتوسان المحمل بالأدوية للخطين	12-2
35	قياس التحليل الحراري باستخدام المسح DSC شيلاك- كيتوسان المحمل الحراري التفاضلي	13-2
الفصل الثالث: النتائج والمناقشة		
36	تحضير جسيمات الناقل النانوي ( النانوشيلاك)	1-3
38	تشخيص جسيمات الناقل النانوي ( النانوشيلاك) المحضر	2-3
38	تشخيص حجم وجهد الشحنة الناقل النانوي ( النانوشيلاك) المحضر	1-2-3
39	على حجم وجهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي ( النانوشيلاك) تأثير pH المحضر	2-2-3
40	FT-IR للشيلاك ، البوليكسمر 188 ، جسيمات الناقل النانوي ( النانوشيلاك )	3-2-3
42	تشخيص وتحميل الأبيجينين على جسيمات الناقل النانوي ( النانوشيلاك)	3-3
46	FT-IR للناقل النانوي المحمل بالأبيجينين، الأبيجينين الحر و الناقل النانوي	1-3-3
48	UV-VIS، للنانوشيلاك، الأبيجينين المحمل على النانوشيلاك، الأبيجينين الحر.	2-3-3
48	تقدير كمية الأبيجينين المحمل على الناقل النانوي	3-3-3
49	نسبة تحرر الأبيجينين	4-3-3
50	تشخيص وتحميل الكيروسيتين على الناقل النانوي ( النانوشيلاك) الخط الاول	4-3
54	FT-IR للنانوشيلاك المحمل بالكيروسيتين، الكيروسيتين الحر و النانوشيلاك.	1-4-3
56	UV-VIS على الناقل النانوي، الكيروسيتين الحر، المحمل الكيروسيتين	2-4-3
57	تقدير كمية الكيروسيتين المحمل على الناقل النانوي	3-4-3
58	نسبة تحرر الكيروسيتين	4-4-3
59	تغير شحنة النانوشيلاك بعد التحميل بالأدوية وتشخيصه	5-3
62	تحضير وتشخيص الناقل شيلاك- كيتوسان (SH-CH)	6-3
62	تشخيص جسيمات الناقل شيلاك - كيتوسان من حيث الحجم والشحنة والشكل	1-6-3
63	تحضير ملح كلوتامك الكيتوسان CG	2-6-3
65	تحضير كلوريد الحامض للنانوي شيلاك - كيتوسان	3-6-3
73	تحضير كلوريد الحامض ( الدواء الكاربوكسيلي)	4-6-3

77	ذوبانية للخط الثاني	7-3
78	الانتفاخ البوليمري الخط الثاني	8-3
79	نسبة التحرر الدوائي للناقل النانوي المحمل بالأدوية للخطين	9-3
84	اللزوجة للخط الثاني	10-3
85	قياس التحليل الحراري DSC للناقل والأدوية المحملة على شيلاك - كيتوسان	11-3
87	الفعالية البايولوجية للأدوية المحملة على النانوشيلاك و شيلاك - كيتوسان	12-3
104	الأستنتاجات للخطين	13-2
105	التوصيات	14-2
	References	
قائمة الجداول		
الصفحة	العنوان	التسلسل
24	المواد المستخدمة	1-2
26	الأجهزة المستخدمة	2-2
49	قيم RSD%,SD,LOD,LOQ للأبجيين	1-3
58	قيم RSD%,SD,LOD,LOQ للكبروسيتين	2-3
77	ذوبانية الأدوية المحملة على شيلاك - كيتوسان	3-3
74	نسبة الانتفاخ شيلاك - كيتوسان المحمل بالأدوية	4-3
78	RSD%,SD,LOD,LOQ للأدوية الخط الثاني	5-3
80	اللزوجة الجوهرية للأدوية المحملة في الناقل شيلاك - كيتوسان	6-3
88	فحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية الأبجيين	7-3
91	فحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية الكبروسيتين	8-3
93	تأثير (Cipro-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	9-3
95	تأثير (Mefe-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	10-3
97	تأثير (Tetra-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	11-3
99	تأثير (Sulf-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	12-3
102	الخط الأول تأثير الادوية المحملة على الناقل النانوي على البكتريا المكورات العنقودية الذهبية+ والاشركية القالونية-	13-3
102	الخط الثاني الفعالية البايولوجية للأدوية المحملة على SH-CH الناقل (شيلاك - كيتوسان)	14-3

قائمة الاشكال		
الصفحة	العنوان	التسلسل
4	انواع الناقلات النانوية	1-1
7	بعض انواع الجسيمات النانوية	2-1
8	التركيب الكيميائي للشيلاك	3-1
9	التركيب الكيميائي لمكونات الشيلاك	4-1
10	التركيب الكيميائي للكتوسان	5-1
14	التركيب الكيميائي للابجينين	6-1
15	التركيب الكيميائي للكبروسيتين	7-1
16	التركيب الكيميائي للسلفانيلاميد	8-1
17	التركيب الكيميائي للتنتراسيكلين	9-1
17	التركيب الكيميائي سيبروفلوكساسين	10-1
18	التركيب الكيميائي حمض الميفيناميك	11-1
20	انواع المواد الخافضة للتوتر السطحي	12-1
36	الية التنافر الفراغي والية التنافر الكهروستاتيكي	1-3
38	حجم وشحنة جسيمات الناقل النانوشيلاك المحضرة باستخدام DLS	2-3
38	FESEM, TEM الشكل الكروي للناقل النانوشيلاك المحضر	3-3
39	حجم وجه الشحنة للجسيمات الناقل النانوي المحضر عند pH5	4-3
40	حجم وجه الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحضره باوساط pH مختلفة	5-3
42	طيف FTIR للشيلاك، البوليكسمر 188، الناقل النانوي ( النانوشيلاك)	6-3
43	حجم وشحنة الأبيجينين بتركيز مختلفة قبل التغليف CTAB	7-3
43	FESEM, TEM الشكل الكروي للابجينين المحمل على الناقل النانوشيلاك	8-3
45	متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي المحمل بالابجينين ومتوسط جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحمل بالابجينين.	10-3
47	FT-IR للناقل المحمل بالأبيجينين(النانوشيلاك)،الأبيجينين الحر، الناقل	11-3
48	UV-VIS، الابجينين المحمل بالناقل، الأبيجينين الحر، P188، للشيلاك.	12-3
50	منحني المعايرة لسلسلة من تراكيز مختلفة من الابجينين عند الطول nm الموجي 340، نسبة تحرر الابجينين عند pH(2-7.2)	13-3
51	حجم وشحنة دقائق النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين بتركيز مختلفة CTAB قبل التغليف	14-3
51	FESEM, TEM الشكل الكروي لكبروسيتين المحمل على الناقل النانوي	15-3
53	متوسط حجم الناقل المحمل بالكبروسيتين، متوسط جهد شحنة الناقل المحمل بالكبروسيتين	17-3
56	FT-IR النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين، الكبروسيتين الحرو الناقل النانوي.	18-3
57	الكبروسيتين المحمل على الناقل النانوي، الكبروسيتين الحرو الناقل	19-3

	UV-VIS النانوي	
59	منحني المعايرة لسلسلة من تراكيز مختلفة من الكيروسيتين عند 472 nm نسبة تحرر الكيروسيتين عند (2-7.2)pH الطول	20-3
60	حجم وشحنة الأيجينين المحمل على النانوشيلاك المغلف CTAB	21-3
61	حجم وشحنة الكيروسيتين المحمل على النانوشيلاك المغلف CTAB	22-3
62	حجم وشحنة جسيمات النانوشيلاك - كيتوسان باستخدام DLS	23-3
62	FESEM, الشكل الكروي لكيروسيتين المحمل على الناقل شيلاك - كيتوسان TEM	24-3
62	FT-IR ملح كلوتامك الكيتوسان CG	25-3
64	HNMR ملح كلوتامك الكيتوسان CG	26-3
68	FT-IR الناقل النانوي SH-CH	27-3
69	HNMR الناقل النانوي SH-CH	28-3
70	FT-IR تحميل للسلفانيلاميد Sulf-SH-CH	29-3
70	HNMR تحميل للسلفانيلاميد Sulf-SH-CH	30-3
71	FT-IR تحميل للتراسيكلين Tetra-SH-CH	31-3
72	HNMR تحميل للتراسيكلين Tetra-SH-CH	32-3
75	FT-IR تحميل سيبروفلوكساسين Cipro-SH-CH	33-3
75	HNMR تحميل سيبروفلوكساسين Cipro-SH-CH	34-3
76	FT-IR تحميل حمض الميفيناميك Mefe-SH-CH	35-3
77	HNMR تحميل حمض الميفيناميك Mefe-SH-CH	36-3
79	تحرر الدواء المحمل على الناقل النانوي بوقت محدد	37-3
78-76	التحرر الدوائي للأدوية المحملة على الناقل النانوي عند (2-7.2)pH	38-3
83	التحرر الدوائي للأدوية المحملة على الناقل (شيلاك-كيتوسان)	39-3
83	مخططات DSC الحرارية للناقل والأدوية المحملة على الناقل النانوي	40-3
89	فحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية للأيجينين	41-3
92	فحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية للكيروسيتين	42-3
94	تأثير (Cipro-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	43-3
96	تأثير (Mefe-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	44-3
98	تأثير (Tetra-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	45-3
100	تأثير (Sulf-SH-CH) بفحص MTT على الخلايا السرطانية والطبيعية	46-3

قائمة المخططات		
الصفحة	العنوان	التسلسل
27	مخطط التفاعل العام للخط الاول	1-2
28	مخطط التفاعل العام للخط الثاني	2-2
29	تحضير كلوريد الحامض للدواء الكاربوكسيلية	3-2
29	تحميل الأدوية الكاربوسيلة على الناقل شيلاك-كيتوسان	4-2
30	تحضير كلوريد الحامض للناقل شيلاك - كيتوسان	5-2
30	تحميل الأدوية الأمينية على الناقل شيلاك-كيتوسان	6-2
37	مخطط تحضير النانوشيلاك وتحميله بالأدوية	1-3
44	مخطط تحميل الالبجيين على النانوشيلاك	2-3
52	مخطط تحميل الكيروسيتين على النانوشيلاك	3-3
63	مخطط تحضير ملح كلوتامك الكيتوسان الخط الثاني	4-3
67	مخطط تحضير النانوشيلاك - كيتوسان مع الادوية الامينية	5-3
74	مخطط تحضير النانوشيلاك - كيتوسان مع الأدوية الكاربوكسيلية	6-3
قائمة المعادلات		
الصفحة	العنوان	التسلسل
32	كفاءة التغليف للأدوية المحملة على الناقل النانوي	1-2
32	كفاءة التحميل للأدوية المحملة على الناقل النانوي	2-2
33	التحرر الدوائي للأدوية المحملة على الناقل النانوي	3-2
33	معادلة الانتفاخ البوليمري للأدوية المحملة على النانوشيلاك - كيتوسان	4-2
قائمة الصور		
الصفحة	العنوان	التسلسل
14	الالبجيين	6-1
15	الكيروسيتين	7-1
44	تراكيز مختلفة للالبجيين المحمل على الناقل النانوي عند pH5	9-3
52	تراكيز مختلفة للكيروسيتين المحمل على الناقل النانوي عند pH5	16-3
101	الفعالية البايولوجية للخط الاول للأدوية المحملة على النانوشيلاك	47-3
103	الفعالية البايولوجية للخط الثاني للأدوية المحملة على النانوشيلاك - كيتوسان	48-3

قائمة المختصرات	
Apigenin	Apn
Human melanoma cells	A375
Active pharmaceutical ingredient	API
Copolymerized Peptide Nanoparticles	CPP
Ciprofloxacin-encapsulated nanoshellac-chitosan	Cipro-SH-CH
Cetyltrimethylammonium bromide	CTAB
Cetyltrimethylammonium chloride	CTAC
Glutamic chitosan	CG
Crocetin	Crtn
Sodium Dioctyl Sulfosuccinate	DOSS
Dynamic Light Scattering	DLS
Dimethyl sulfoxide	DMSO
Differential thermal scanning	DSC
Fourier Transform Infrared	FT-IR
Proton Nuclear Magnetic Resonance	<sup>1</sup> HNMR
High Pressure Homogenization	HPH
Linear Alkyl benzene Sulfonate	LABs
lipid Nano capsule	LNC
Mefenamic acid-encapsulated nanoshellac-chitosan	Mefe-SH-CH
Nanoparticles for Drug Delivery System	NDDSs
poly lactic acid	PLA
Polycyanoacrylate	PCA
p-amino benzoic acid	PABA
Poloxamer188	P188
polymeric Nano capsule	PNC
Polymeric Nano Particles	PNPs
Perfluoropolyether	PFPE
Particle Replication In Non-wetting Templates	PRINT
Quantum dots	QDs
Solid Lipid Nanoparticles	SLN
Nanoshellac-chitosan	SH-CH
Nanoshellac particles	Shellac NPs
Sulfanilamide-encapsulated nanoshellac-chitosan	Sulf-SH-CH
Transmission Electron Microscopy	TEM
Tetracycline-encapsulated nanoshellac-chitosan	Tetra-SH-CH
Triethylamine	TEA
Degree of glass transition	Tg
Ultraviolet and Visible	UV-VIS
Wet Ball Milling	WBM
Normal liver cell line	WRL68

# الفصل الأول

## المقدمة

## 1-1 تقنية النانو Nanotechnology

عزز التقدم في مجال تكنولوجيا النانو الى تقدم العلاج من خلال أستعمال الجسيمات النانوية التي تم تطويرها كناقل للأدوية لعلاج مجموعة متنوعة من الأمراض ، بما في ذلك السرطان و عدوى فيروس نقص المناعة البشرية والفطريات والبكتيريا ومرض السكري<sup>1-5</sup>. تنتج هذه التطورات الملحوظة عن قدرة الجسيمات النانوية على توصيل الأدوية بفعالية والتحكم في إطلاقها، سمية أقل ، وقابلية للتحلل البيولوجي ، وتحسين قابلية الذوبان في الماء. الجسيمات النانوية يمكن تعريفها، بأنها الجسيمات المنفردة التي لا تزيد أبعادها عن (100 nm) ، وتعرف أيضا كتجمع ذري أو جزيئي يبلغ عددها من بعض جزيئات أو ذرات إلى ملايين الذرات، مترابطة مع بعضها البعض بشكل كروي او دائري تقريبا، له نصف قطر (1 nm) أو أقل من <sup>6-8</sup> (100 nm). تمتلك هذه التقنية دورًا مهمًا في تطبيقات الطب / الأدوية المتقدمة ، والاستهداف المحددة وإطلاق الأدوية الخاضعة للرقابة وإيصالها بنجاح وبدقة عالية<sup>9, 10</sup>. وتمتلك هذه الجسيمات النانوية خصائص ومميزات فريدة من نوعها منها صغر حجمها ،البنية السطحية لها والتركيب الكيميائي ونشاطية سطح الجسم؛ إذ إنَّ تصغير قياس جسيم ما سيؤدي إلى ميله للتأثير بسلوك الوحدات الأساسية المكونة لذلك الجسم (الذرات والجزيئات) وبالتالي تظهر خصائص مختلفة عن خصائص الأجسام ذات القياس الكبير؛ مثل التغير في الخصائص الفيزيائية كدرجة الانصهار، والخصائص النوعية كثابت العزل، وكذلك تحدث تغييرات في النشاطية والذوبانية وجميع الخصائص المتعلقة بالكتلة وانتقال الحرارة، فضلاً عن تغييرات في سرعة التفاعلات وغيرها. عززت هذه الخواص والمتغيرات الفيزيائية للجسيمات النانوية إلى تطوير المنتجات الصناعية والطبية<sup>11-13</sup>. ويعرف التغير بقياس حجم الجسيمات بتأثير الحجم (Effect Size) ويرجع السبب إلى تغير ارتباط الذرات والجزيئات المكونة لتلك الأجسام، وذلك لان الجسيمات تكون نشطة جداً، مما يُسهل ارتباطها بمواد أخرى، معطيةً بذلك خصائص مغايرة لخصائص الأجسام الكبيرة<sup>14,15</sup>. الهدف الرئيسي من الجسيمات النانوية هو تعديل المظهر الأيضي الطبيعي لجزيئات الدواء المثبتة من خلال تحسين فعالية الدواء بشكل كبير، والحفاظ على الإطلاق وتقليل الآثار الجانبية في وقت واحد<sup>16</sup>. تطبيقات تقنية النانو والتي تعتمد على (DDS) تشمل المستحلبات النانوية والجسيمات النانوية والجسيمات الشحمية والألياف النانوية. تتميز أنظمة توصيل الأدوية النانوية (DDS) بمزايا التكلفة المنخفضة، والقابلية للتوسع، والتسليم المستهدف ، وتقليل الآثار الجانبية، وقابلية التحلل البيولوجي، والتوافق الحيوي، والاستدامة في إطلاق الدواء المغلف ، وتحسين الفعالية<sup>17-19</sup>.

## 2-1 مزايا الجسيمات النانوية Advantages of nanoparticles

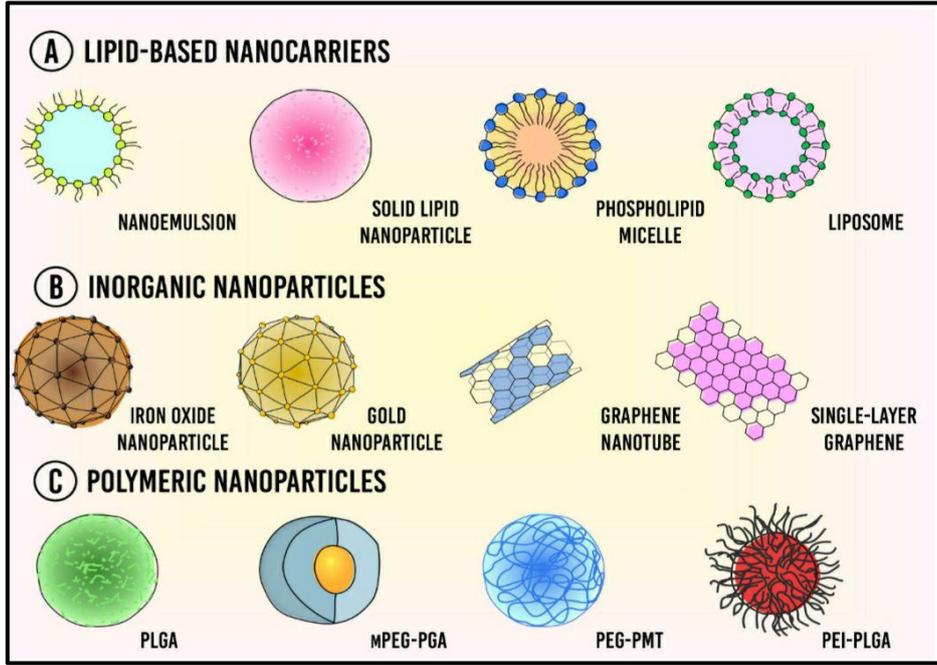
مزايا استعمال الجسيمات النانوية في إيصال الدواء ناجم عن خاصيتين رئيسيتين. الأولى صغر حجم الجسيمات النانوية ، إذ يمكن للجسيمات النانوية أن تخترق الشعيرات الدموية الصغيرة ويتم امتصاصها بواسطة الخلية مما يسمح بتراكم الأدوية بكفاءة في المواقع المستهدفة في الجسم<sup>16,20</sup>. ثانيًا يسمح استعمال المواد القابلة للتحلل في تحضير الجسيمات النانوية بإطلاق الدواء بشكل مستمر داخل الموقع المستهدف على مدى أيام أو حتى أسابيع<sup>21</sup>. و هناك بعض المزايا الأخرى للجسيمات النانوية وهي سهولة تحضير الجسيمات النانوية إلى حد ما ، ولهذا السبب يتم استخدامها في نقل الأدوية، حيث تعطي تحملاً جيداً في الحجم ويوفر حماية جيدة للدواء المغلف. كذلك الاحتفاظ بالدواء في الموقع المحدد له لوقت أطول. علاوة على ذلك زيادة في الكفاءة العلاجية و التوافر البيولوجي للأدوية وتقليل مستوى تشتت الادوية عند التحميل، كذلك ساعدت بزيادة استقرار الدواء المحمل بجسيمات النانو<sup>22</sup>، وتقليل تكرار جرعات الأدوية المحملة مما يؤدي الى تقليل السمية<sup>23</sup>. لا تظهر الجسيمات النانوية أي مشكلة في الإنتاج والتعقيم على نطاق واسع ولكنها تتجنب المذيبات العضوية فقط. ساعدت ناقلات النانو على تحسين الذوبان في الماء للأدوية ضعيفة الذوبان مما أدى الى تعزيز كفاءة توصيل الدواء ، وتحرر جزيئات الدواء في الوقت المناسب ، ودقة استهداف الأدوية<sup>24</sup>. يمكن تعديل خصائص سطح ناقلات النانو بجزيئات صغيرة مثل البروتينات والبيبتيدات والأحماض النووية لاستهداف توصيل الأدوية التي لا يتعرف عليها جهاز المناعة حيث يستهدف بكفاءة أنسجة معينة<sup>25-27</sup>.

## 3-1 مساوئ الجسيمات النانوية Disadvantages of nanoparticles:

هنالك بعض المخاطر المحتملة تواجه ناقلات النانو منها صعوبة في النقل والتخزين ، بسبب صغر حجمها حيث يمكن أن تسبب العديد من الأمراض المميتة بمجرد استنشاقها لمدة 60 ثانية في الهواء الذي يحتوي على جسيمات نانوية يمكن أن تلحق الضرر بالبروتين بسهولة. كذلك يمكنها عبور الغلاف النووي للخلية الخلوية وتسبب أضراراً جينية وطفرات غير مقصودة<sup>28</sup>. لقد رفعت تقنية النانو مستوى المعيشة ولكنها في الوقت نفسه زادت من التلوث الذي يشمل تلوث المياه وتلوث الهواء<sup>29</sup>. يُعرف التلوث الناجم عن تقانة النانو بالتلوث النانوي<sup>30,31</sup>. هذا التلوث خطير جداً على الكائنات الحية. تم اكتشاف بعض العيوب للجسيمات النانوية المصنعة، لذلك لا يوجد سوى عدد قليل منها يعتمد على توصيل الأدوية<sup>32</sup>. تسبب اضطراب عدم التوازن اللاإرادي نتيجة الجسيمات النانوية التي لها تأثير مباشر على وظائف الأوعية الدموية و القلب<sup>33</sup>. نظرا الى هذه المساوئ اتجه العالم لاستخدام جسيمات نانوية من مواد طبيعية غير سامة.

## 1-4 أنظمة توصيل الدواء النانوية Nano drug delivery systems

أنظمة توصيل الأدوية (DDS) تتحكم بنقل الدواء في الجسم بحسب الحاجة لتحقيق التأثير العلاجي المرغوب فيه بأمان. نتيجة لخصائصها الكيميائية والفيزيائية و المورفولوجية الخاصة بها ، فإنّ من مميزاتها الإطلاق المستهدف والمراقب ،الحفاظ على مستويات الأدوية العلاجية، قابلية للتحلل البيولوجي، التوافق الحيوي والثبات الكيميائي العالي<sup>34</sup> . وقد يكون لها انجذاب لاستقطاب الأدوية المختلفة من خلال التفاعلات الكيميائية (الروابط التساهمية والروابط الأيونية) أو التفاعلات الفيزيائية (التفاعلات الكهروستاتيكية والروابط الهيدروجينية وتفاعلات فان دير فالس)<sup>35</sup>. تمثل ناقلات توصيل الدواء كجزيء أو نظام خاص كجسيمات نانوية ، يغلف الدواء (كاره للماء ومحبة للماء) داخل جسيمات بوليمرات متوافقة حيويًا يتم أستعمال أنواع مختلفة من ناقلات النانو لنقل الأدوية المحبة للماء / كارهة للماء إلى الموقع المستهدف ، كما في الشكل (1-1). تعتبر ناقلات النانو مفيدة في عملية توصيل الدواء لأنها يمكن أن توصل الأدوية إلى أهداف خاصة بالموقع ، مما يسمح بإيصال الأدوية في أعضاء أو خلايا معينة. تعطي خصوصية الموقع فائدة علاجية كبيرة لأنها تمنع وصول الأدوية إلى الأماكن الخطأ<sup>36</sup>. أمثلة على ناقلات النانو ، مثل ناقلات النانو غير العضوية: الأنابيب النانوية الكربونية أحادية الطبقة ، الناقل النانوي الذهبي ، الناقل النانوي المغناطيسي ، النقطة الكمومية ، الناقل النانوي السيليكا المسامي ؛ ناقلات النانو العضوية: حاملة نانوية صلبة للدهون ، جسيم شمعي ، تشعبات ، حاملة نانوية بوليمرية ؛ وحاملة نانوية هجينة: حاملة نانوية بوليمرية شمعية. تسمح الأنواع المختلفة من المواد النانوية المستخدمة في ناقلات النانو بتوصيل الأدوية الكارهة للماء في أنحاء الجسم جميعها، كما في الشكل (1-2)<sup>37</sup> ؛ نظرًا لأنّ جسم الإنسان يحتوي في الغالب على الماء ، فإنّ القدرة على توصيل الأدوية الكارهة للماء بشكل فعال للإنسان بإستخدام حاملات النانو. إحدى المشكلات المحتملة مع ناقلات النانو هي السمية غير المرغوب فيها من نوع المادة النانوية المستخدمة<sup>38</sup>. أنّ توصيل الأدوية المحملة على الجسيمات النانوية يتم من خلال أربع طرق تشمل الاستهداف السلبي والاستهداف النشط وخصوصية الأس الهيدروجيني وخصوصية درجة الحرارة<sup>17,39,40</sup>.



الشكل (1-1) أنواع الناقلات النانوية (A) ناقلات النانو الدهنية. (B) ناقلات لاعضوية. (C) ناقلات بوليمرية<sup>37</sup>

## 5-1- بعض أنواع الجسيمات النانوية Some types of nanoparticles

### 1. المذيلات البوليمرية Polymeric Micelles

هي هياكل نانوية مصنوعة من البوليمرات المشتركة ذات الكتلة البرمائية والتي تتجمع ذاتياً لتشكل بنية قشرة أساسية في المحلول المائي. يمكن تحميل النواة الكارهة للماء بعقاقير كارهة للماء (مثل الكيروسيتين ، الألبينين) ، وفي نفس الوقت تجعل القشرة المحبة للماء النظام بأكمله قابلاً للذوبان في الماء وتثبت اللب. تتميز بحجمها وخصائص سطحها. لها مزايا مثل الذوبان البطيء في الجسم الحي بسبب الديناميكا الحرارية ، الاستقرار في المحلول الفسيولوجي ، و كحامل مناسب للأدوية غير القابلة للذوبان بالماء بسبب هيكلها الأساسي – الصدفي<sup>41</sup>.

### 2. جسيمات السيراميك النانوية Ceramic Nanoparticles

تشمل الجسيمات النانوية غير العضوية كالفضة والذهب وأكسيد الحديد وجسيمات السيليكا النانوية، جسيمات السيراميك النانوية التي تتكون من مادة غير عضوية (سيراميك) مركبات مثل تيتانيا والسيليكا والألومينا. توجد بأحجام أقل من (50 nm). الجزيئات المحتجزة مثل البروتينات والإنزيمات والأدوية محمية تماماً بواسطة هذه الجسيمات النانوية ضد آثار تغيير طبيعة الأس الهيدروجيني الخارجي ودرجة الحرارة إذ أن المادة لا تظهر أي تغييرات في التورم والمسامية مع التغيير في الرقم الهيدروجيني<sup>41</sup>.

### 3. البلورات النانوية Nanocrystals

البلورة النانوية عبارة عن جسيم بلوري له بعد واحد على الأقل يقاس أقل من ( nm 1000). يتكون الدواء فقط بنسبة (100٪) بدون أي جزيء ناقل متصل بها وعادة ما يتم تثبيتها باستخدام مثبتات مواد خافضة للتوتر السطحي<sup>42</sup>.

### 4. النقاط الكمومية Quantum dots

تُعرف النقاط الكمومية (QDs) باسم البلورات النانوية شبه الموصلية التي يتراوح قطرها من 2 إلى 10 nm وتعتمد خصائصها الضوئية ، مثل الامتصاصية والتلألؤ الضوئي على الحجم. اكتسبت (QDs) اهتمامًا كبيرًا في مجال الطب النانوي على عكس الأصباغ العضوية التقليدية ، تقدم (QDs) انبعاثًا في منطقة الأشعة تحت الحمراء القريبة (>650 nm) ، وهي خاصة مرغوبة للغاية في مجال الصور الطبية الحيوية ، بسبب انخفاض امتصاص الأنسجة وتقليل تشتت الضوء. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن تثير (QDs) ذات الأحجام و / أو التركيبات المختلفة نفس مصدر الضوء مما ينتج عنه ألوان انبعاث منفصلة على مدى طيفي واسع. بهذا المعنى ، تعد (QDs) جذابة جدًا للتصوير متعدد الإرسال<sup>43</sup>.

### 5. الجسيمات النانوية البوليمرية Polymeric Nanoparticles

يمكن تصميم هذه الحاملات الغروية باستخدام بولي أستر قابل للتحلل الحيوي ومتوافق حيويًا أو بولي (ألكيل سيانو أكريلات) ، أو البوليمرات الطبيعية مثل الشيلاك و الكيتوسان والألبومين والهيبارين، الجسيمات النانوية البوليمرية يمكن العثور عليها في شكلين اعتمادًا على طريقة التحضير ، الأغلفة النانوية (nanospheres) ، أو كبسولات نانوية ويكون الدواء إما مذابًا أو محاصرًا أو مغلفًا أو تعلق على مصفوفة الجسيمات النانوية. تظهر المواد البوليمرية مميزات عدة منها التوافق الحيوي ، والتحلل البيولوجي ، وتعديل السطح ، وبساطة تفعيل البوليمرات . هذه الميزات تجعلها جيدة من أجل الإستهداف الفعال أو تغليف الأدوية التي عادة ما تكون حساسة للتغيرات في البيئات<sup>20</sup>.

### 6. الأنابيب النانوية والأسلاك النانوية Nanotubes and Nanowires

يتم ترتيب الذرات لتشكيل لوح بتجميع ذاتي من الأنابيب والهياكل الشبيهة بالخيوط ذات النطاق النانوي مثل الأنابيب النانوية الكربونية التي تمتاز بزيادة الحجم الداخلي وسهولة التشغيل وتعديل الأسطح الداخلية والخارجية<sup>44</sup>.

### 7. الجسيمات الشحمية Liposomes

عبارة عن جزيئات كروية الشكل مغلقة الجسيمات الغروية التي تحتوي على فوسفوليبيدات طبيعية أو اصطناعية ثنائية الطبقات. لها العديد من المزايا كونها ذات طابع برمائي ، ومتوافقة حيويًا، بسهولة يتم تعديل أسطحها. تم استخدام الجسيمات الشحمية بنجاح في مجال علم الأحياء والكيمياء الحيوية والطب<sup>45</sup>.

### 8. الجسيمات النانوية الدهنية الصلبة Solid Lipid Nanoparticles (SLN)

هي الجسيمات (SLN) المحضرة من الدهون الصلبة هي ناقلات غروية من دون الميكرن (50-1000 nm) مشتتة إما في الماء أو محلول خافض للتوتر السطحي مائي. لديها نواة صلبة كارهة للماء وطبقة أحادية من الفوسفوليبيد. يقع الدواء في اللب الصلب لـ (SLN) المشتت أو المذاب<sup>46</sup>.

### 9. جزيئات هيدروجيل النانوية Hydrogel Nanoparticles

يتم تحضير هذه الجسيمات النانوية عن طريق التجميع الذاتي والتجميع الذاتي للبوليمرات الطبيعية البرمائية مثل السكريات كالأغروز ، كولسترول بولولان ، وكوليسترول ديكستران حيث تقدم مجموعات الكوليسترول نقاط ربط متقاطعة بطريقة غير تساهمية<sup>47</sup>.

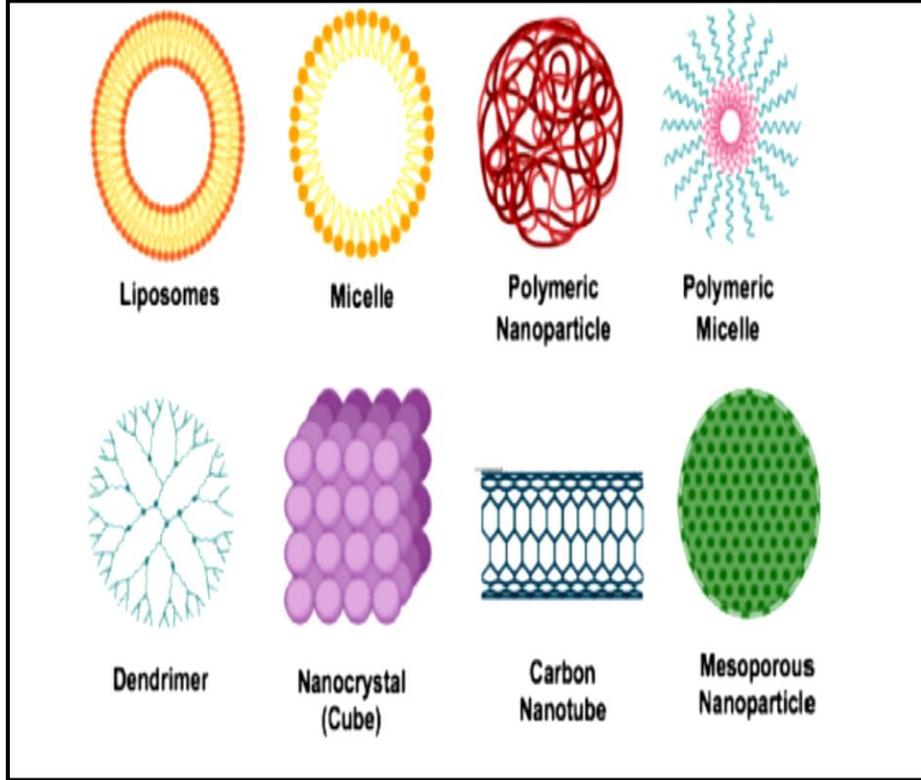
### 10. جزيئات الببتيد النانوية المبلعمة المشتركة Copolymerized (CPP)

#### Peptide Nanoparticles

النظام القائم على البوليمر عبارة عن جزيئات نانوية من الببتيد في بلعمة مشتركة. إنها أفضل النهج المستخدم لإيصال الببتيدات العلاجية كمقارنات دوائية - بوليمرية، إذ يرتبط جزء الدواء تساهميًا بالناقل بدلاً من الوجود محاصر بهيكل الجسيمات النانوية<sup>48</sup>.

### 11. المتشعبات Dendrimers

مركبات جزيئية كبيرة تتكون من سلسلة من الفروع حول نواة داخلية يمكن تغيير حجمها وشكلها حسب الرغبة. وتمثل فئة فريدة من البوليمرات التي يتم تصنيعها من المونومرات باستخدام إما بلعمة النمو المتقاربة أو المتباينة<sup>49</sup>.



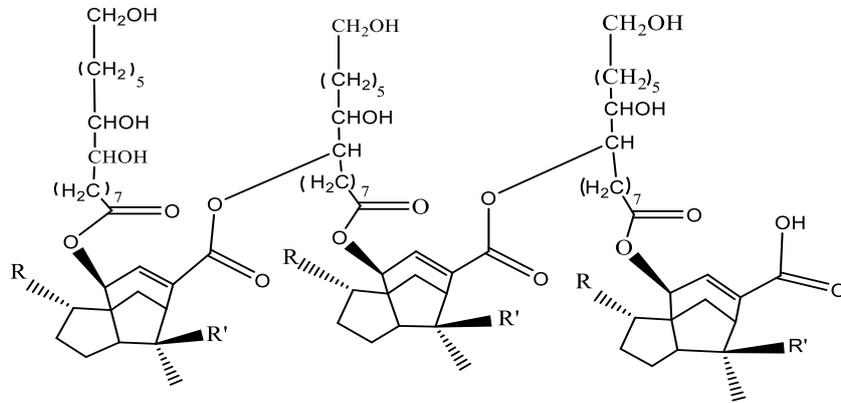
الشكل (1-2) بعض انواع الجسيمات النانوية المختلفة.<sup>40</sup>

## 1- 6 النواقل النانوية الحيوية القابلة للتحلل Biodegradable nanocarriers

هنالك اهتمام كبير بالمواد ذات التحلل البيولوجي بسبب تطبيقها في الطب والصناعة، إذ إنّ استعمال النواقل ذات التحلل البيولوجي من مصادر متجددة يقلل استخدام النواقل الصناعية و يخفض من المشاكل البيئية. النواقل الحيوية لها أستعمالات متعددة و خواصها تعتمد على التركيب الكيميائي، الكتلة، و درجة التفاعلات<sup>50</sup>. أستعملت النواقل الحيوية كنظام توصيل للدواء كبوليمر دوائي بذاته أو مشترك مع جزيئات دوائية صغيرة أو مع جزيئات بايولوجية مثل البروتينات و متعدد الأحماض النيوكليوتيدية<sup>51,52</sup>. إذا عدنا الناقل هو ليس دواء بحد ذاته، فإنه يقوم بدور غير فعال كحامل للدواء، خفض المناعة، السمية أو التدهور مع احتمالية وجود وظيفة استهداف سلبي في هذه الحالة فإنّ الناقل يجب ان يكون غير سام، قابل للذوبان في الماء و يجب ان يكون آمناً في مراحل توصيل الدواء كلها (قبل و بعد تحرر الدواء)<sup>53</sup>. إن معظم الأدوية تتطلب جرعات يومية كثيرة لكي يتحقق التركيز المناسب المطلوب لذلك تم التركيز على أنظمة لأيصال الدواء تكون طويلة التأثير، ان النظام طويل التأثير يؤمن تحرراً ثابتاً للدواء خلال مدة اطول من الزمن و بالتالي تكون هناك تراكيز مناسبة منتظمة ضمن النافذة العلاجية لكي تقلل الآثار الجانبية و تقلل من عدد مرات اخذ الدواء و تحسن قبول المريض للدواء<sup>12,54</sup>.

### 1-6-1 Shellac الشيلاك

الشيلاك منتج طبيعي ، هو راتنج اللاك الطبيعي المنقى يتألف من خليط معقد من الإسترات والبوليستر ومن أحماض بولي هيدروكسي<sup>55</sup>. وهو الإفراز المتصلب للحشرة الطفيلية الصغيرة كيريا لাকা (Kerria lacca) ، المعروفة محليا باسم حشرة اللاك (lac). إنه الراتنج التجاري الوحيد المعروف من أصل حيواني ، الشكل (3-1)<sup>56</sup>. ومع تطور العلوم الطبية الحيوية ، تم إيلاء اهتمام متزايد لقيود المواد الصناعية ، مثل التهيج ، والسرطنة ... الخ وقد تم استخدام الشيلاك كناقل طبيعي للدواء ، لأنه هو الراتنج الحيواني الوحيد الذي يمكن استخدامه في التطبيقات الصيدلانية<sup>57-59</sup>. يساعد وجود مجموعات الكربوكسيل على سطح الشيلاك على التفاعل كيميائياً أو فيزيائياً مع الجسيمات النانوية والأدوية والبوليمرات والخلايا<sup>60</sup>.

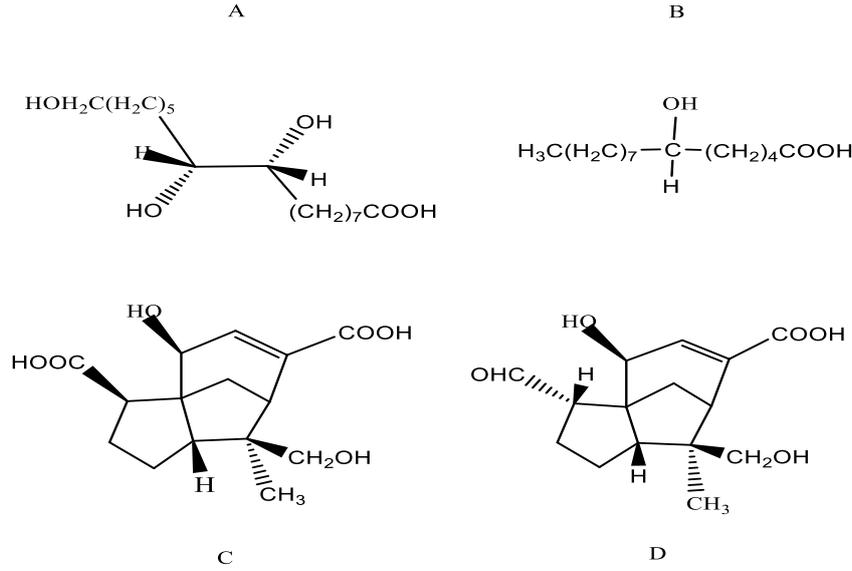


Shellac R'=CH<sub>2</sub>OH (jalaric acid)  
R'=CH<sub>3</sub> (laccijaraic acid)  
R=CHO

الشكل (3-1) يوضح التركيب الكيميائي للشيلاك.<sup>55</sup>

### 1-6-2 مكونات الشيلاك shellac ingredients

المكونات الرئيسية هي حمض الالوريتيك وحمض الشيلوليك. وقد وجد أنه اعتماداً على نوع الشيلاك ، فإن حامض أليوريت ومثيلاته لحمض الشيل تشكل حوالي 70 % من إجمالي تركيبة الشيلاك تم تحديد حمض البوتوليك وأحماض سيسكيتيربينيك الأخرى المرتبطة بحمض الشيلوليك كمكونات إضافية لراتنج اللاك (lac) ، الشكل (4-1). فضلاً عن الأحماض الفردية ، تم تحديد العديد من الإسترات بالإضافة إلى موضع روابط الإستر. أن تركيبة الشيلاك شديدة التباين اعتماداً على مصدرها ونوع التكرير<sup>61,62</sup>.



الشكل (4-1) مكونات الشيكال (A)aleuritic acid (B)butolic acid (C)shellolic acid (D)jalaric acid<sup>56</sup>.

### 3-6-1 خصائص الشيكال Shellac properties

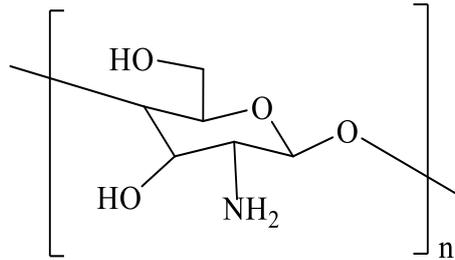
الشيكال مادة صلبة وهشة وراتنجية. إنه عديم الرائحة عملياً في البرد ولكنه يُعطي رائحة مميزة عند التسخين والذوبان. يمكن الإشارةً جزئياً إلى هذه الرائحة إلى حمض الأليوريت المعروف بأنه مادة أولية لإنتاج النكهات. يعتمد لونه على مصدرها ونوع عملية التكرير ويمكن أن يتراوح من الأصفر الباهت إلى الأحمر الغامق. الشيكال عديم الذوبان في الماء، قابل للذوبان في الميثانول و الإيثانول وقابل للذوبان جزئياً في أسيتات الإيثيل ، الأثير، والكلوروفورم . يعتبر بشكل عام مادة غير سامة وغير ضارة من الناحية الفسيولوجية. يتعرض الشيكال للشيخوخة ، نظراً لأن معظم الأحماض تحتوي على أكثر من مجموعة هيدروكسيل واحدة وبعض من مجاميع الكربوكسيل ، فمن المعتقد أن هذه الشيخوخة ناتجة عن الأسترة الذاتية للشيكال و تقترن هذه الأسترة بفقدان القابلية للذوبان وانخفاض في قيمة الحمض وزيادة في درجة حرارة التزجج (Tg)، على عكس المواد البلورية، فإن مادة الشيكال غير المتبلورة ليس لها نقطة تليين أو انصهار حادة. تعتمد درجة حرارة التزجج (Tg) الخاصة به على نوع الشيكال وتتراوح بين 30-50) C° للصبغة الحمضية. أن درجات حرارة التزجج لأملح الأمونيوم في الشيكال يمكن أن تكون أعلى بكثير، مضادات الأكسدة تطيل الاستقرار. اتضح أن ثبات الشيكال يمكن تحسينه بشكل كبير عن طريق تكوين الملح مع الأمونيا أو القواعد العضوية مثل 2-أمينو-2-ميثيل-1-بروبانول . من المفترض أن يؤدي تكوين الملح هذا إلى تقليل الأسترة الذاتية، يصاحب هذه الشيخوخة تغيرات في الخواص الكيميائية و الفيزيائية للمادة وتؤدي الى تغييرات هائلة في ملف إطلاق الدواء لأشكال الجرعات المحتوية على الشيكال<sup>63,64</sup>.

### 4-6-1 استخدام الشيلاك في التطبيقات الصيدلانية

منذ إدخال محاليل الأمونيا المائية، استعاد الشيلاك أهميته لأشكال الجرعات الصيدلانية. من السهل التعامل مع محاليل الشيلاك المائي وتظهر لزوجة منخفضة حتى في تراكيز الشيلاك العالية. إلى جانب هذه المزايا التقنية ، ينتج عن أغشية الطلاء المحضرة من هذه المحاليل ملح الأمونيوم ، الذي يفتقر إلى مشاكل عدم استقرار شكل الحمض. تمت إضافة الأحماض العضوية والبوليمرات المحبة للماء لتعمل كمكونات مسامية أو عوامل انتفاخ. لتعزيز إطلاق الدواء. تم تعديل الشيلاك لتحسين قابليته للذوبان عند درجة حموضة أقل. أدى التحلل المائي الجزئي بالمعالجة القلوية إلى قابلية ذوبان أفضل وتحسين الاستقرار الميكانيكي لأغشية الشيلاك<sup>59,65</sup>.

### 7-1 الكيتوسان Chitosan

الكيتوسان عبارة عن بوليمر كربوهيدرات طبيعي معدل يتم تحضيره بواسطة نزع الأسيتيل الجزئي من الكيتين ، وهو بوليمر حيوي طبيعي مشتق من الأصداف و القشريات. تم العثور على الكيتوسان أيضا في بعض الكائنات الحية الدقيقة والفطريات والخميرة، الشكل (1-5). الوحدة الأساسية في البوليمر الكيتين هو (2-acetylamino-2-deoxy glucos-5). هذه الوحدات مجتمعة بـ  $\beta(1-4)$  روابط جليكوسيدية ، تشكل بوليمر خطي طويل السلسلة غير قابل للذوبان في معظم المذيبات . الكيتوسان قابل للذوبان في معظم المحاليل الحمضية العضوية في الرقم الهيدروجيني pH أقل من (6.5) بما في ذلك حمض الفورميك والأسيتيك والستريك<sup>66</sup>. إنه غير قابل للذوبان في الفوسفوريك و حامض الكبريتيك . الوزن الجزيئي ودرجة نزع الأسيتيل هما العوامل الرئيسية التي تؤثر على حجم الجسيمات وتكوين الجزيئات وتجميعها. يساعد وجود مجموعات وظيفية أمينية على سطح الكيتوسان على التفاعل كيميائياً أو فيزيائياً مع الجسيمات النانوية والأدوية والبوليمرات والخلايا. كان الكيتوسان أحد أكثر السكريات التي تم استكشافها على نطاق واسع في قطاعي الأدوية والطب الحيوي؛ نظراً لأنّ هذه المواد متوافقة حيوياً ، وقابلة للتحلل، وغير سامة، وتمتلك خصائص التئام الجروح وخصائصها المضادة للميكروبات<sup>67,68</sup>.



الشكل (5-1) يوضح التركيب الكيميائي للكيتوسان.<sup>66</sup>

## 8-1 تحضير الجسيمات النانوية البوليمرية Preparation of polymeric NPs

يتم تحضير الجسيمات النانوية البوليمرية (PNPs) من بوليمرات متوافقة حيويًا وقابلة للتحلل الحيوي بحجم يتراوح بين (10-100 nm) حيث يتم إذابة الدواء أو حبسه أو تغليفه أو إرفاقه بهيكل جسيمات متناهية الصغر. اعتمادًا على طريقة تحضير الجسيمات النانوية، يمكن الحصول على الكرات النانوية أو الكبسولات النانوية<sup>69</sup>. الكبسولات النانوية عبارة عن أنظمة يكون فيها الدواء محصورًا في تجويف محاط بغشاء بوليمر فريد، في حين أن الأغلفة النانوية عبارة عن أنظمة مصفوفة يتم فيها تشتيت الدواء تركيبًا وموحّدًا. تلعب (PNPs) دورًا ملحوظًا لأنها قادرة على جلب العلاجات إلى الموضع المقصود في جسم الإنسان بكفاءة ممتازة. وهذه الميزة تعمل على تحسين سلامة الدواء<sup>26</sup>. تحمل الجسيمات النانوية القائمة على البوليمر بشكل فعال الأدوية والبروتينات والحمض النووي لاستهداف الخلايا والأعضاء. يعمل حجمها النانوي على تعزيز النفاذ الفعال من خلال أغشية الخلايا والاستقرار في مجرى الدم. تعد البوليمرات مواد ملائمة للغاية لتصنيع عدد لا يحصى من التصاميم الجزيئية المتنوعة التي يمكن دمجها في تركيبات الجسيمات النانوية الفريدة مع العديد من التطبيقات الطبية المحتملة<sup>70</sup>. تم تطوير العديد من طرق تحضير (PNPs)، وقد تم تصنيف هذه التقنيات وفقًا لما إذا كان تكوين الجسيمات يتضمن تفاعل بلورة أو جسيمات نانوية تتشكل مباشرة من جزيء كبير أو بوليمر مُشكل مسبقًا أو طريقة تكوّن أيوني. يتطلب تصميم نظام توصيل (PNP) تحكمًا فعالًا في الميزات السطحية وحجم الجسيمات للتحكم في التنقل، وضبط القابلية للذوبان، وتعزيز المرونة، والتحكم بنمط الإطلاق العلاجي من (PNPs) للحصول على الإجراء المحدد للموقع المستهدف<sup>71</sup>. هناك أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية، لذا يمكن تحضيرها من مواد طبيعية مختلفة، على سبيل المثال البروتينات والسكريات والبوليمرات الصناعية. يعتمد اختيار المواد على عوامل مختلفة بما في ذلك: (1) الحجم النهائي المطلوب للجسيمات النانوية؛ (2) الخصائص المميزة للدواء، مثل الذوبان المائي والثبات؛ (3) خصائص السطح مثل الشحن والنفاذية؛ (4) درجة التحلل البيولوجي والتوافق البيولوجي والسمية؛ (5) التحرر المطلوب لإطلاق الدواء؛ (6) أنتيجينية المنتج النهائي (Antigen).

ومن أكثر الطرق الشائعة لتحضير الجسيمات النانوية هي:

- (1) تشتت البوليمرات مسبقة التشكيل: وهي الطريقة الأكثر شيوعًا لإنتاج الجسيمات النانوية القابلة للتحلل من مواد مختلفة مثل بولي (D، L جليكوليد)، بولي (حمض اللاكتيك) (PLA) وبولي (سيانو أكريلات) (PCA). تتكون هذه التقنية من طريقتين؛ طريقة تبخير المذيب وطريقة نشر المذيب أو طريقة الاستحلاب التلقائي<sup>72</sup>.

(2) بلمرة المونومرات: إذ يتم تحضير الجسيمات النانوية من المونومرات بطريقة البلمرة في محلول مائي يمكن أن يذوب فيه الدواء<sup>73</sup>.

(3) التكوّن الأيوني للبوليمرات المحبة للماء : تعتمد طريقة التكوّن الأيوني على انتقال المادة من السائل إلى الهلام بسبب التفاعل الأيوني في درجة حرارة الغرفة<sup>74</sup>.

(4) طريقة (coacervative) تعتمد على مرحلتين مائيتين مختلطتين معًا، إحداها موجبة الشحنة والأخرى سالبة الشحنة، لذلك تتفاعلان كهربائياً<sup>75,76</sup>.

كما تم استخدام تقنيات أكثر تخصصًا مثل تقنية الموائع فوق الحرجة وتكرار الجسيمات في قوالب غير مبللة (PRINT) لإنتاج الجسيمات النانوية<sup>77,78</sup>. إنّ الأخيرة تمتلك تحكمًا كاملاً في حجم الجسيمات وشكلها وتكوينها، مما قد يكون جيدًا للإنتاج الضخم للجسيمات النانوية في الصناعة. هذه التقنية عبارة عن تقنية ليثوغرافية ناعمة تعتمد على قوالب فلورو متعدد الفلور عالية (PFPE) قادرة على تشكيل معظم السوائل المحبة للماء والكارهة للماء لإنشاء مواد مفيدة في صيغة المصفوفات المنقوشة للخصائص والجزئيات المعزولة ومصفوفات الجسيمات<sup>79</sup>. توجد طرق آخر لتحضير الجسيمات النانوية والتي يمكن تصنيفها على أنها:

(1) التفاعل الكيميائي وتقنية البلمرة.

(2) تقنية من أسفل إلى أعلى.

(3) تقنية من أعلى إلى أسفل.

(4) تقنية الجمع.

ينتج التفاعل الكيميائي جسيمات نانوية تتكون من مكون صيدلاني نشط نقي (API). هذه التقنيات مهمة تجاريًا وقد تم استخدامها لتصنيع المواد المستخدمة للطلاء الصيدلاني في شكل لاتكس مشنت. بطريقة تصاعديّة يشار إليها أيضًا باسم طريقة المذيب / مضاد المذيب ، المادة البادئة هي جزيء دواء وتعتمد على الترسيب الكلاسيكي للمكون الصيدلاني النشط ضعيف الذوبان (API) والذي يذوب في مذيب عضوي قابل للامتزاج بالماء. بينما تتناقض تقنية من أعلى إلى أسفل مع تقنية من أسفل إلى أعلى تبدأ بجزئيات (API) ضخمة ثم تقسمها إلى جزئيات نانوية من الأدوية ، لذلك يعتبر هذا النوع من الطريقة أيضًا تقنية من أعلى إلى أسفل ، وهي مهمة جدًا وناجحة تجارياً. يعتمد على تقنيتين ؛ الأول هو طحن الكرة الرطبة (WBM) ، والثاني هو التجانس عالي الضغط (HPH). يجمع أسلوب الجمع بين تقنيات من أسفل إلى أعلى ومن أعلى إلى أسفل<sup>80-82</sup>.

## 1- 9 تطبيقات جسيمات النانو Nanomaterials Applications

تم استخدام الجسيمات النانوية المغلفة أو الممتصة في مواد كناقلات لتوصيل الدواء، لاستقرارها وسلوك التجميع الذاتي والتفاعلات المتبادلة للجسيمات النانوية في واجهات مائع وثيقة الصلة بالعديد من التطبيقات الغروية. كذلك يمكن استخدام الخصائص البصرية الخاصة الناتجة عن إثارة البلازمونات (Plasmons) السطحية عبارة عن تذبذبات جماعية (عدد منفصل) لكثافة غاز الإلكترون الحر. في الجسيمات النانوية المعدنية في تقنيات الطب الحيوي والطاقة وحماية البيئة، يمكن استخدام البلازمونات (Plasmons) السطحية الموضعية للجسيمات النانوية المعدنية لإستشعار أنواع مختلفة من الجزيئات والبروتينات. تضع هذه الخصائص أساساً لتطبيقات مثل التصوير الطبي الحيوي وتكنولوجيا تخزين المعلومات. تقدم تقنية النانو طرقاً جديدة لحاملات الدواء داخل الجسم حاملات نانوية ذات أحجام تصل لمقياس النانو تكون قادرة على استهداف خلايا مختلفة في الجسم. تعمل ناقلات النانو على تحسين التوافر البيولوجي والكفاءة العلاجية للأدوية المضادة للأورام، مع توفير تراكم تفضيلي في الموقع المستهدف<sup>83</sup>. ويمكن بواسطة هذه التقنية تصوير خلايا الجسم بسهولة، كذلك يمكن التحكم بتلك الخلايا وتشكيلها بأشكال مختلفة. فضلاً عن استعمال الليبوزوم (Liposomes) وهي خلايا مجهرية وكروية صناعية، مصنوعة من طبقة ثنائية من الدهون تتكون من دهون برمائية مفردة أو دهون مختلفة إما مشحونة أو محايدة. يمكن لهذه الجسيمات الشحمية أن تحاصر الجزيئات العلاجية مثل الأدوية واللقاحات والإنزيمات والبروتينات وقليل النوكليوتيدات والمواد الوراثية والجزيئات الحيوية الأخرى، وقد تم فحصها على نطاق واسع باعتبارها (DDS) لتعزيز سلامة وفعالية العلاجات، كما تستخدم جسيمات الذهب النانوية في أجهزة الاختبار المنزلي للكشف عن الحمل<sup>84,85</sup>.

## 10-1 الأدوية المحملة على الناقل النانوي Drugs loaded on the nanocarrier

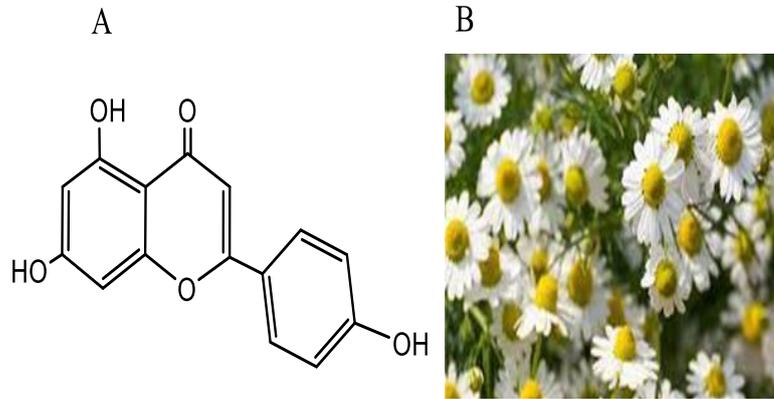
إن أنظمة تسليم الدواء لها أهمية في ضبط معدل التحرر الدوائي في الجسم و تركيز العلاج الأمثل، وإن مراقبة تركيز الأدوية من خلال التتبع المباشر للصبغات المقترنة مع الجزيئات الدوائية ربما تكون صعبة؛ لأن إشارات الأدوية ربما تنتج عن أدوية غير متحررة، أو الأدوية التي تستوعب من قبل الخلايا أو الأدوية المتحررة التي تظهر كثافة منخفضة للإشارة. أن نظام تسليم الأدوية يشتمل على اقتران ثنائي (اقتران دواء - بوليمر) ويعتمد فقط على ميكانيكية الاستهداف السلبي وهو يواجه بالتأكيد قيوداً حقيقية على خصوصيته ومن الأساليب

المقترحة للتغلب على هذه القيود هي الطلاء وإالتفعل الكيمائي بالعديد من المواد مثل البوليمرات والسكريات الطبيعية،الأجسام المضادة،الغشاء الخلوي والمواد الخافضة للتوتر السطحي والبيبتيدات في اقتران الدواء – البوليمر، بالأعتماد على طريقة التحضير فإنّ الدواء يكون إما مشتركاً "فيزيائياً" او مرتبطاً تساهمياً مع البوليمر. إنّ نظام توصيل الدواء عن طريق المعدة يحسن تسليم الدواء المحكم الذي يمتلك نافذة امتصاص ضيقة عن طريق التحرر المستمر للدواء لمدة طويلة قبل وصوله الى مكان الامتصاص الخاص به لضمان التوافر البايولوجي الأمثل .

هنالك مميزات تقدمها منتجات توصيل الأدوية البوليمرية وهي: (1)استقرار الأدوية ، (2)تسليم مستمر للأدوية ، (3)معدل تحرر أقل بالأعتماد على خصائص الدواء.(4) و في الانظمة التي يتم التحكم في انتشارها فإنّ معدل التحرر يقل مع الزمن<sup>86-89</sup>.

### 1-10-1 الأبيجينين (Apigenin)

ينتمي إلى فئة مركبات الفلافونويد النشطة بيولوجياً ( $C_{15}H_{10}O_5$  270.24 g/mol) (4,5,7- trihydroxyflavone) (Apigenin)، منتج طبيعي ثلاثي هيدروكسي فلافون يتم استبداله بالفلافون بمجموعات الهيدروكسي في المواضع 4 و 5 و 7. يحفز الالتهام الذاتي في خلايا سرطان الدم<sup>90-92</sup>. له دور كمستقلب وعامل مضاد للأورام. وهو حمض متقارن من (apigenin-7-olate). يحتوي على العديد من الخصائص المضادة للأكسدة والالتهابات والأورام والسموم الجينية ، حيث يعتبر عاملاً مفيداً ومعززاً للصحة فضلاً عن خصائصه المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة ، وله نشاط مضاد للسرطان في مجموعة متنوعة من الخلايا السرطانية ، بما في ذلك سرطان الثدي والكبد وسرطان البروستاتا وسرطان الرئة وسرطان الجلد، كما في الشكل (6-1)<sup>93,94</sup>.



الشكل (6-1) التركيب الكيميائي للأبيجينين<sup>93</sup>، B، النبات الذي يحتوي على (Apigenin)

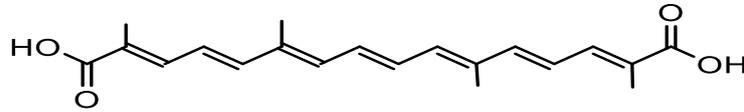
**1-10-2 الكيروسيتين (Crocetin)**

(2-E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-tetramethylhexadeca-

2,4,6,8,10,12,14-heptaenedioic acid)( C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>328.4 g/mol)

هو حمض ثنائي الكربوكسيل وهو (diterpenoid) وكاروتينويد طبيعي. يوجد في زهرة الزعفران ، وقد تم إعطاؤه كمكمل غذائي مضاد للتعب. له دور كغذاء ، ومستقلب ومضاد للأكسدة<sup>95</sup>. هو نظير فيتامين أ الذي يزيد من انتشار الأوكسجين في المحاليل المائية ، بما في ذلك البلازما. (Crocetin) هو العنصر النشط الرئيسي في الزعفران ، وتأثيراته الدوائية متنوعة. إنَّ الإجراءات الدوائية للكروستين محدودة بسبب ضعف قابليته للذوبان ، ولا يمكن أستعماله بشكل سوي<sup>96</sup>. مكونات هذه الفئة من المركبات الجزئية الدقيقة هي في الغالب هيدروكربونات متعددة غير مشبعة (الصيغة C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>) أو مشتقاتها المؤكسجة. قليل من أي مجموعات من (caretonoids) التي هي أحماض كربوكسيلية كما في الشكل (7-1). من بين هذه المجموعات كروسيتين (كروسيتين جليكان) ، و 8،8 ديابو - 8،8 حمض كاروتينيك ، وهو عبارة عن أربع مجموعات ميثيل متجانسة وأربع مجموعات مزدوجة متناوبة تميزها<sup>97</sup>.

A

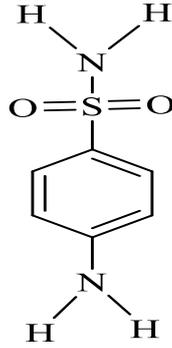


B

الشكل (7-1) A التركيب الكيميائي للكروسيتين<sup>95</sup>, B النبات الذي يحتوي على (Crocetin)**1-10-3 السلفانيلاميد (Sulfanilamide)**4- aminobenzenesulfonamide (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S ,172.21 g/mol)

السلفانيلاميد مركب كبريت عضوي مشابه من الناحية الهيكلية لحمض p-aminobenzoic ((PABA)) مع خاصية مضادة للجراثيم. يتنافس (Sulfanilamide) مع (PABA) على الإنزيم البكتيري (dihydropteroate synthase)، (PABA) وبالتالي يمنع دمج في (precursor) لحمض الفوليك فوراً . هذا يؤدي إلى تثبيط تخليق حمض الفوليك البكتيري وتخليق (de novo) للبيورينات والبيريميدين، مما يؤدي في النهاية إلى توقف نمو الخلايا

وموت الخلايا. السلفانيلايد عبارة عن سلفوناميد يتم فيه ربط مجموعة السلفامويل الفعالة بالأنيلين في الموضع الرابع، الشكل (8-1). له دور كمثبط (EC 4.2.1.1) (كربونيك أنهيدراز) ، وهو عامل مضاد للجراثيم ومسبب للحساسية للأدوية. وهو عبارة عن أنيلين بديل ومضاد حيوي من sulfonamide . ينتمي هذا المركب إلى فئة المركبات العضوية المعروفة بأسم (aminobenzenesulfonamides)<sup>98-100</sup>.



الشكل (8-1) التركيب الكيميائي Sulfanilamide<sup>100</sup>

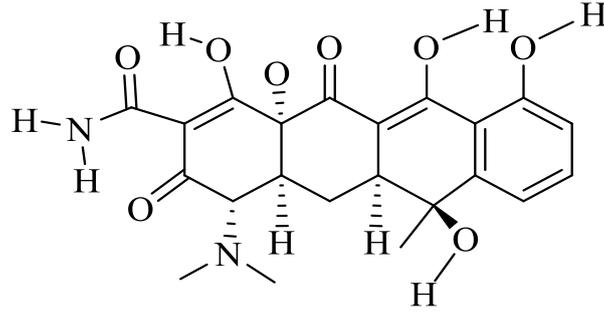
#### 4-10-1 التتراسيكلين (Tetracycline)

(4S,4aS,5aS,6S,12aR)-4-(dimethylamino)-1,6,10,11,12a-

pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-

carboxamide) (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 444.43 g/mol) هو مضاد حيوي واسع الطيف من النفثاسين يتم إنتاجه بشكل شبه صناعي من الكلورنتراسيكلين، وهو مضاد حيوي معزول عن بكتيريا (Streptomyces aureofaciens)، الشكل (9-1). في البكتيريا ، يرتبط التتراسيكلين بالوحدة الفرعية الريبوزومية (S30) ، ويتداخل مع ارتباط (aminoacyl-tRNA) بمركب (mRNA-ribosome) ، وبالتالي يمنع تخليق البروتين. التتراسيكلين هو مضاد حيوي متعدد الكيتيدات واسع الطيف ينتجه (Streptomyces genus) من البكتيريا الشعاعية (actinobacteria). إنه مثبط لجراثيم عن طريق الارتباط القابل للانعكاس بالوحدة الفرعية الريبوزومية (S30) البكتيرية ومنع (aminoacyl tRNA) الوارد من الارتباط بموقع متقبل الريبوسوم. كما أنه يرتبط إلى حد ما بالوحدة الريبوزومية البكتيرية S50 وقد يغير الغشاء السيتوبلازمي مما يتسبب في تسرب المكونات داخل الخلايا من الخلايا البكتيرية. ينتمي هذا المركب إلى فئة المركبات العضوية المعروفة باسم التتراسيكلين. هذه هي (polyketides) تمتلك هيكل من (octahydrotetracene-2-carboxamide) ، يتم استبداله بالعديد من

الهيدروكسي ومجموعات أخرى<sup>101-103</sup>

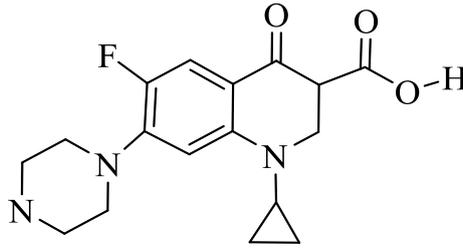
الشكل (9-1) التركيب الكيميائي Tetracycline<sup>101</sup>

### 1-10-5 سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)

1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-

سيبروفلوكساسين مضاد حيوي واسع الطيف من الفلوروكينولون . يرتبط سيبروفلوكساسين (DNA gyrase) يثبط البكتيريا ، وهو إنزيم ضروري لتكرار (DNA). هذا الدواء أكثر فعالية ضد البكتيريا سالبة الجرام من البكتيريا موجبة الجرام، الشكل (10-1). سيبروفلوكساسين هو الجيل الثاني من المضادات الحيوية الفلوروكينولون التي تستخدم على نطاق واسع في علاج التهابات المسالك البولية والجهاز التنفسي الخفيفة إلى المتوسطة التي تسببها الكائنات الحية الحساسة. تم ربط سيبروفلوكساسين بحالات نادرة ولكنها مقنعة لإصابة الكبد التي يمكن أن تكون شديدة وحتى قاتلة

101,104-106

الشكل (10-1) التركيب الكيميائي Ciprofloxacin<sup>106</sup>

### 1-10-6 حمض الميفيناميك ( Mefenamic acid )

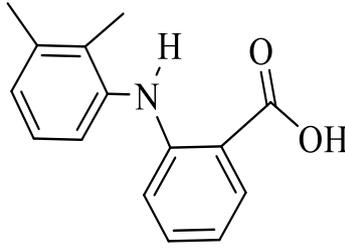
N-2-(2,3-dimethylphenyl)

aminobenzoic

acid

حمض الميفيناميك هو حمض أمينوبنزويك الذي هو حمض (anthranilic) يتم استبدال احد الهيدروجين المرتبطة على النيتروجين بمجموعة (2,3)- (dimethylpheny). على الرغم من تصنيفه على أنه عقار مضاد للالتهابات غير ستيرويدي، إلا أن خصائصه المضادة للالتهابات تعتبر طفيفة. يتم استخدامه لتخفيف الآلام الخفيفة إلى المتوسطة، بما في ذلك الصداع وآلام الأسنان وهشاشة العظام والتهاب المفاصل الروماتويدي. له دور كمسكن، دواء مضاد للروماتيزم، خافض للحرارة ، ملوث بيئي ومضاد حيوي، كما في

الشكل (11-1). تم ربط حمض الميفيناميك بحالات نادرة من إصابات الكبد الحادة الواضحة سريريًا. يثبط حمض الميفيناميك نشاط إنزيمات I (cyclo-oxygenase) و II ، مما يؤدي إلى انخفاض تكوين (thromboxanes و prostaglandins)، يكون مسؤول عن التأثيرات العلاجية لحمض الميفيناميك. يسبب حمض الميفيناميك أيضًا انخفاضًا في تكوين تخليق (thromboxane A2)، عن طريق تخليق (thromboxane)، وبالتالي تثبيط تراكم الصفائح الدموية<sup>107,108</sup>.



الشكل (11-1) التركيب الكيميائي حمض الميفيناميك<sup>107</sup>

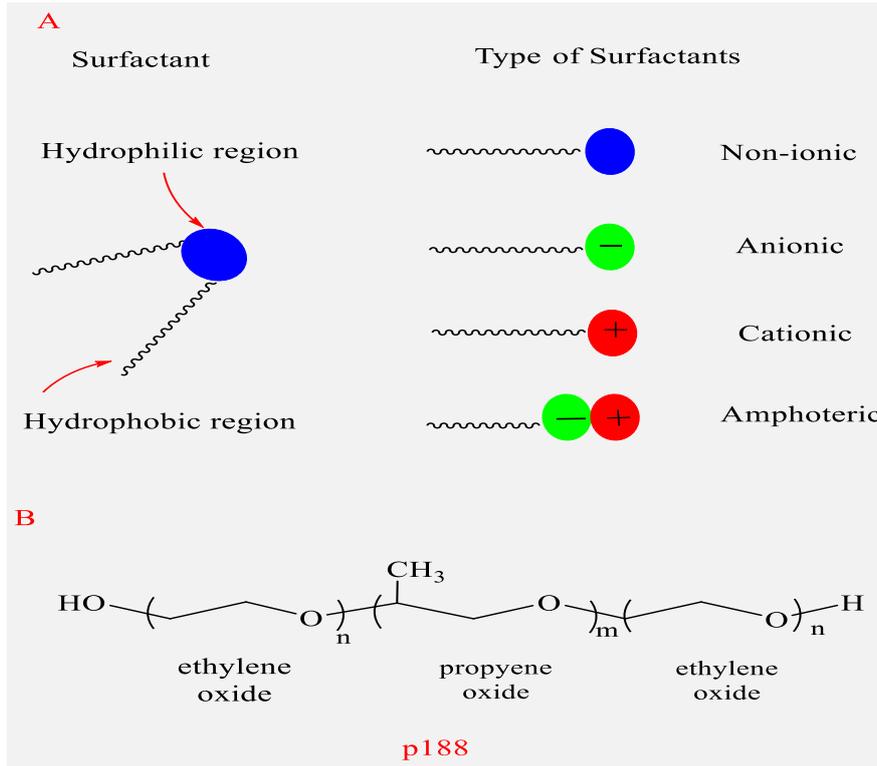
## 11-1 خافضات التوتر السطحي (Surfactants)

هي جزيئات برمائية لها أجزاء كارهة للماء ومحبة للماء وتعرف باسم العوامل النشطة السطحية ، تستخدم لخفض التوتر السطحي بين السوائل، الذيل الطارد للماء عبارة عن هيدروكربون أو فلوروكربون أو سيلوكسان. عادةً ما يتم تصنيف المواد الخافضة للتوتر السطحي بناءً على رأسها القطبي ، إذ إن ذبول الكارهة للماء غالبًا ما تكون متشابهة. إذا لم تكن مجموعة الرأس مشحونة، فإن المجموعة الفعالة المرتبطة بالسطح يسمى غير أيوني. أما إذا كانت مجموعة الرأس تحتوي على شحنة سالبة أو موجبة ، فإنها تسمى أنيونية أو كاتيونية ، على التوالي. إذا كان يحتوي على كل من المجموعات الإيجابية والسلبية ، فإن الفاعل بالسطح يسمى (zwitterionic)، الشكل (12-1)A<sup>109,110</sup>.

يمكن استخدام المواد الخافضة للتوتر السطحي في التطبيقات المتنوعة إذ يمكن أستعمال المواد الخافضة للتوتر السطحي كمستحلبات وعوامل ترطيب وعوامل رغوة وعوامل مضادة للرغوة ومشتتات. تعتبر ديناميكيات امتصاص الفاعل بالسطح ذات أهمية كبيرة للتطبيقات العملية مثل عمليات الاستحلاب أو الطلاء وكذلك الرغوة ، حيث تتولد الفقاعات أو القطرات بسرعة وتحتاج إلى الاستقرار. يتم إعاقة الامتصاص من خلال انتشار الفاعل بالسطح إلى الواجهة ، مما قد يؤدي إلى تقييد الحركة. يمكن أن تكون حواجز الطاقة هذه بسبب التنافر الفراغي أو الكهروستاتيكي ؛ تشكل النفور الجامد أساس كيفية عمل المشتتات<sup>111,112</sup>.

تعتبر المواد الخافضة للتوتر السطحي الأنيونية وغير الأيونية أكثر أنواع المواد الخافضة للتوتر السطحي استخدامًا في الصناعة. يستخدم أنيوني الفاعل بالسطح أيضًا كعوامل

ترطيب ويمكن العثور عليها في منتجات ويستخدم خاصة في منتجات التنظيف مثل منظفات الغسيل والشامبو وتشمل الألكيل كربوكسيلات (الصابون) ، مثل ستيرات الصوديوم. تشكل الستيرات (<50%) من الاستخدام العالمي للمواد الخافضة للتوتر السطحي. يجد العديد منها فائدة في بلمرة المستحلب. تشمل المواد الخافضة للتوتر السطحي الأنيونية الأخرى على سلفوساكنينات الصوديوم ثنائي أوكثيل (DOSS) ، وسلفونات الكيل بنزين الخطية (LABs). غالبًا ما تستخدم المواد الخافضة للتوتر السطحي غير الأيونية كعوامل ترطيب وفي صناعة الأغذية او في الطلاء، خافض لتوتر السطحي غير الأيوني والذي ليس له مجموعات شحنة في رأسه وتشمل البوليكميرات منها (P188) و (Tergitol) وهي كتلة البوليمرات من البولي إيثيلين جلايكول والبولي بروبيلين جلايكول، (Poloxamers) عبارة عن مركبات غير أيونية تحتوي على مجموعة كبيرة من البوليمرات المشتركة الخافضة للتوتر السطحي التي تتكون من سلاسل من أوكسيد الإيثيلين (EO) وأوكسيد البروبيلين (PO). (OEx - POy - OEx) ، كما في الشكل B(12-1)؛ يمكن استخدام (Poloxamers) في عدة أنواع من المعالجة بسبب حساسيتها العالية لدرجة الحرارة وخصائص التجميع الذاتي الأخرى. (Poloxamer 188) عبارة عن بوليمر مشترك خطي غير أيوني يستخدم كمضادة للتخثر ، ومضادة للالتهابات ، ووقائية للخلايا في نماذج إصابة الأنسجة المختلفة. ويتألف من سلسلتين جانبيتين محبة للماء متصلة بنواة مركز كارهة للماء ، متوسط الوزن الجزيئي (8400) دالتون ؛ نظرًا لخصائصه الخافضة للأدوية ، يمكن أيضًا استعماله في كثير من المنتجات مثل معجون الأسنان والمليينات وغسول الفم ، وتستخدم في مختلف التطبيقات التجميلية والصناعية والصيدلانية. أمثلة على المواد الخافضة للتوتر السطحي الموجبة كسيتيل تراي ميثيل أمونيوم بروميد (CTAB) وسيتيل تريميثيل أمونيوم كلوريد (CTAC). ([3-Cholamidopropyl (Zwitterionic). (cocamidopropylbetaine), (dimethylammonio]-1-propanesulfonate]), 3- الخافضة للتوتر السطحي الكاتيونية لها القدرة على إحداث اضطراب في غشاء الخلية من الفيروسات والبكتيريا وأختراقها ، وذلك بسبب شحنتها الموجبة. لهذا السبب ، غالبًا ما تستخدم المواد الخافضة للتوتر السطحي الموجبة في منتجات مضادات الميكروبات والفطريات. المواد الخافضة للتوتر السطحي - تُعرف أيضًا باسم (Zwitterionic) السطحي ، تمتلك هذه المواد الخافضة للتوتر السطحي خصائص كل من المواد الخافضة للتوتر السطحي الموجبة والأنيونية<sup>113,114</sup>.



الشكل (12-1) (A) أنواع المواد الخافضة للتوتر السطحي. (B) التركيب الكيميائي للبوليكسمر 188.<sup>113</sup>

## 12-1 التطبيقات الصيدلانية للأدوية المحملة على النانوشيللاك

### Pharmaceutical applications of nanoshellac-based drugs

تعمل ناقلات النانو كناقل يحدد التحرر الدوائي لنقل والتوزيع بدلاً من الدواء الحر و تشمل مزايا استخدام ناقلات النانو الحماية من تدهور الأدوية الحرة ، مما يسمح بتراكيز أعلى وأكثر كفاءة في الأنسجة المستهدفة ، فضلاً عن تقليل شدة الآثار الجانبية السامة غير المرغوب فيها . يمكن ربط ناقلات النانو بروابط محددة بحيث يمكن تعزيز خصوصيتها للأنسجة المستهدفة. تتمتع بعض ناقلات النانو أيضاً بميزة تثبيت مضخات التدفق الخلوي ، مما يقاوم آليات مقاومة الأدوية التي تظهر في بعض الأورام. هنالك بعض الدراسات السابقة التي بينت استخدام بعض الأدوية بصورة نانوية، إذ أستعمل الشيللاك كناقل لبعض الادوية مثل البربرين والكلوروهكسدين والفانكوميسين وأعطى فعالية تجاه الفطريات والبكتريا والطحالب أفضل مما للدواء الحر<sup>59,115</sup>. كما ساعدت انظمة (NDDSs) المصممة للاستهداف المحدد بواسطة الحقن بالجسيم الشحمي، والكبسولة النانوية الدهنية (LNC) والكبسولة النانوية البوليمرية (PNC) بنقل الأبيجينين المحمل على الجسيمات النانوية بكفاءة عالية<sup>116</sup>. كذلك قدمت هذه الدراسة أدلة لدعم أن الجسيمات النانوية للالبيومين بحجم (375 nm) وبجهد شحنة يبلغ (-19.20 mV) مناسبة لنقل الأبيجينين بكفاءة عالية وبنسبة Encapsulat,(%7.5) Loading (%82.61) على التوالي، كما عززت من

النشاط المضاد للاكسدة للدواء المحمل على الجسيمات النانوية<sup>117</sup>. تحسين فعالية تثبيت للتكاثر الخلايا السرطانية (A375) للأدوية المحملة على الجسيمات النانوية<sup>118</sup>. كذلك تحسين التحرر للابجينين المحمل على مركب نانوي بحجم (132.4nm) وبجهد شحنة (-31.9)، بنسبة تحرر الدواء بالوسط الحامضي تبلغ (87%) وبنسبة Encapsulat (77.4%) و Loading) (4.7%)، وبنسبة تثبيت للخلايا السرطانية (Saos2) (75.77%)<sup>119</sup>. كذلك توصيل الفلافونويد المحملة على أنظمة التوصيل التي تعتمد على البوليمرات، مقارنة بين الدواء الحر والمحمل على جسيمات النانوجيل بحجم (265 nm)، (94nm) على التوالي، من حيث نسبة تثبيت (66.37%) للدواء المحمل ضد الخلايا الظهارية لخلايا سرطان القولون والمستقيم المفرط نتيجة تحميل الدواء على الجسيمات النانوية بحجم (226 nm)<sup>121</sup>. علاوة على ذلك، لعبت دور الادوية المحملة على الجسيمات النانوية في الوقاية من أمراض الجهاز العصبي المركزي والسرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية وتلف الكبد والكلية<sup>122</sup>. كذلك دعم فعالية توصيل المركبات الطبيعية النشطة بيولوجيا والمواد الكيميائية النباتية كالكاروتينات<sup>123</sup>. إمكانية الوصول الحيوي للكاروتينات بواسطة الجسيمات النانوية عزز من كفاءة توصيلها بحجم (270nm) كريسين، (280nm) للكبروسيتين وبجهد شحنة (±17.8mV)، (±30.2 mV) وبنسبة Encapsulat (82.1%) وبنسبة تحرر (68%)، (60%) للكريسين والكبروسيتين على التوالي وبتثبيت ضد الخلايا السرطانية (A375)، كذلك تحسين نسبة loading (97.2%) وبحجم (288 nm) وبنسبة تحرر (96.43%) وبكفاءة تثبيت عالية ضد الخلايا السرطانية (MCF-7)<sup>124-126</sup>. أدى استخدام ألياف نانوية إلى تحسين التحرر للأدوية المحملة على الجسيمات النانوية المضادة للميكروبات الموجبة بقطر تثبيت (7.91 mm, 8.25 mm) وبقطر تثبيت للميكروبات السالبة (E.coli) (15.21, 11.78, 9.82 mm)، (P.aeruginosa) (13.45, 9.78, 10 mm) باستخدام ألياف نانوية محملة بالأدوية بحجم (200, 150, 95 nm) كذلك قدرة الألياف الهيدروجيل بتثبيت البكتريا بأعلى معدل بنسبة (99.9%)، كذلك الألياف النانوية بحجم (150, 460, 126 nm) تكون نسبة التحرر (90.76%) و تحسين التوافق حيويًا والمسامية العالية مما سرع بعملية التئام الجروح<sup>127-129</sup>. فضلاً عن ذلك جسيمات الكيتوسان النانوية المحملة لها دور بفعالية المضادات الحيوية، بحجم (208 nm) وبجهد شحنة (+30mV) وبنسبة Loading (33.5%) وبنسبة Encapsulat (96.66%)<sup>129,130</sup>. تطوير أنظمة توصيل الجرعة الواحدة التي تعتمد على تقنية النانو لإطلاق المضادات الحيوية لفترات طويلة بطريقة مضبوطة<sup>131</sup>. تعزيز ثبات توصيل الدواء لأستهداف البكتيريا المسببة للأمراض المعوية<sup>132</sup>. إمكانية تحميل الجسيمات النانوية

بتراكيز عالية للمضادات الحيوية وتكون هذه الجسيمات النانوية قادرة على اختراق الشبكة الضيقة من الأغشية الحيوية / المخاط بحجم (350-196 nm) وبنسبة تحرر (78%) وبكفاءة Loading (67%)<sup>133</sup>. إنَّ التقنيات القائمة على الجسيمات النانوية قادرة على تحسين كفاءة التحرر من خلال تحسين العوامل الخاصة بقابلية الدواء للذوبان وكذلك لتحميل الدواء على سطح الجسيمات النانوية بأنواعها المختلفة. في هذا البحث تم تحضير ناقل نانوي من الشيلاك بحجم (50.82 ± nm)، (PDI=0.048) وبجهد شحنة (-6.28mV). وكان متوسط الحجم الأديوية (Apigenin)، (Croctin) المحمل بالنانوشيلاك (±77.23 nm) و (±77.57 nm) على التوالي. و جهد الشحنة لكل من (Apigenin) و (Croctin) (- 10.7 mV ، 10.4 mV) على التوالي. إما بعد عكس الشحنة السطحية للأدوية المحملة على الناقل النانوي فكانت كمية الشحنة هي (+12.23 mV) ، (+16.4 mV) (Apigenin)، (Croctin) على التوالي. كفاءة Loading (9.33%)، Encapsulat (98.33%) ونسبة Loading (9.44%) ، Encapsulat (98.86%) (Apigenin)، (Croctin) في جسيمات النانوشيلاك على التوالي. كذلك تم تحضير ناقل Hydrogel من الشيلاك-كيتوسان. فكان الحجم (± 54.88 nm)، (PDI= 0.054) وبجهد شحنة (-13.8 mV). أدى استخدام الجسيمات النانوية إلى تحسين التحرر للأدوية المحملة على الجسيمات النانوية المضادة للميكروبات وبتثبيط ضد الخلايا السرطانية (A375) و الخلايا البكتيريا أفضل مما للدواء الحر.

**13-1 الهدف من البحث:**

- ❖ تحضير ناقل نانوي طبيعي من الشيلاك (Shellac) اولاً مع خافض التوتر السطحي (surfactant) وثانياً بتفاعله مع الكيتوسان.
- ❖ تحميل بعض الأدوية على الناقل النانوي ( النانوشيلاك ) وذلك لتحسين صفات وفعالية الأدوية المحملة.
- ❖ تشخيص الناقل النانوي من خلال قياس حجمه (DLS) و جهد الشحنة وتأثير pH عليه
- ❖ تشخيص ارتباط الادوية مع الناقل النانوي (النانوشيلاك) باستخدام تقنية ال (UV-VIS, FT-IR , <sup>1</sup>HNMR, DSC , TEM , FESEM).
- ❖ تعيين كمية الدواء المحمل على الناقل النانوي وحساب نسبة تحرر الدواء مع الوقت.
- ❖ دراسة فعالية الأدوية المحملة على الناقل النانوي قبل وبعد تحميلها على بعض أنواع البكتريا والخلايا السرطانية (A375) والطبيعية (WRL68,FHH).

# الفصل الثاني

## الجزء العملي

1-2 المواد المستخدمة:

الشيلاك (Shellac) بتركيز (25%) تم الحصول على المحلول القوي لشيلاك الأمونيوم (كملاح الأمونيوم بصورة قابلة للذوبان) من الأستاذ (Vasselin Paunov) الذي حصل عليه بدوره كهدية من (Strover Schellack Bremen, Germany) عند (pH7 >). تم الحصول على كيتوسان (chitosan) ذو الوزن الجزيئي (161.2) كيلو دالتون مع نسبة مئوية من درجة نزع الأسيتيل (95.7%) من (SHAANXI SANGHERB BIO-TECHING).

الجدول (1-2) : المواد الكيميائية المستخدمة

الاسم الكيميائي	الشركة	% النقاوة
Poloxamer188 solid (C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O.C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O) <sub>x</sub> J66087	Alfa Aesar	99.5
Cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) C <sub>19</sub> H <sub>42</sub> NBr 364.45 g/mol	HIMEDIA company	99.8
Apigenin C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> 270.24 g/mol	Shanghai Acmec Biochemical Co.Itd	98
Croctin C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> 328.4 g/mol	Shanghai Acmec Biochemical Co.Itd	99
Sulfanilamide C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S 172.21 g/mol	Samarra Company	99
Ciprofloxacin C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> 444.43 g/mol	Samarra Company	99.9
Tetracycline C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 331.34 g/mol	Samarra Company	98
Mefenamic acid C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> 241.28g/mol	Samarra Company	99.5
Hydrochloric acid HCl	Fluka	36

Dimethylsulfoxide (DMSO) C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS 78.13 g/mol	HAZARD	99.5
Ethanol C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O 46.07g/mol	BDH	99.9
Thionyl Chloride SOCl <sub>2</sub> 118.97 g/mol	Fluka	99.9
Sodium Hydroxide NaOH	Fluka	99.9

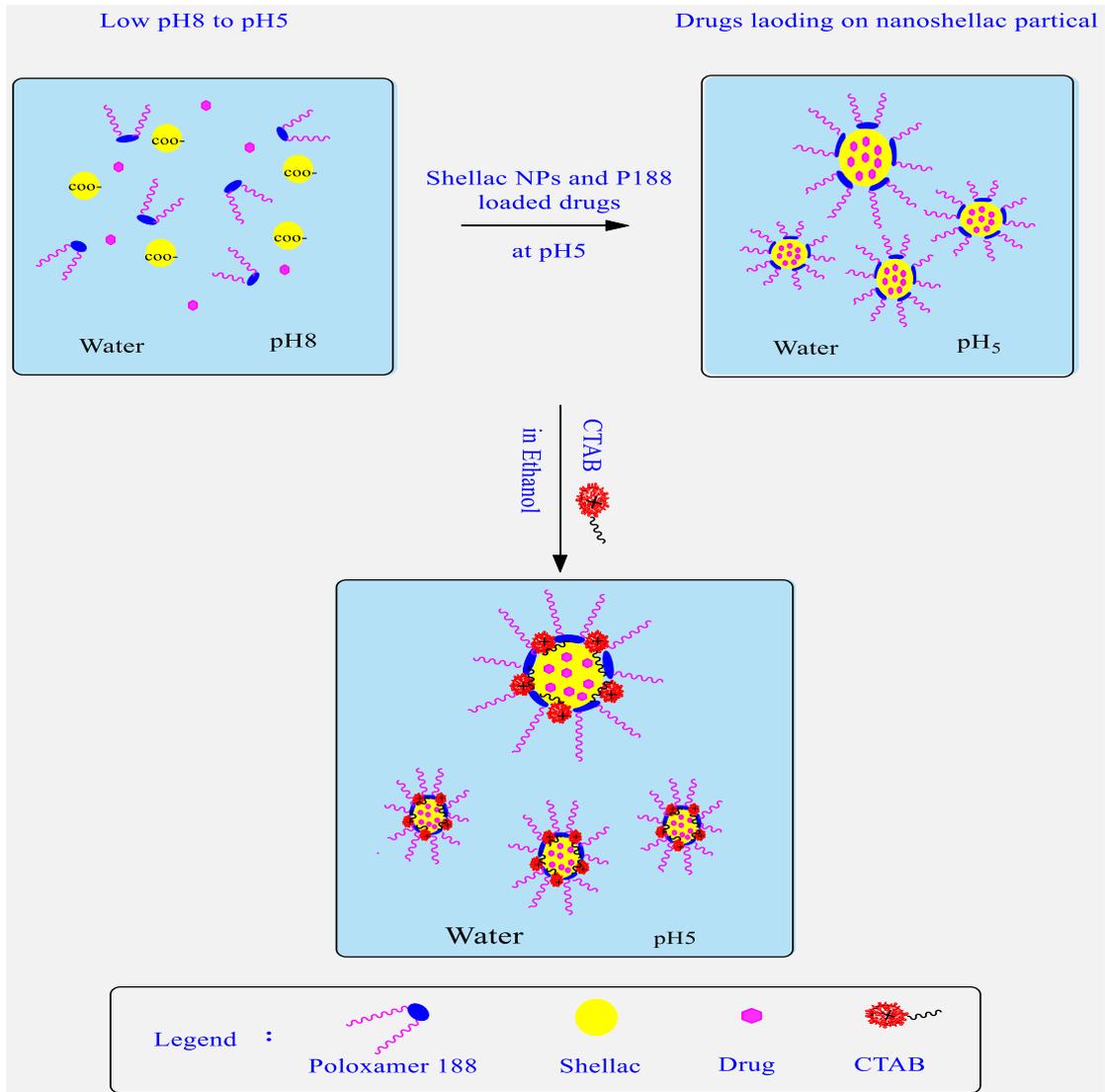
جدول (2-2): الأجهزة المستخدمة

الأجهزة المستخدمة	الجهة الشركة المصنعة
Fouier Transformed –Infra Red Spectroscopy (FT-IR)	Shimadzu,Japan.
<sup>1</sup> HNMR Inova,sprctrometer frequency 499.42 Technologies	Agilent Technologies.
T80 UV-Visible spectro photometer	PG Instrument Ltd,UK.
pH meter	Radiometer,Denmark.
Field Emission Scanning Electron Microscopy (FESEM)	MIRA3 TESCAN.
Dynamic Ligth Scattering (DLS)	Malvern Instruments Ltd,Germany.
Zeta potential	Malvern Instruments,Germany.
Cooling Centerfiuge	Hemle Labortechnink,Germany.
Transmission Electron Microscopy (TEM)	Zeiss,EM10C.
Differential Scanning Calorimetry (DSC)	DSC 7, Perkin-Elmer, USA.

تضمن العمل من خطين:

## 1-2 تحضير الناقل النانوي (النانوشيلاك)

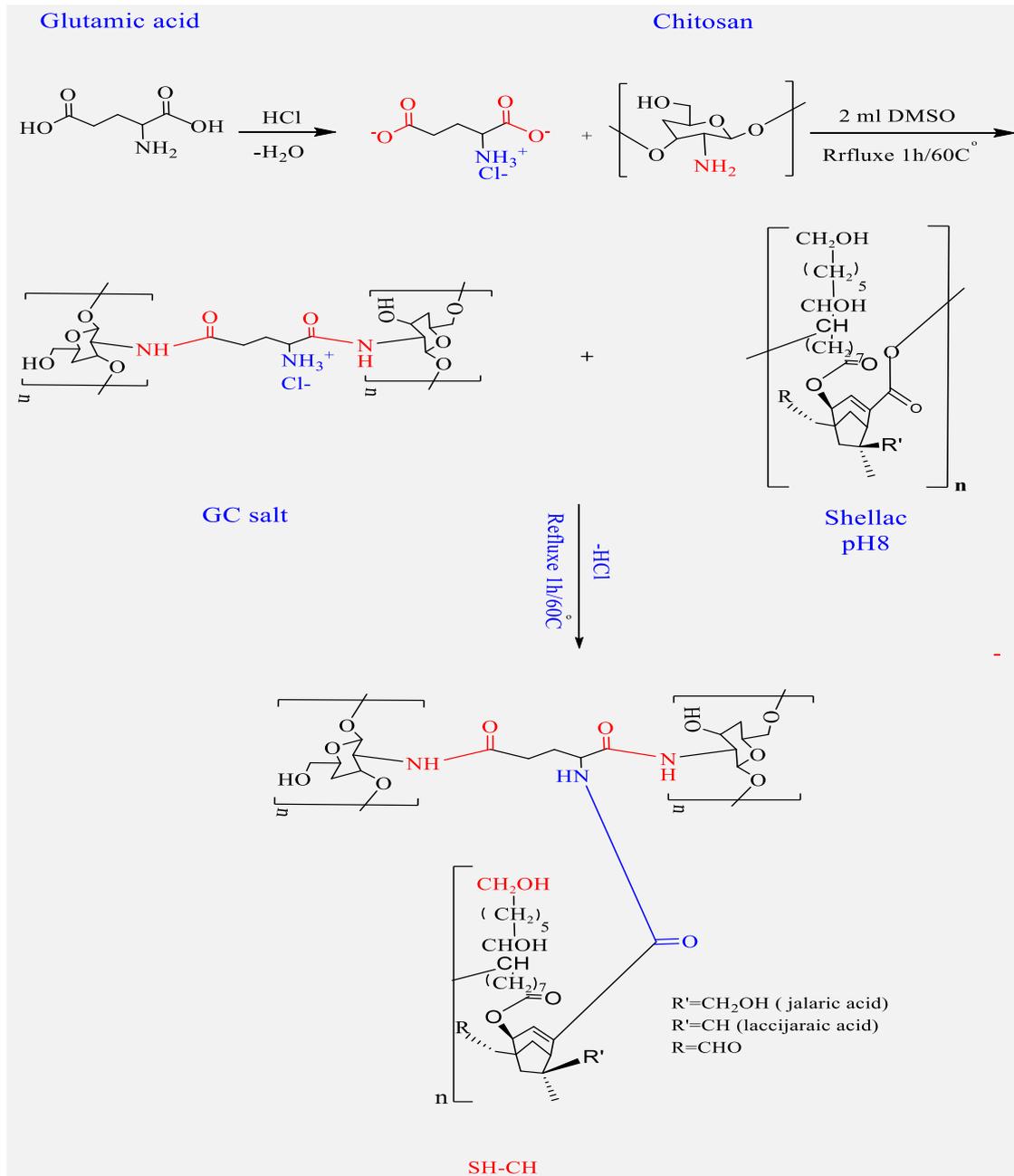
تم تحضير جسيمات النانوشيلاك عن طريق المزج بين ملح أمونيوم الشيلاك (0.2wt.%، 0.8 ml) مع خافض الشد السطحي (Surfactant) من البوليكسمر 188 (P188) بتركيز (0.15 wt.%، 1.5 ml) ثم بعد ذلك خفض الدالة الحامضية للمحلول من (8 إلى 5) عن طريق إضافة قطرات من حامض (HCl) المخفف بتركيز (0.01M) مع التحريك. ولغرض تحميل الأدوية مع النانوشيلاك تم خلط (Apigenin) أو (Croctin) بتركيز مختلفة مع شيلاك بنسب ثابتة من الشيلاك (0.2 wt.%) و (P188) (0.15wt.%) عند الدالة الحامضية للمحلول (pH8). ومن ثم خفض الدالة الحامضية للمحلول (pH5) باستخدام حامض (HCl) المخفف، كما في مخطط (1-2).<sup>59,134</sup>



(1-2) مخطط التفاعل العام للخط الاول

## 2-2 تحضير الناقل (Hydrogel) الشيلاك-كيتوسان (SH-CH)

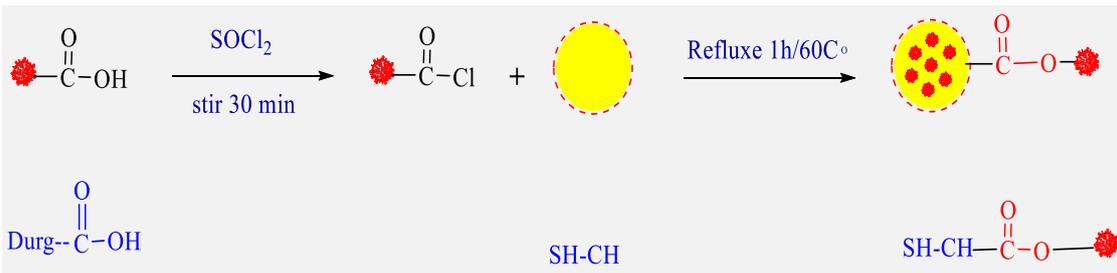
إخذ 0.5g من (Glutamic acid) وإذيب بمحلول حامض الهيدروكلوريك المخفف بتركيز 0.01 M مع التحريك لمدة 30 min، ثم إضيف 0.25g من النانو كيتوسان ( Nano chitosan) و تمت إذابته في 2 ml من (DMSO 6d,MHZ) وبعد ذلك تم تصعيد المزيج لمدة ساعة بدرجة حرارة 60°C. ثم أخذ 0.25 g من (GC) وإذيب ب (DMSO 6d,MHZ) 2ml، ثم إضيف 0.25 g من الشيلاك و تم تصعيده لمدة ساعة بدرجة حرارة 60°C مع التحريك المستمر. تم ترشيح الناتج وغسله ب (Ethanol) عدة مرات للتنقية، كما في المخطط (2-2) <sup>135</sup>.



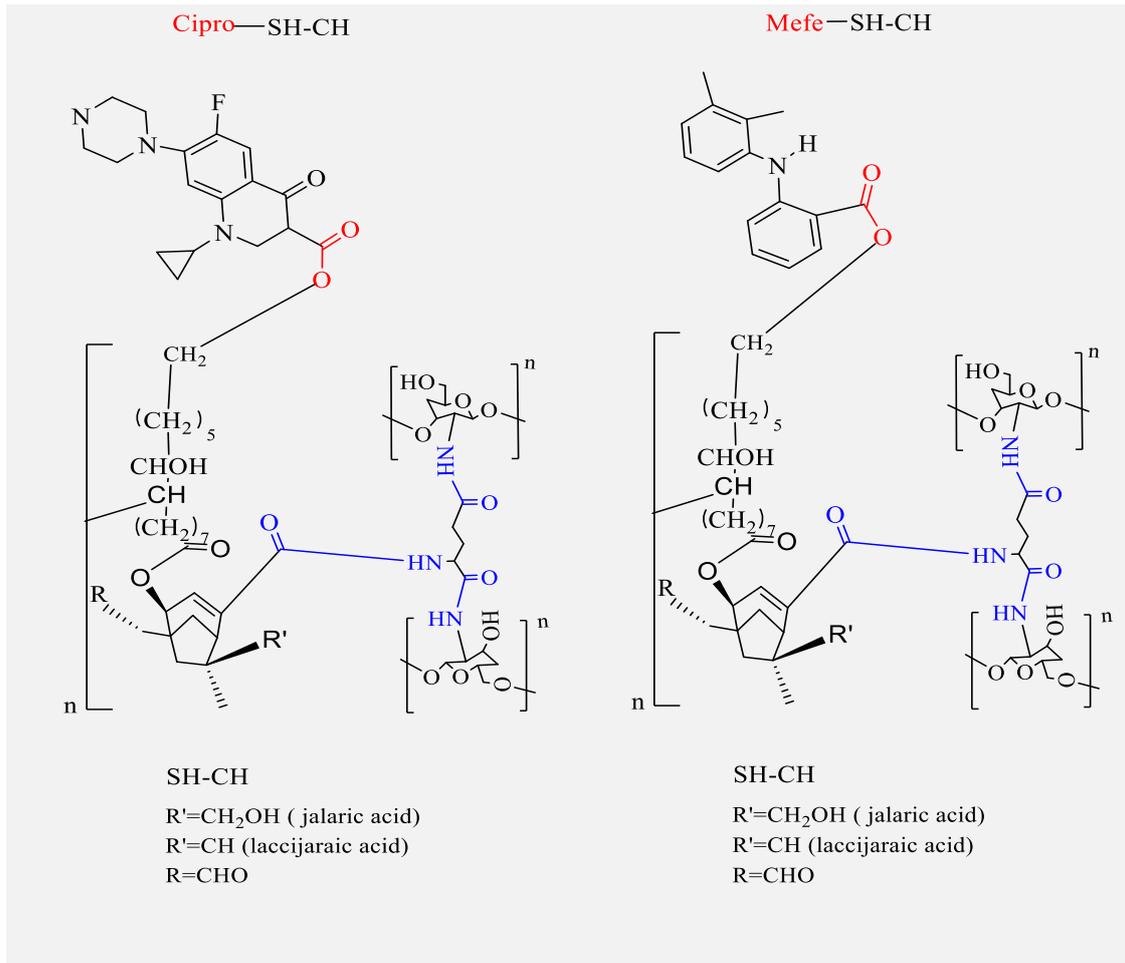
(2- 2) مخطط التفاعل العام للخط الثاني

### 3-2 تحضير كلوريد الحامض الدواء الكربوكسيلي

أخذ 0.25g من الدواء الكربوكسيلي (Ciprofloaxcin ، Mefenamic acid) و أضيفت اليه قطرات زيادة من (SOCl<sub>2</sub>) و التحريك لمدة 30 min و تم إضافة كلوريد الحامض المحضر الى 0.25g من الناقل المحضر (SH-CH) و تم تصعيده لمدة ساعة بدرجة حرارة 60°C مع التحريك المستمر لحصول عملية الإستبدال ، تم ترشيح الناتج و غسله باستعمال (Ethanol) للتنقية و تم تجفيفه .بعد ذلك تم ربط الدواء الكربوكسيلي مع الناقل (hydrogel) الشيلاك-كيتوسان (SH-CH)، كما في المخطط (3-2) و (4-2).



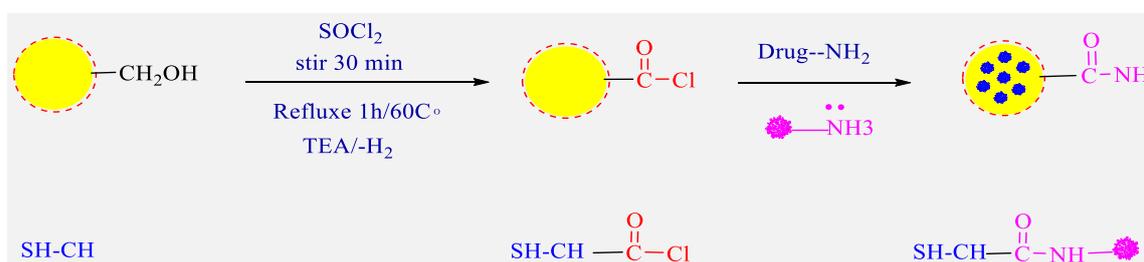
#### المخطط (3-2) تحضير كلوريد الحامض للدواء الكربوكسيلي.



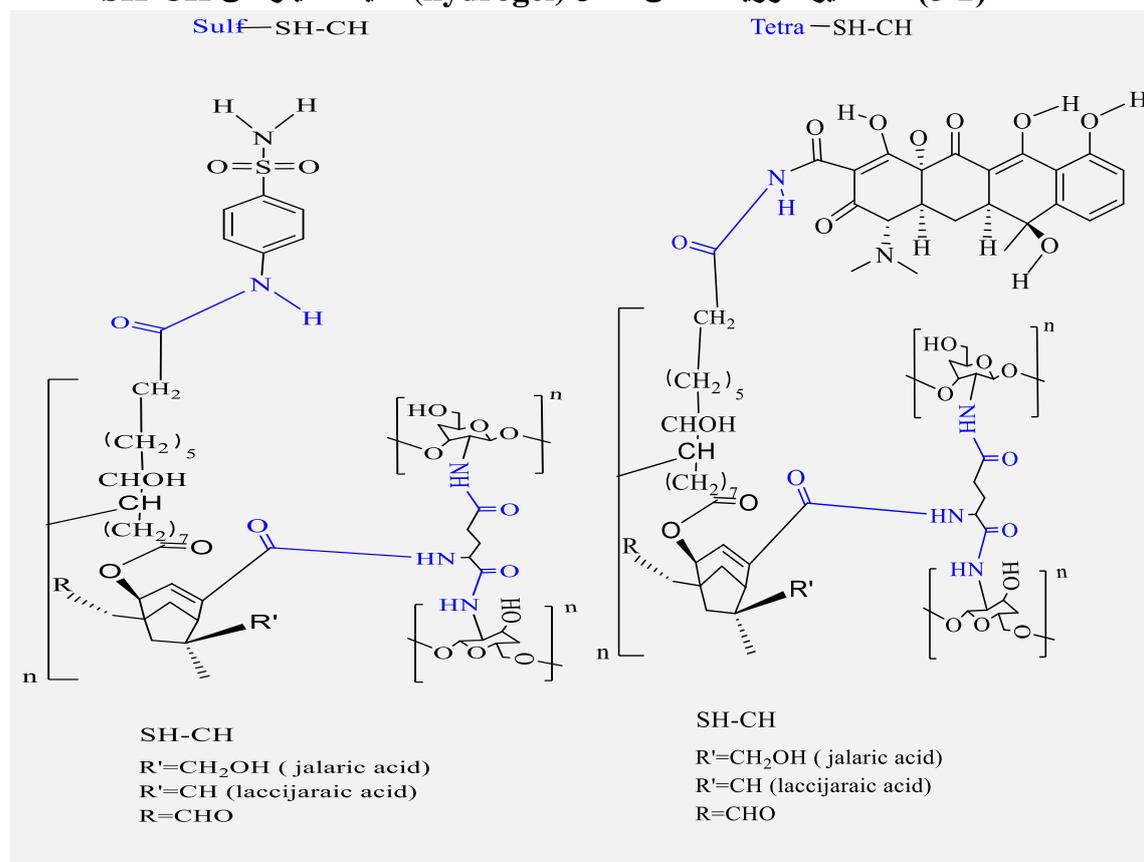
المخطط (4-2) تحميل الأدوية الكربوكسيلية على الناقل (hydrogel) الشيلاك-كيتوسان .SH-CH

## 4-2 تحضير كلوريد الحامض للناقل (hydrogel) الشيلاك-كيتوسان (SH-CH)

تم تحضير كلوريد الحامض للناقل (hydrogel) وذلك لإمكانية تحميله مع الأدوية الأمينية مثل (Sulfanilamide, Tetracycline). أخذ 0.25 g (SH-CH) وأضيفت اليه قطرات زيادة من (SOCl<sub>2</sub>) مع التحريك لمدة 30 min وتم إضافته الى 0.25 g (Sulfanilamide) وتم تصعيده لمدة ساعة بدرجة حرارة 60 C° مع التحريك المستمر لحصول عملية الاستبدال ، تم ترشيح الناتج و غسله باستعمال (Ethanol) للتنقية ومن ثم تجفيفه، المخطط (5-2) و (6-2) لتحضير كلوريد حامض الناقل (hydrogel) الشيلاك-كيتوسان (SH-CH)<sup>136</sup>.



### المخطط (5-2) تحضير كلوريد حامض الناقل (hydrogel) الشيلاك-كيتوسان SH-CH



### المخطط (6-2) تحميل الأدوية الأمينية على الناقل (hydrogel) الشيلاك-كيتوسان SH-CH.

## 5-2 تشخيص جسيمات الناقل النانوي والناقل (hydrogel) المحملة بالأدوية من حيث الحجم وجهد الشحنة (Zeta) والشكل

تم تشخيص توزيع جهد الشحنة (zeta) و حجم جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) والناقل (hydrogel) (SH-CH) (الشيلاك-كيتوسان) المحملة بالأدوية قبل وبعد التحميل بجهاز تشتت الضوء الديناميكي (Dynamic Light Scattering (DLS), Malvern Instrument), petronic) Ltd, Iran, Day و (zeta sizer Ver6.01). كذلك تم تشخيص حجم وشحنة النانوشيلاك بعد تغير شحنة السطح بأستعمال خافض الشد السطحي (CTAB). تم إجراء جميع القياسات ثلاث مرات. تمت دراسة مورفولوجيا الجسيمات النانوية، (TEM) بأستخدام معدات (Zeiss ، ألمانيا، EM10C ، 100Kv) ، بالإضافة إلى مجهر إلكتروني لمسح الأنبعاث الميداني (Mira3 ، FESEM) - Tescan) في شكل معلق عند (pH5).

## 6-2 تقنية الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) ودراسة التحليل الطيفي للأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV-VIS

تم تشخيص الأجبينين الحر ، والكروسييتين الحر ، والجسيمات النانوية للشيلاك، والأجبينين، والكروسييتين المحملة على الناقل النانوي النانوشيلاك. التحليل الطيفي (FT-IR) ، تم استخدام (UV-VIS) الأشعة فوق البنفسجية لتأكيد تكوين الأدوية المحملة على النانوشيلاك، تم قياس شيلاك (NPs) والبوليبيكسمر 188 و (Apigenin) و (Croctin) المحملين على مادة شيلاك (NPs) ، بين (200- 700 nm) بأستخدام مقياس الطيف الضوئي للأشعة فوق البنفسجية. (FT-IR) تم إجراء تحليل طيفي للأشعة تحت الحمراء تقنية (مقياس الطيف الضوئي Shimadzu 8400، KBr، 400-4000 سم<sup>-1</sup> ، اليابان). وبالمثل ، تم إجراء تحليل الرنين المغناطيسي النووي (<sup>1</sup>HNMR) عن طريق إذابة الدواء المحمل في مذيب (DMSO d6) أداة مقياس الطيف (Varian Inova 499.42 MHz) (الولايات المتحدة الأمريكية). تم أستعمال هذه التحليلات لوصف تكوين (CG)، (SH-CH) الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان و تحميل الأدوية المستخدمة وللتحقق من صحة الارتباط المتبادل بين جسيمات الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان من جسيمات ملح كلوتامك الكيتوسان (CG) وتحميل الادوية على الناقل (hydrogel).<sup>137,138</sup>

## 7-2 كفاءة التغليف ومحتويات التحميل للناقل النانوي (shellac NPs)

تم قياس امتصاصية الدواء غير المحمل على النانوشيلاك لتقييم كفاءة التغليف (Encapsulation) والمحتوى المحمل (Drug loading) بشكل غير مباشر على النانوشيلاك. تم قياس امتصاص محلول (Apigenin), (Crocetin) عند الطول الموجي (700-200nm) مقياس ضوئي مع منحنى معايرة لكفاءة التحميل والتعبئة وفقاً للمعادلة أدناه<sup>139</sup>:

$$\text{Encapsulation efficiency (\%)} = \frac{[\text{total drug} - \text{unencapsulated drug}] * 100}{[\text{total drug}]} \quad \text{---(1-2)}$$

$$\text{Drug loading content (\%)} = \frac{[\text{total drug} - \text{unencapsulated drug}]}{[\text{total drug} - \text{unencapsulated drug} + \text{shellac} + \text{poloxamer188 amount}]} \quad \text{---(2-2)}$$

## 8-2 الخواص الفيزيائية للناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل بالأدوية

تم أخذ كمية 0.001g من كل من الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان محمل بالأدوية و أذبتها في مذيبات عضوية مختلفة لتعيين الذوبانية لكل من الناقل (hydrogel) محمل بالأدوية بعضها يذوب تماماً (+) والبعض الآخر يذوب جزئياً؛ و في حالة عدم الذوبان (-).

## 9-2 قياس كمية التحرر الدوائي المحمل على النانوشيلاك والناقل (hydrogel)

### شيلاك-كيتوسان

تم أخذ 0.002g % من كل الأدوية المحملة على الناقل النانوشيلاك و الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان و وضعه في كيس (Dialysis) بقطر مسام (2.5 nm) يحتوي على 50 ml من العينة ومغلق. بعد ذلك تم وضع الكيس في بيكر بحجم 500 ml يحتوي أولاً على محلول حامضي (pH2) وآخر محلول قاعدي (pH7.2)، وتم تحريك المحلول برفق بمحرك مغناطيسي لتحريك الكيس برفق عند سرعة (100 prm) و تم قياس الامتصاصية لكل الأدوية المحملة على الناقل المحضر في المحلول الحامضي والقاعدي بدرجة حرارة 37°C ولفترات زمنية محددة تتراوح من (15 min الى 12 h)، وتم قياس كمية الدواء المتحرر. تم تحضير المحلول الحامضي (pH2) من مزج 50 ml ماء مقطر مع قطرات من (0.1 M HCl).

تم تحضير المحلول القاعدي (pH7.2) من مزج 50 ml ماء مقطر مع قطرات من (NaOH 0.1M). تعين التحرر الدوائي أو حركية الإطلاق للأدوية المستخدمة (الكاربوكسيلية والأمينية والفينولية المحملة على النانوشيلاك والناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان في المختبر باستخدام المعادلة أدناه<sup>140</sup> (3-2).

$$\% \text{ in vitro Drug- release} = \frac{M_{\text{released}}}{M_{\text{total}}} * 100 \quad (3-2)$$

إذ يشير  $M_{\text{released}}$  إلى مقدار الأدوية الكاربوكسيلية والأمينية المتحررة من جسيمات النانوشيلاك والناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان في الوقت  $t$  ويشير  $M_{\text{total}}$  إلى الكمية الكلية للأدوية الكاربوكسيلية والأمينية التي تم تحميلها<sup>139</sup>.

## 10-2 الانتفاخ البوليمري الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان

تم قياس الانتفاخ البوليمري للناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل بالأدوية. إذ تم أخذ 0.0002 g من كل ناقل (hydrogel) محمل بالأدوية و اضيف اليه 1 ml من الماء المقطر و ترك لمدة 24 ساعة و من ثم جفف الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل بورقة ترشيع و أخذ وزنه بعد الانتفاخ و طبقت المعادلة الآتية<sup>141</sup>:

$$\text{Swelling} = \frac{m_t - m_o}{m_o} * 100 \quad (4-2)$$

$m_o$  = وزن الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل قبل الانتفاخ

$m_t$  = وزن الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل بعد الانتفاخ

## 11-2 قياس اللزوجة للناقل (hydrogel) (شيلاك-كيتوسان) المحمل بالأدوية:

تم قياس اللزوجة للناقل (hydrogel) المحمل بالأدوية باستخدام (Ostowalled Viscometer) مع استخدام الماء المقطر كمذيب بدرجة حرارة °C 25 ، حيث أخذت تراكيز مختلفة لكل من الناقل (hydrogel) المحمل بالأدوية وتم قياس زمن نزول الماء لوحده و قياس زمن نزول الناقل (hydrogel) المحمل<sup>142</sup>.

## 12-2 الفاعلية البيولوجية للناقل النانوي وللناقل (hydrogel) المحمل بالأدوية للخطين

### 1-12-2 دراسة فاعلية الأدوية المحملة على الناقل النانوي وللناقل (hydrogel) ضد البكتريا

تم استخدام طريقة (Agar diffusion) لدراسة الفاعلية البيولوجية لهذه الأدوية المحملة على النانوشيلاك والناقل (hydrogel) ضد البكتريا موجبة الغرام ( *staphylococcus aureus* ) و السالبة الغرام (*E.coli*). إذ تم أخذ (0.01g) من كل ناقل محمل و إذابته في 1ml من (DMSO d6) و تم عمل العديد من الحفر في الأطباق المزروعة بالبكتريا و وضع كل ناقل محمل بالأدوية في حفرة ، تم وضع الأطباق في حاضنة عند درجة حرارة 37 °C لمدة 24 ساعة و بعدها تم قياس قطر التثبيط. أعيدت التجربة باستخدام الناقل النانوي والناقل (hydrogel) لوحدهما بدون الدواء كذلك للدواء الحر<sup>143,144</sup>.

### 2-12-2 دراسة فاعلية Anticancer للأدوية المحملة على الناقل النانوي (النانوشيلاك) و للناقل (hydrogel) (النانوشيلاك - كيتوسان) المحضر

تم زراعة خلايا سرطان الجلد (A375) (خط خلايا الورم الميلانيني البشري) والخلايا السليمة (WRL68) (خط خلايا الكبد الطبيعية)، خلايا (HFF) (الخلايا الليفية القلفة البشرية) كلا النوعين في وسط (DMEM) (وسط الزرع) مع 10% من مصل بقري جنيني ومضاد حيوي البنسلين عند درجة حرارة 37 °C في حاضنة مرطبة مع 5 % CO<sub>2</sub>.

### 3-12-2 فحص السمية الخلوية للأدوية المحملة على الناقل النانوي (النانوشيلاك) و للناقل (hydrogel) (شيلاك-كيتوسان)

تم تحديد سمية الناقل النانوي وللناقل (hydrogel) ضد خلايا سرطان الجلد الميلانيني (A375) وخلايا الكبد الطبيعية (WRL68)، (HFF) (الخلايا الليفية القلفة البشرية) بفحص (MTT). تم توزيع الخلايا (WRL68) و (A375) في 96 طبقاً ميكروتيراً. تم معالجة خلايا (A375) بتركيز مختلفة تتراوح من (6.25- 400 µg/ml) من النانوشيلاك و للناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان وحضنت لمدة 12 و 24 ساعة على التوالي ، في حين تم إجراء اختبار قابلية بقاء خلايا (WRL68)، (HFF)، (السليمة بتركيز مختلفة (6.25- 400 µg/ml) من الناقل النانوي و للناقل (hydrogel) حضنت لمدة 24 ساعة فقط<sup>146,145</sup>.

## 2-13 قياس التحليل الحراري المسح الحراري التفاضلي (DSC) للخط الثاني:

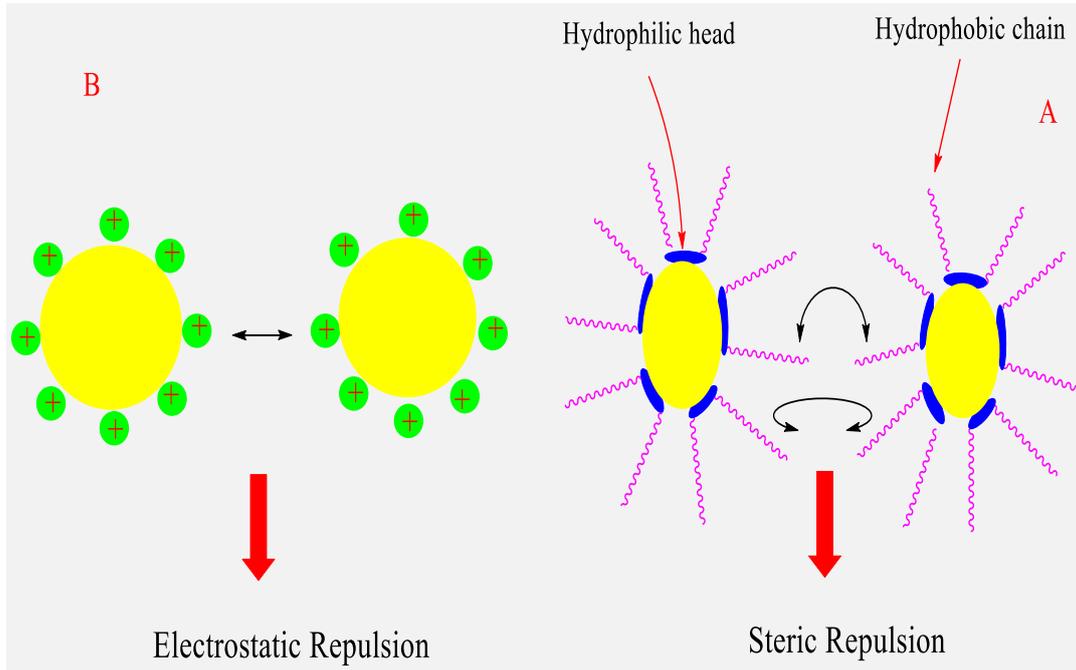
استندت الرسوم البيانية الحرارية للناقل (SH-CH) (hydrogel) المحمل بالأدوية بواسطة فحص (DSC) (DSC 7) ، بيركين إلمر ، الولايات المتحدة الأمريكية). تم وزن 2-4 mg من المادة بدقة وتعبئتها في وعاء معدني صلب. تم إجراء الاختبار باستعمال غاز النيتروجين بين 25 °C و 300 °C بمعدل 10 °C / min<sup>148,147</sup>.

# الفصل الثالث

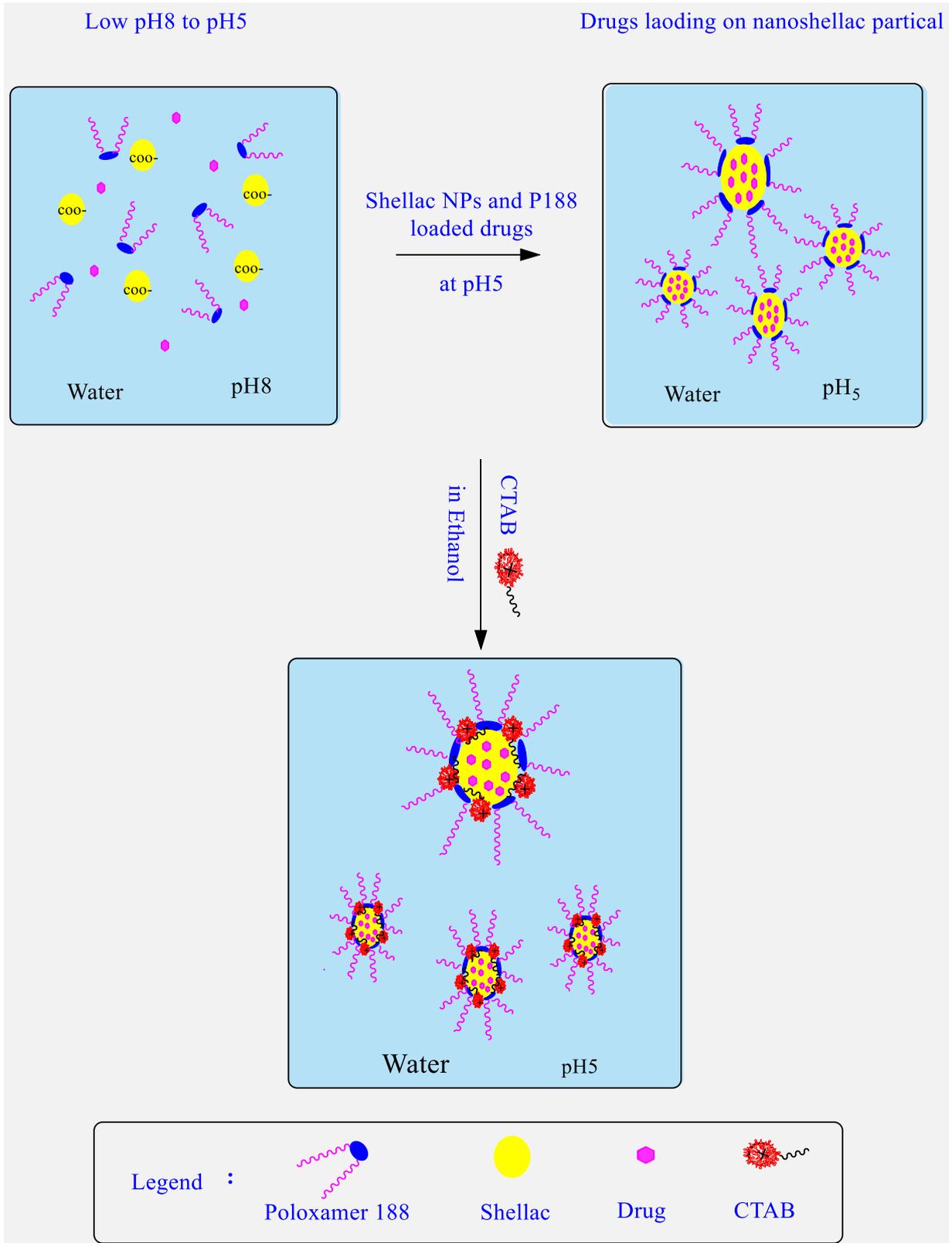
## النتائج والمناقشة

## 1-3 تحضير جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك)

إنّ إستقرارية الدقائق النانوية تعتمد على آليتين وهما آلية التنافر الفراغي وآلية التنافر الكهروستاتيكي. تم تحضير الناقل النانوي (النانوشيلاك) المستقر بناءً على آلية التنافر الفراغي، المتولدة بين مذيلات خافض التوتر السطحي (Surfactant) الناشئة من البوليكسمر 188 كما في الشكل (1-3). وكما ذكر سابقاً يتكون (Poloxamer188) من سلسلة مركزية كارهة للماء من أوكسيد البولي بروبيلين ومحاطة من كلا الطرفين بسلسلتين محبة للماء من أوكسيد البولي إيثيلين. (Poloxamer 188) كعامل إستقرار من خلال أنشاء توازن بين قوى التجاذب والتنافر بين الجسيمات النانوية عن طريق إحاطة دقائق الشيلاك بخافض التوتر، إذ يؤدي التنافر الفراغي بين سلاسل (Poloxamer188) الموجودة على سطح الناقل النانوي إلى تثبيت (النانوشيلاك)، ويصاحب ذلك خفض الأس الهيدروجيني من (pH8 إلى pH5). يمتاز (Poloxamer188) بخصائص عديدة، منها الأستجابة الحرارية، والقدرة العالية على إذابة الأدوية، وإطلاق الدواء، ونقص السمية في الأغشية المخاطية، ويفضل في المجال الصيدلاني كمادة آمنة.



الشكل (1-3) آلية التنافر الفراغي وآلية التنافر الكهروستاتيكي .

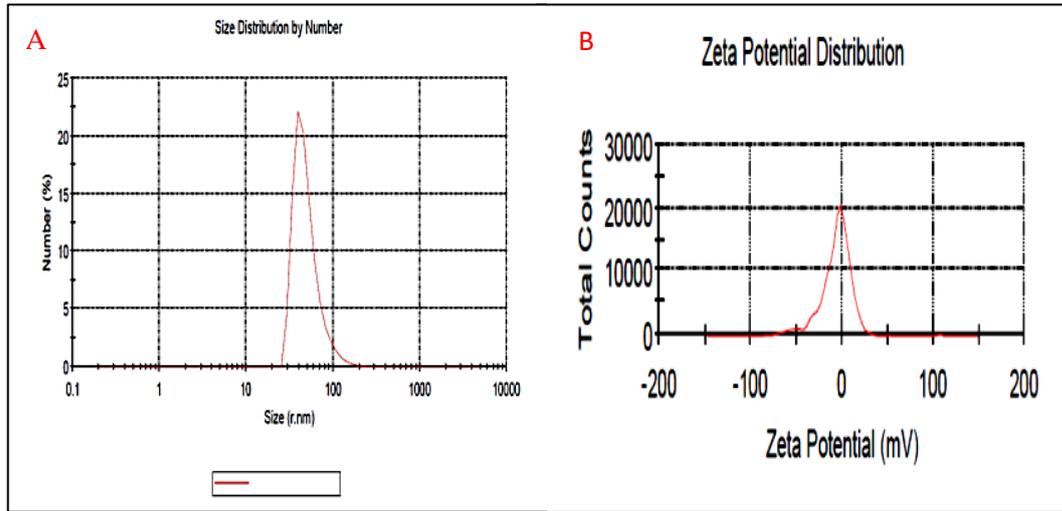


مخطط (1-3) لتحضير جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحمل بالأدوية الأبيجينين (Apigenin)، الكيروسيتين (Croctn) عند pH5 وتغير شحنة الناقل النانوي باستخدام CTAB .

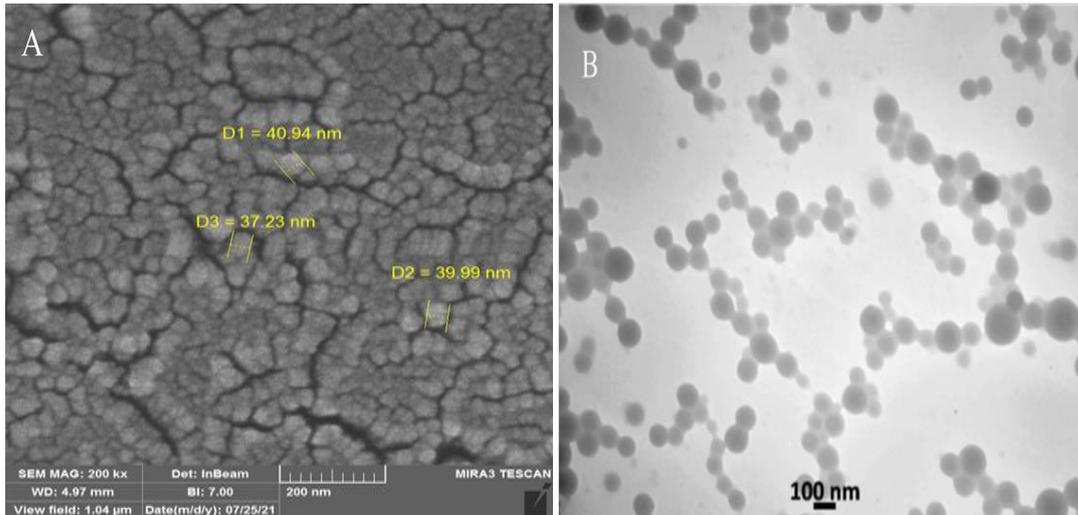
### 2-3 تشخيص جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة

#### 1-2-3 تشخيص حجم وجهد الشحنة الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضر

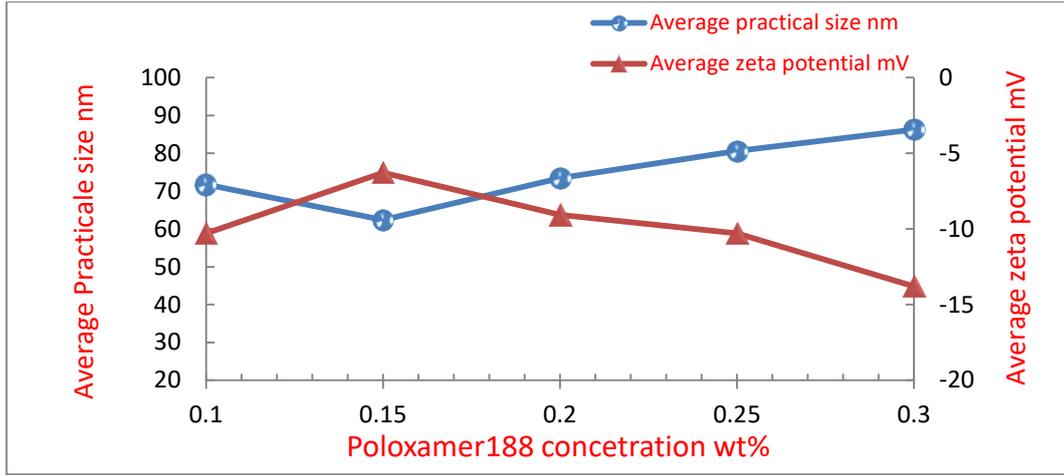
أظهرت النتائج أن حجم جسيمات النانوشيلاك المحضرة يبلغ  $(50.82 \pm \text{nm})$ ، وجهد الشحنة لهذه الجسيمات يبلغ  $(-6.28 \text{ mV})$ ، أن هذه الجسيمات ناتجة من مزج الشيلاك بتركيز  $0.2 \text{ wt.}\%$  مع البوليبيكسمر 188 (P188) بتركيز  $0.15 \text{ wt.}\%$  عند  $\text{pH}5$  لتكوين جسيمات الناقل النانوي، كما في الشكل (2-3). كما تم قياس حجم الناقل النانوي باستخدام تفسير FESEM, TEM وكانت الحجوم أقل من  $50 \text{ nm}$  وكما موضح في الشكل (3-3).



الشكل (2-3) (A) حجم جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة باستخدام DLS ، (B) يوضح توزيع جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة.



الشكل (3-3) (A) FESEM, (B) TEM، توضح الشكل الكروي للنانوشيلاك المحضر وبحجم أقل من  $50.00 \text{ nm}$  وهذه النتيجة تدعم الحجم الناتج من قياس DLS .

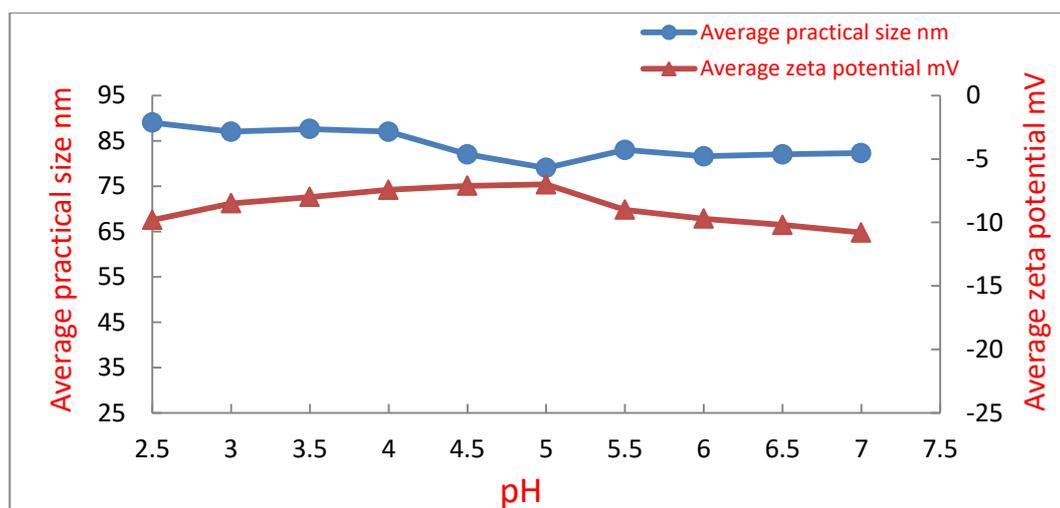


الشكل (3-4) يبين حجم وجهد الشحنة لجسيمات (النانوشيلاك) المحضرة من مزج الشيلاك بتركيز 0.2 wt.% مع تراكيز مختلفة من البوليكسمر 188 (P188) عند pH5.

تم الحصول على أفضل نتيجة عند التركيز 0.15 wt.% للبوليكسمر 188 (P188) وبمتوسط حجم صغير ومستقر لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة بنسبة ثابتة من الشيلاك 0.2wt.% : (P188) البوليكسمر 188 0.15 wt.%، مع ملاحظة زيادة بمتوسط جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحضرة. حيث بين الشكل (3-4) إن زيادة كمية (P188) تؤدي إلى زيادة بمتوسط حجم جسيمات الناقل النانوي مع نقصان بمعدل جهد الشحنة عند زيادة كمية خافض التوتر (P188).

### 2-2-3 تأثير الدالة الحامضية (pH) على حجم وشحنة جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك)

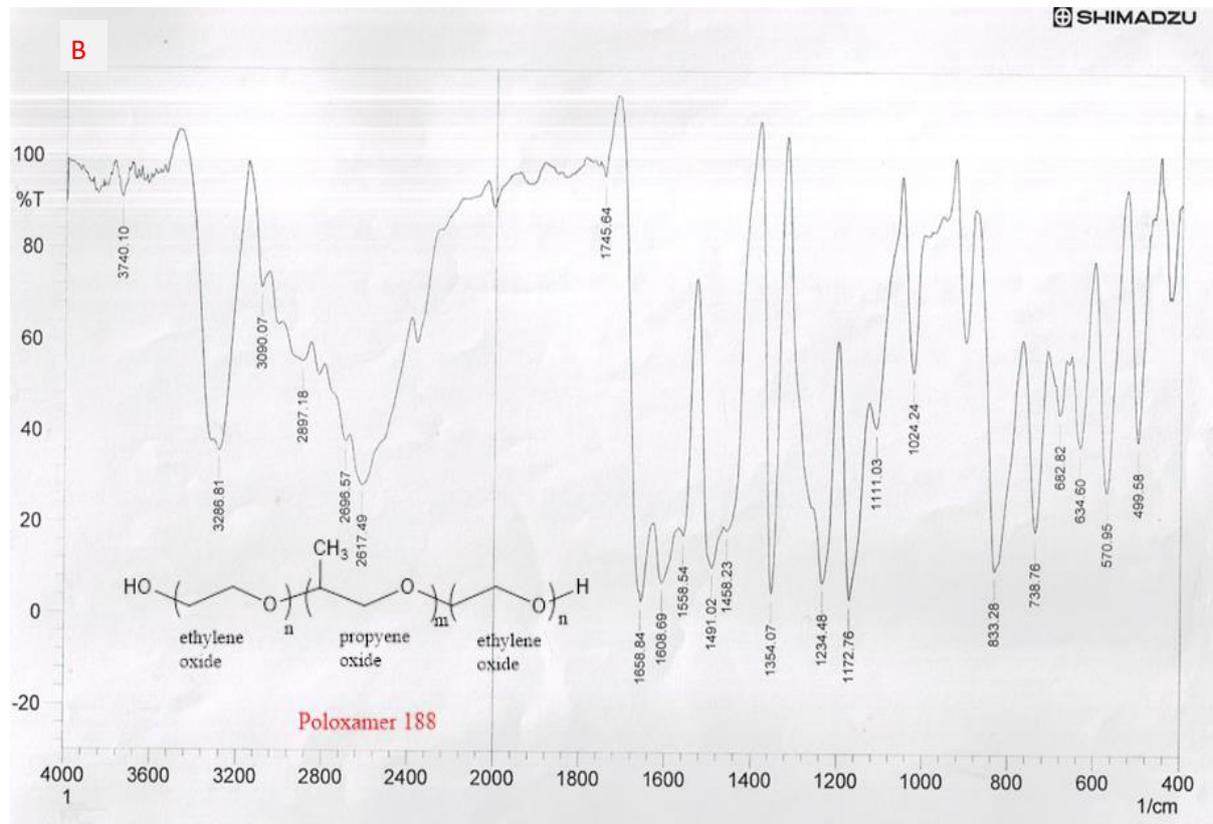
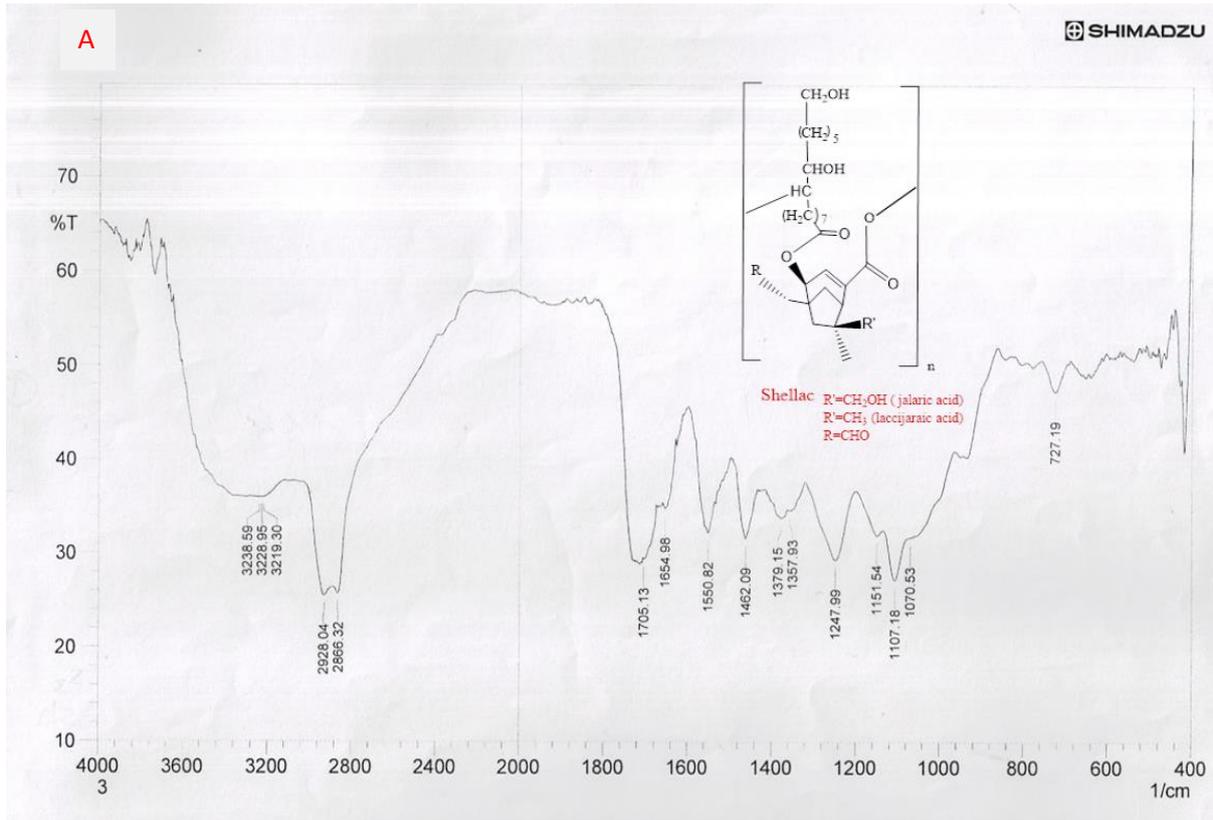
تمت دراسة تأثير الدالة الحامضية (pH) على حجم و شحنة جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك). إذ يمكن ملاحظة أن حجم الجسيمات النانوية غير حساس للأس الهيدروجيني؛ كونها مستقرة ضمن نطاق (7-2.5) pH، في حين أن جهد الشحنة يكون سالباً ومتغيراً؛ بسبب تفكك مجموعات (-COO<sup>-</sup>) للشيلاك. حيث تتغير شحنة جسيمات الناقل النانوي من (-7.91 mV عند (4.5 pH) الى (-16.7 mV) عند (7.5 pH) ؛ بسبب تفكك بروتون مجاميع الكربوكسيل للشيلاك، وهذه النتيجة تثبت إمكانية استخدام الناقل النانوي في نطاق pH يتراوح من (7-2.5). وكما مبين في الشكل (3-5).

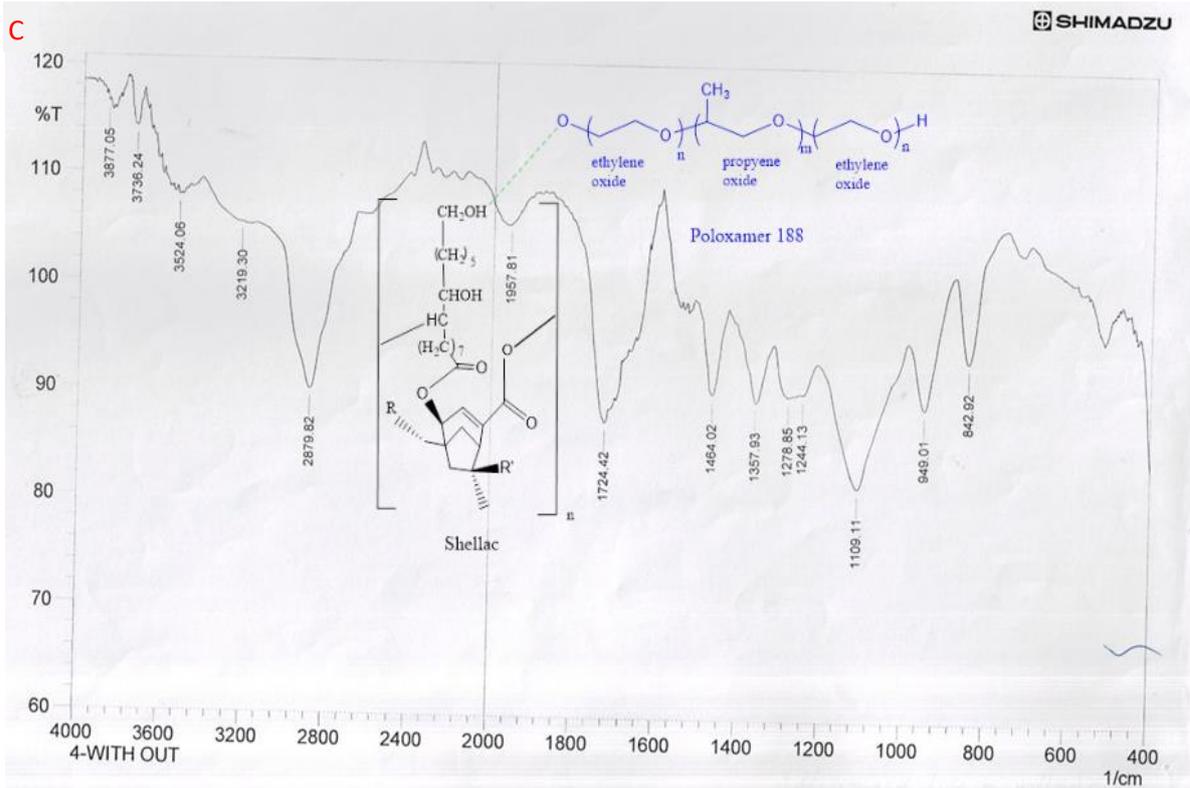


الشكل (3-5) يوضح متوسط حجم وجهد شحنة جسيمات النانوشيلاك في وسط pH مختلف عند تراكيز الشيلاك 0.2 wt.% مع (P188) 0.15 wt.% .

### 3-2-3 طيف FT-IR للشيلاك، البوليكسمر 188 وجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة

الشكل (3-6) يوضح طيف FT-IR للشيلاك إذ أظهر الحزم الآتية: (3238-3219) Ester<sup>(149)</sup>. يُظهر طيف (P188) حزم عند (3286) Alcohol O-H cm<sup>-1</sup>, (1354-1024) C-O cm<sup>-1</sup> (1151-1247), Alkene C=C cm<sup>-1</sup> (1654), Carboxylic acid cm<sup>-1</sup> C-O Ether (P188) عدم وجود تفاعل كيميائي بين الشيلاك والبوليكسمر 188. يعمل (P188) كعامل امتزاز للجزء الكارهة للماء من الشيلاك و تتكون رابطة الهيدروجينية عند (3219-324) H-bonded (3524), O-H free (3877-3736) مع حدوث أزاحة طفيفة لبعض القمم<sup>(150)</sup>.



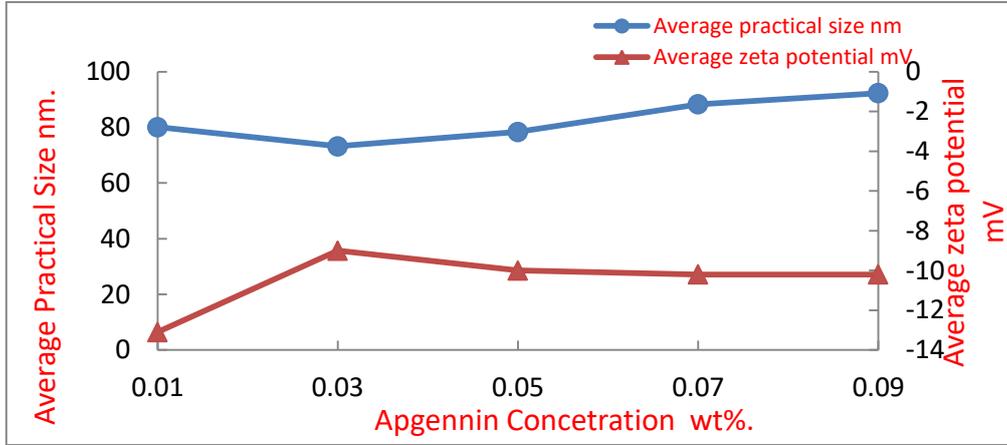


الشكل (3-6) طيف الأشعة FT-IR A للشيلاك، B البوليكسمر P188، C النانوشيلاك مع (P188)

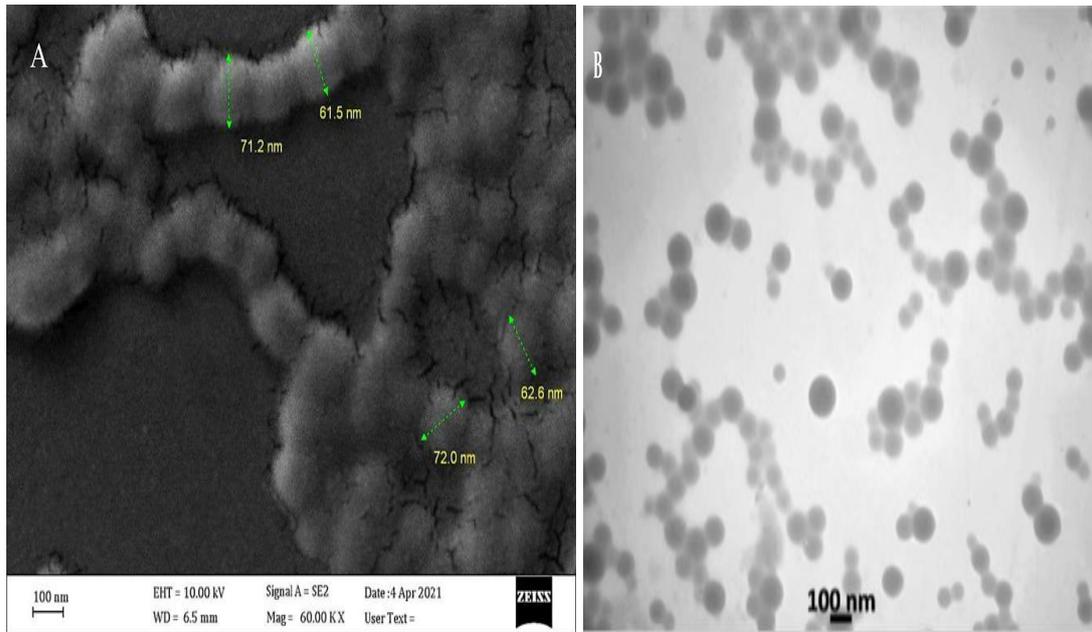
### 3-3 تشخيص وتحميل الأبيجينين على جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك)

تم تحميل الأبيجينين داخل جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) وذلك بمزج (الشيلاك wt.% 0.2) والبوليكسمر 188 (0.15 wt.% Poloxamer 188)، مع 0.03 wt.% الأبيجينين المحمل على الناقل النانوي عند pH8 من ثم خفض pH المزيج إلى pH5 وذلك للحصول على النانوشيلاك المحمل بالأبيجينين. حيث يرتبط الأبيجينين (Apigenin) مع جسيمات الناقل النانوي فيزيائياً (كاره للماء- كاره للماء) كما في المخطط (2-3)، الشكل (3-7) يوضح أنه يمكن تحميل (Apigenin) داخل جسيمات الناقل النانوي بتراكيز تبدأ من (0.01 - 0.09) wt.% كما في الشكل (3-9)، مع تغيير جهد الشحنه عند تحميل جسيمات الناقل النانوي بالأبيجينين من (13.1 mV) عند 0.01 wt.% إلى (-10.2 mV) عند 0.09 wt.% وهذا التغيير في الشحنه السطحية يُعزى إلى الزيادة بكمية الأبيجينين (Apn) الذي يرتبط مع الشيلاك وبذلك يقلل من الشحنه السالبة للشيلاك. أن تركيز 0.03 wt.% من الأبيجينين (Apigenin) المحمل على الناقل النانوي هو الأفضل حيث يعطي متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي بحجم (77.23nm) ، ومتوسط جهد الشحنه بمقدار (-10.7) mV. كما في الشكل (3-7)، وكما يظهر الشكل (3-8)

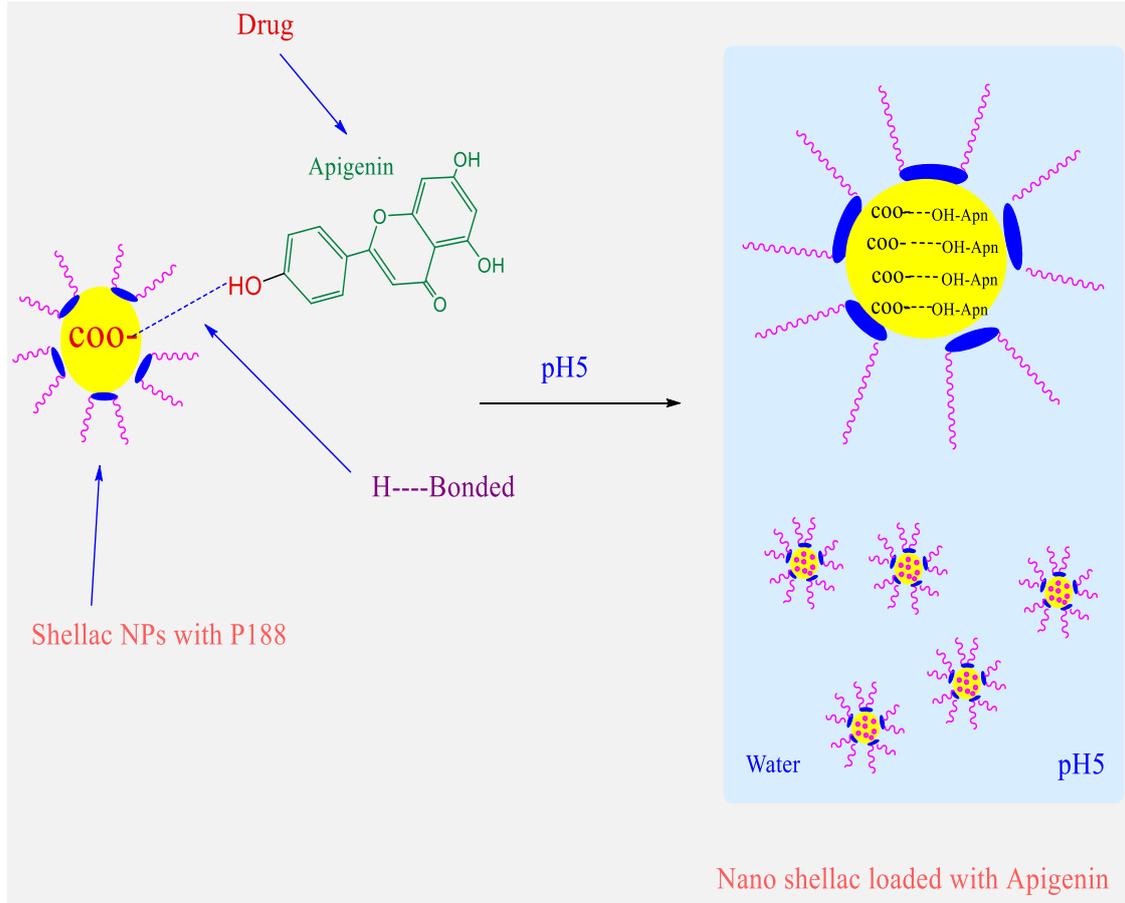
( صورة (FESEM، TEM) تبين الشكل الكروي للناقل النانوي (النانوشيلك) المحمل بمادة الأبيجينين.



الشكل (7-3) (A) تحميل تراكيز مختلفة من الأبيجينين على (النانوشيلك) قبل التغليف عند pH5.



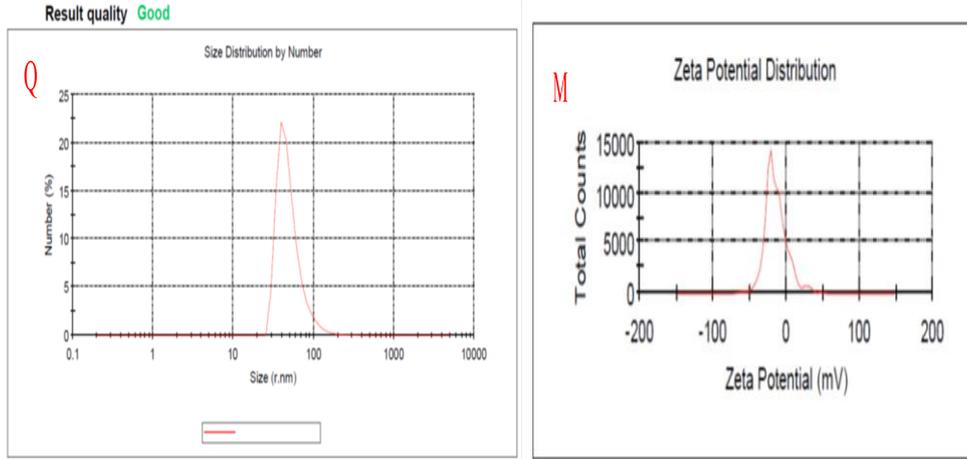
(8-3) تظهر صورة (FESEM(A)، TEM(B)) الشكل الكروي لتحميل الأبيجينين على جسيمات (النانوشيلك) المحضرة.



مخطط 2-3 تحميل الأبيجينين على جسيمات (النانوشيلاك) عند pH5



الشكل (3-9) صورته لتحضير تراكيز مختلفة من الأبيجينين المحملة على (النانوشيلاك) عند pH5.

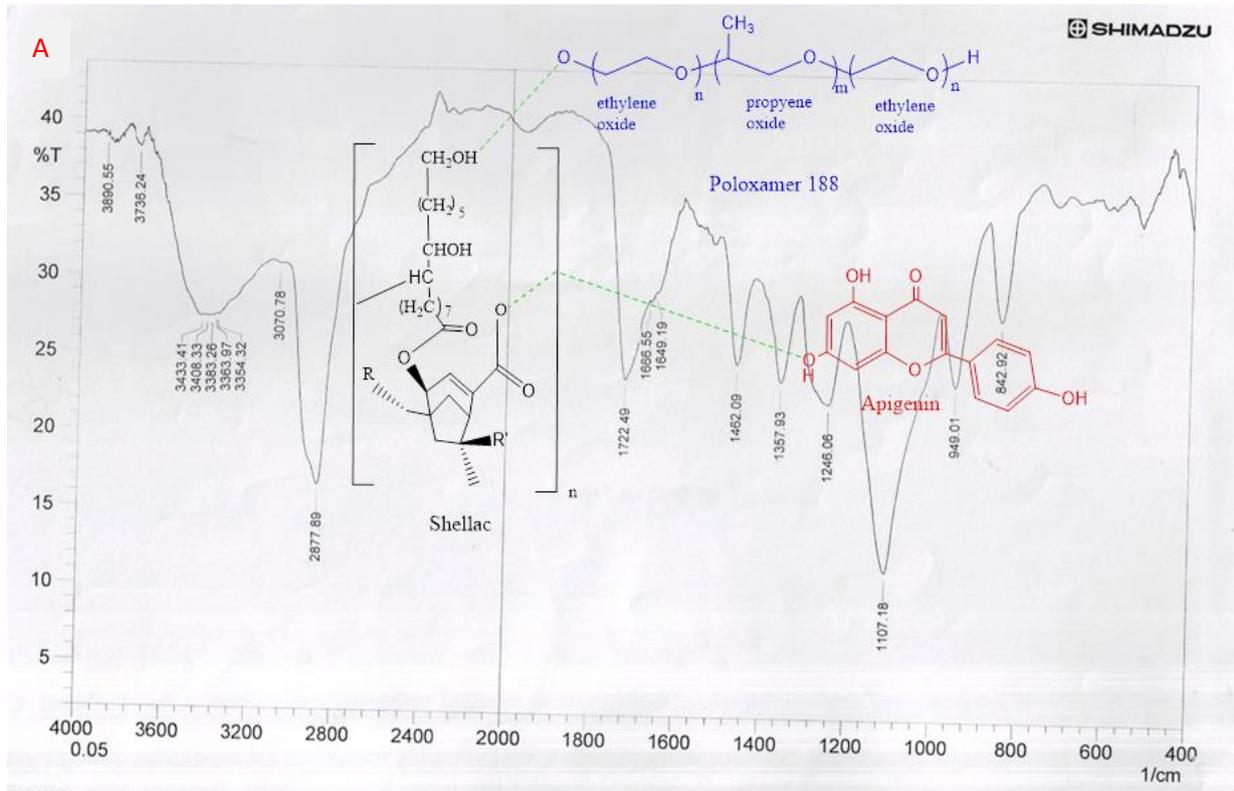


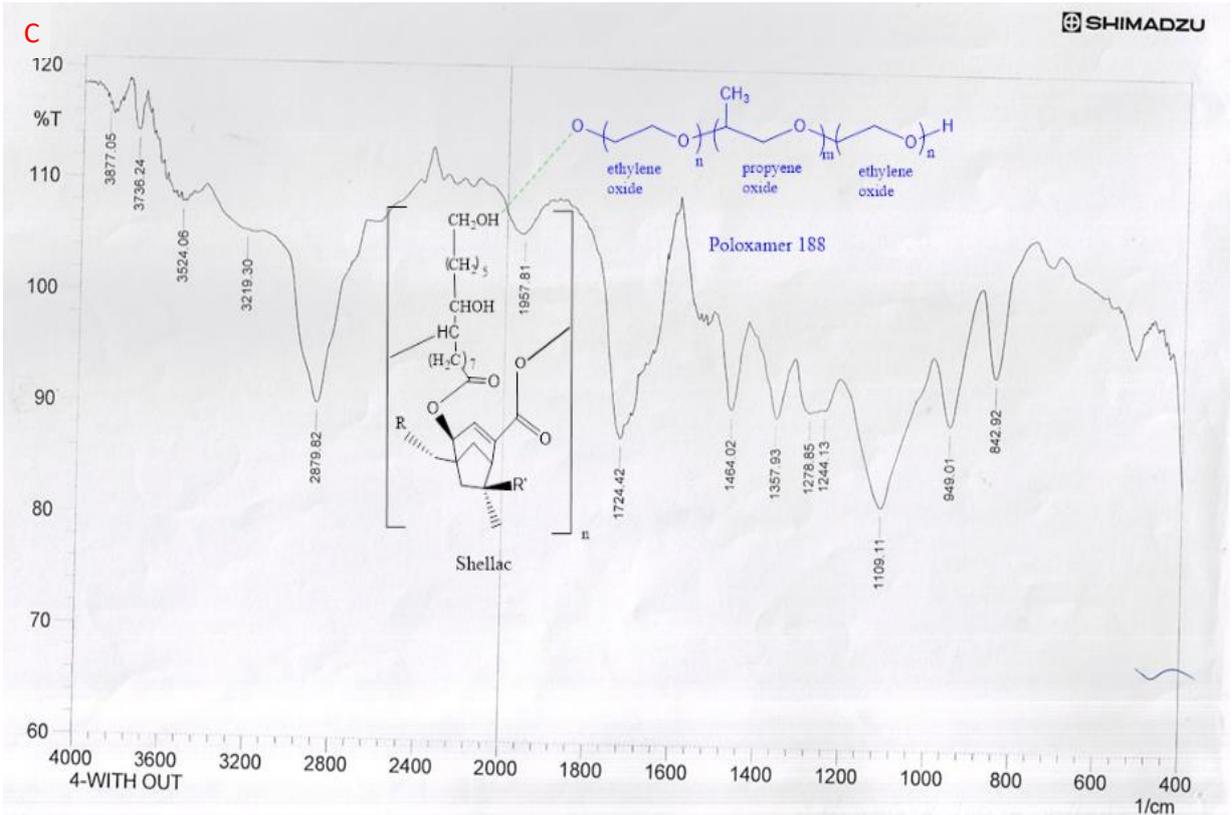
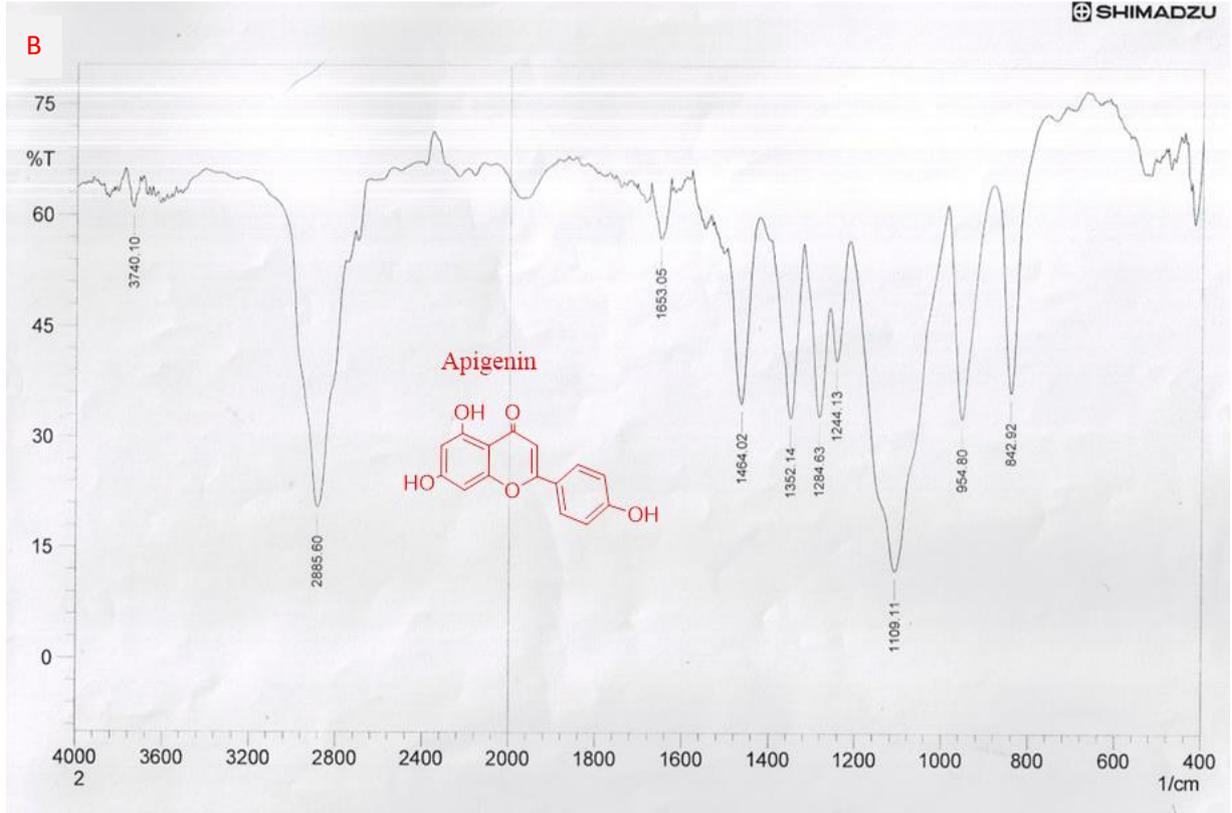
الشكل (3-10) يوضح DLS (Q) متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة بالأبيجينين بتركيز 0.03% عند pH5. (M) متوسط جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحملة بالأبيجينين بتركيز 0.03% عند pH5.

ثم أستعمل (CTAB) لعكس الشحنة السطحية لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) وذلك من أجل زيادة قدرة التصاق الناقل النانوي بجدار الخلية. توضح صور (FESEM, TEM) كما في الشكل (3-8) الخصائص المورفولوجية لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة بالأبيجينين. أما الشكل (3-4) (FESEM, TEM) يظهر شكل كروي لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) و بحجم (50.82 nm) للجسيمات الناقل النانوي غير المحملة، كما يوضح الشكل (3-7) أن حجم جسيمات الناقل النانوي زاد مع زيادة تركيز الأبيجينين وكذلك جهد الشحنة للأبيجينين تغير مع زيادة تركيز الأبيجينين (Apigenin) المحمل على الناقل النانوي. الشكل (3-7) A يوضح متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة بالأبيجينين قبل التغليف ب (CTAB) يبلغ (77.23 nm) وجهد الشحنة (-10.7 mV)، كما أن حجم وجهد الشحنة للأبيجينين المحمل عند التركيز 0.03wt.% قبل التغليف ب (CTAB) يبلغ على التوالي عند تركيز (73.23 nm) وجهد الشحنة (-9 mV). هذه النتائج أثبتت ان الزيادة الملحوظة في متوسط حجم الجسيمات النانوية المحملة وجهد الشحنة يعزز من صحة تحميل الأبيجينين على الناقل النانوي وعكس شحنة السطح للناقل النانوي المحمل. حيث لوحظ أن جهد الشحنة كان سالب قبل عكس شحنة السطح، نتيجة لوجود مجاميع الكربوكسيل (للنانوشيلاك) المبرتنة، وهذا يثبت إمكانية تحميل (النانوشيلاك) لأي مجموعة فعالة من الأدوية.

### 1-3-3 طيف FT-IR جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة بالأبجيين ، الأبجيين الحر، جسيمات (النانوشيلاك)

يظهر طيف الناقل النانوي (SH-P188) مع البوليكسمر 188 عدم وجود أي تفاعل كيميائي بين الشيلاك والبوليكسمر 188. حيث يعمل البوليكسمر 188 (P188) كعامل امتزاز، حيث يلتصق الجزء الكاره للماء من الشيلاك مع الجزء الكاره للماء من (P188) و تتكون رابطة هيدروجينية عند (3524-3219)  $\text{cm}^{-1}$  H-bonded ، (3877-3736)  $\text{cm}^{-1}$  O-H free . يظهر طيف (Apn) الأبجيين الحر وجود حزمة عند (3740)  $\text{cm}^{-1}$  Phenol O-H (1653) ،  $\text{cm}^{-1}$  C=C ،  $\text{cm}^{-1}$  C-H aromatic (2885) ،  $\text{cm}^{-1}$  Alph-unsaturated-ketones C=O (1109) Ether C-O  $\text{cm}^{-1}$  (1464) Alkene aromatic (151). يظهر طيف (Apn-SH-) (P188) الأبجيين المحمل على الناقل النانوي حزمة عند (3433-3354)  $\text{cm}^{-1}$  H- bonded . نلاحظ بالشكل (11-3) شدة الحزم عند تحميل الأبجيين على الناقل النانوي اندمجت معظمها مع الناقل النانوي وهذا يثبت حدوث تفاعل فيزيائي ، بتكون اصرة هيدروجينية بينهما.

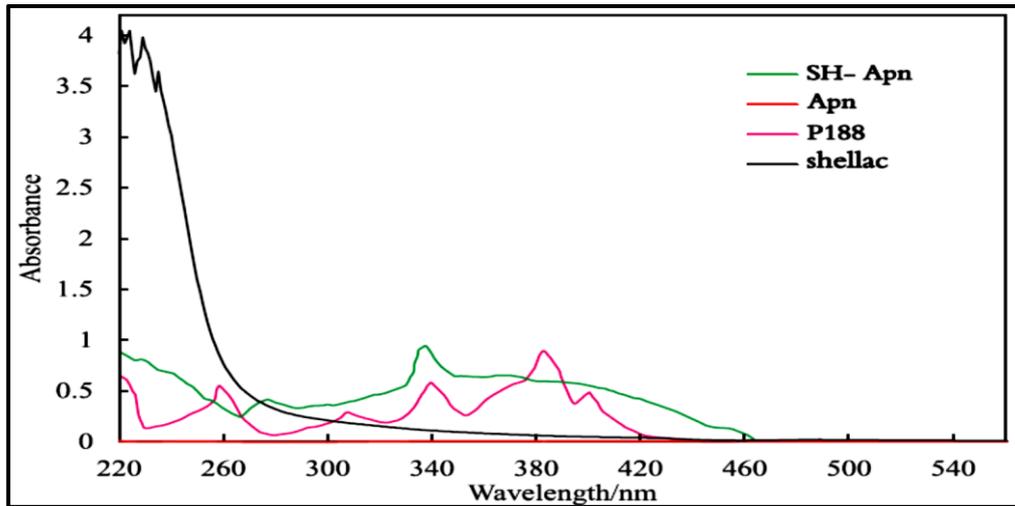




الشكل (11-3) طيف FTIR لجسيمات الناقل النانوي (الناتوشيلاك) المحملة بالأبجيني، B الأبيجين الحر و C جسيمات (الناتوشيلاك).

### 3-3-2 تشخيص طيف UV-VIS الشيلاك، البوليكسمر 188 (P188)، الأبيجينين المحمل على الناقل النانوي (النانوشيلاك) والأبيجينين الحر

تم أستعمال تقنية التحلل الطيفي (UV-VIS) لتحديد تحميل الابجينين (Apigenin) داخل جسيمات الناقل النانوي. يوضح الشكل (3-12) طيف امتصاص الشيلاك، البوليكسمر 188 (Poloxamer 188)، الأبيجينين الحر، الأبيجينين المحمل على جسيمات الناقل النانوي. يوضح (اللون الأسود) طيف الشيلاك إذ لديه قمم عشوائية عند (292-264-228 nm) لكون أحماض الكربوكسيل المختلفة في الشيلاك ليس لها أطوال موجية قصوى). (الخط الأخضر) يُظهر طيف الأبيجينين المحمل على الناقل النانوي قمة عند 340 nm و الأبيجينين الحر (الخط البنفسجي) يظهر ثلاث قمم في المنطقة فوق البنفسجية للأطوال (380-340-263 nm). في المنطقة القريبة من الأشعة فوق البنفسجية المرئية ، نلاحظ ظهور حزمة الأبيجينين عند طول موجي (340 nm) المحمل على الناقل النانوشيلاك وهو ما يثبت تحميل الأبيجينين على الشيلاك من خلال ارتباط المجاميع الكاره للماء للشيلاك مع المجاميع الكارهة للماء للأبيجينين (تأصر هيدروجيني).



الشكل (3-12) يوضح طيف امتصاص الشيلاك ، Poloxamer 188 ، الأبيجينين الحر ، الأبيجينين المحمل على جسيمات (النانوشيلاك).

### 3-3-3 تقدير كمية الأبيجينين المحمل على الناقل النانوي (النانوشيلاك)

تم تقدير كمية الأبيجينين المحملة داخل جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) عند pH5. تم أستنتاج إن أعلى كمية من الأبيجينين داخل جسيمات الناقل النانوي تبلغ (9.33%) ونسبة تحميل الأبيجينين على الناقل النانوي تبلغ (9.44%) عند pH5 عند أستخدام نسب ثابتة 0.03% wt. : wt. 0.2 : wt. 0.15 من الأبيجينين: الشيلاك: البوليكسمر 188 (P188) على

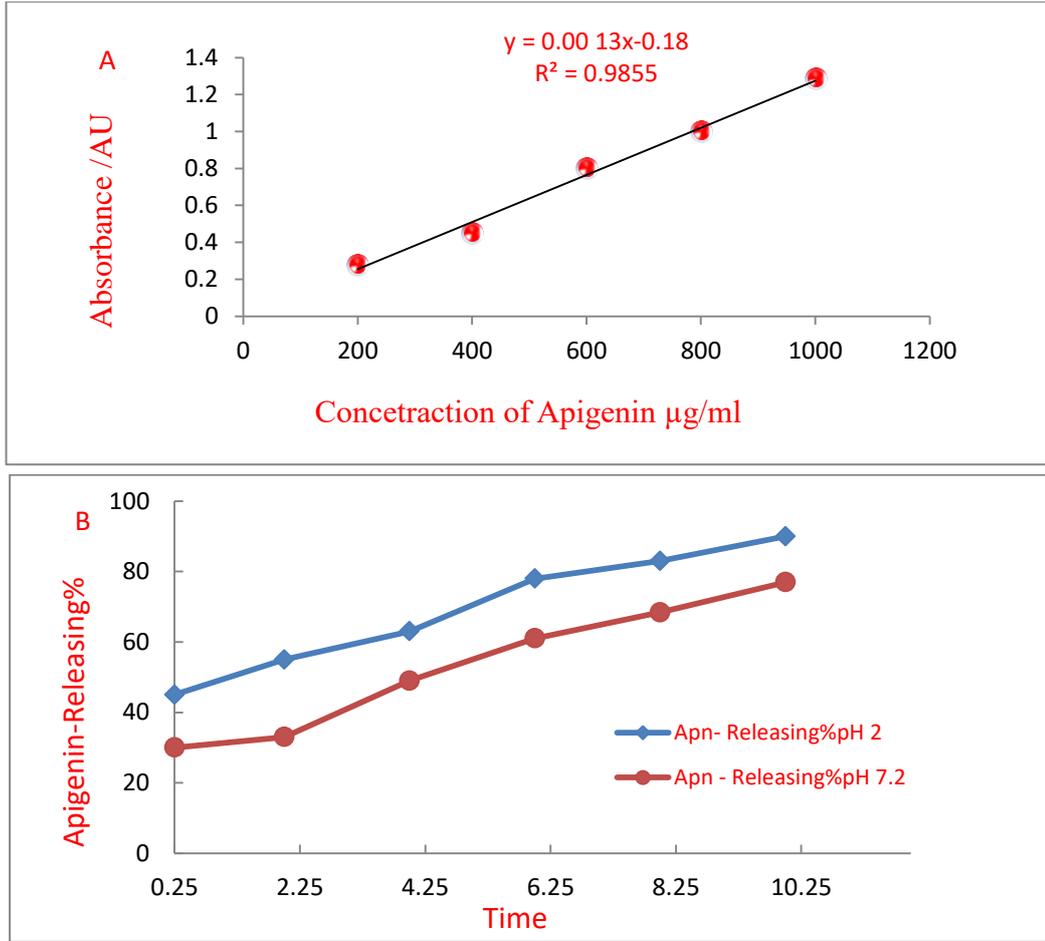
التوالي . كانت كفاءة تحميل الدواء من الأبيجينين في جسيمات (النانوشيلك) محسوبة باستخدام المعادلات (1-2)،(2-2). حيث  $(W_{Apn})$  هو إجمالي كمية الابجينين (Apn) المضافة إلى الشيلك عند pH5،  $(W_U)$  هو كمية غير المغلفة من الابجينين (Apn) تم الحصول عليها بعد الترسيب باستخدام سنترفيوج مبرد، والبوليكلسمر 188 (P188) +  $(W_{sh})$  هي الكمية المستخدمة في تحضير جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلك)<sup>(139)</sup>.

### 4-3-3 دراسة تحرر الأبيجينين

استنتج إن تحرر الأبيجينين في الوسط الحامضي اكثر من الوسط القاعدي ، وذلك إعتقاد على نوع الدواء المستخدم، تم قياس الأبيجينين المتحرر (حامض ضعيف) من جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلك) عند  $\lambda_{max}=340 \text{ nm}$  ، استنتج أن سرعة التحرر الدوائي بعد انتهاء عملية التحرر التي أستمرت لمدة 12 ساعة، تتغير إعتقاد على الدالة الحامضية للوسط المتحرر فيه الدواء . تتوفر معظم الأدوية كأحماض ضعيفة أو قواعد ضعيفة. يتم تحرر الدواء الحامضي الضعيف (الأبيجينين) بمعدل أكثر بالوسط الحامضي (المعدة) عند (pH2) من الوسط القاعدي ( الأمعاء) (pH7.2) نتيجة لمنافسة أيون الهيدروجين للأرتباط مع الشيلك بدل الدواء، كما في الجدول (1-3)، الشكل (13-3)<sup>140</sup>.

الجدول (1-3) قيم SD, RSD%, LOD, LOQ

$Y=0.0013X+0.281$ $R^2=0.9855$ M.wt=270 g/mol Apigenin of $\lambda_{max}=340 \text{ nm}$	
SD	0.012
RSD%	1.5%
LOD	276.9 $\mu\text{g/ml}$
LOQ	923.07 $\mu\text{g/ml}$
Molar absorptivity	351 $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
Sandell's sensitivity, s	0.769 $\mu\text{g.cm}^2$

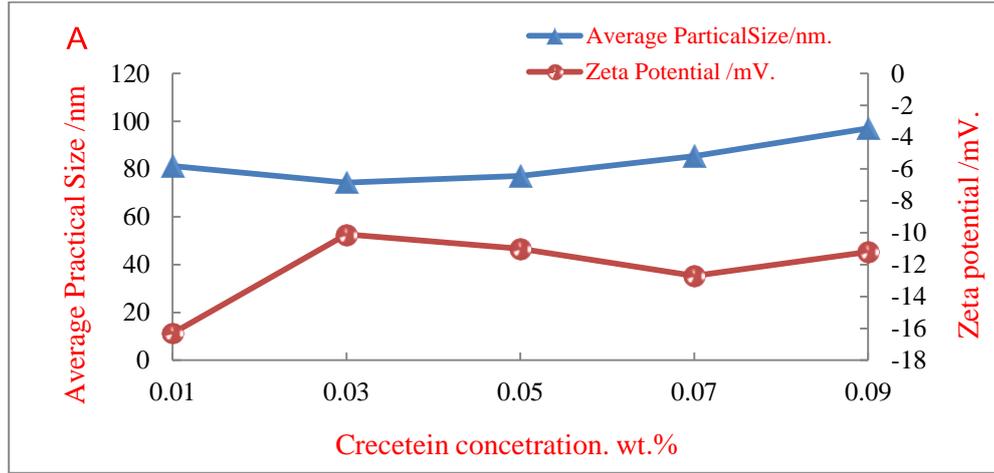


الشكل (3-13) (A) منحنى المعايرة لسلسلة من تراكيز الأبيجينين المختلفة بطول موجي (340 nm). (B) يوضح كمية الأبيجينين المتحرر من الناقل النانوي (النانوشيلك) باستخدام كيس (Dialysis) عند (2 و 7.2). pH (7.2).

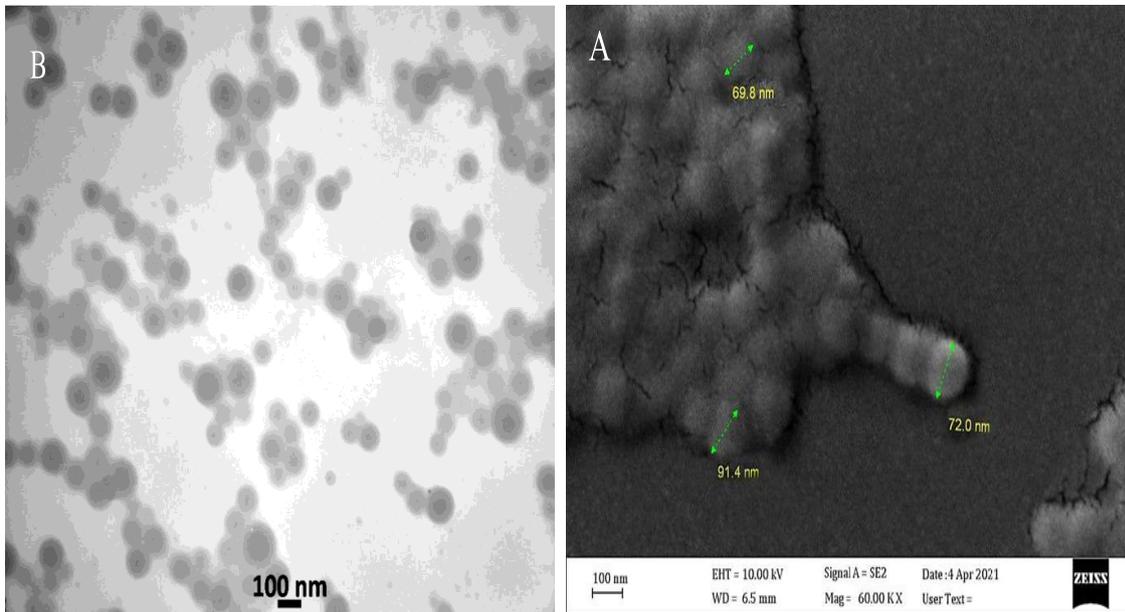
### 4-3 تشخيص وتحميل الكيروسيتين (Crtn) على جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلك)

تم تحميل الكيروسيتين داخل جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلك 0.2 wt.% المحضرة بمزج النانوشيلك مع (Poloxamer 1880.15wt.% البوليكسمر 188 عند pH5. إذ يتم خفض pH جسيمات الناقل النانوي المحضرة إلى pH5 الغرض من خفض pH المحلول هو لتفكيك بروتونات مجاميع كربوكسيل الشيلك وبذلك يتم تقليل قابلية ذوبان الشيلك وتقليل تشتت جسيمات الناقل النانوي. يمكن أن يرتبط الكيروسيتين (Crtn) مع جسيمات الناقل النانوي فيزيائياً عن طريق الأمتزاز حيث إن الكيروسيتين هو كاره للماء، كما في الشكل (3-3)، الشكل (3-14) يوضح أنه يمكن تحميل الكيروسيتين مع جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلك) بتراكيز تبدأ من (0.01-0.09) wt.%، كما في (3-16)، أن زيادة حجم دقائق النانوشيلك يثبت تحميل الكيروسيتين عليه، وكذلك فإن تغير شحنة الناقل النانوي (النانوشيلك) من (-16.3 mV) عند

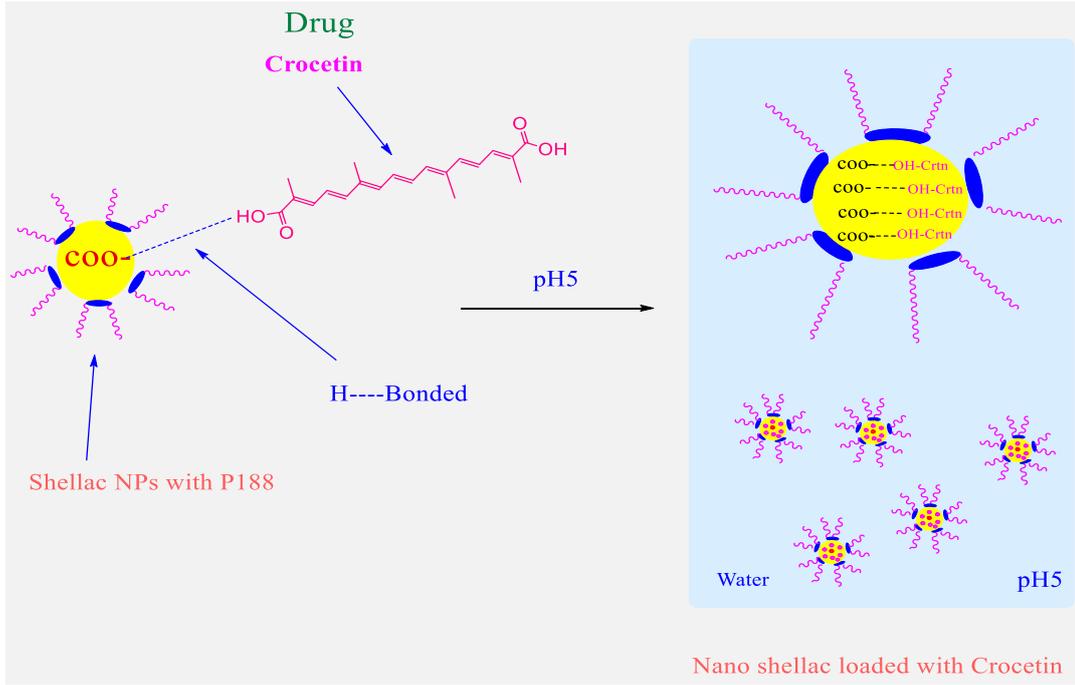
الشحنة السطحية يُعزى إلى الزيادة بكمية الكيروسينين التي تمتلك شحنة سالبة . استنتجنا أن التركيز عند 0.03 wt.% من الكيروسينين المحمل أفضل ما يكون لحجم جسيمات الناقل النانوي المستقرة بحجم ( 77.57) nm ، و جهد الشحنة يبلغ ( - 12.46) mV كما في الشكل (14-3). تُظهر صورة ( TEM و FESEM) في الشكل (3-15) شكل كروي للكيروسينين المحمل على جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة.



الشكل (3-14) (A) يوضح حجم وشحنة دقائق النانوشيلاك المحملة بتركيز مختلفة من الكيروسينين pH5 وبتراكيز wt.%0.15:wt.%0.2 من الشيلاك و البوليكسمر 188.



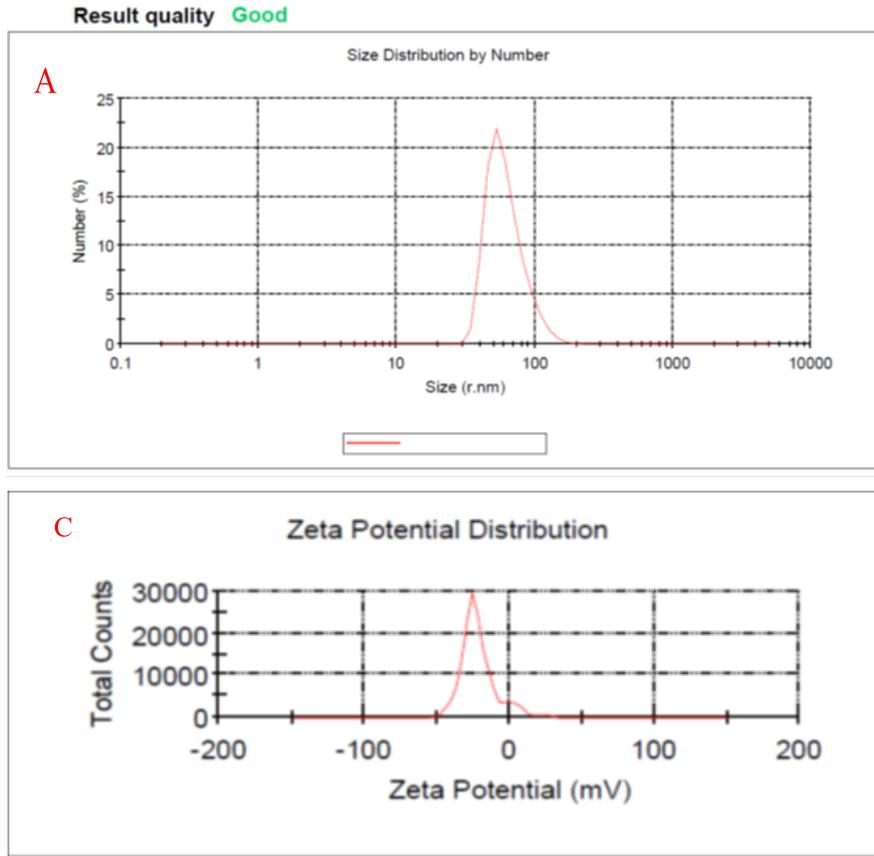
الشكل الكروي لتحميل الكيروسينين على جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضرة. (15-3) تُظهر صورة (FESEM(A), TEM(B)) الشكل الكروي لتحميل الكيروسينين على جسيمات الناقل



مخطط 3-3 لتحميل الكيروسيتين على جسيمات (النانوشيلاك)



الشكل (3-16) صورته تبين تراكيز مختلفة من الكيروسيتين المحملة على (النانوشيلاك) عند pH5.



الشكل (17-3) (A) DLS يوضح متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة بالكروسييتين عند تركيز 0.03% عند pH5. (C) متوسط جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحملة بالكروسييتين قبل التغليف CTAB بتركيز 0.03% عند pH5.

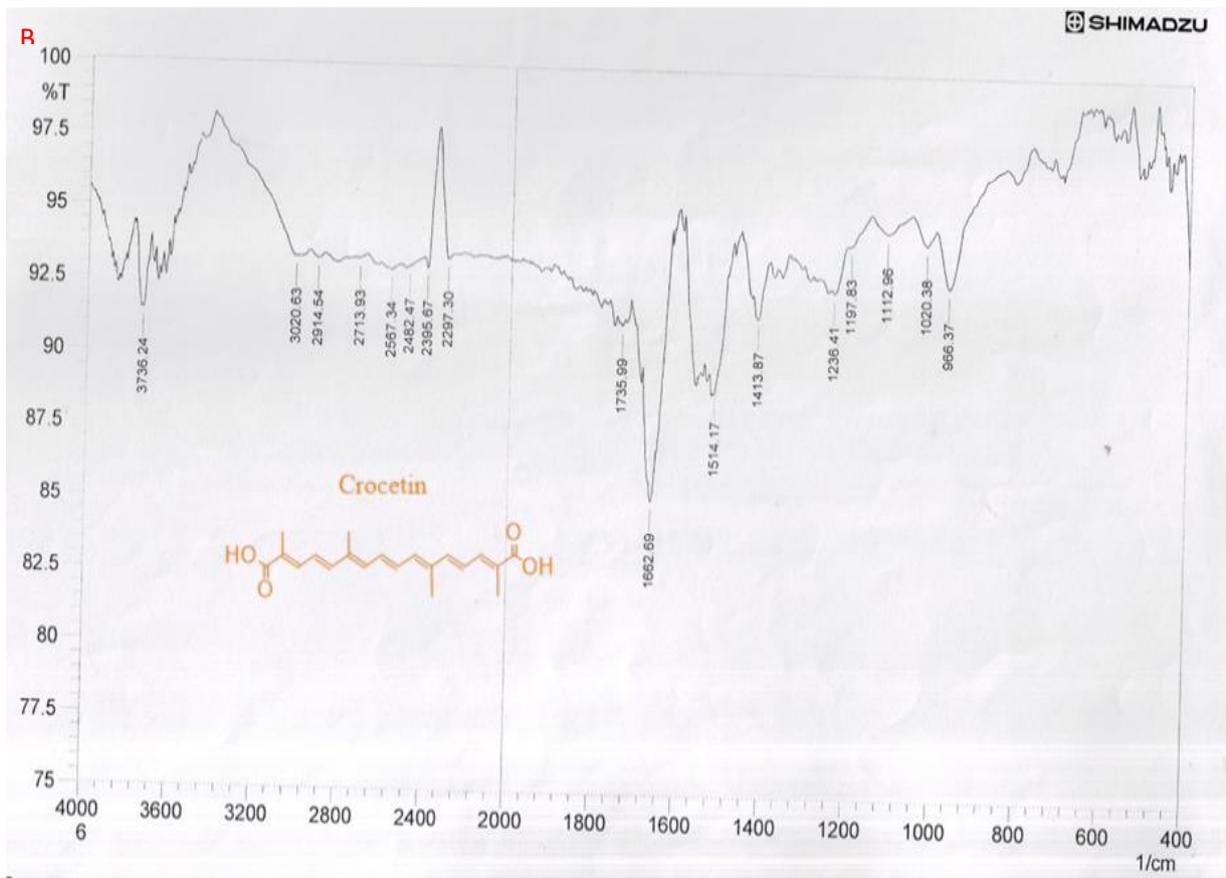
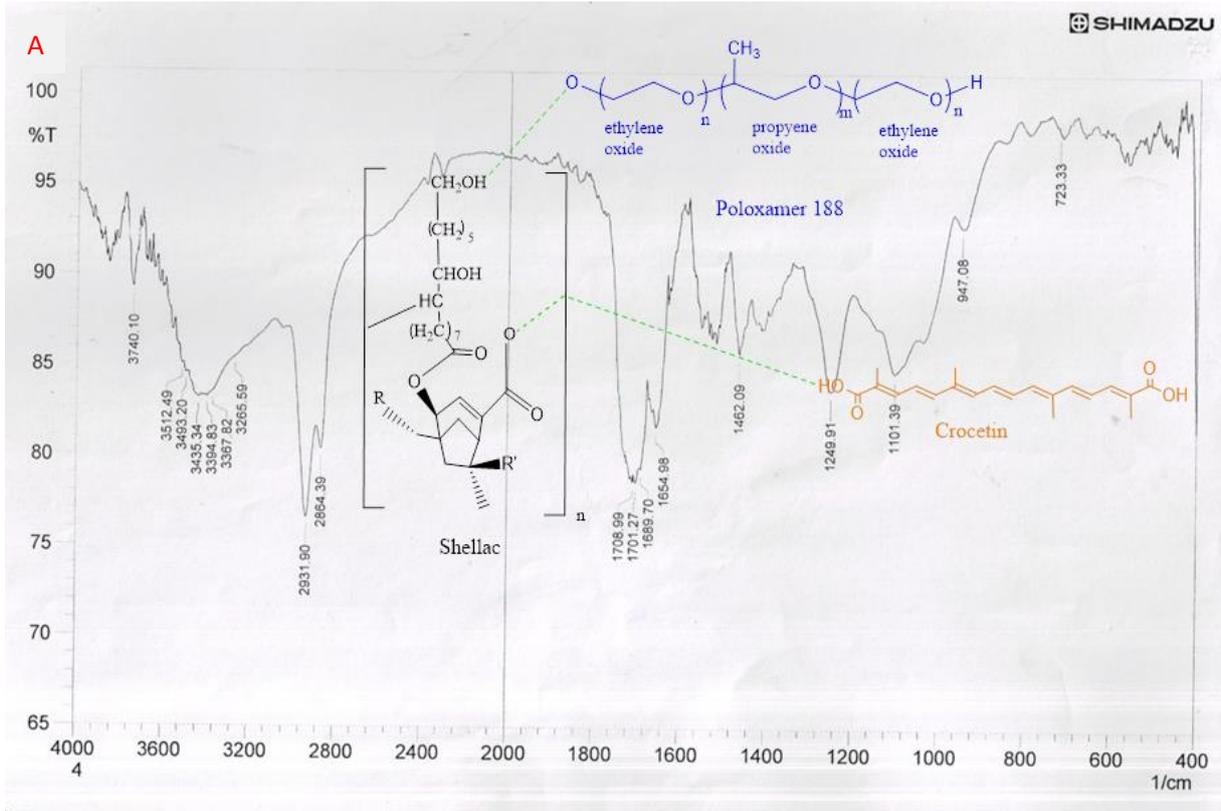
تم استخدام (CTAB) لعكس الشحنة السطحية للناقل النانوي (للنانوشيلاك) فقط وليس لتغطية جسيمات الناقل النانوي. استنتج من الشكل (15-3) صور (Fesem, TEM) الخصائص المورفولوجية لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) و (Crocetin) المحمل على الناقل النانوي (النانوشيلاك). حيث تظهر الشكل (3-3) صور (FESEM, TEM) أن شكل (النانوشيلاك) غير المحمل بالكروسييتين كروي بحجم أقل من 50 nm و أقل من 100 nm لجسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة بالكروسييتين يوضح الشكل (A) (17-3) أن حجم جسيمات الناقل النانوي زاد مع زيادة تركيز تحميل الكروسييتين قبل التغليف (CTAB). لاحظنا أن جهد الشحنة للكروسييتين المحمل في الناقل النانوي زاد مع زيادة تركيز تحميل الكروسييتين بسبب التنافر الكهروستاتيكي بين مجاميع الكربوكسيل لمكونات الناقل النانوي الأنيونات وأنيونات الكروسييتين. يمكن ملاحظته على الجسيمات النانوية المحملة بالأدوية من خلال (FESEM, TEM) (15-3)، إذ يبلغ متوسط حجم جسيمات (النانوشيلاك) المحمل قبل التغليف (77.57) nm وجهد الشحنة (-10.4 mV). هذه النتائج تثبت ان الزيادة في متوسط

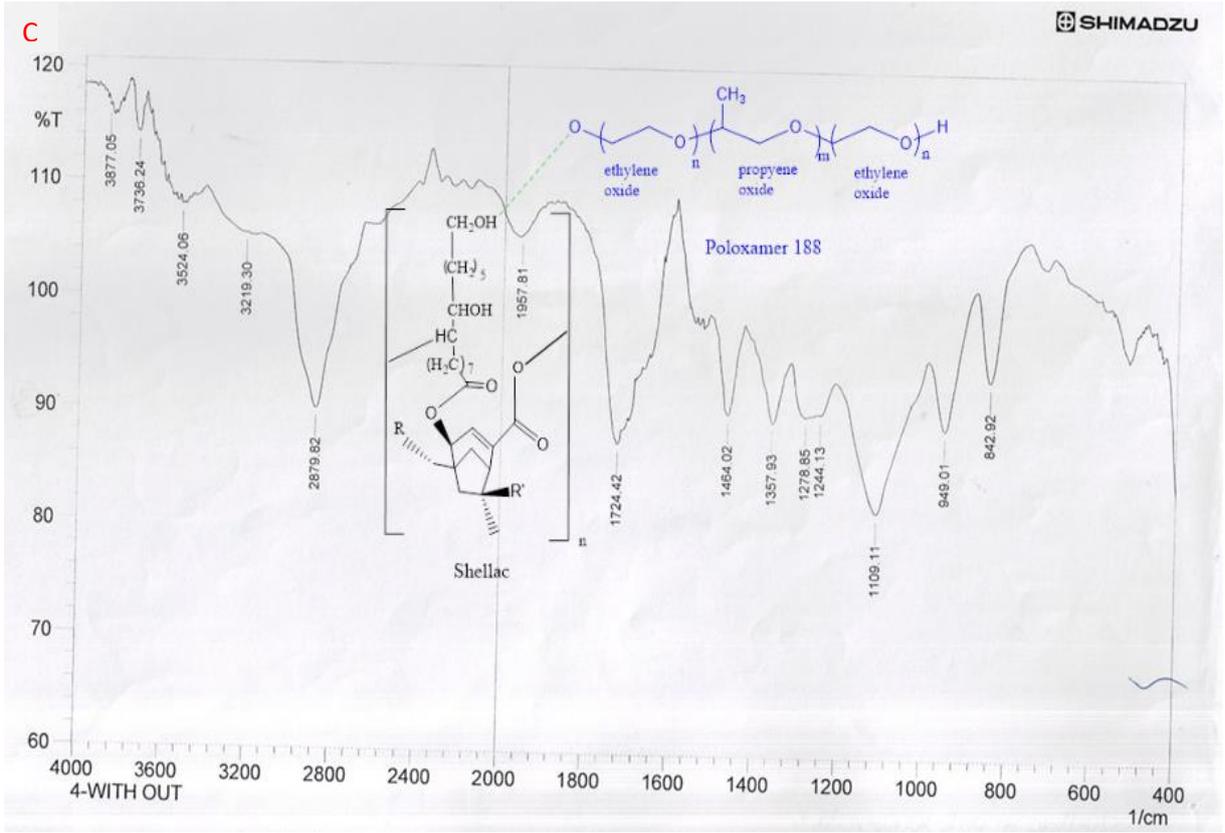
حجم الجسيمات النانوية المحملة وجهد الشحنة يعزز من صحة تحميل الكيروسيتين على الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحضر وعكس شحنة السطح للناقل النانوي (النانوشيلاك). نلاحظ أن جهد الشحنة سالب قبل عكس شحنة السطح ؛ بسبب تفكك مجاميع كربوكسيل الناقل النانوي (النانوشيلاك) ، وهذا يثبت إمكانية تحميل الناقل النانوي (النانوشيلاك) لأي مجموعة فعالة من الأدوية.

### 1-4-3 طيف FT-IR جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) المحملة

#### بالكيروسيتين، الكيروسيتين الحر، جسيمات (النانوشيلاك) المحضرة

FT-IR يظهر طيف الناقل مع البوليبيكسمر 188 عدم وجود تفاعل كيميائي بين الشيلاك والبوليبيكسمر 188. يعمل P188 كعامل امتزاز للجزء الكارهة للماء من الشيلاك و تتكون رابطة الهيدروجينية عند (3524-3219)  $\text{cm}^{-1}$  H-bonded، (3877-3736)  $\text{cm}^{-1}$  O-H free. يظهر طيف الكيروسيتين الحر وجود حزمة عند (3736)  $\text{cm}^{-1}$  Free O-H، (2914)  $\text{cm}^{-1}$  C-H Alkane، (1735)  $\text{cm}^{-1}$  C=O carboxylic acid، C-O carboxylic acid (1249)  $\text{cm}^{-1}$  (152). يظهر طيف الكيروسيتين المحمل على (النانوشيلاك) حزمة عند (3265-3367)  $\text{cm}^{-1}$  H-bonded (3512-3493-3435-3394) التي تعود الى مجاميع الكاربوكسيل، (947)  $\text{cm}^{-1}$  O-H bend. carboxylic acid. نلاحظ بالشكل (3-18) شدة الحزم عند تحميل الكيروسيتين على (النانوشيلاك) اندمجت معظمها مع (النانوشيلاك) وهذا يثبت حدوث تفاعل فيزيائي اصرة هيدروجينية بينهما.





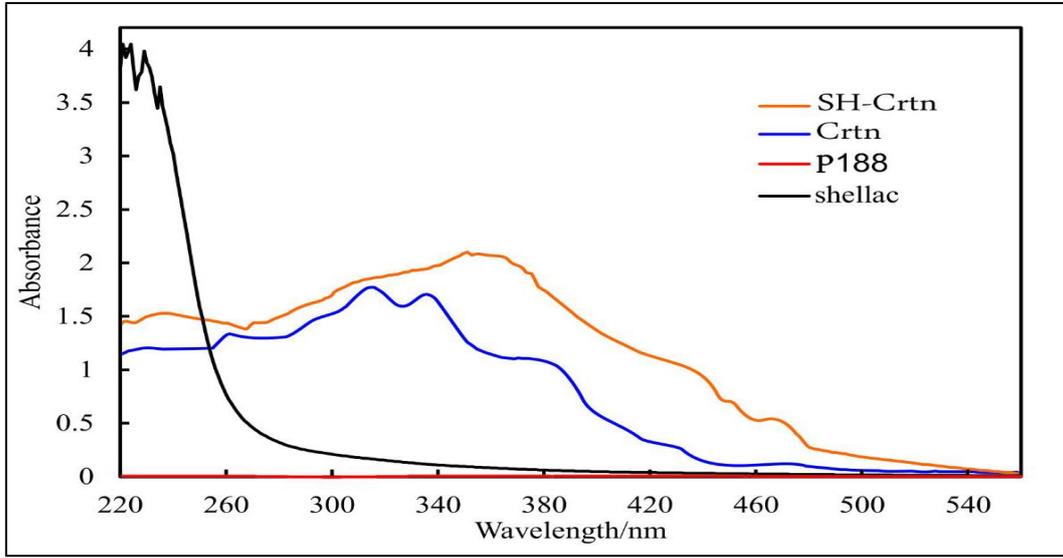
الشكل (18-3) طيف FT-IR (A) لجسيمات (النانوشيلاك) المحملة بالكيروسيتين، (B) الكيروسيتين الحر و (C) جسيمات النانوشيلاك.

### 2-4-3 طيف UV-VIS الشلاك، البوليكسمر 188 (P188)، الكيروسيتين المحمل على

#### الناقل النانوي (النانوشيلاك) والكيروسيتين الحر

تم استعمال تقنية التحلل الطيفي (UV-VIS) لتحديد تحميل الكيروسيتين بتركيز 0.03wt.% داخل جسيمات الناقل النانوي. يوضح الشكل (19-3) طيف امتصاص الشيلاك 0.2wt.%، البوليكسمر 188 (Poloxamer 188) 0.15 wt.%، الكيروسيتين الحر، الكيروسيتين المحمل على جسيمات النانوشيلاك 0.03wt.%. يوضح (اللون الأزرق) طيف الشيلاك لديه قمم عشوائية عند (200-258 nm) (لونه يتكون من أحماض كربوكسيلية مختلفة في الشيلاك). (الخط الأحمر) يُظهر طيف الكيروسيتين المحمل على الناقل النانوي ثلاث قمم عند (418-382-340 nm)، والكيروسيتين الحر (الحط البرتقالي) يظهر أربع قمم في المنطقة فوق البنفسجية للأطوال (478-358-348-340 nm). في المنطقة القريبة من الأشعة فوق البنفسجية المرئية، نلاحظ عدم وجد قمم محددة حول الأطوال الموجية داخل (200nm-300) طيف امتصاص الشيلاك، وهذا يثبت أن الكيروسيتين يترابط فيزيائياً بين هيدروجين

مجموعة الهيدروكسيل من الكيروسيتين المحمل على جسيمات الناقل النانوي ومع مجاميع الكربوكسيل الشيلاك.



الشكل (19-3) طيف UV-VIS امتصاص الشيلاك ، البوليكسمر 188 (P 188) ، الكيروسيتين الحر، الكيروسيتين المحمل على جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك).

### 3-4-3 تقدير كمية الكيروسيتين (Crtn) المحمل في الناقل النانوي (النانوشيلاك) عند pH5

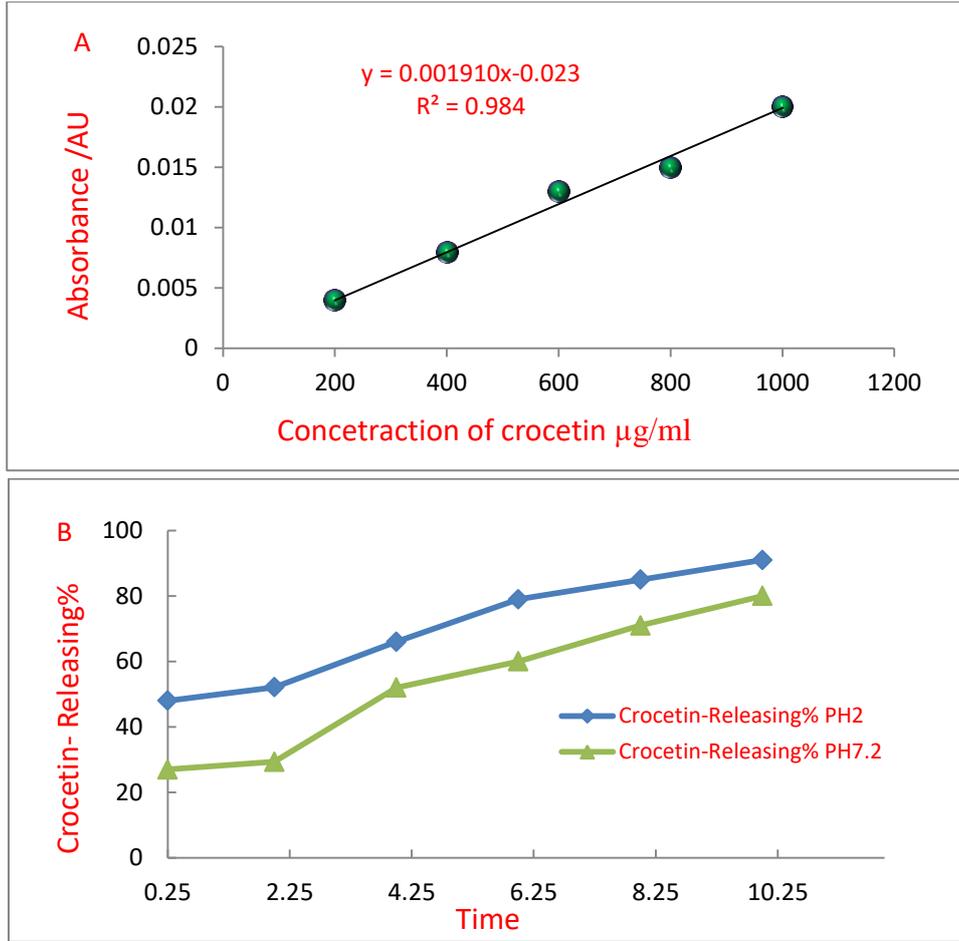
تم قياس كمية الكيروسيتين (Crtn) المحمل داخل جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) عند pH5. استنتج أن أعلى كمية مغلفة من الكيروسيتين داخل جسيمات الناقل النانوي تبلغ (98.33%) و مع كفاءة تحميل الكيروسيتين داخل جسيمات الناقل النانوي عند pH5 (98.86 % ) عند نسب ثابتة من ( 0.03wt.% : 0.2wt.% : 0.15 wt.% ) من الكيروسيتين : الشيلاك: البوليكسمر 188 (P188) على التوالي . كانت كفاءة التغليف وتحميل الدواء من الكيروسيتين في جسيمات الناقل النانوي محسوبة باستخدام المعادلات (2-1)،(2-2). حيث  $(W_{Crtn})$  هو إجمالي كمية الكيروسيتين (Crtn) المضافة إلى الشيلاك عند pH 5 ، فإن  $(W_U)$  هو كمية غير مغلفة من الكيروسيتين (Crtn) تم الحصول عليها بعد الترسيب باستخدام سنترفيوج مبرد، والبوليكسمر 188 (P188) +  $(W_{sh})$  هي الكمية المستخدمة في تحضير جسيمات الناقل النانوي<sup>(139)</sup>.

### 3-4-3 دراسة تحرر الكيروسيتين

تم قياس تحرر الدواء باستخدام مقياس الطيف المرئي للأشعة فوق البنفسجية. تم حساب النسبة المئوية لتحرر الكيروسيتين التراكمي باستخدام المعادلة أدناه (2-3). تم أستنتاج أن تحرر الكيروسيتين في الوسط الحامضي اكثر من الوسط القاعدي، ذلك لبرتنة جزيئات الشيبلاك مع البروتون عند pH2 عند  $\lambda_{max}=358\text{nm}$  ، أستنتج أن سرعة التحرر الدوائي بعد انتهاء عملية التحرر التي أستمرت لمدة 12 ساعة تتغير إعتقاد على الدالة الحامضية للوسط المتحرر فيه الدواء<sup>140</sup>.

الجدول (2-3) قيم LOD، LOQ، % RSD، SD

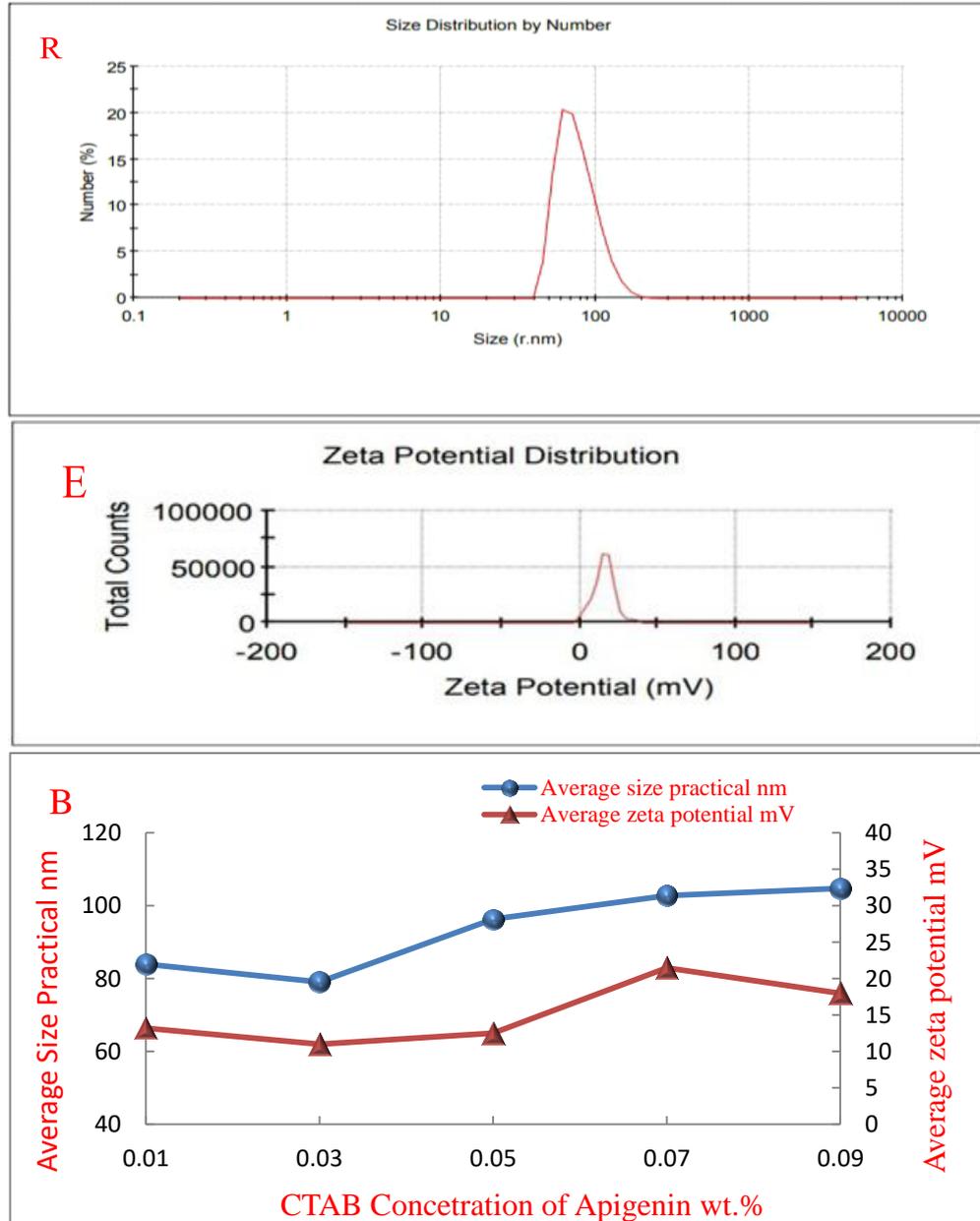
$Y=0.00191X-0.013$ $R^2=0.984$ M.wt=328.4 g/mol Crocetin of $\lambda_{max}=358\text{ nm}$	
SD	0.04032
RSD%	5.149%
LOD	630.29 $\mu\text{g/ml}$
LOQ	210.99 $\mu\text{g/ml}$
Molar absorptivity	$627.244 \times 10^3$ L.mol <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup>
Sandell's sensitivity,s	0.5235 $\mu\text{g.cm}^2$



(A) منحني المعايرة لسلسلة من تراكيز الكيروسيتين المختلفة بطول موجي 472 nm (B) كمية الكيروسيتين المتحرر من الناقل النانوي (النانوشيلك) باستخدام كيس Dialysis عند (2 و 7.2) pH .

### 3-5 تغيير شحنة النانوشيلك بعد التحميل بالأبجيين والكيروسيتين وتشخيصه

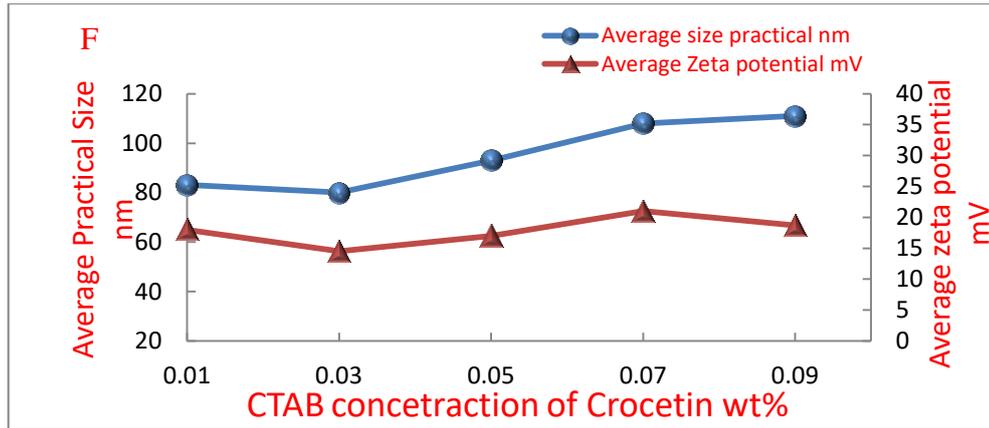
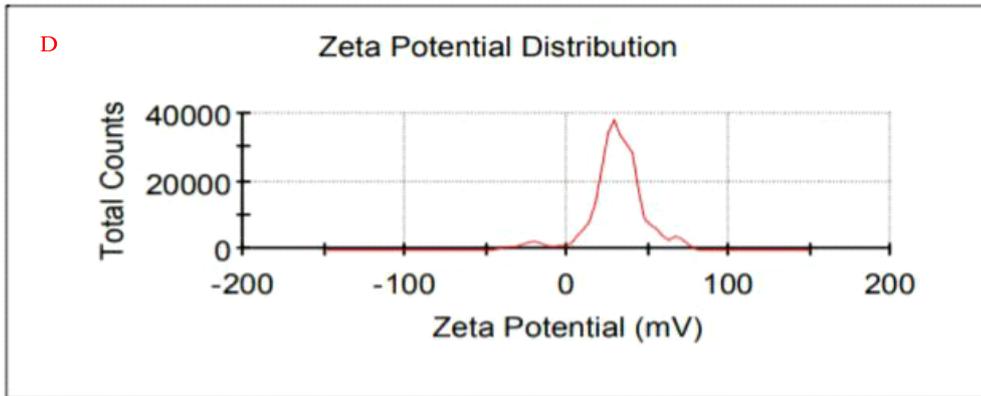
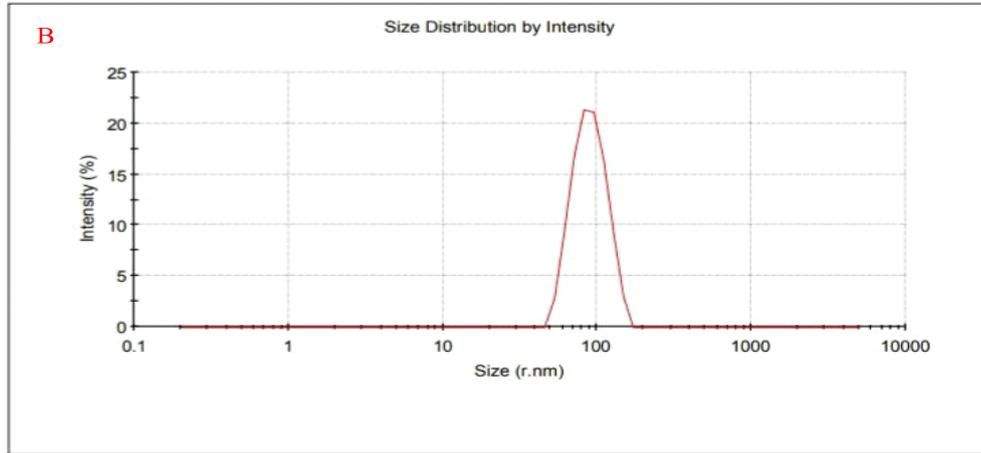
تظهر النتائج في الشكل (3-21) أن حجم وجهد الشحنة للأبجيين المحمل على الناقل النانوي المغلف ب (CTAB) يبلغ على التوالي عند تركيز 0.03% (79.1 nm) وجهد الشحنة (+11.mV)، أما متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي المحملة والمغلفة (86.47 nm) ومتوسط جهد الشحنة (12.23mV) للأبجيين المغلف. أظهرت النتائج، بعد عكس الشحنة السطحية للجسيمات الناقل النانوي المحملة بالأبجيين تغييرًا في جهود الشحنة عالي بمقدار (+11mV) عند التركيز 0.03%. إنَّ تغيير متوسط جهد الشحنة السالبة قبل عكس شحنة سطح الناقل النانوشيلك المحمل بالأبجيين من (-10.7mV) إلى الموجب (+12.23mV) يعزز من التصاق جسيمات الناقل المحملة بالأدوية على سطح البكتيريا الأنثوني.



(R)(21-3) متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي المحملة بالأبجينيّن المغلفة CTAB بتركيز 0.03% عند pH5. (E) متوسط جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحملة بالأبجينيّن المغلفة CTAB بتركيز 0.03% عند pH5. (B) يوضح استخدام CTAB لعكس شحنة سطح (النانوشيلاك) المحمل بالأبجينيّن وتأثيره على حجم وجهد جسيمات (النانوشيلاك) المحمل.

بينما في الشكل (3-22) تظهر النتائج بمتوسط حجم وجهد شحنة للكروسيّتين المحمل في النانوشيلاك المحمل المغلف ب (CTAB) يبلغ على التوالي (85.4nm) وجهد الشحنة ( +16.5mV)، أما الحجم وجهد الشحنة للكروسيّتين المحمل على الناقل النانوي المغلف ب CTAB يبلغ على التوالي عند تركيز 0.03% (80 nm) وجهد الشحنة ( +14 mV). أن زيادة حجم الجسيمات النانوية المحملة بالكروسيّتين دلالة على التحميل وتعزيز التصاق النانوشيلاك المحمل بالكروسيّتين كمضاد للميكروبات. أظهرت النتائج، بعد عكس الشحنة

السطحية للجسيمات النانوية للناقل المحملة بالكيروسيتين تغيرًا في جهود الشحنة عالي بمقدار (+14 mV) عند تركيز 0.03%. إن تغيير متوسط جهد الشحنة السالبة من (-10.4 mV) إلى الموجب (+16.5 mV) يعزز التصاق الجسيمات النانوية المحملة بالكيروسيتين على سطح البكتيريا الأنثوني.

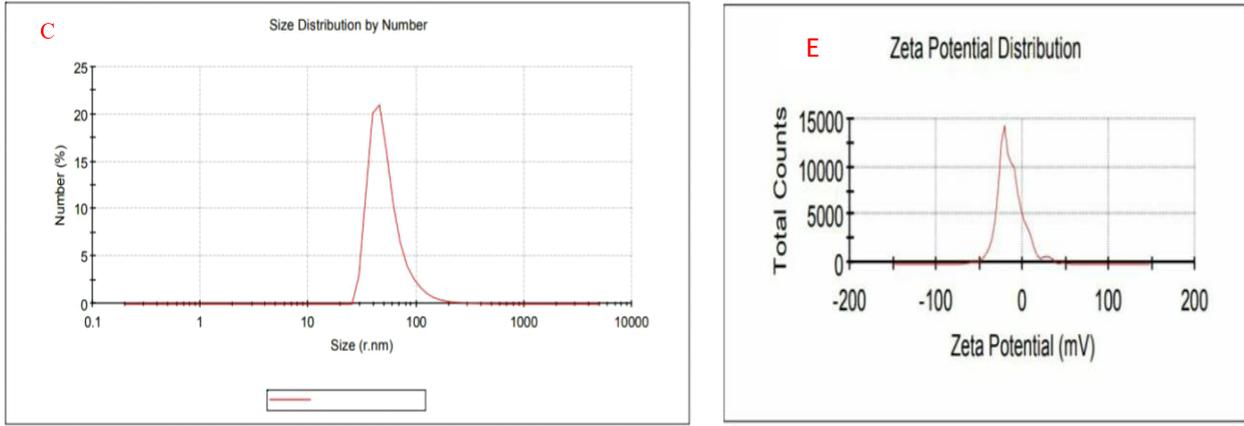


(B) متوسط حجم جسيمات الناقل النانوي المحملة بالكيروسيتين المغلفة CTAB عند تركيز (22-3) 0.03% عند pH5. (D) متوسط جهد الشحنة لجسيمات الناقل النانوي المحملة بالكيروسيتين المغلفة CTAB بتركيز 0.03% عند pH5. (F) يوضح استخدام CTAB لعكس شحنة سطح الناقل النانوي (النانوشيلك) المحمل بالكيروسيتين وتأثيره على حجم وجهد جسيمات (النانوشيلك) المحملة عند pH5.

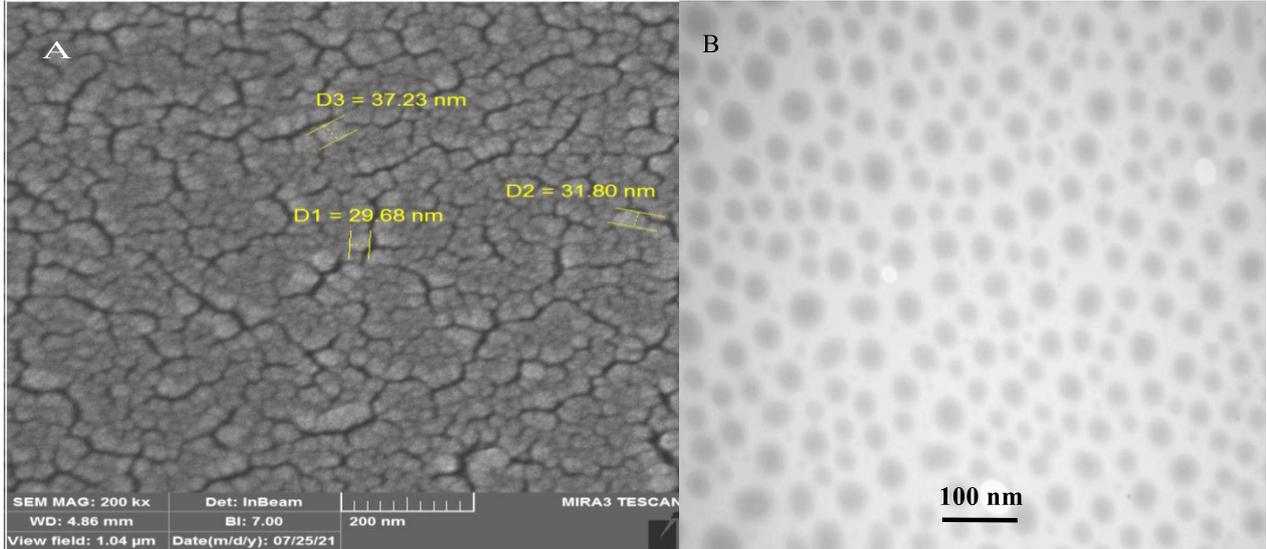
### 6-3 تحضير وتشخيص جسيمات الناقل (Hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل بالأدوية (SH-CH)

#### 1-6-3 تشخيص جسيمات الناقل (Hydrogel) شيلاك-كيتوسان من حيث الحجم والشحنة والشكل

تم قياس حجم الناقل (hydrogel) المحضر باستخدام (DLS) (54.88nm) ، PDI (0.054) ، بشحنة (-13.8mV) ، الشيلاك المستخدم بتركيز 0.25wt.% وأملاح كلوتاميك الكيتوسان بتركيز 0.25 wt.% (CG) . تم تحديد الخصائص المورفولوجية لجسيمات الناقل (hydrogel) المحضر (SH-CH) باستخدام المجهر الالكتروني (FESEM) ، (TEM) ، يظهر الشكل كروي لجسيمات الناقل (hydrogel) شيلاك-كيتوسان (SH-CH) .



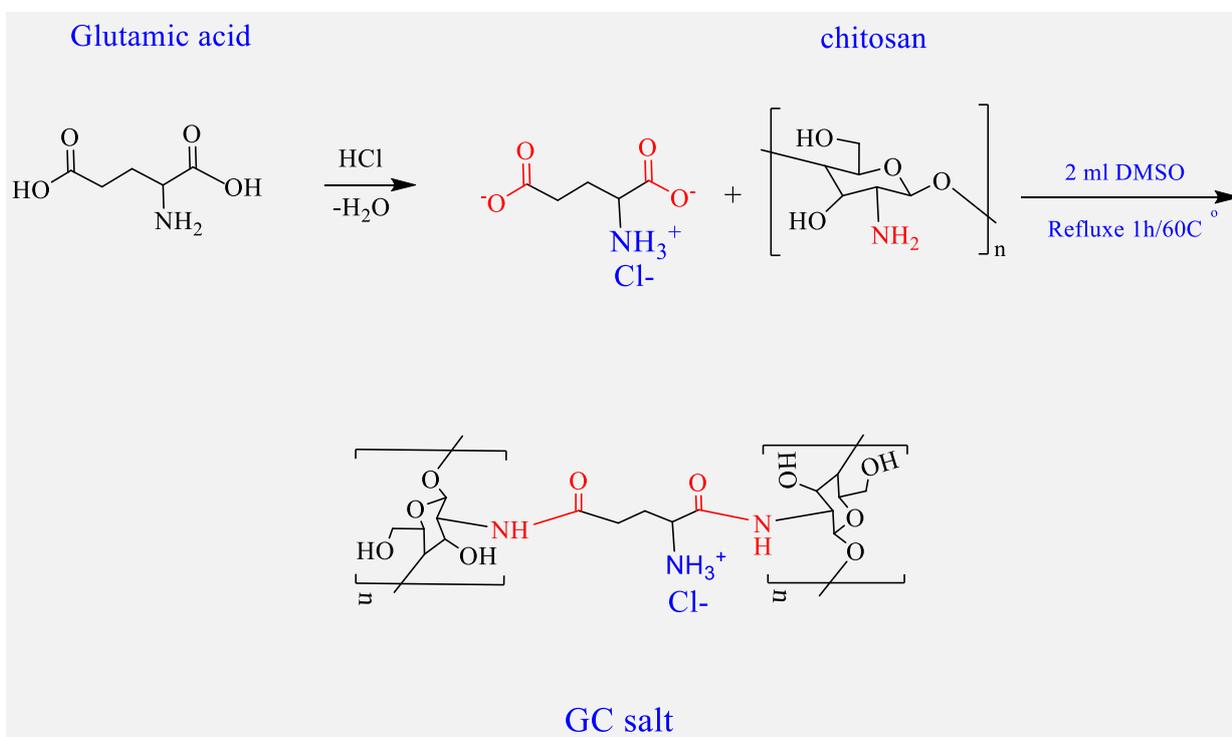
الشكل (23-3) (C) حجم و (E) شحنة جسيمات شيلاك-كيتوسان (SH-CH) باستخدام (DLS) وجهد الشحنة (Zeta)



الشكل (24-3) (A) FESEM ، (B) TEM ، الشكل الكروي شيلاك-كيتوسان (SH-CH) وبحجم أقل من 50.00 nm وهذه النتيجة تدعم الحجم الناتج من قياس DLS.

### 2-6-3 تحضير (ملح كلوتاميك الكيتوسان) GC

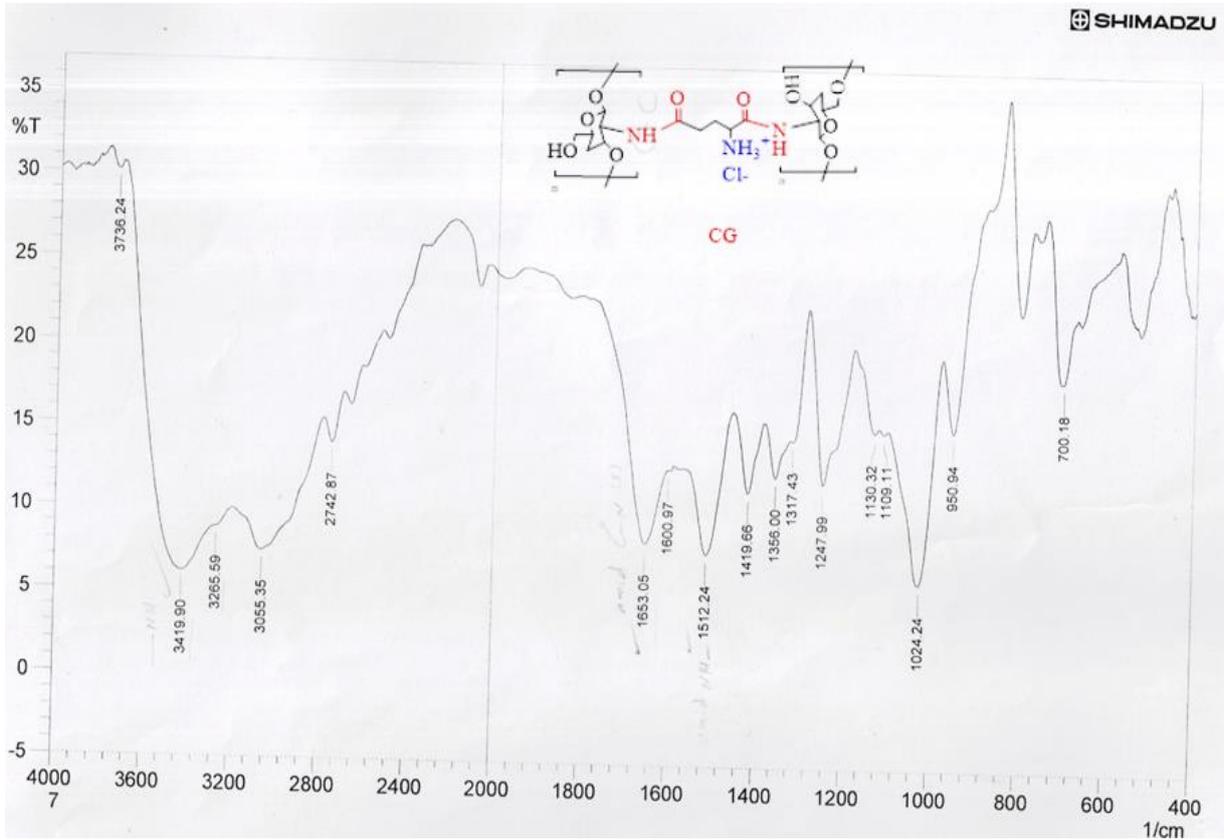
حضر الجسر الملحي من تفاعل (chitosan) مع حامض الكلوتاميك بعد تفاعلها مع (HCl), (DMSO) وتحويلها الى ملح مستقر وتم تشخيصها باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR و طيف الرنين النووي المغناطيسي  $^1\text{H-NMR}$ .



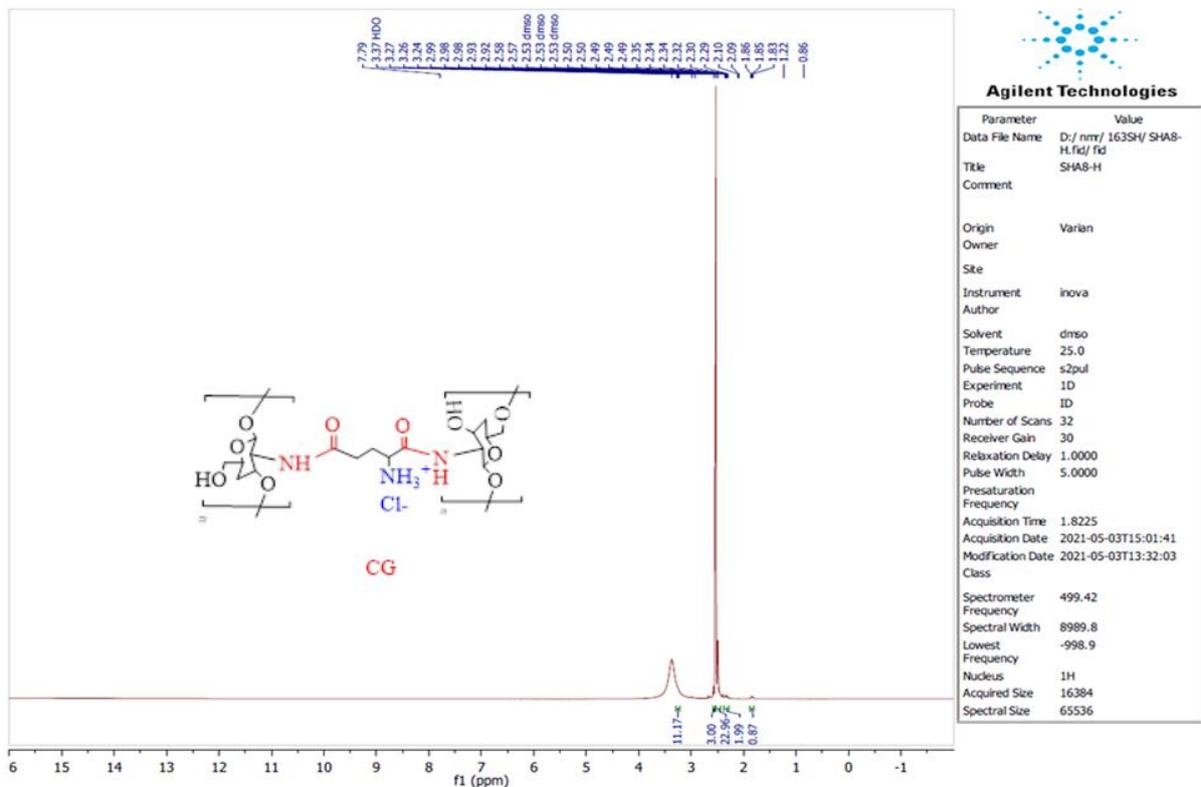
المخطط (3-4) : تحضير ملح كلوتاميك الكيتوسان (GC)

الشكل (3-25) يوضح طيف FT-IR للملح (GC) إذ أظهر الحزم الآتية: NH

amide (3736), Amine  $\text{NH}_2$  (3419), Aromatic =CH (3055), CH (1356), Aliphatic Amine (1600), Phenol OH (3265), Amide C=O (1653), bending NH (26-3). أما الشكل (3-26) يوضح طيف  $^1\text{H-NMR}$  للملح (GC) باستخدام مذيب (DMSO  $d_6$ , 499.42 MHz) إذ أظهر إشارة أحادية عند 3.3 ppm تعود لبروتونات NH الأمايدية (1H) وإشارة متعددة عند 2.3 ppm تعود لبروتونات  $\text{NH}_3^+$  و إشارة متعددة عند 2.5 ppm تعود لبروتونات OH الكحولية للكيتوسان، وإشارة أحادية عند 2.6 ppm تعود لبروتونات  $\text{HOC}=\text{OCH}_2$  وإشارة متعددة عند (1.8-1.9) ppm تعود لبروتونات R- $\text{CH}_2$ -R للكلوتاميك.



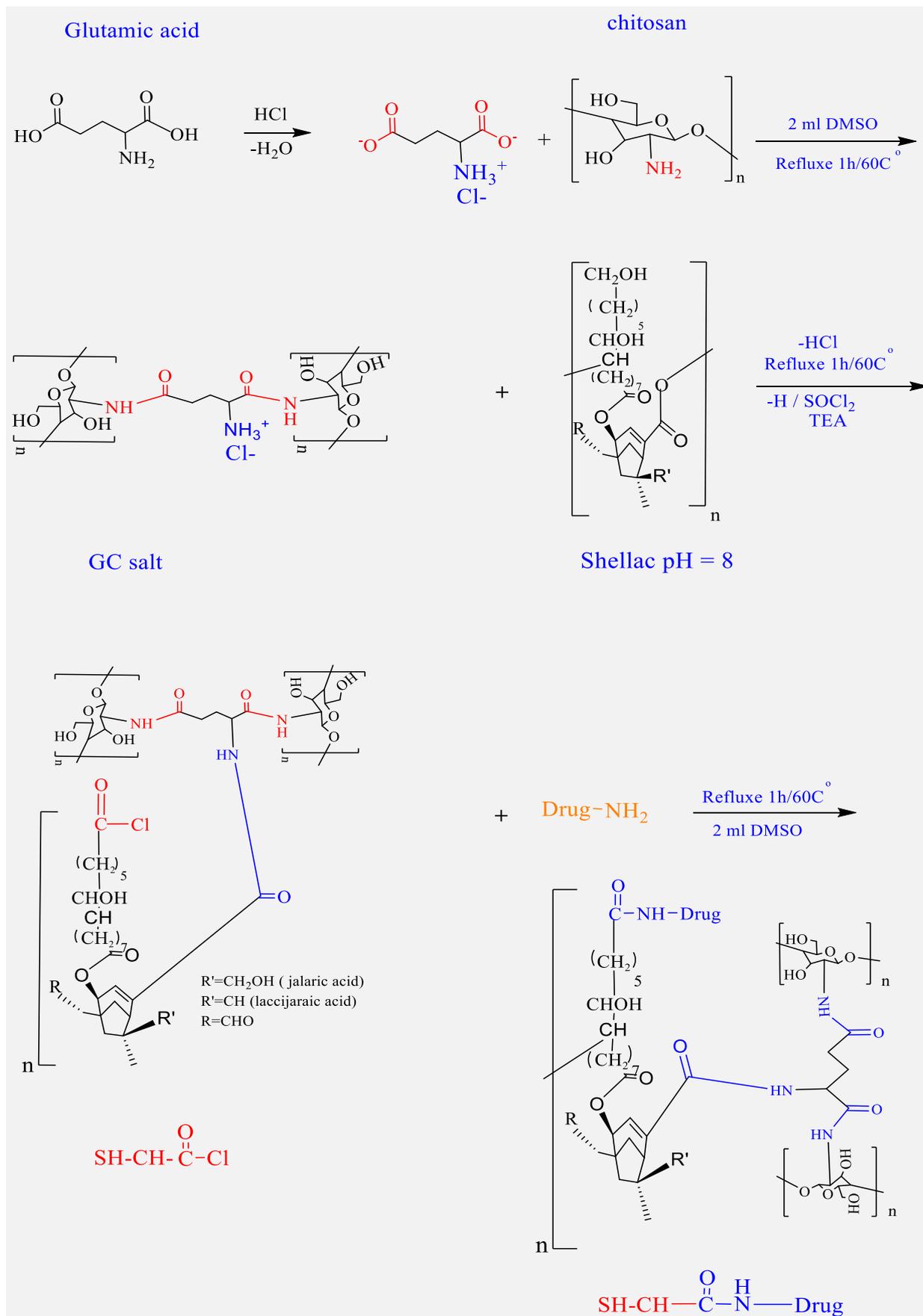
الشكل (25-3) : طيف FT-IR لملاح كلوتاميك الكيتوسان (GC)

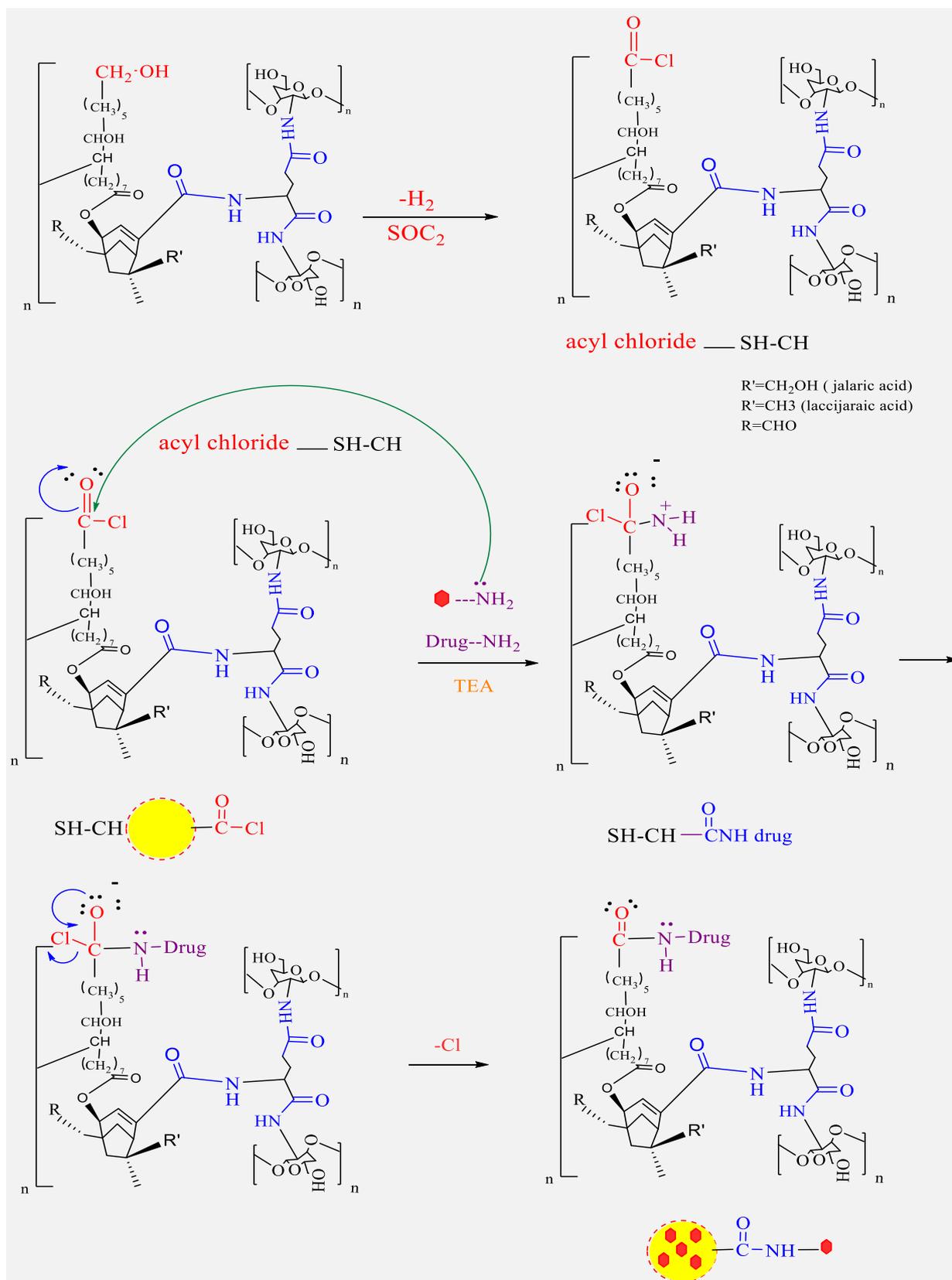


الشكل (26-3) : طيف <sup>1</sup>H NMR لملاح كلوتاميك الكيتوسان (GC)

### 3-6-3 تحضير كلوريد الحامض للناقل (Hydrogel) شيلاك-كيتوسان المحمل بالأدوية (SH-CH)

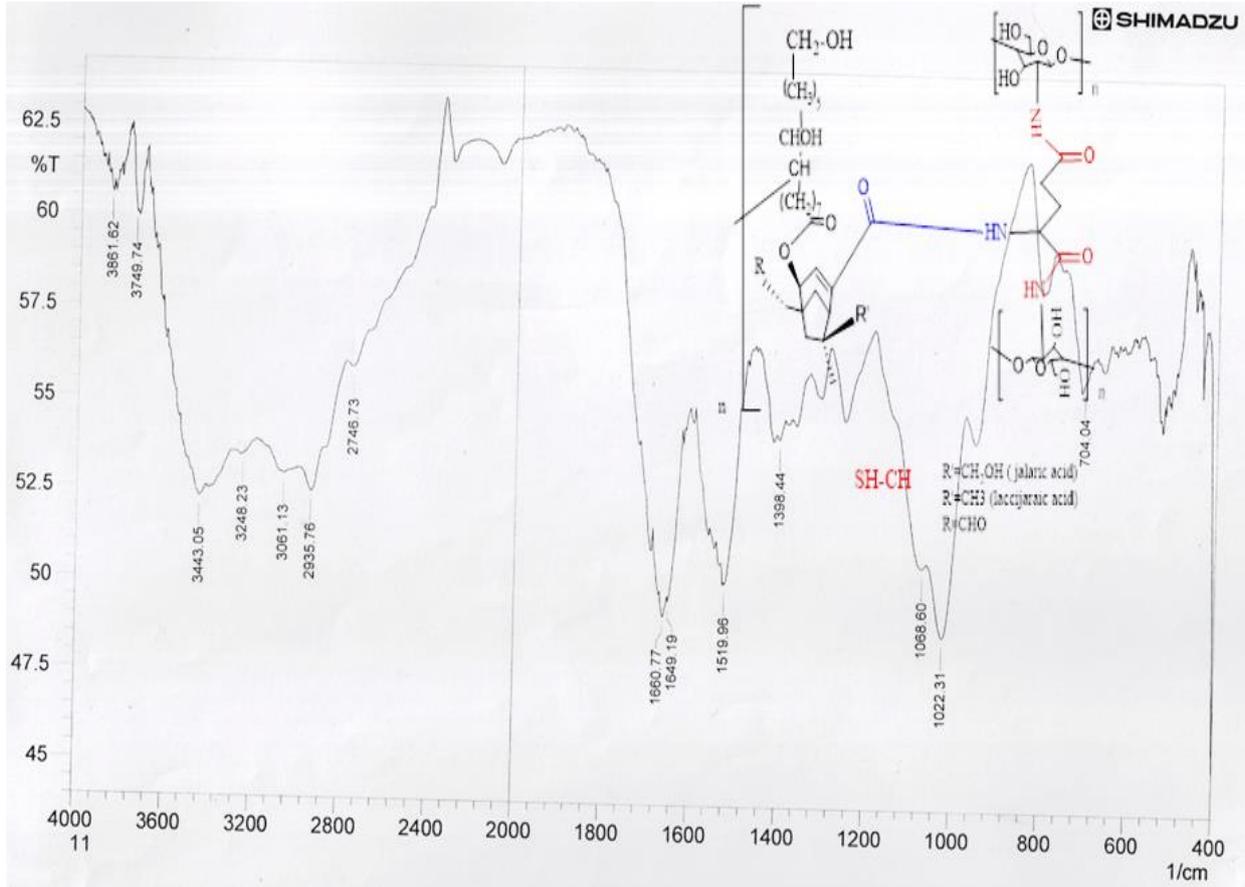
حضر الناقل شيلاك-كيتوسان (SH-CH) من تفاعل الشيلاك مع ملح الكلوتاميك كيتوسان المحضر بعد تفاعلها مع (DMSO d<sub>6</sub>, 499.42 MHz) و(SOCl<sub>2</sub>), (TEA) وتحويل الناقل (SH-CH) المستقر الى كلوريد الحامض وتحميل الأدوية الأمينية عليه. تم تشخيصه باستخدام طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR و طيف الرنين النووي المغناطيسي <sup>1</sup>H-NMR.



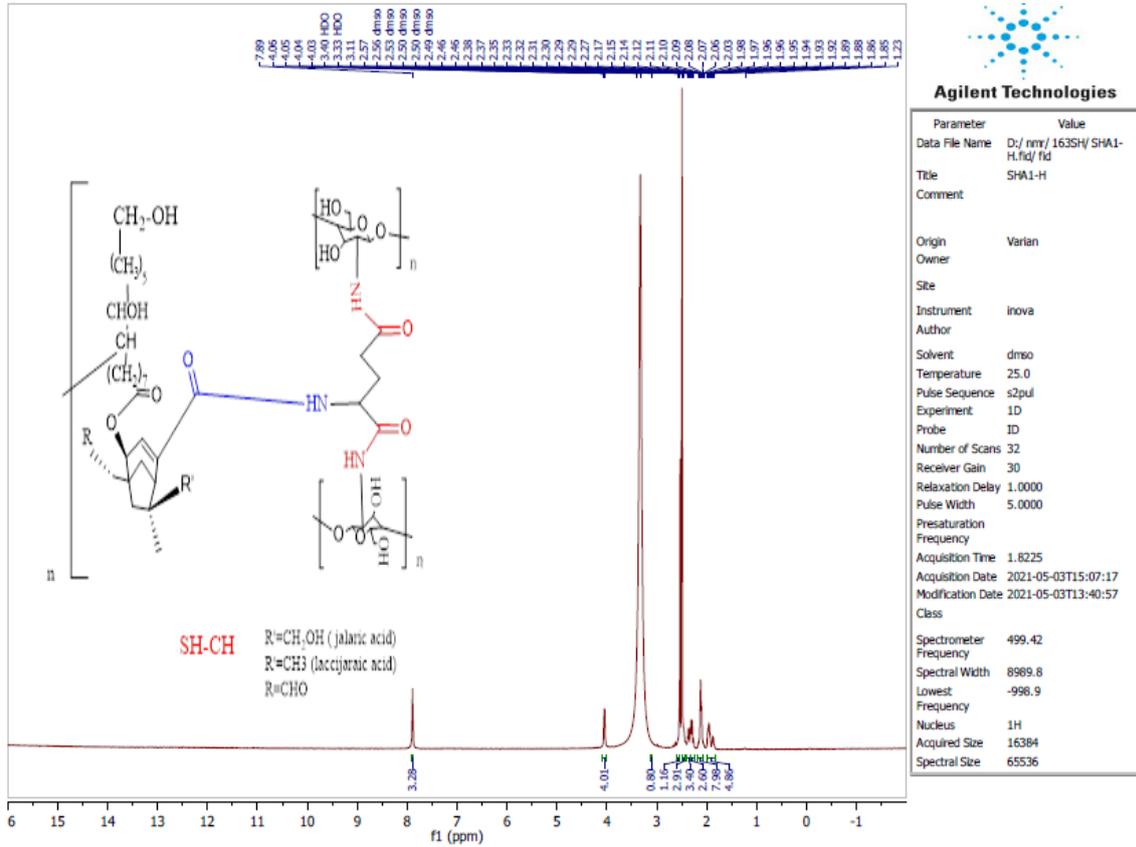


المخطط (5-3) : لتحضير الناقل (SH-CH) مع ميكانيكيته بنسب ثابتة من (CG) 0.25wt.% : 0.25wt.% (SH) : 0.25wt.% Drug بمذيب (DMSO) بدرجة حرارة C°60 ، النسبة المولية 1:1:1.

الشكل (27-3) يوضح طيف FT-IR للناقل (SH-CH) إذ أظهر الحزم التالية :  
 (1519) ،Amide NH (3443-3248) ،alcohol free (3749) ،alcohol OH (3861)  
 C=O (1660) ،Alkene C=C(1649) ،-CH Aromatic (2935) ،Amine NH  
 OH free (3749) ،Alcohol C-O (1068) ،Amide bending N-H(1519) ،Amide  
 alcohol. أما الشكل (28-3) يوضح طيف <sup>1</sup>HNMR للناقل (SH-CH) بأستخدام مذيب  
 NH (1H) و إشارة متعددة عند ppm1.9 تعود لبروتونات -Alkyl CH و إشارة متعددة  
 عند 2.1-2.3ppm تعود لبروتونات CH<sub>3</sub> Shellac-Aryl و إشارة أحادية عند ppm 2.5  
 تعود لبروتونات OH الكحولية، وإشارة أحادية عند ppm 2.6 R-CH<sub>2</sub>-R , وإشارة أحادية  
 عند ppm 3.4 للكتيوسان NH-Aryl .

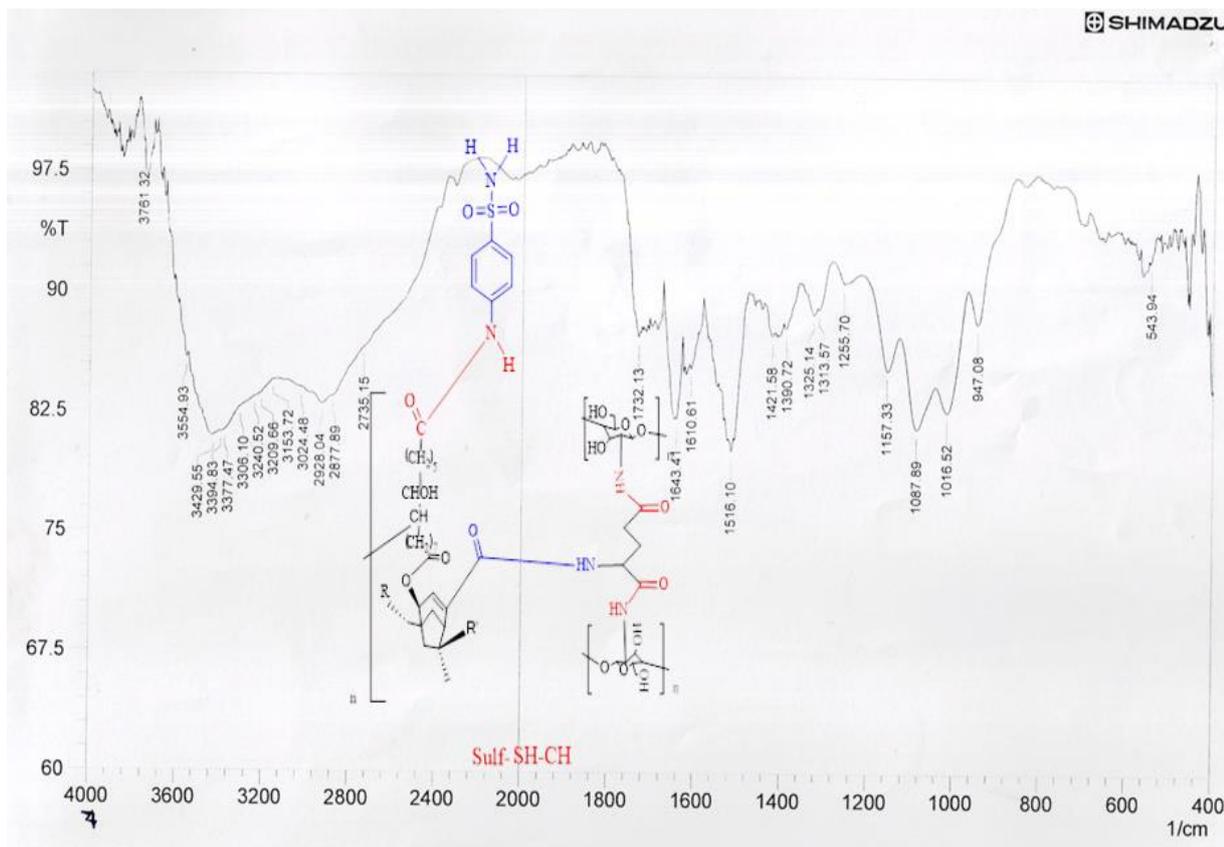


الشكل (27-3) : طيف FT-IR للناقل (SH-CH).

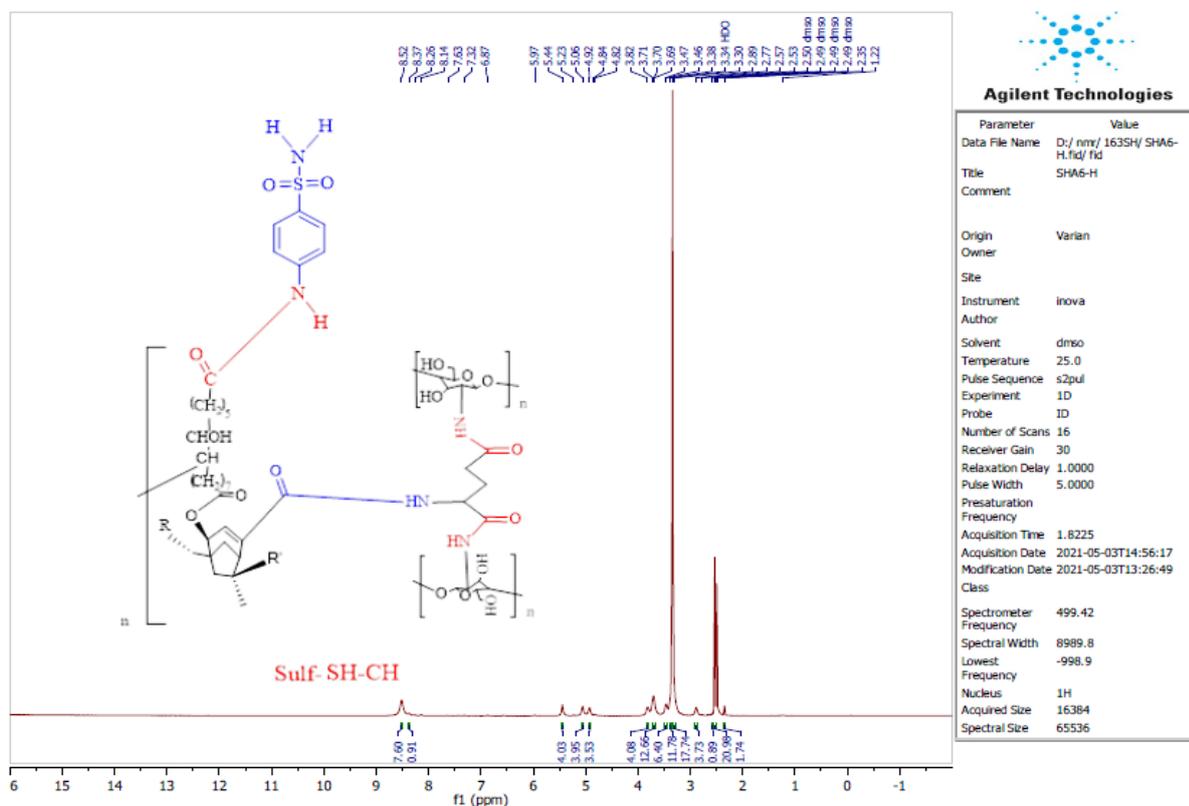


الشكل (28-3) : طيف <sup>1</sup>H NMR للناقل (SH-CH).

الشكل (29-3) يوضح طيف FT-IR للناقل المحمل (Sulf-SH-CH) إذ أظهر الحزم الأتية : Amine NH (3209-3329-3240-3306) ، Amide NH (3554- 3761) ، Aromatic C=C (1516) ، Amide C=O (1643) ، Alkyl-CH (1533) ، C-N (1087) ، ester saturated aliphatic C=O (1732) ، Ester C-O (1313) . أما الشكل (30-3) يوضح طيف <sup>1</sup>H NMR للناقل النانوي المحمل (Sulf-SH-CH) باستخدام مذيب (DMSO d<sub>6</sub>, 499.42 MHz) إذ أظهر إشارة أحادية عند 5-8.5 ppm تعود لبروتونات NH الأمايدية (1H) وإشارة متعددة عند 2.5 ppm تعود OH-R وإشارة أحادية عند 3.8-3.7 ppm تعود Aryl-OH الكيتوسان وإشارة أحادية عند 3.2 ppm تعود لبروتونات OH الكحولية، وإشارة أحادية ل Aryl-NH عند 2.9 ppm، وإشارة عند 2.3 - 2.9 ppm تعود C=O-CH<sub>2</sub>- Glu ppm<sup>153</sup>.

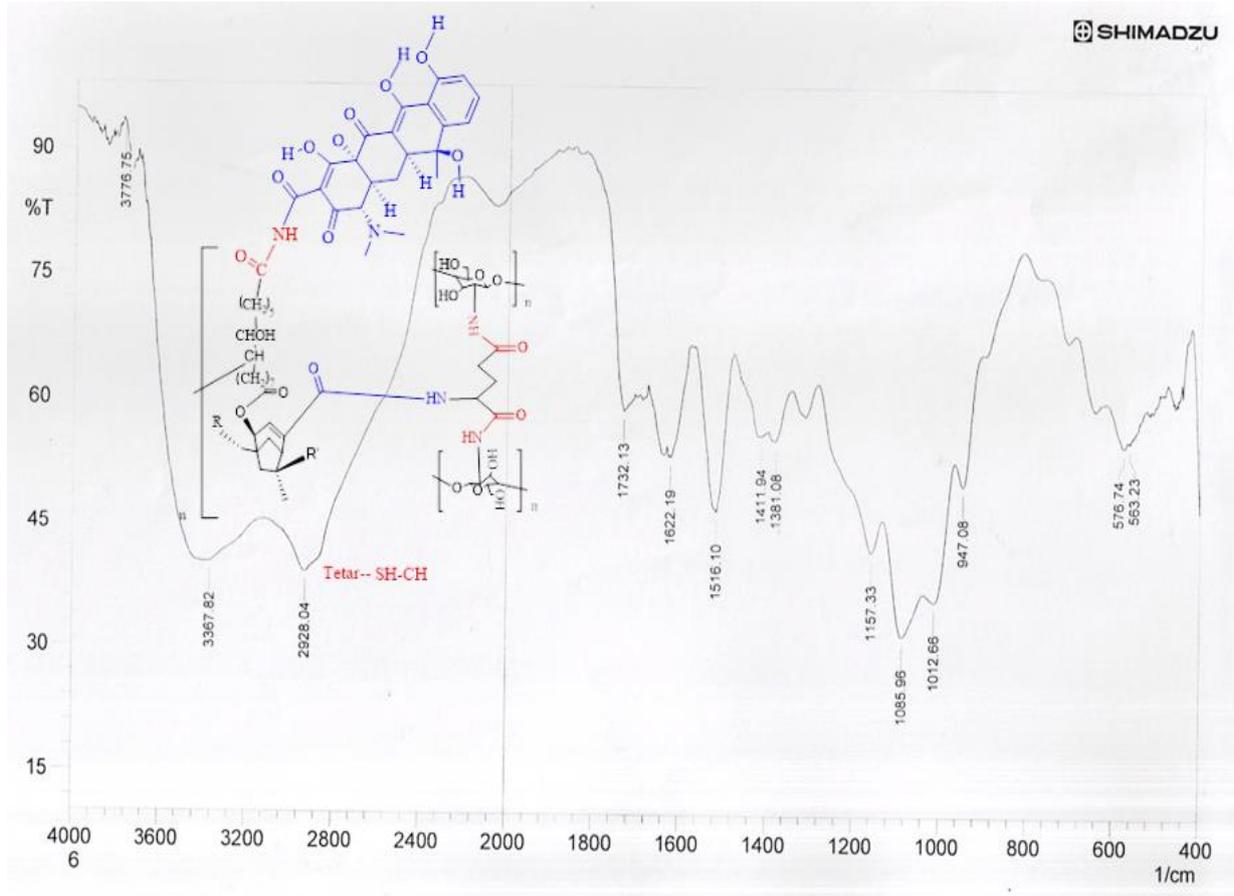


الشكل (29-3) : طيف FT-IR للناقل المحمل (Sulf-SH-CH).

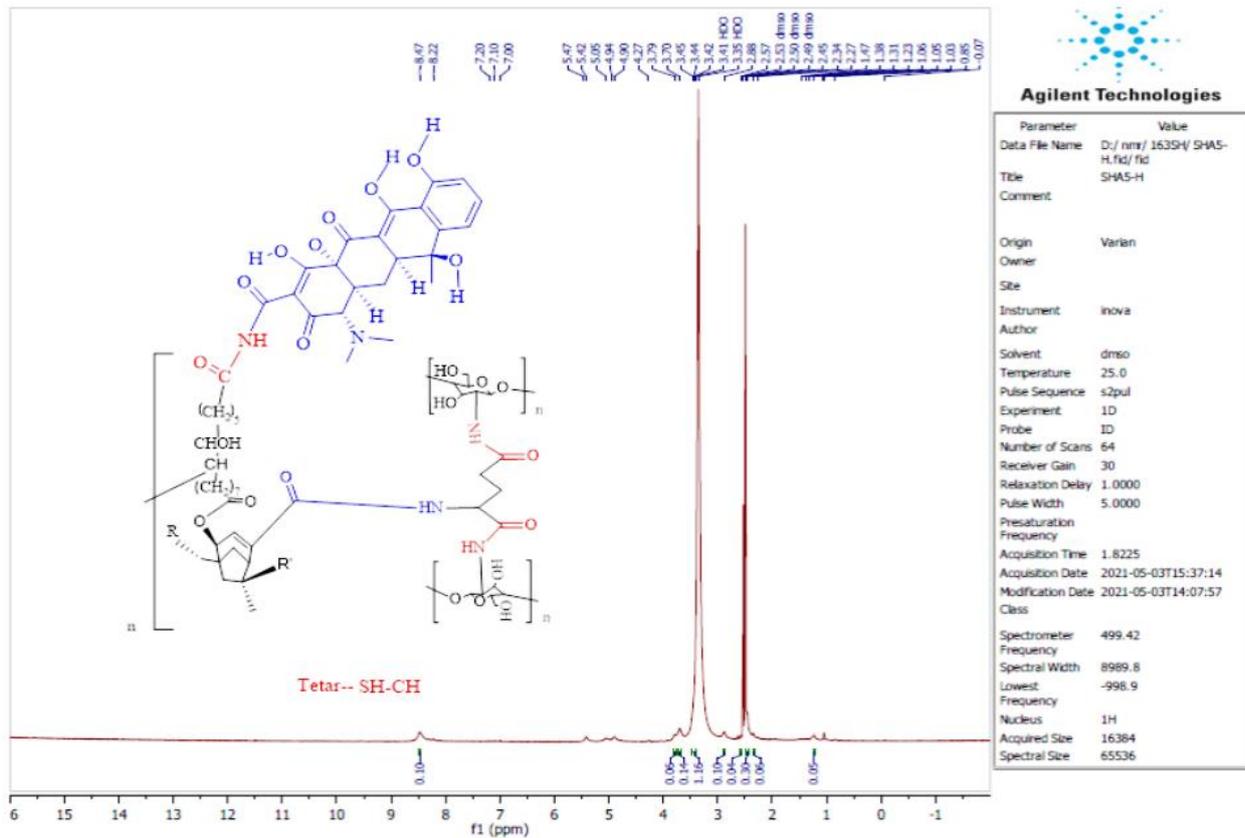


الشكل (30-3) : طيف <sup>1</sup>H NMR للناقل المحمل (Sulf-SH-CH).

الشكل (31-3) يوضح طيف FT-IR للناقل المحمل (Tetra-SH-CH) إذ أظهر الحزم التالية : Aromatic =CH (947)، Amide NH (3367)، Phenol OH (3776)، C-C ( 1516 -1411)، Amide C=O (1622)، CH Alkane (2928 -1381) <sup>1</sup>HNMR للناقل المحمل (Tetra-SH-CH) بأستخدام مذيب (DMSO d<sub>6</sub>, 499.42 MHz) إذ أظهر إشارة أحادية عند 5.2-5.5 ppm تعود لبروتون NH أمايدية وإشارة أحادية عند 2.9 ppm لبروتونات Tetra-Aryl NH<sub>2</sub> وإشارة متعددة عند 2.6 ppm تعود لبروتون Aryl-CH<sub>2</sub>R وإشارة متعددة عند 2.4 ppm ل CH<sub>3</sub> وإشارة أحادية عند 1.2 ppm ل R-CH<sub>2</sub> وإشارة متعددة عند 1.1 ppm ل R-CH<sub>3</sub>، وإشارة متعددة عند 2.5 ppm ل R-CH<sub>2</sub> وإشارة أحادية عند 3.4 ppm ل R-OH Shellac وإشارة أحادية عند 3.7-3.8 ppm ل OH-Aryl Glu .<sup>154</sup>



الشكل (31-3) : طيف FT-IR للناقل المحمل (Tetra-SH-CH)

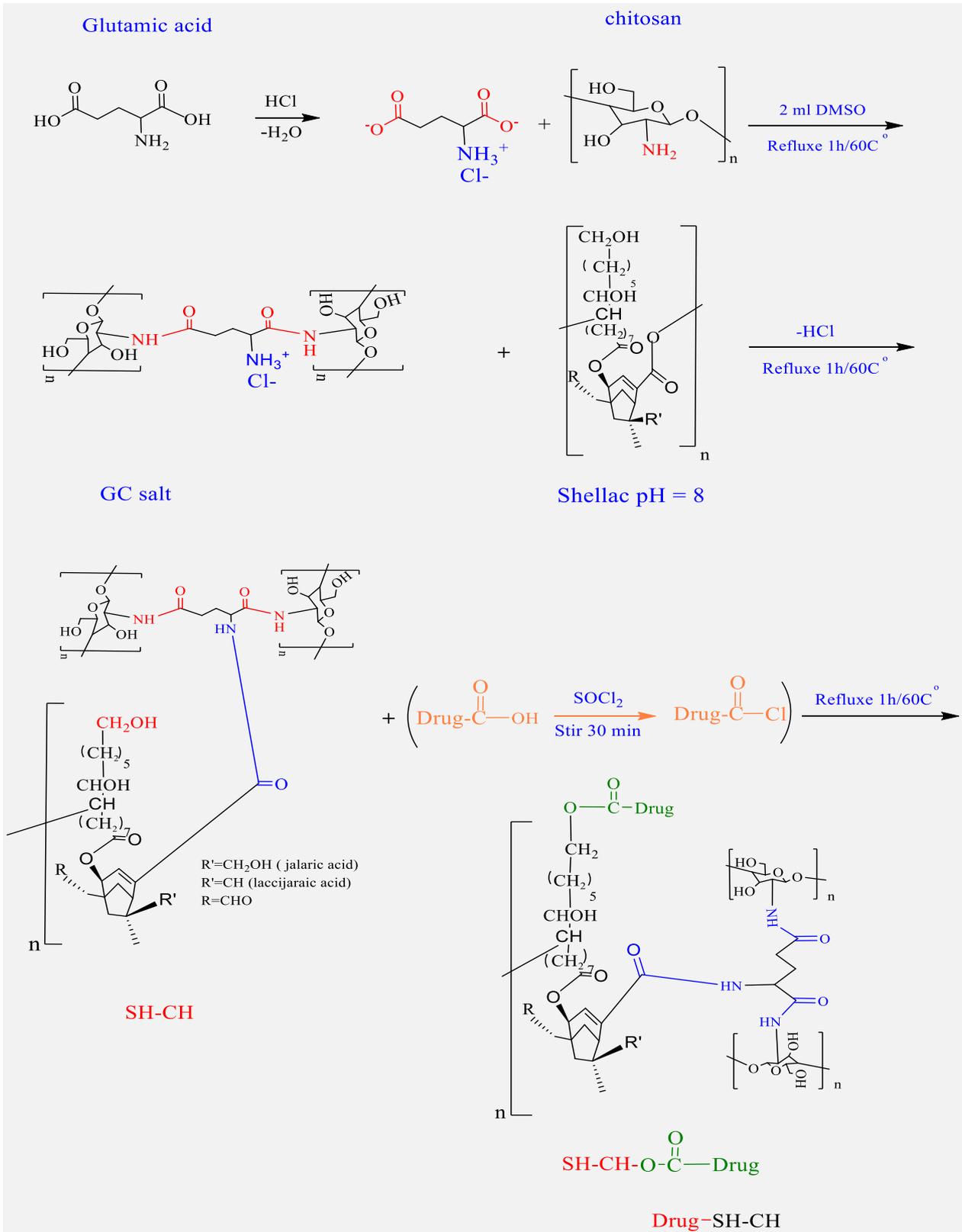


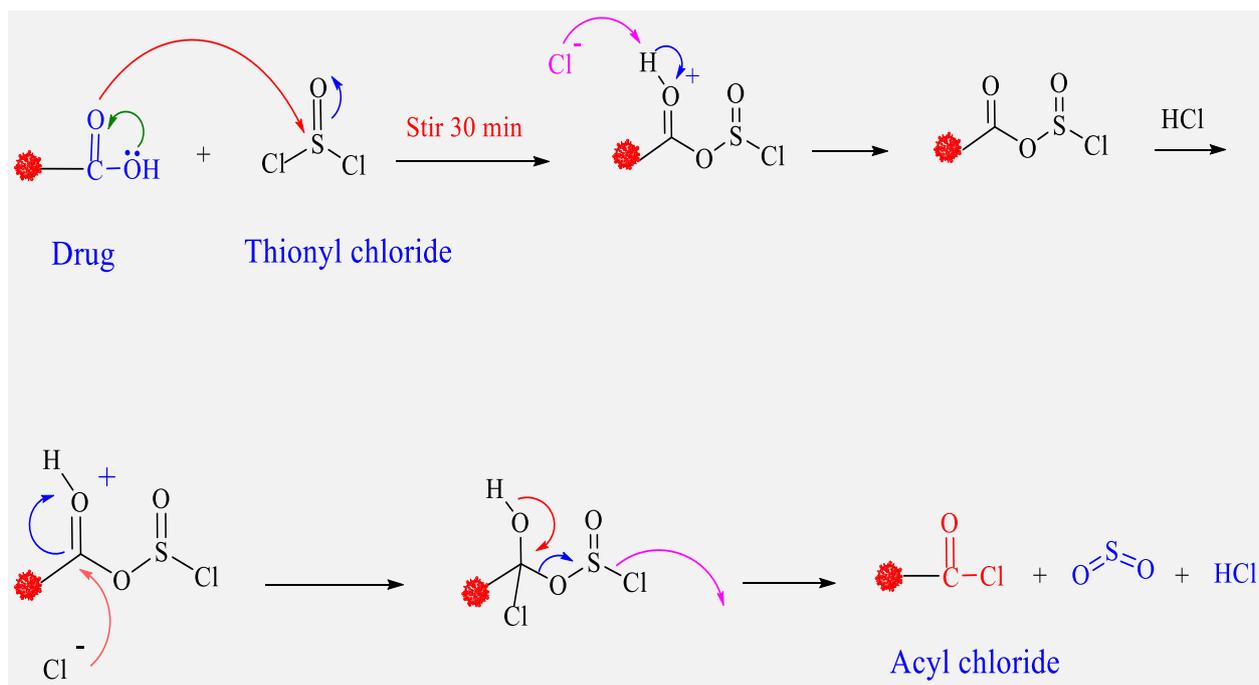
الشكل (32-3) : طيف <sup>1</sup>H NMR للناقل المحمل (Tetra-SH-CH)

4-6-3 تحضير كلوريد الحامض (الدواء الكاربوكسيلي)

حضر من تفاعل الدواء الكاربوكسيلي مع  $\text{SOCl}_2$  لتكوين كلوريد الحامض وتفاعله مع الناقل

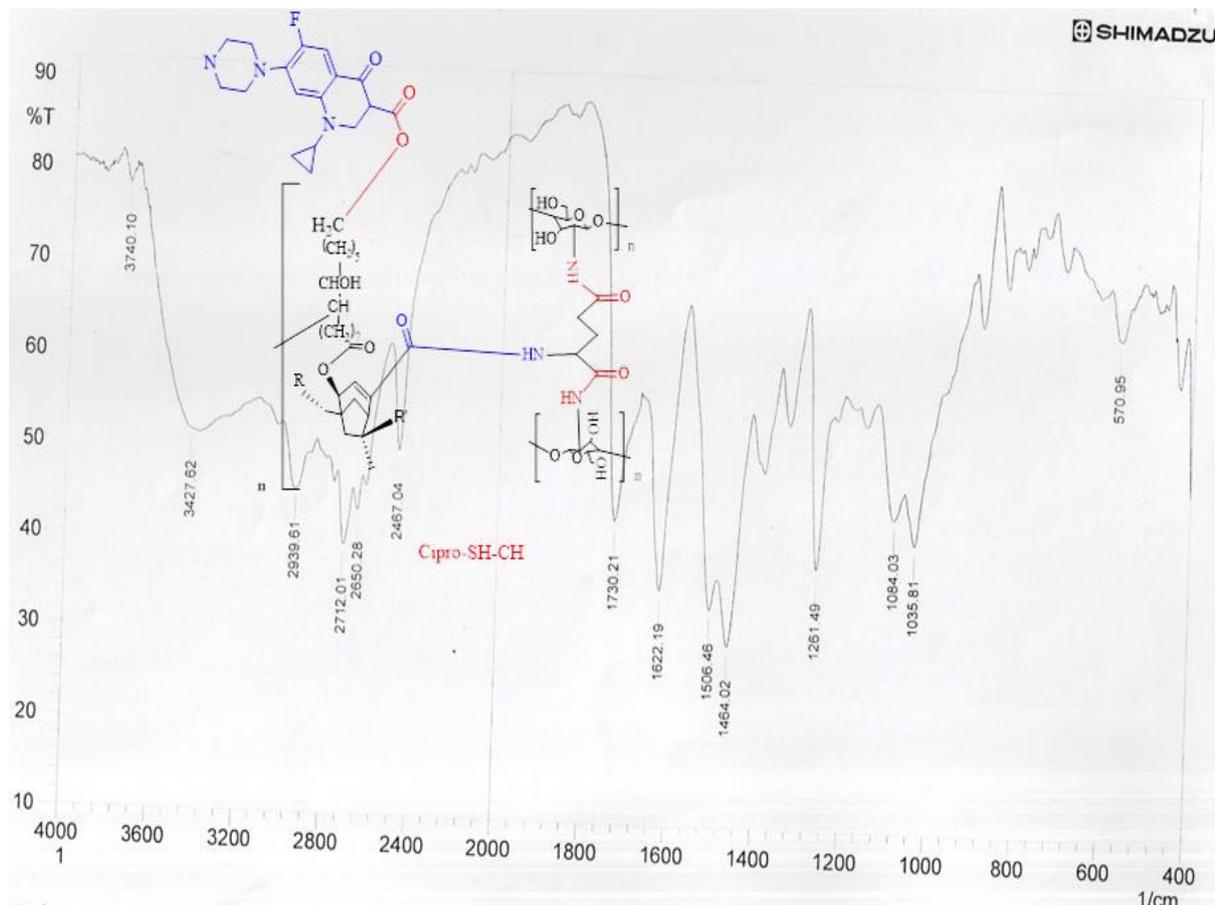
(SH-CH) بحسب المخطط (6-3):



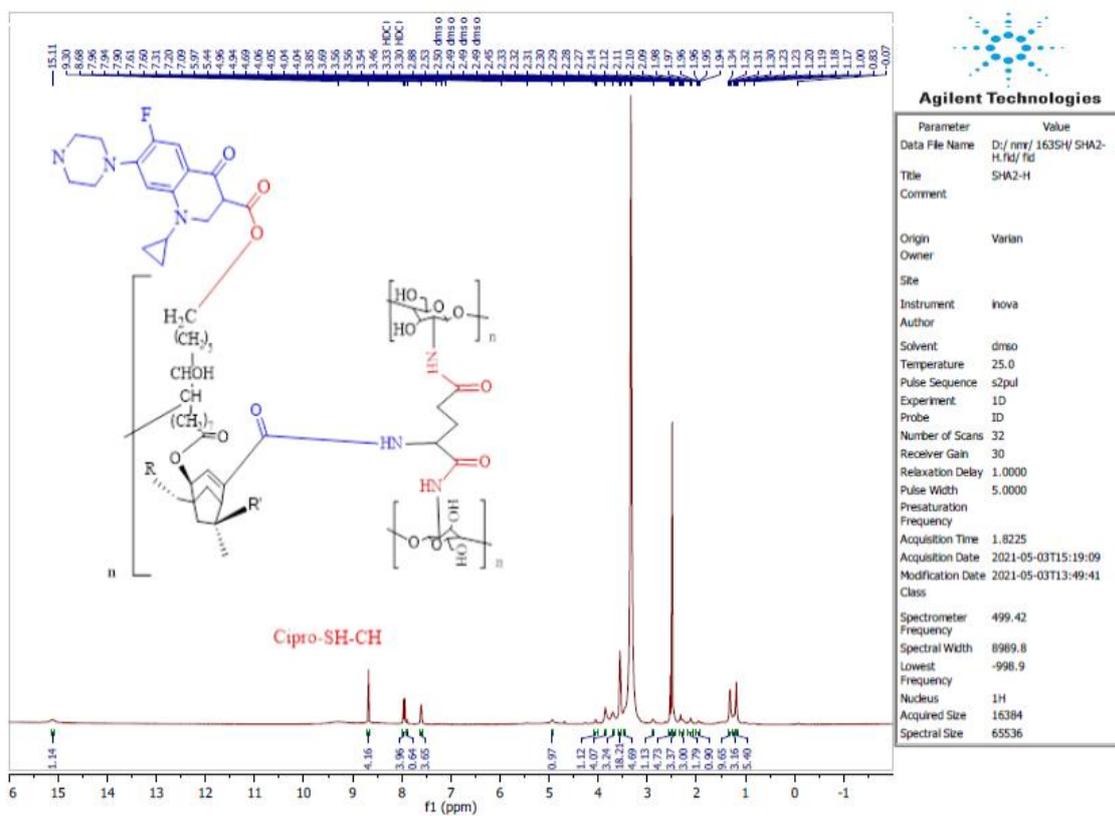


المخطط (3-6): لتحضير الناقل (SH-CH) بنسب ثابتة من 0.25 (SH) 0.25wt.% : 0.25wt.% (CG) مع 0.25wt Drug % بمذيب (DMSO) ،Reflux، بدرجة حرارة 60° C ،النسبة المولية 1:1:1، مع ميكانيكية كلوريد الحامض للدواء الكربوكسيلي.

الشكل (3-33) يوضح طيف FT-IR للناقل المحمل (Cipro-SH-CH) إذ أظهر الحزم الأتية : (3740) Amide N-H ، (1622) Amide C=O ، (3427) Amine NH ، (1730) Ester C=O ، (1217-1317) Aromatic C-N ، (1421) Halydalkyl C- ، (2924-2875-2712) Aromatic -CH( <sup>155</sup>). أما الشكل (3-34) يوضح طيف <sup>1</sup>HNMR للناقل المحمل (Cipro-SH-CH) باستخدام مذيب (DMSO 6d,499.42MH) إذ أظهر إشارة متعددة عند 1.2-1.4 ppm تعود لبروتونات Alkyl CH و إشارة متعددة عند 2.3-2 ppm تعود لبروتونات -CH<sub>2</sub>-C=O-Glu و إشارة أحادية عند 2.7 ppm تعود لبروتونات Cipro-Ar-NH و إشارة أحادية عند 3.5 ppm تعود لبروتونات OH الكحولية و إشارة أحادية عند 3.6-3.8 ppm تعود لبروتونات المرتبطة -CH<sub>2</sub>-OH Shellac و إشارة متعددة عند 4.1-4.7 ppm تعود لبروتونات Ph-OH كيتوسان، وإشارة أحادية عند 7.5-8.7 ل NH الأمايدية <sup>156</sup>.

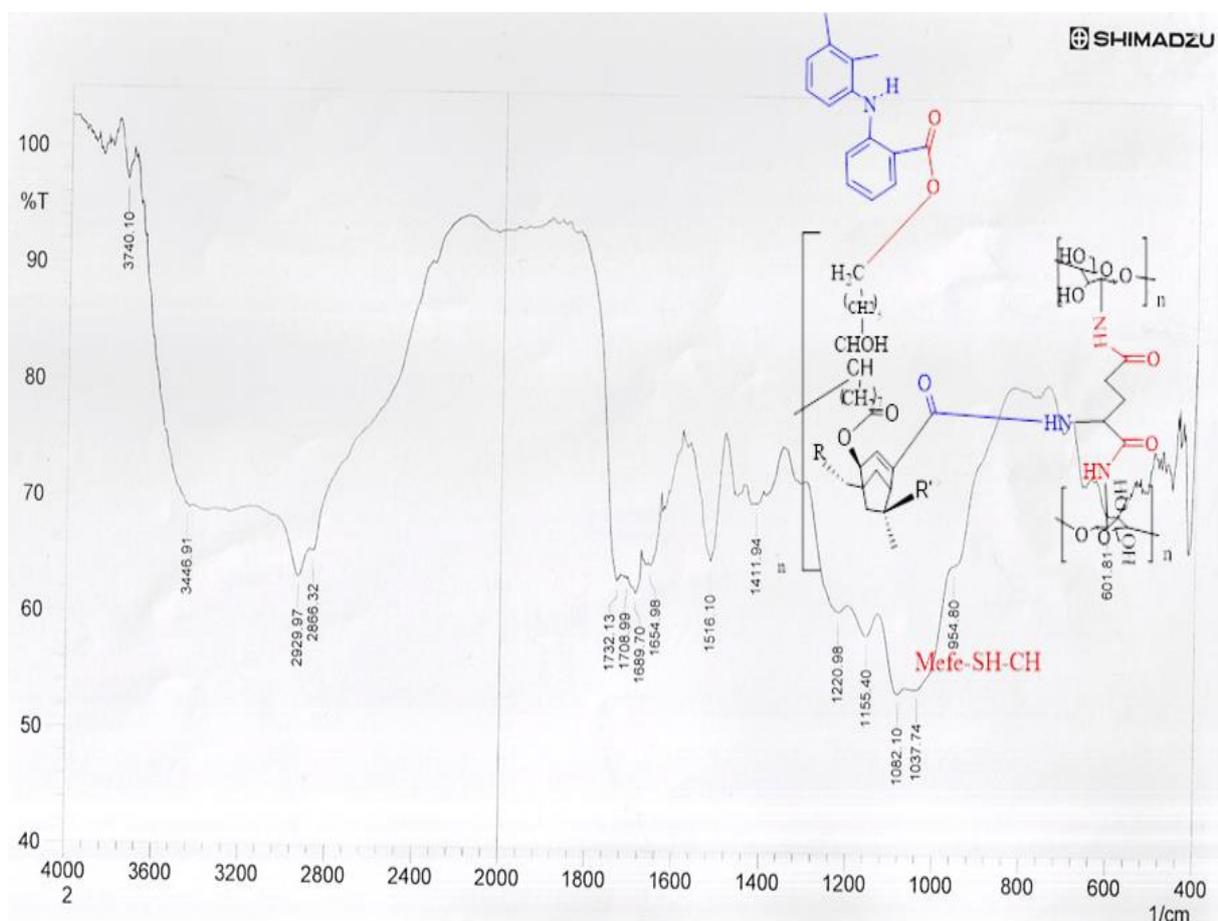


الشكل (33-3) : طيف FT-IR للناتقل المحمل (Cipro-SH-CH).

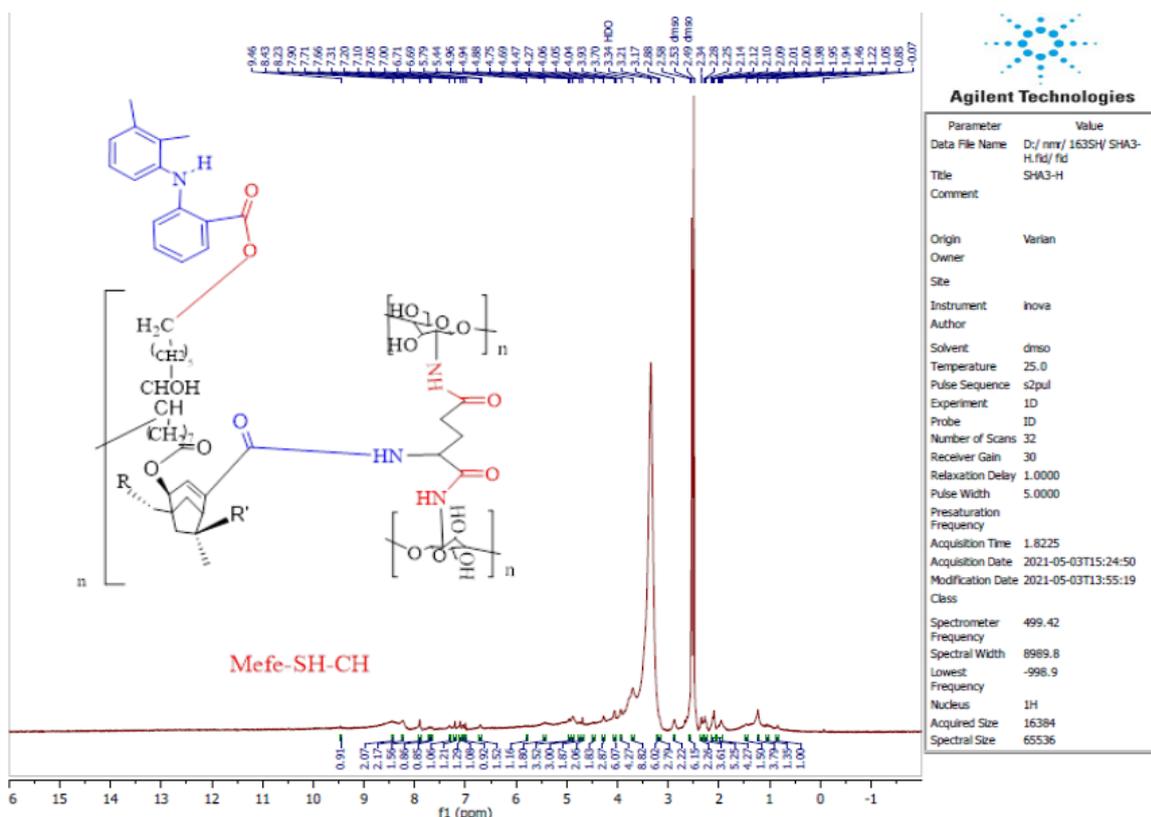


الشكل (34-3) : طيف  $^1\text{H-NMR}$  للناقل المحمل (Cipro-SH-CH).

الشكل (35-3) يوضح طيف FT-IR للناقل المحمل (Mefe-SH-CH) إذ أظهر الحزم الأتية : Alkyl C-H (2866-2929) ، Amine NH(3446) ، Amide NH(3740) (1732) ، Aromatic C=C (1613) ، Amide C=O (1646) ، Aromatic C-C(1516) (1689-01654 ، Ester C=O (157) . أما الشكل (36-3) يوضح طيف  $^1\text{H-NMR}$  للبوليمر Mefe-SH-CH باستخدام مذيب (DMSO  $d_6$ , 499.42MH) إذ أظهر إشارة أحادية عند ppm 9.5-8.4 تعود لبروتونات NH الأمايدية (1H) و إشارة متعددة عند ppm 7.8 -5.5 تعود لبروتونات الحلقة الأروماتية وإشارة متعددة عند ppm 5 -4.3 تعود لبروتونات CH ph-OH و إشارة أحادية عند ppm 3.9-3.2 تعود لبروتونات OH الكحولية SH و إشارة أحادية عند ppm 2.9 تعود لبروتونات Mefe Ar-NH و إشارة أحادية عند ppm 2.5 تعود لبروتونات OH وإشارة متعددة عند ppm 2.4-2 تعود لبروتونات Alkyl- CH<sup>158</sup> و إشارة متعددة عند ppm 0.8-1.4 ، Glu C=O-CH<sub>2</sub>.



الشكل (35-3) : طيف FT-IR للناقل المحمل (Mefe-SH-CH).



الشكل (3-36) : طيف  $^1\text{H}$ NMR للناقل المحمل (Mefe-SH-CH).

### 7-3 الذوبانية

تذوب جميع الأدوية المحملة على الناقل (SH-CH) (Hydrogel) المحضر في الماء و (DMSO) و (THF) , بينما تذوب جزئيا في (Ethanol), (Chloroform). كما أظهرت هذه النواقل (Hydrogel) المحملة بالأدوية ذوبان في المذيبات القطبية و هذا دليل على وجود المجموعة القطبية. (+ ذائب ، - غير ذائب ، جزئي الذوبان partial).

الجدول (3-3) يبين ذوبانية الأدوية المحملة على الناقل (Hydrogel) شيلاك-كيتوسان (SH-CH).

Sample	Water	DMSO	THF	Chloroform	Ethanol
Sulf-SH-CH	+	+	+	partial	partial
Tetra-SH-CH	+	+	+	partial	partial
Cipro-SH-CH	+	+	+	partial	partial
Mefe-SH-CH	+	+	+	partial	partial

### 8-3 الانتفاخ البوليمري

إنّ انتشار جزيئات المذيب في شبكة البوليمرات ذات الوزن الجزيئي الكبير تؤدي الى انتفاخ البوليمر (Hydrogel) المحمل بالأدوية. إذ يحدث تغير في حجم البوليمر المحمل نتيجة الأجهاد الميكانيكي بسبب مقاومة الانتفاخ او مايعرف بدرجة التشابك للبوليمرات، إذ كلما ازدادت درجة التشابك زادت مقاومة الانتفاخ البوليمري نتيجة تداخل المذيب بين جزيئات الناقل (Hydrogel) SH-CH، فأن سلسلة الناقل النانوي سوف تنتفخ من غير انفصال تام اي لا يؤدي غمر الناقل (Hydrogel) في المذيب الى انحلاله بسبب سلاسل الهيدروكربون المرتبطة بها كيميائيا، إنّ هذه الروابط لا تمنع الناقل من الانتفاخ. هذا الانتفاخ ناتج من تشبع طبقات الناقل (Hydrogel) بجزيئات المذيب من دون حدوث اذابة تامة. بتطبيق المعادلة (2-4)<sup>141</sup>، النتائج الآتية:

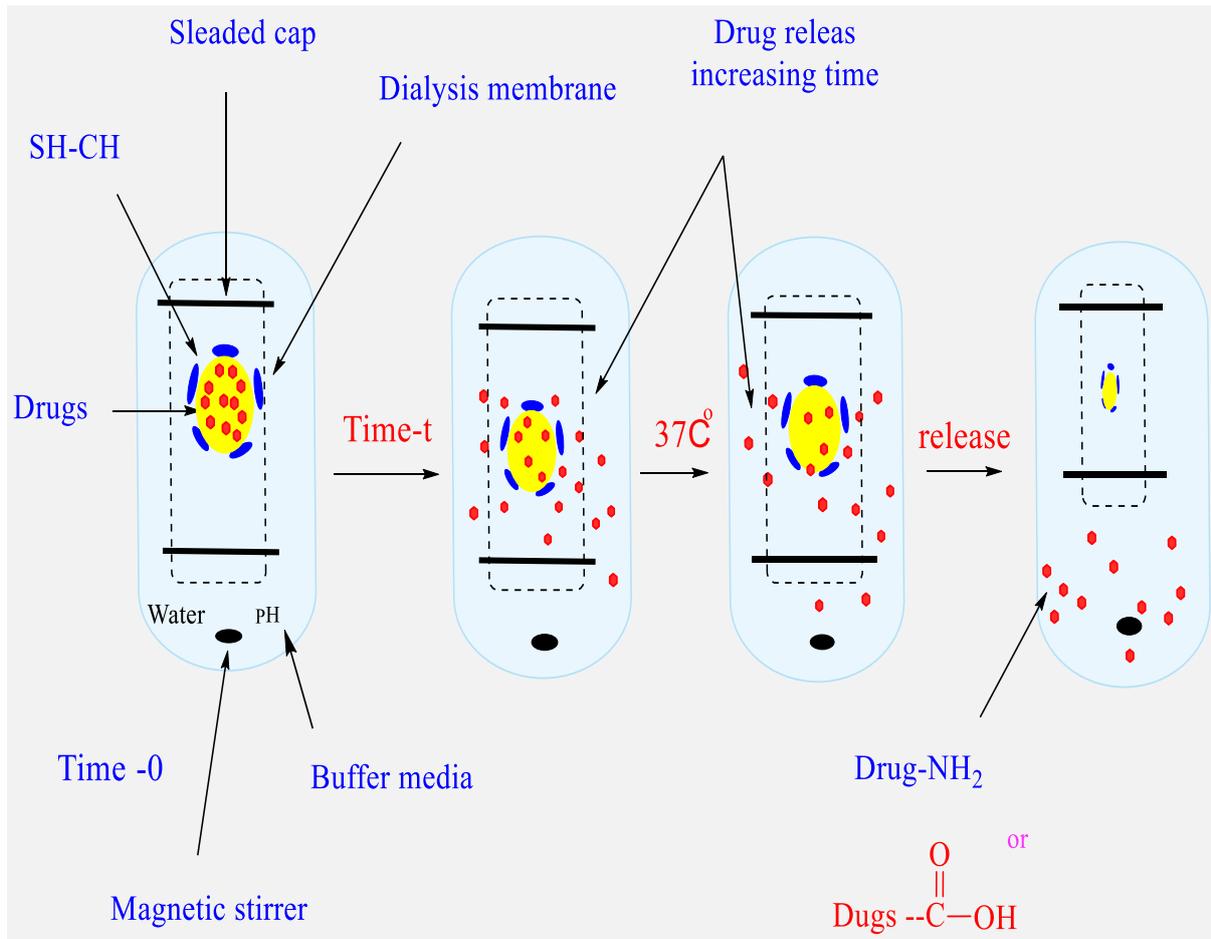
الجدول (3-4) : نسبة الانتفاخ % للناقل (Hydrogel) المحمل بالأدوية.

Sample	Swelling ratio %
Tetra-SH-CH	53
Cipro-SH-CH	50
Mefe-SH-CH	48
Sulf-SH-CH	42

تبين القيم أعلاه نسب الانتفاخ % للناقل (Hydrogel) المحمل بالأدوية. حيث نلاحظ أن نسبة انتفاخ الناقل المحمل أكثر أنتفاخاً من البقية عندما يكون الوزن الجزيئي عالي لجزيئة الدواء المحمل (أي زيادة بطول سلاسل الناقل Hydrogel) تؤدي الى قلة بكثافة الارتباط المتشابك وزيادة الانتفاخ و هذا يؤدي الى القدرة الكبيرة للناقل المحمل بالدواء على تحرير الدواء المحمل لأنه كلما ازداد الانتفاخ للناقل (Hydrogel) تضعف الأصرة بين الناقل (Hydrogel) النانوي والدواء المحمل فتتكسر ويتحرر الدواء، أما الناقل (Hydrogel) المحمل بالدواء ذو الوزن الجزيئي المنخفض لجزيئة الدواء يكون أقل أنتفاخاً .

### 9-3 التحرر الدوائي المحكم للناقل (Hydrogel) المحمل بالأدوية

تمت دراسة سرعة التحرر الدوائي للناقل (Hydrogel) المحمل بالأدوية إذ تم استخدام دوال حامضية، قاعدية وكان التحلل المائي يحصل تدريجياً. تتحرر كوحدة دوائية من التحلل المائي للناقل (Hydrogel) المحمل بالدواء ضمن فترة زمنية تبدأ من 15 دقيقة إلى 12 ساعة عند درجة حرارة  $37^{\circ}\text{C}$ . إذ كانت الدالة الحامضية (2) والدالة القاعدية (7.2)<sup>140</sup>.

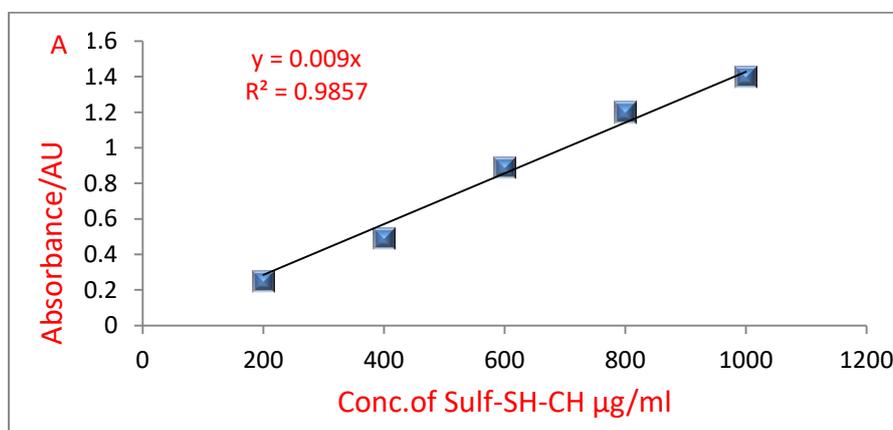


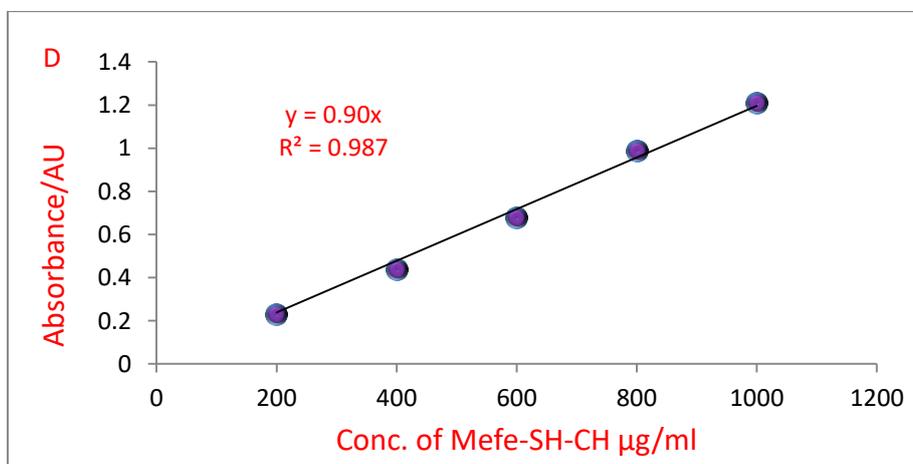
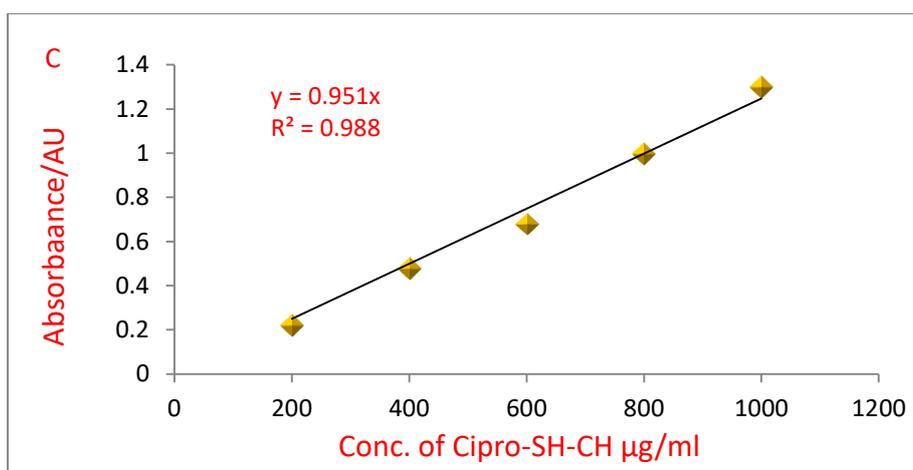
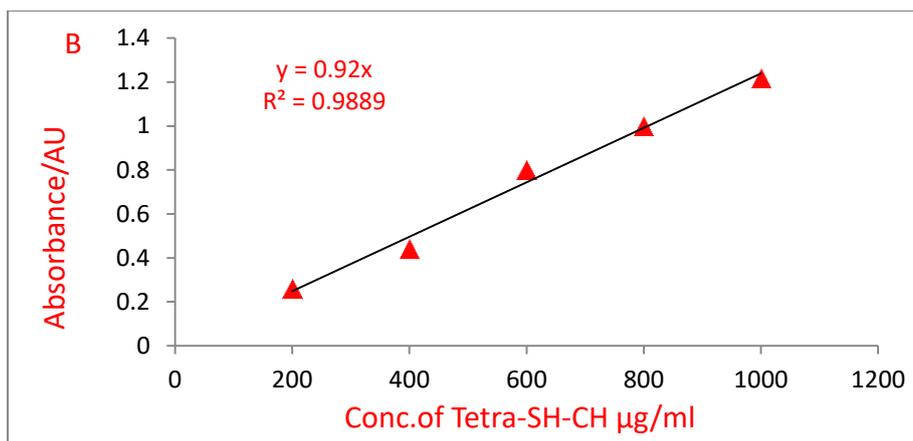
الشكل (37-3) يوضح تحرر الدواء المحمل على الناقل النانوي و (Hydrogel) بوقت محدد

الجدول (5-3) قيم SD ,RSD%, LOD, LOQ

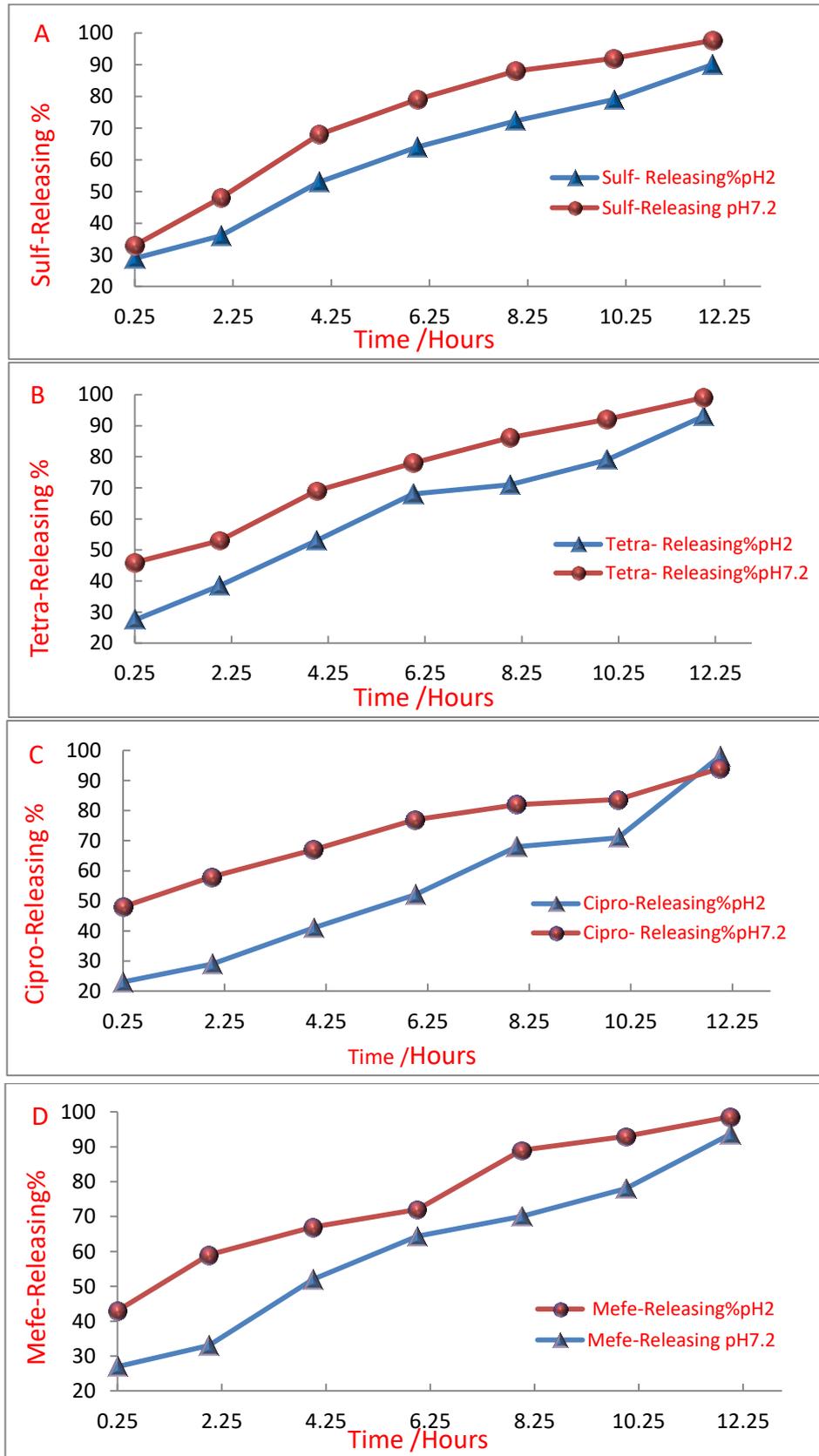
$Y=0.035X+0.0155$ $R^2=0.985$ M.wt=172.21 g/mol <b>Sulf-SH-CH</b> of $\lambda_{max}=313$ nm	
SD	0.451
RSD%	5.21%
LOD( $\mu\text{g/ml}$ )	38.657
LOQ( $\mu\text{g/ml}$ )	128.85
Molar absorptivity( $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )	$4452.35 \times 10^3$
Sandell's sensitivity,s( $\mu\text{g.cm}^2$ )	0.02857
$Y=0.92X-0.01$ $R^2=0.9889$ M.wt=444.43 g/mol <b>Tetra-SH-CH</b> of $\lambda_{max}=355$ nm	
SD	0.39431
RSD%	5.29%
LOD( $\mu\text{g/ml}$ )	124.24
LOQ( $\mu\text{g/ml}$ )	414.73
Molar absorptivity( $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )	$4222.085 \times 10^3$
Sandell's sensitivity,s( $\mu\text{g.cm}^2$ )	0.1052
$Y=0.01X-0.009$ $R^2=0.988$ M.wt=331.34 g/mol <b>Cipro-SH-CH</b> of $\lambda_{max}=340$ nm	
SD	0.42506
RSD%	5.7752%
LOD( $\mu\text{g/ml}$ )	127.51

LOQ( $\mu\text{g/ml}$ )	425.065
Molar absorptivity( $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )	$3313.4 \times 10^3$
Sandell's sensitivity,s( $\mu\text{g.cm}^2$ )	0.1
$Y=0.009X$ $R^2=0.9879$ M.wt=241.28 g/mol <b>Mefe-SH-CH</b> of $\lambda_{\text{max}}=340 \text{ nm}$	
SD	0.397
RSD%	5.591%
LOD( $\mu\text{g/ml}$ )	132.33
LOQ( $\mu\text{g/ml}$ )	441.11
Molar absorptivity( $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ )	$2171.52 \times 10^3$
Sandell's sensitivity,s( $\mu\text{g.cm}^2$ )	0.111





الشكل (38-3) منحنى المعايرة لسلسلة من تراكيز الأدوية المختلفة بأطوال موجية (A) (Sulf-SH-CH 313nm) ، (B) (Tetra-SH-CH 355 nm) ، (C) (Cipro-SH-CH 340 nm) ، (D) (Mefe-SH-CH 340 nm) .



الشكل (39-3): كمية المتحرر من الناقل (شيلاك-كيتوسان) باستخدام كيس (Dialysis) عند pH (2 و 7.2) درجة حرارة 37 °C. (A) Sulf-SH-CH، (B) Tetra-SH-CH، (C) Cipro-SH-CH، (D) Mefe-SH-CH

لوحظ من الأشكال الآتية: (38-3), (39-3) (A)، (B)، (C)، (D) للأدوية المحملة على الناقل أن طيف الأشعة فوق البنفسجية عند  $\lambda_{max} = 313 \text{ nm}$  (Sulf-SH-CH) (A). وأن طيف الأشعة فوق البنفسجية عند  $\lambda_{max} = 355 \text{ nm}$  (Tetra-SH-CH) (B). وطيف الأشعة فوق البنفسجية عند  $\lambda_{max} = 340 \text{ nm}$  (Cipro-SH-CH) (C)،  $\lambda_{max} = 340 \text{ nm}$  (Mefe-SH-CH) (D). أستنتج من الدراسة سرعة التحرر الدوائي بعد إنتهاء عملية التحرر خلال 12 ساعة، إن التحرر الدوائي يتغير اعتماد على الدالة الحامضية للوسط المتحرر فيه الدواء . تتوفر معظم الأدوية كأحماض ضعيفة أو قواعد ضعيفة. يتم تحرر الدواء الحامضي الضعيف بمعدل أكثر بالوسط الحامضي (المعدة) من الوسط القاعدي ( الأمعاء) نتيجة لعدم تأين الدواء وكسر للأصرة الأسترية ويبدأ التحرر تدريجيا للدواء. وبالمثل للدواء القاعدي الضعيف تنكسر الأصرة الأمايدية بالوسط القاعدي ويتحرر الدواء تدريجيا. فيتم امتصاص الدواء الحامض الضعيف بمعدل اسرع بالمعدة بالوسط الحامضي، لأن المواد الأساسية لا يمكن أن تتأين بالوسط الأساسي. فيتم تمرير المواد غير المتأينة بسهولة بسبب قابليتها للذوبان في الدهون. و بالمثل يتم امتصاص القاعدة الضعيفة بمعدل أسرع بالأمعاء بالوسط القاعدي .

### 10-3 اللزوجة $\eta$

بأستخدام (Ostowalled Viscometer) تم قياس اللزوجة للأدوية المحملة على الناقل (Hydrogel) بأستخدام الماء المقطر كمذيب بدرجة حرارة  $25^\circ \text{C}$ .

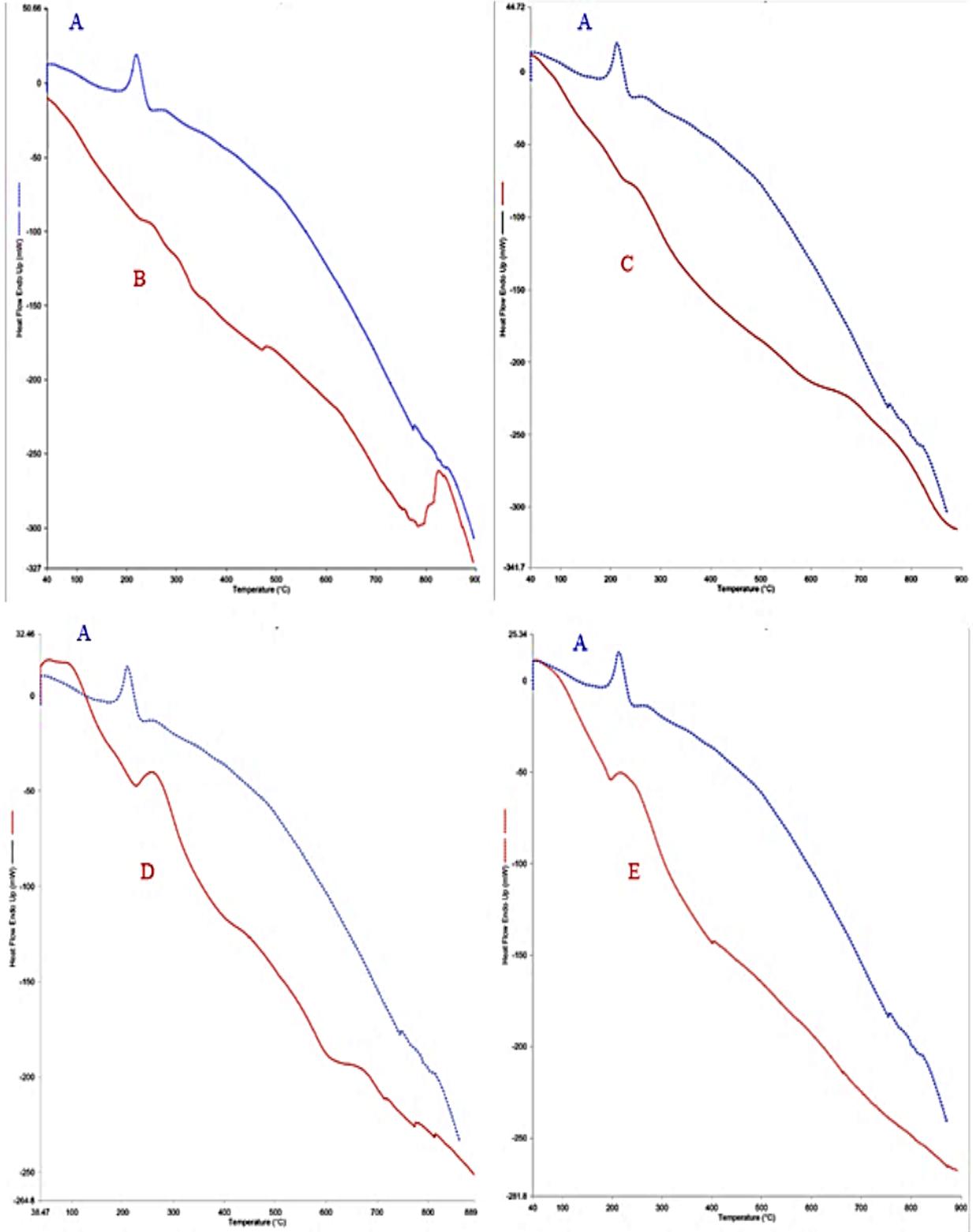
الجدول (6-3) : اللزوجة الجوهرية SH-CH—Drugs

sample	Viscosity $\eta = \text{dl/g}$
Tetra-SH-CH	0.9
Cipro-SH-CH	0.79
Mefe-SH-CH	0.83
Sulf-SH-CH	0.63

تلاحظ من الجدول أعلاه ان (Tetra-SH-CH) له لزوجه أعلى من بقية (SH--Drug) بسبب الوزن الجزيئي العالي لجزيئة الدواء و الوزن الجزيئي له علاقة طردية مع اللزوجة حسب معادلة (Mark Houwink) أما (Sulf-SH-CH) فله لزوجة أقل من بقية—Drugs (SH-CH) بسبب الوزن الجزيئي الصغير لجزيئة الدواء المحمل على الناقل (Hydrogel) شيلاك-كيتوسان. (142)

### 11-3 قياس التحليل الحراري للناقل (Hydrogel) والادوية المحملة عليه باستخدام المسح الحراري التفاضلي DSC

تم استخدام تحليل DSC للتحقق من تحميل جسيمات الناقل (Hydrogel) بالأدوية و لتأكيد أستقرار جسيمات الناقل (Hydrogel) المحملة-Cipro-SH-CH NPs , Mefe-SH-CH NPs بالأدوية CH NPs , Tetra-SH-CH NPs , Sulf-SH-CH NPs. يوضح المخطط الحراري لـ DSC إلى الذروات الحرارية القصوى لكل من المواد الماصة للحرارة (C°). الشكل (3-40) يوضح القيم الماصة للحرارة لجميع المواد الماصة للحرارة بواسطة المخططات الحرارية (DSC) لجسيمات الناقل (Hydrogel) Mefe-SH-CH NPs , Tetra-SH-CH NPs , Cipro-SH-CH NPs , Sulf-SH-CH NPs . أظهرت الرسوم البيانية لجميع قيم الامتصاص لـ Cipro-SH-CH NPs , Mefe-SH-CH NPs , Tetra-SH-CH NPs , Sulf-SH-CH NPs ، SH-CH NPs ، SH-CH NPs على التوالي حوالي (Onset = 815.57 C° - End C° = 869.29 = Peak ، 836.23 C° = Peak ، 41.081 mW = Peak Height ، Onset ) ، ( 228.87 = End - C° 298.58 = Peak ، 257.06 = Peak Height ، mW = Peak Height ، 6.9416 = Peak ، C° 267.58 = Peak ، C° 315.51 = End - C° 227.91 = Onset ) ، ( 20.6647 = Height mW ، C° 297.15 = End - C° 199.91 = Onset ) ، ( 16.2879 = Peak Height ، C° 246.85 = Onset ) ، ( 203.48 C° = Onset ) ، ( 30.0007mW = Peak Height ، 220.06 C° = Peak ، 240.23End



الشكل (3-40) مخططات حرارية DSC للناقل (A) SH-CH NPs ولأدوية المحملة (B) Cipro-SH- (C) CH NPs , (D) Tetra-SH-CH NPs , (E) Sulf-SH-CH NPs, Mefe-SH-CH NPs بنسب ثابتة w/w %Cipro 0.25 ، w/v %SH 0.25 ، w/w %CG 0.25 ، النسبة 1 : 1 : 1.

### 3-12-12-3 الفعالية البايولوجية للأدوية المحمل على الناقل النانوي (النانوشيلاك) (النانوشيلاك - كيتوسان)

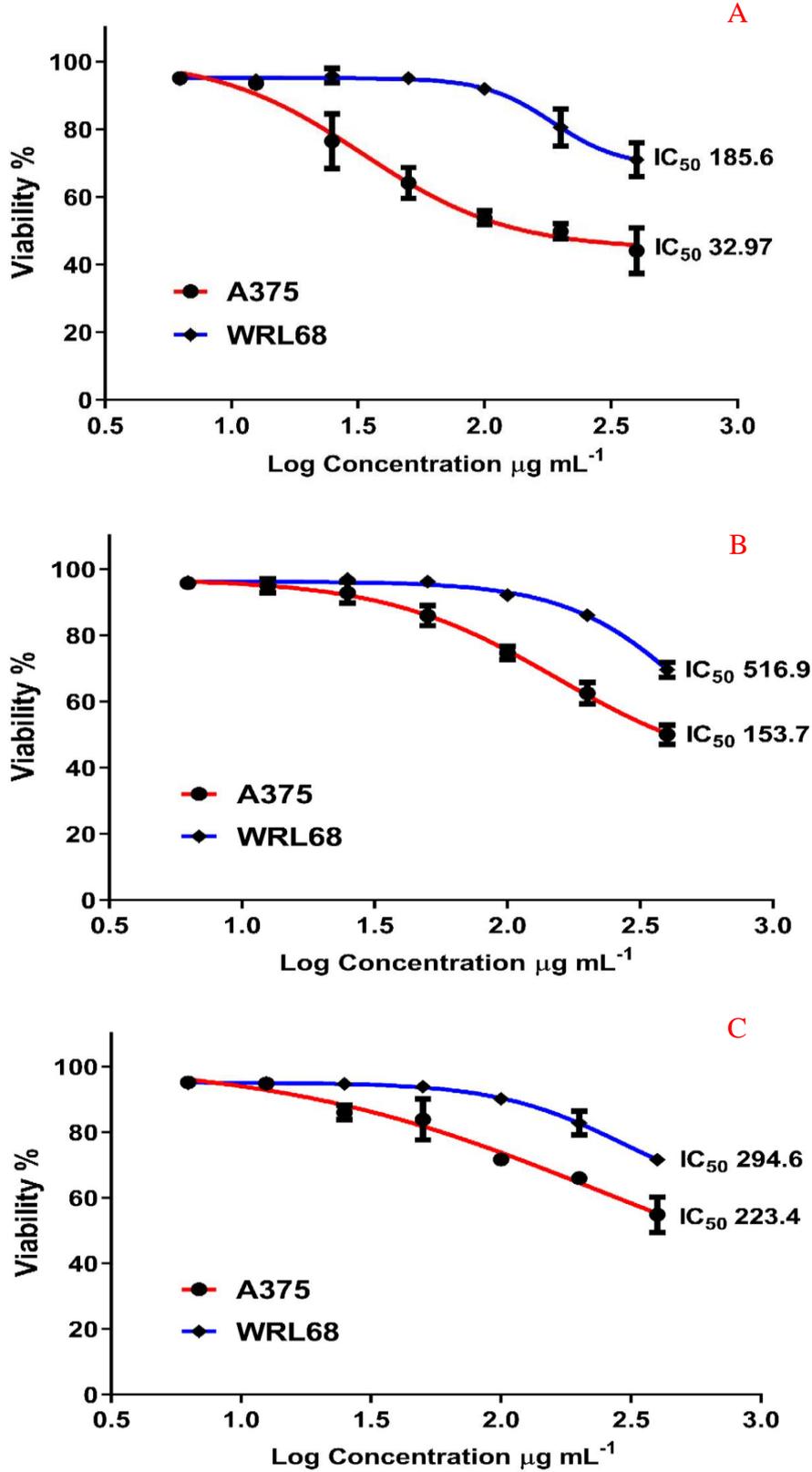
3-12-3-1A الخط الاول: الفعالية السرطانية للأبجينين والكيروسيتين المحملة في الناقل النانوي المغلفة وغير المغلفة، وللابجينين الحر، الكيروسيتين الحر.

يعتمد قياس MTT على تحول 3-(4-5dimethylthiazol-2-yl)2,5 dipheny bromide tetrazolium [الصفراء بتأثير أنزيم (succinate dehydrogenase) الموجود في المايوتوكونديريا الى الفورمان البنفسجي غير الذائب. أظهرت النتائج لتحديد سمية استخدام النانوشيلاك المحمل بالأبجينين المغلف (CTAB) حيث أبدى فعالية عالية ضد خلايا سرطان الجلد (A375)، إذ ثبتت خلايا سرطان الجلد بنسبة (68.78%، 50.19%، 46.18%، 35.84%، 23.53%، 6.48%، 4.9%) عند التراكيز (25-50-100-200-400 µg/ml) وعلى التوالي. بينما لم يظهر النانوشيلاك المحمل بالأبجينين المغلف (CTAB) سمية خلوية عالية على الخلايا الطبيعية (WRL68) إذ تراوحت نسبة التثبيط بين (29.01%-19.48% -8.1%-4.94%-4.17%-5.56%-5.17%) بالتراكيز (6.25-12.50-25-50-100-200-400 µg/ml) كما موضح بالجدول (7-3)(A). قيم  $IC_{50}$  عند معاملة النانوشيلاك المحمل بالأبجينين المغلف (CTAB) للخلايا سرطان الجلد (A375) ( $IC_{50}= 32.97 \mu g / ml$ ) والطبيعية (WRL68) ( $IC_{50}= 185.6 \mu g / ml$ ) كما موضح بالشكل الآتي (3-41)(A) وعند استخدام الناقل النانوي المحمل بالأبجينين غير المغلف (CTAB) أبدى فعالية عالية ضد خلايا سرطان الجلد (A375)، إذ ثبتت خلايا سرطان الجلد بنسبة (50%، 37.5%، 25.35%، 14.12%، 7.18%، 5.05%، 4.28%) عند التراكيز (25-50-100-200-400 µg/ml) وعلى التوالي. بينما لم يظهر الناقل النانوي المحمل بالأبجينين غير المغلف (CTAB) سمية خلوية عالية على الخلايا الطبيعية (WRL68) إذ تراوحت نسبة التثبيط بين (30.44%-13.97%-7.87%-3.82%-3.05%-5.09%-3.9%) عند التراكيز (6.25-12.50-25-50-100-200-400 µg/ml) كما موضح بالجدول (7-3)(B). نتائج  $IC_{50}$  عند معاملة الناقل النانوي المحمل بالأبجينين غير المغلف (CTAB) للخلايا سرطان الجلد (A375) ( $IC_{50}= 153 \mu g / ml$ ) والطبيعية (WRL68) ( $IC_{50}= 516.9 \mu g / ml$ ) كما موضح بالشكل الآتي (3-41)(B). وعند استخدام الأبجينين الحر أبدى فعالية متوسطة مقارنة بالسابقة ضد خلايا سرطان الجلد (A375)، إذ ثبتت خلايا سرطان الجلد بنسبة (40.18%، 34.1%، 28.36%، 16.16%، 14%، 5.21%، 4.28%) عند التراكيز

سمية خلوية عالية على الخلايا الطبيعية (WRL68) أذ تراوحت نسبة التثبيط بين (28.45%، 17.26%، 9.29%، 6.13%، 5.36%، 4.9%، 5.21%) عند التراكيز ( $\mu\text{g/ml}$ ) (6.25,12,50,25,50,100,200,400 $\mu\text{g/ml}$ ) على التوالي. بينما لم يظهر الأبيجينين الحر بالأبيجينين الحر للخلايا سرطان الجلد (A375) ( $\text{IC}_{50}= 223\mu\text{g/ml}$ ) والطبيعية (WRL68) ( $\text{IC}_{50}= 294\mu\text{g/ml}$ ) كما موضح بالشكل الآتي (3-41)(C).

الجدول (7-3) (A) يوضح تأثير الناقل النانوي المحمل بالأبيجينين المغلف ب (CTAB) و(B) غير المغلف و(C) الأبيجينين الحر على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (WRL68) باستخدام فحص (MTT) ضمن فترة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37°C.

Viability% SD± mean							A
(μg/ml) concentration of Apn load-CTAB on ShellacNPs							
6.25 μg/ml	12.50 μg/ml	25 μg/ml	50 μg/ml	100 μg/ml	200 μg/ml	400 μg/ml	Cell line
±95.10 0.1	±93.52 0.7	±76.47 8.0	±64.16 4.6	±53.82 2.1	±49.81 2.2	±31.22 6.7	A375
±94.83 0.2	±94.44 1.6	±95.83 2.2	±95.06 0.3	±91.90 1.0	±80.52 5.5	±70.99 4.9	WRL6 8
Viability% SD± mean							B
(μg/ml) concentration of Apn load on ShellacNPs							
6.25 μg/ml	12.50 μg/ml	25 μg/ml	50 μg/ml	100 μg/ml	200 μg/ml	400 μg/ml	Cell line
±95.72 0.2	±94.95 0.3	±92.82 3.1	±85.88 3.0	±74.65 2.1	±62.50 3.2	±50 2.8	A375
±96.10 0.4	±94.91 0.8	±96.95 1.1	±96.18 1.2	±92.13 1.5	±86.03 2.2	±69.56 2.3	WRL6 8
Viability% SD± mean							C
(μg/ml) concentration of Apn Free							
6.25 μg/ml	12.50 μg/ml	25 μg/ml	50 μg/ml	100 μg/ml	200 μg/ml	400 μg/ml	Cell line
±95.18 0.4	±94.79 0.6	±86 0.6	±83.84 6.21	±71.64 2.1	±65.90 1.7	±59.82 5.4	A375
±94.79 0.2	±95.10 0.6	±94.64 0.4	±93.87 1.1	±90.08 1.0	±82.74 3.6	±71.55 1.6	WRL6 8

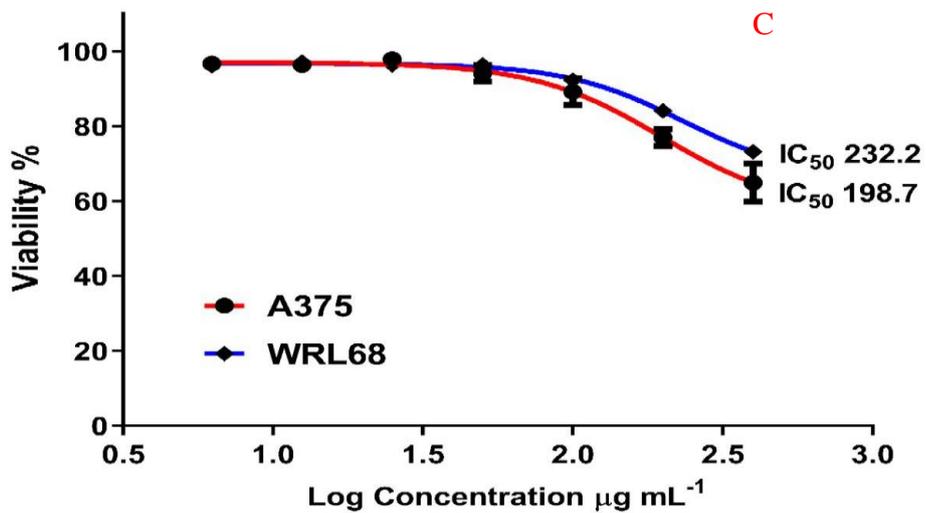
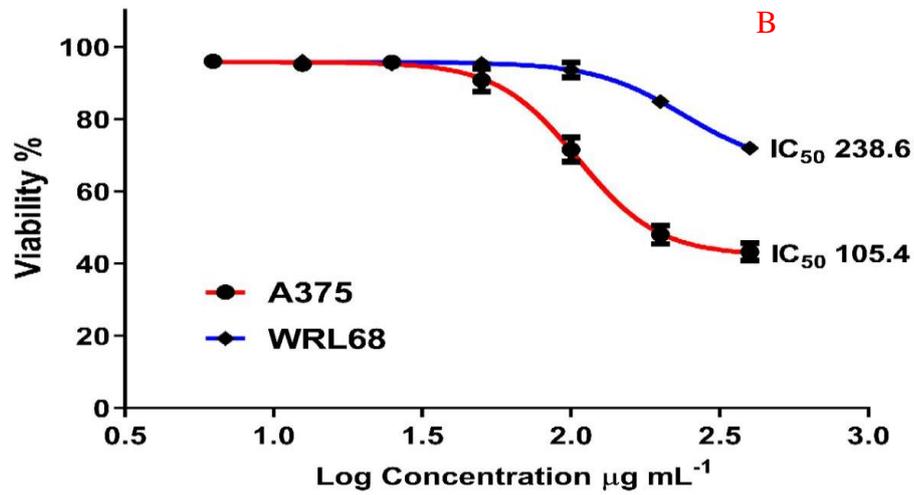
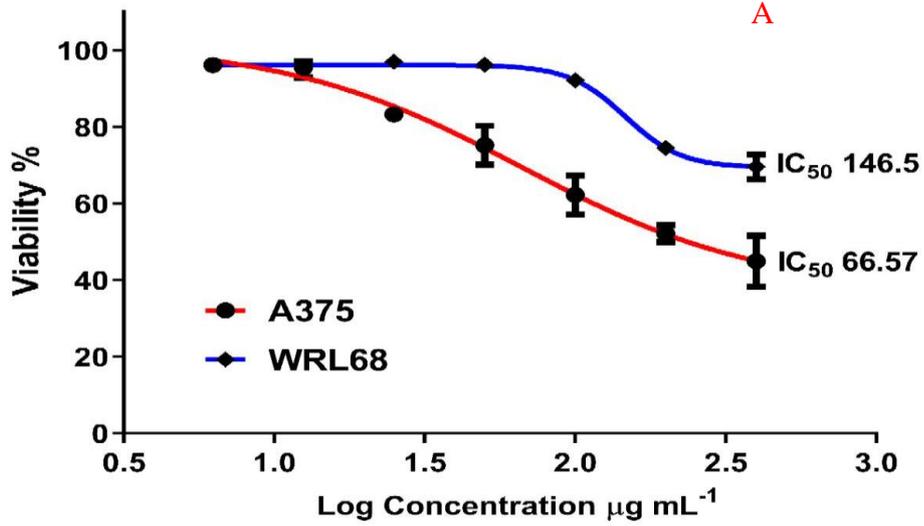


الشكل (3-41) (A) يوضح تأثير النانوشيلك المحمل بالأجيينين المغلف ب (CTAB) و (B) غير المغلف و (C) الأجييين الحر على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (WRL68) باستخدام فحص . MTT

أظهرت النتائج لتحديد سمية النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين المغلف بـ CTAB أبقى فعالية عالية ضد خلايا سرطان الجلد (A375)، إذ ثبتت خلايا سرطان الجلد بنسبة عالية (75.18، %47.88، %37.81، %24.85، %16.78، %4.59، %3.86) عند التراكيز (400µg/ml - 200-100-50-25-12.50-6.25) على التوالي. بينما لم يظهر النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين المغلف سمية خلوية عالية على الخلايا الطبيعية (WRL68) إذ تراوحت نسبة التثبيط بين (30.44-%25,54-%7,87-%3,82-%3,05-%5,09-%3.9) عند التراكيز (400 µg/ml - 200-100-50-25-12,50-6,25) كما موضح بالجدول (3-8)(A). حيث تظهر نتائج  $IC_{50}$  عند معاملة النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين المغلف بـ (CTAB) للخلايا سرطان الجلد (A375) ( $IC_{50} = 66.57 \mu g / ml$ ) والطبيعية (WRL68) ( $IC_{50} = 146.5 \mu g / ml$ ) كما موضح بالشكل الآتي (3-42)(A). وعند استخدام النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين غير المغلف (CTAB) أعطى فعالية عالية ضد خلايا سرطان الجلد (A375)، إذ ثبتت خلايا سرطان الجلد بنسبة (55.13، %51.97، %28.51، %9.3، %4.28، %4.82، %4.05) عند التراكيز (400 µg/ml - 200-100-50-25 - 6.25 - 12.50) على التوالي. بينما لم يظهر النانوشيلاك المحمل بالكبروسيتين غير المغلف (CTAB) سمية خلوية عالية على الخلايا الطبيعية (WRL68) إذ تراوحت نسبة التثبيط بين (28.04 - %15,2 - %6.4 - %4,67 - %4,78 - %4,05 - %4.05) عند التراكيز (400µg/ml - 200-100-50-25-12,50-6,25) كما موضح بالجدول (3-8)(B). نتائج  $IC_{50}$  عند معاملة الناقل النانوي المحمل بالكبروسيتين غير المغلف للخلايا سرطان الجلد (A375) ( $IC_{50} = 105.4 \mu g / ml$ ) والطبيعية (WRL68) ( $IC_{50} = 238 \mu g / ml$ ) كما موضح بالشكل الآتي (3-42)(B). وعند استخدام الكبروسيتين الحر ابقى فعالية ضد خلايا سرطان الجلد (A375)، إذ ثبتت خلايا سرطان الجلد بنسبة (35.11، %23.07، %10.84، %5.94، %3.7، %3.36، %2.16) عند التراكيز (400 µg/ml - 200 - 100 - 50 - 25 - 6.25 - 12.50) على التوالي. بينما لم يظهر الكبروسيتين الحر سمية خلوية عالية على الخلايا الطبيعية (WRL68) إذ تراوحت نسبة التثبيط بين (26.85 - %15,97 - %7,72 - %3,67 - %3,7 - %2,89 - %3,9) عند التراكيز (400 µg/ml - 200-100-50-25-12,50-6,25) كما موضح بالجدول (3-8)(C). قيم  $IC_{50}$  عند معاملة الكبروسيتين الحر للخلايا سرطان الجلد ( $IC_{50} = 198 \mu g / ml$ ) (A375) والطبيعية (WRL68) ( $IC_{50} = 232 \mu g / ml$ ) كما موضح بالشكل الآتي (3-42)(C).

الجدول (8-3) (A) يوضح تأثير النانوشيلاك المحمل بالفيروسيتين المغلف ب (CTAB) و (B) غير المغلف (CTAB) و (C) الكيروسيتين الحر على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (WRL68) باستخدام فحص (MTT) ضمن فترة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37°C.

Viability% SD± mean							A
(µg /ml) concentration of Crtn load-CTAB on ShellacNPs							
6.25 µg /ml	12.50 µg /ml	25 µg/ml	50 µg /ml	100 µg/ml	200 µg /ml	400 µg /ml	Cell line
±96.14 1.0	±95.41 1.4	±83.22 1.3	±75.15 5.1	±62.19 5.0	±52.12 2.1	±24.82 6.7	A375
±96.10 0.4	±94.91 2.2	±96.95 1.1	±96.18 1.2	±92.13 1.5	±74.46 0.8	±69.56 3.2	WRL 68
Viability% SD± mean							B
(µg /ml) concentration of Crtn load on ShellacNPs							
6.25 µg /ml	12.50 µg /ml	25 µg/ml	50 µg /ml	100 µg/ml	200 µg /ml	400 µg /ml	Cell line
±95.95 0.5	±95.18 0.8	±95.72 1.2	±90.70 3.1	±71.49 3.4	±48.03 2.5	±44.87 2.4	A375
±95.95 0.2	±95.95 1.0	±95.22 0.8	±95.33 1.1	±93.60 2.1	±84.80 1.2	±71.96 0.8	WRL 68
Viability% SD± mean							C
(µg /ml) concentration of Crtn free							
6.25 µg /ml	12.50 µg /ml	25 µg/ml	50 µg /ml	100 µg/ml	200 µg /ml	400 µg /ml	Cell line
±97.84 0.5	±96.64 1.1	±96.30 0.7	±94.06 2.1	±89.16 3.6	±76.93 2.3	±64.89 5.1	A375
±96.10 0.8	±97.11 1.0	±96.30 0.8	±96.33 0.4	±92.28 1	±84.03 1.2	±73.15 1.1	WRL 68



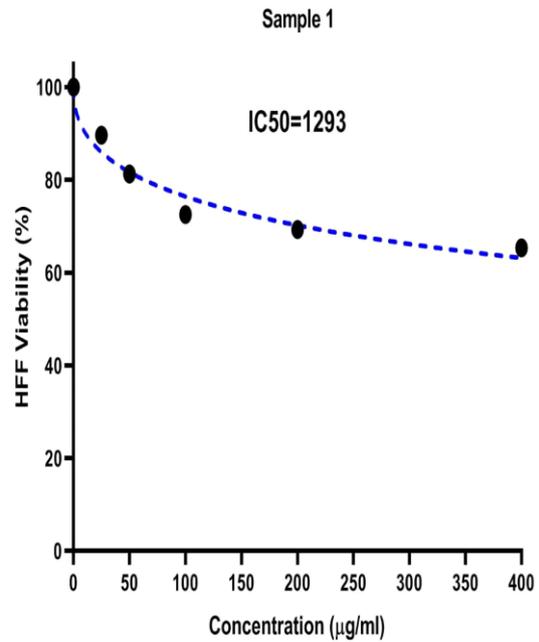
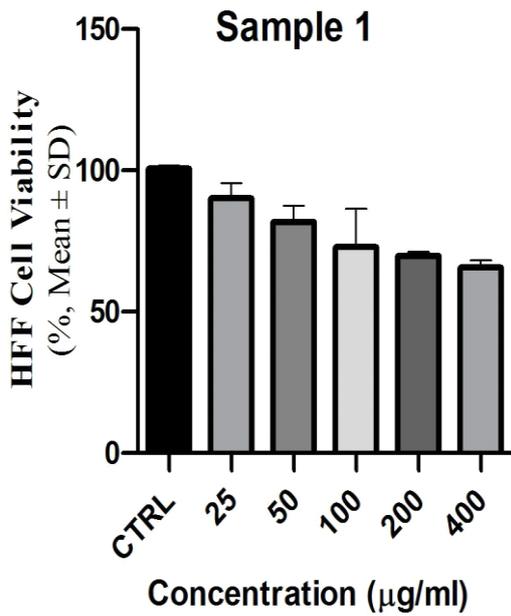
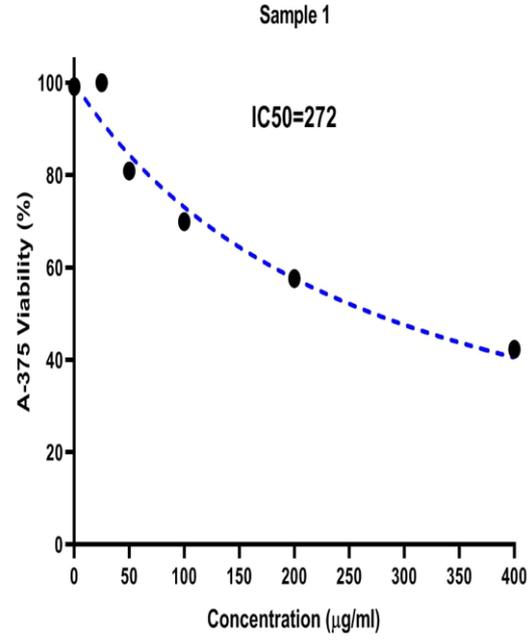
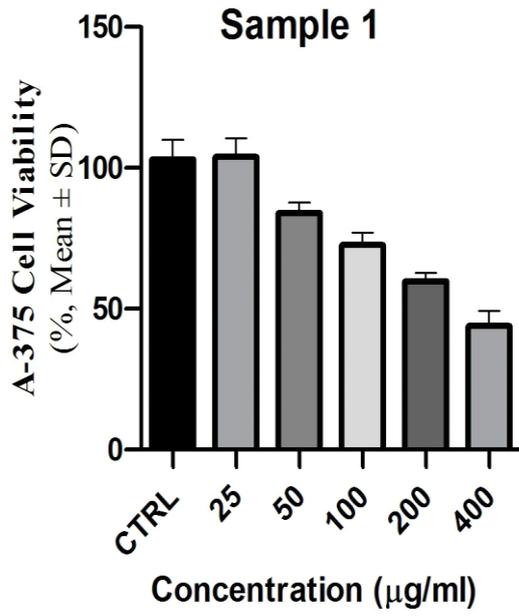
الشكل (3-42) (A) يوضح تأثير النانوشيلك المحمل بالكبروسيتين المغلف ب (CTAB) و (B) غير المغلف و (C) الكبروسيتين الحر على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (WRL68) باستخدام فحص (MTT).

### B-1-12-3- الخط الثاني: الفعالية السرطانية (MTT) للأدوية المحملة على الناقل (Hydrogel) (شيلاك-كيتوسان)

الجدول (9-3) تأثير (Cipro-SH-CH) على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام (MTT) لفترة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37 °C.

Cell line	Viability% SD± mean				
	(µg /ml) concentration of Cipro-SH-CH				
	25 µg /ml	50 µg /ml	100 µg /ml	200 µg /ml	400 µg /ml
<b>A375</b>	±96.54 3.2	±84.59 2.8	±69.24 2.3	±56.47 1.9	±44.55 1.5
<b>HFF</b>	±91.49 0.8	±78.67 0.7	±71.71 0.5	±68.95 0.6	±67.07 0.6

أظهرت نتائج الفحص أن (Cipro-SH-CH) أعطى فعالية عالية ضد خلايا سرطان الجلد (A375). حيث أن نسبة التثبيط تزداد مع زيادة تركيز الجرعة تدريجياً باستخدام فحص (MTT) (55.54%، 43.53%، 30.76%، 15.41%، 3.46%) عند التراكيز (400 µg/ml، 200 µg/ml، 100 µg/ml، 50 µg/ml، 25 µg/ml) على التوالي. بينما أظهرت نتائج الخلايا الطبيعية (HFF) (الخلايا الليفية القلفة البشرية، Human foreskin fibroblas) أن نسبة التثبيط قليلة تتراوح بين (8.51%-21.33%-28.29%) عند التراكيز (25 µg/ml -- 100 µg/ml 200 µg/ml 400 µg/ml) وهذا يثبت عدم سمية الناقل (Hydrogel) المحمل (Cipro-SH-CH) على الخلايا الطبيعية مما يعزز من استخدام (Cipro-SH-CH) كمركب صيدلاني آمن كما في الجدول (9-3). عند حساب ال IC<sub>50</sub> بعد معاملة (Cipro-SH-CH) للخلايا السرطانية (A375) (IC<sub>50</sub>=272 µg/ml) وخط الخلايا الطبيعي (HFF) (IC<sub>50</sub>= 1293 µg/ml)، كما موضح بالشكل (43-3).

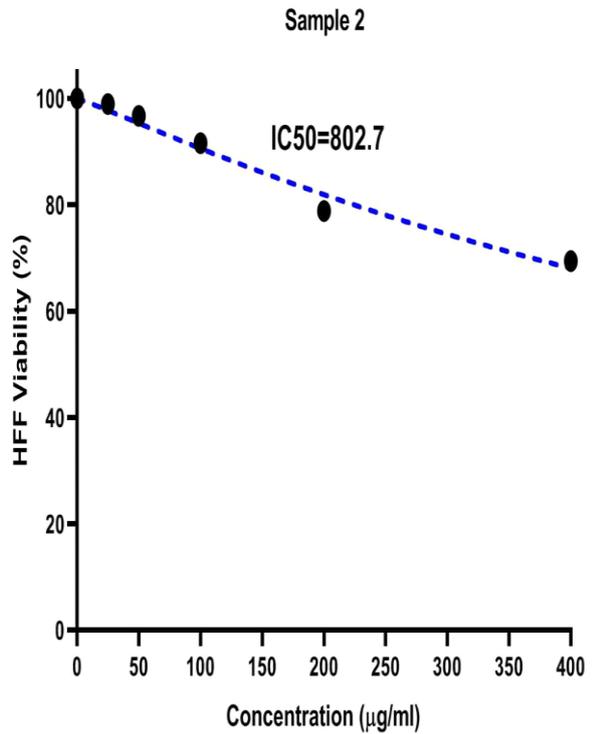
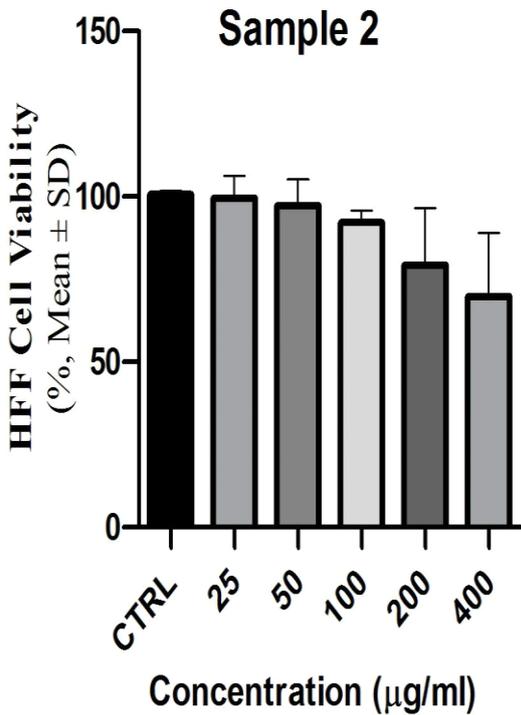
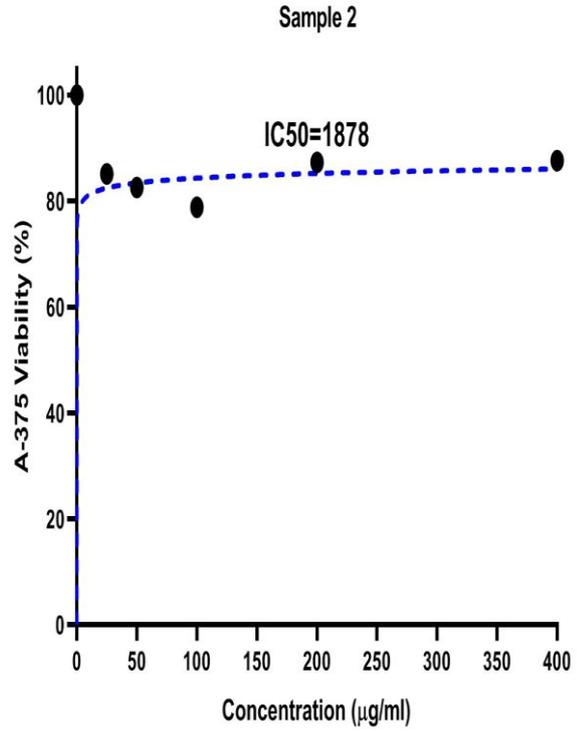
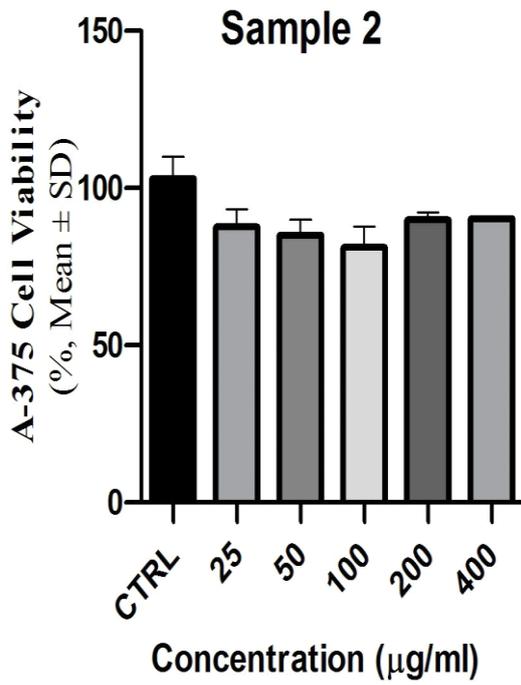


الشكل (3-43) تأثير الناقل (Hydrogel) المحمل (Cipro-SH-CH) ضد خلايا سرطان الجلد (A375) و الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام فحص (MTT).

الجدول (10-3) تأثير (Mefe -SH-CH) على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام (MTT) لفترة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37 °C.

Cell line	Viability% SD± mean				
	(µg /ml) concentration of Mefe-SH-CH				
	25 µg /ml	50 µg /ml	100 µg /ml	200 µg /ml	400 µg /ml
A375	±86.23 2.8	±84.27 2.8	±83.56 2.9	±90.56 2.9	±90.48 3
HFF	±96.46 0.8	±95.24 0.9	±93.59 0.8	±88.83 0.8	±66.51 0.6

أبدى الناقل (Hydrogel) المحمل (Mefe-SH-CH) تأثير على خط خلايا سرطان الجلد (A375) بفعالية منخفضة بالمقارنة عن الخطوة السابقة. حيث ثبت (Mefe -SH-CH) بنسب تثبيط تتراوح (9.52%، 9.44%، 16.44%، 15.73%، 13.77%) عند التراكيز (400µg/ml، 200µg/ml، 100µg/ml، 50µg/ml، 25µg/ml) على التوالي. بينما أظهرت نتائج الفحص على خط (HFF) الخلايا الطبيعية (الخلايا الليفية القلابة البشرية، Human foreskin fibroblas) أن نسبة التثبيط قليلة تتراوح بين (3.54%-4.76% - 6.41%-11.17%-33.49%) عند التراكيز (25 µg/ml - 50 µg/ml - 100µg/ml) وهذا يثبت عدم سمية الناقل (Hydrogel) المحضر على الخلايا الطبيعية كما في الجدول (10-3). عند حساب ال IC<sub>50</sub> بعد معاملة (Mefe -SH-CH) للخلايا السرطانية (A375) IC<sub>50</sub>=1878µg /ml وخط الخلايا الطبيعية (IC<sub>50</sub>= 802.7 µg/ml) HFF، كما موضح بالشكل (3-44).

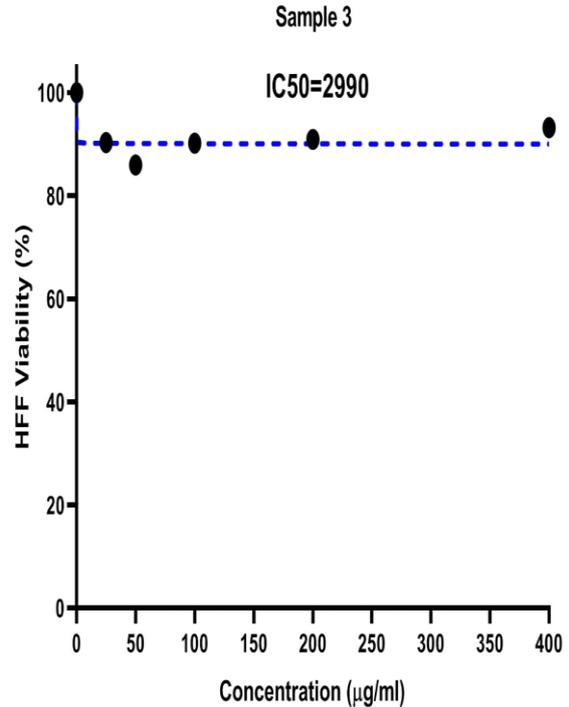
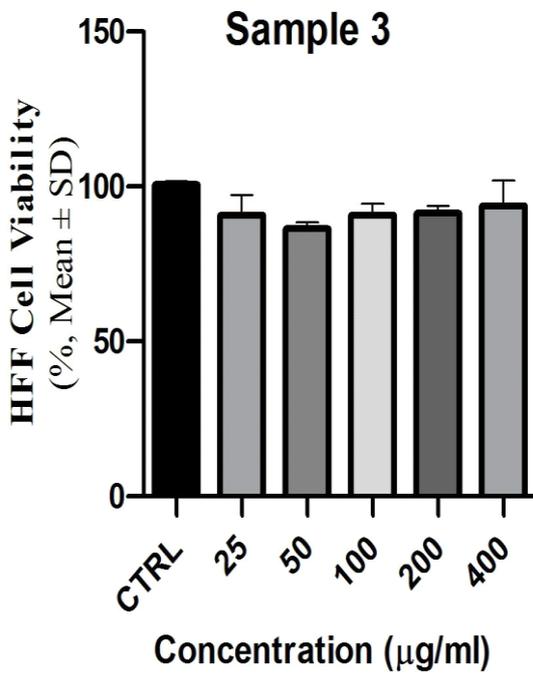
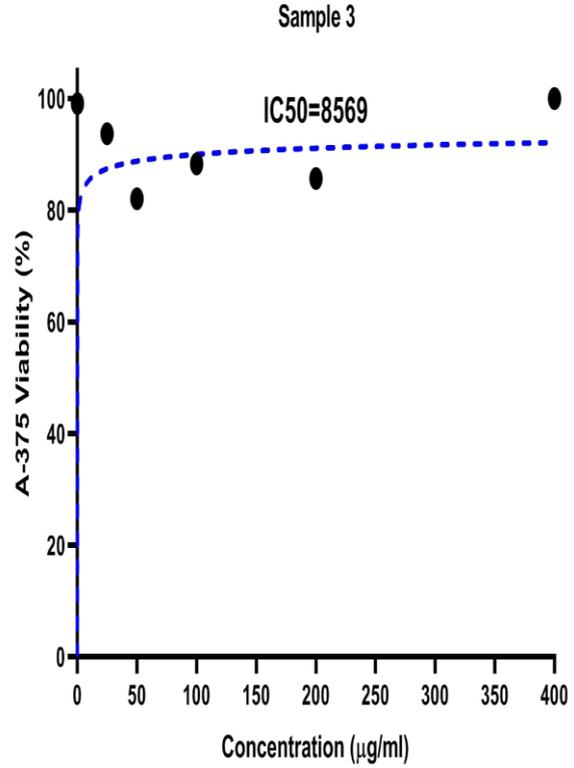
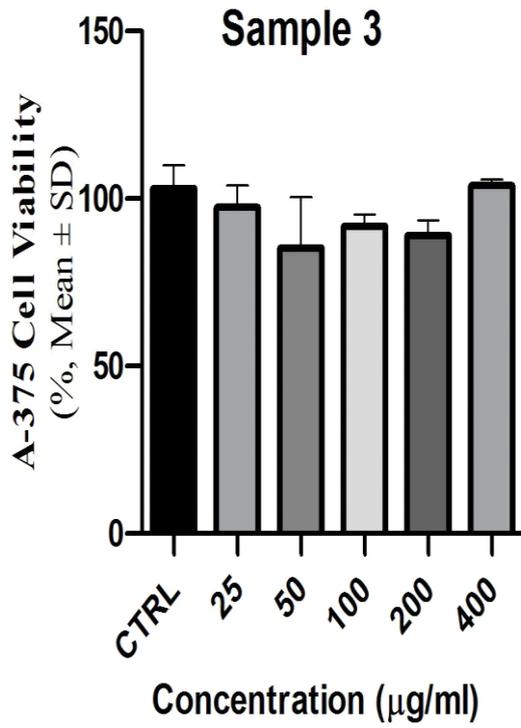


الشكل (44-3) تأثير الناقل (Hydrogel) المحمل (Mefe-SH-CH) ضد خلايا سرطان الجلد (A375) و الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام فحص (MTT).

الجدول (11-3) تأثير (Tetra -SH-CH) على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام MTT لفترة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37 °C.

Cell line	Viability% SD± mean				
	(µg /ml) concentration of Tetra -SH-CH				
	25 µg /ml	50 µg /ml	100 µg /ml	200 µg /ml	400 µg /ml
A375	±94.54 3.1	±89.36 2.3	±93.20 2.9	±91.38 3.1	±104.13 3.4
HFF	±89.28 0.8	±85.74 0.8	±89.94 0.8	±92.37 0.8	±97.90 0.7

أظهرت النتائج أن تأثير (Tetra -SH-CH) على خط خلايا سرطان الجلد (A375) بفعالية منخفضة بالمقارنة عن الخطوة السابقة . حيث ثبت (Tetra -SH-CH) بنسب تثبيط تتراوح (5.42%، 10.64%، 6.8%، 8.62%، 4.13%) عند التراكيز (25 µg/ml، 50 µg/ml، 100 µg/ml، 200 µg/ml، 400 µg/ml) على التوالي . بينما أظهرت نتائج الفحص على خط (HFF) الخلايا الطبيعية (الخلايا الليفية القلفة البشرية، Human foreskin fibroblas) أن نسبة التثبيط قليلة تتراوح بين (7.63%-10.06%-14.26%-10.72%) عند التراكيز (25 µg/ml- 50µg/ml- 100 µg/ml -200 µg/ml- 400µg/ml) وهذا يثبت عدم سمية الناقل (Hydrogel) المحضر على الخلايا الطبيعية كما في الجدول (3-11). عند حساب ال IC<sub>50</sub> بعد معاملة (Tetra -SH-CH) للخلايا السرطانية (A375) (IC<sub>50</sub>=8569µg /ml) وخط الخلايا الطبيعية (HFF) (IC<sub>50</sub>= 2990µg/ml) . كما موضح بالشكل (3-45).

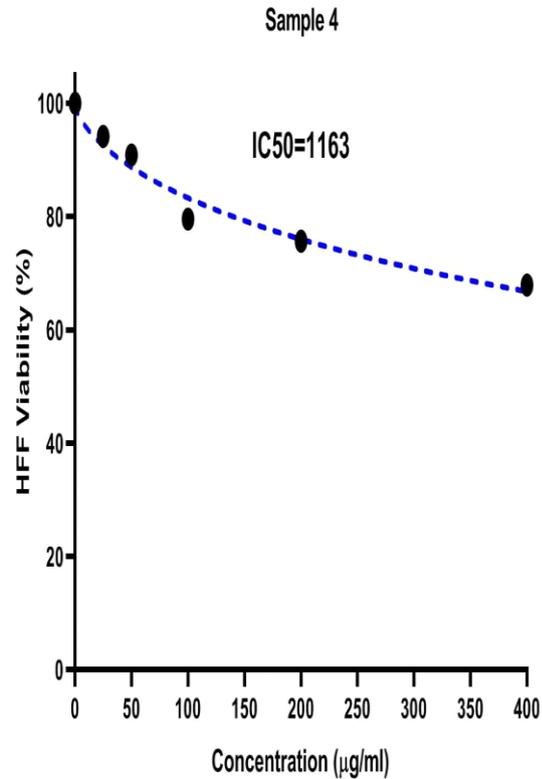
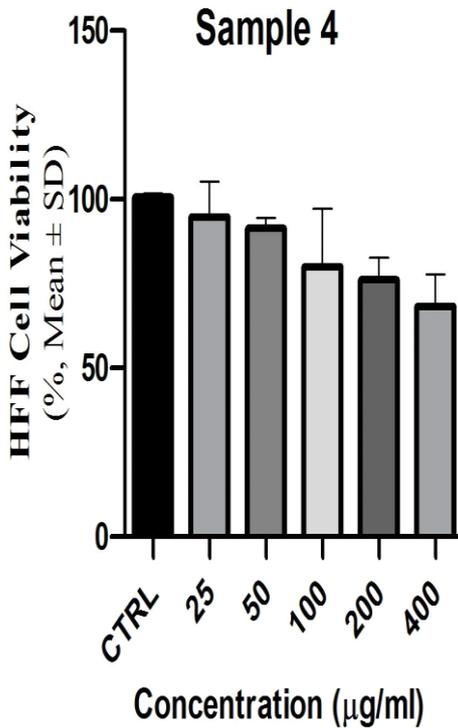
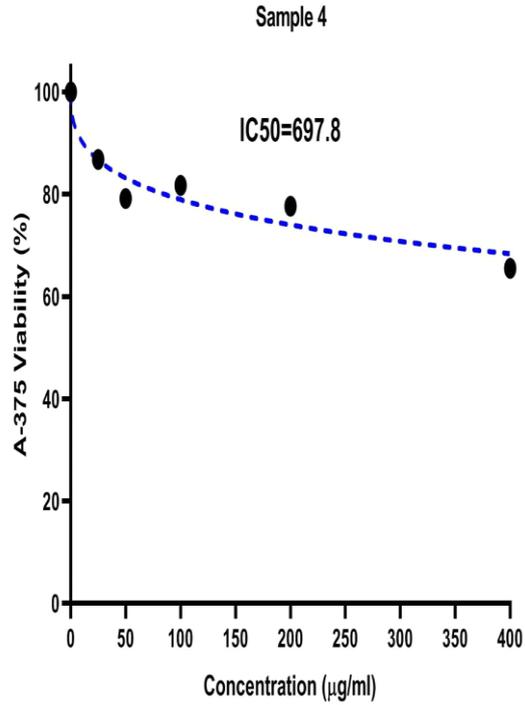
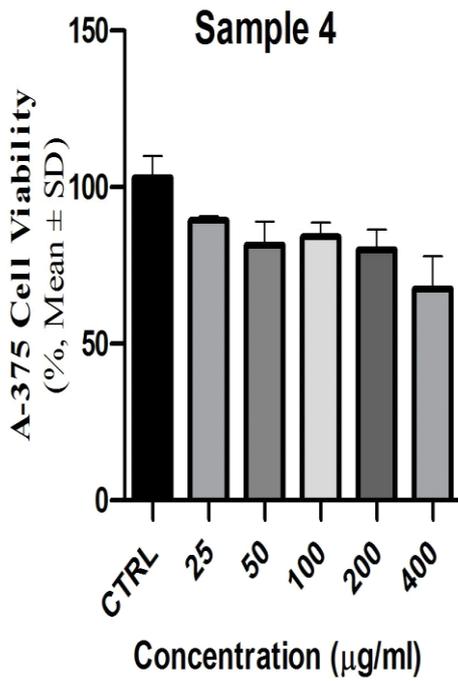


شكل (45-3) تأثير الناقل (Hydrogel) المحمل (Tetra-SH-CH) ضد خلايا سرطان الجلد (A375) و الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام فحص (MTT).

الجدول (12-3) تأثير (Sulf -SH-CH) على خط خلايا سرطان الجلد (A375) وخط الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام (MTT) لفترة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37 °C.

Cell line	Viability% SD± mean				
	(µg /ml) concentration of Sulf-SH-CH				
	25 µg /ml	50 µg /ml	100 µg /ml	200 µg /ml	400 µg /ml
A375	±89.13 3	±83.45 2.8	±82.92 2.7	±80.34 2.9	±72.55 1.8
HFF	±93.37 0.9	±93.25 0.8	±88.95 0.5	±74.14 0.7	±69.50 0.5

أعطى تأثير (Sulf-SH-CH) على خط خلايا سرطان الجلد (A375) بفعالية أفضل بالمقارنة عن الخطوة السابقة . حيث ثبت (Sulf -SHGCH) بنسب تثبيط تتراوح (10.87%، 16.55%، 17.08%، 19.66%، 27.45%) عند التراكيز (25 µg/ml، 50 µg/ml، 100 µg/ml، 200 µg/ml، 400 µg/ml) على التوالي. بينما أظهرت نتائج الفحص على خط (HFF) الخلايا الطبيعية (الخلايا الليفية القلفة البشرية، Human foreskin fibroblas) أن نسبة التثبيط قليلة تتراوح بين (6.63%-6.75%-11.05%-25.86%-30.5%) عند التراكيز (25 µg/ml- 400µg/ml- 50 µg/ml -100 µg/ml- 200µg/ml) وهذا يثبت عدم سمية الناقل (Hydrogel) المحضر على الخلايا الطبيعية كما في الجدول (12-3). عند حساب ال IC<sub>50</sub> بعد معاملة (Sulf-SH-CH) للخلايا السرطانية (A375) (IC<sub>50</sub>=697.8 µg /ml) وخط الخلايا الطبيعية (HFF) (IC<sub>50</sub>= 1163µg/ml) . كما موضح بالشكل (3-46).

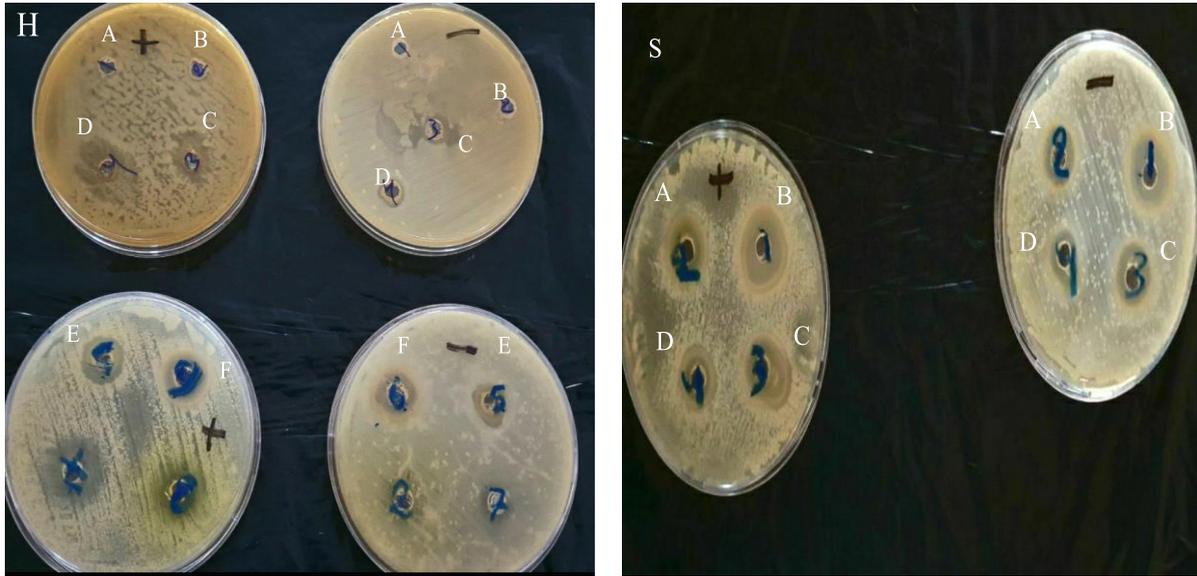


شكل (46-3) تأثير الناقل النانوي المحمل (Sulf-SH-CH) ضد خلايا سرطان الجلد (A375) و الخلايا الطبيعية (HFF) باستخدام فحص (MTT).

### 2-12-3 النشاط المضاد للميكروبات للأدوية المحملة على الناقل النانوي

A- الخط الاول: الفعالية البيولوجية للأدوية المحملة بالأبجيني (Apn) و الكيروسيتين (Crtn) المغلفة وغير المغلفة على الناقل النانوي ضد البكتريا:

تم استخدام تقنية (الأجار) الانتشار بالحفر لفحص النشاط البيولوجي لـ Apigenin- crocetin المحملة النانوشيلاك ضد البكتيريا سالبة الجرام والإيجابية الجرام. المكورات العنقودية الذهبية (+*staphylococcus aureus*) ، *(E.coli)* الإشريكية القولونية .النشاط المضاد للبكتريا من (Apn) و (Crtn) المحمل وغير المحمل(الحر) والمغلف وغير المغلف، أظهرت النتائج قدرة الناقل النانوي المحمل بالأبجيني والكيروسيتين على تثبيط البكتريا سالبة وموجبة الغرام باستخدام طريقة الانتشار بالحفر كما موضح بالجدول(3-13) والشكل(3-47) الآتي:



الشكل(3-47) يوضح الفعالية البيولوجية على الأدوية المحملة على النانوشيلاك ضد البكتيريا المكورات العنقودية الذهبية +الإشريكية القولونية

الجدول (13-3) تأثير الأدوية المحملة على النانو شيلاك على البكتيريا المكورات العنقودية الذهبية +الإشريكية القولونية -.

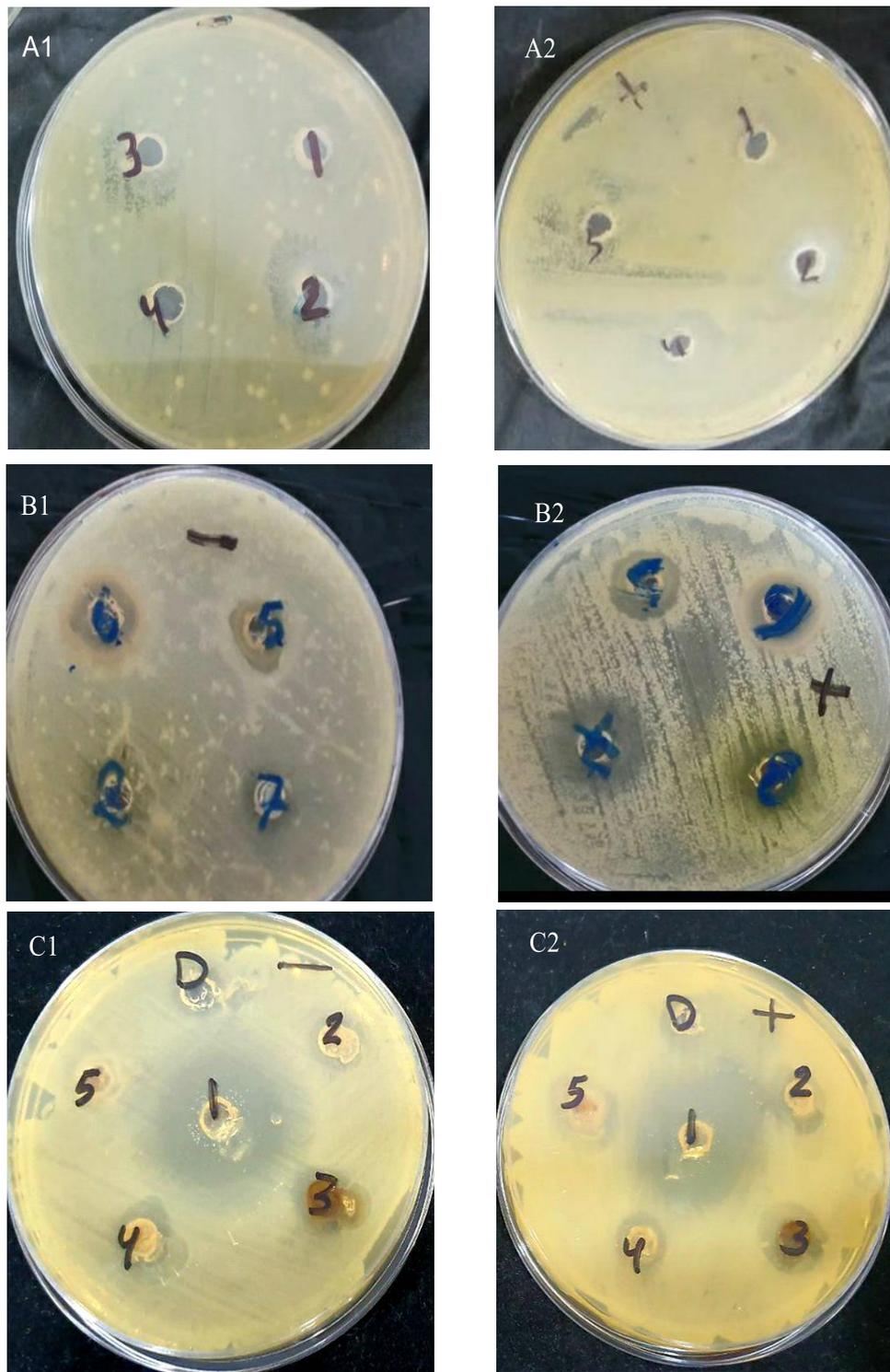
Code	Sample	E.Coli -	Staphylococcus Aureus +
H(A)	Shellac	-	-
H(B)	SHP188	-	-
H(C)	Apn	11	12
W(D)	Crtn	10	11
S(C) H(E)	SHP188-Apn	15	20
S(D) H(F)	SHP188-Crtn	14	16
S(B)	CTAB SHP188-Apn	21	24
S(A)	CTAB SHP188-Crtn	18	20

### B الخط الثاني: الفعالية البيولوجية للأدوية المحملة على (شيلاك-كيتوسان):

تمت دراسة الفعالية البيولوجية للناقل (Hydrogel) النانوي المحمل بالأدوية ضد البكتريا الموجبة الغرام (*staphylococcus aureus*) و السالبة الغرام (*E.coli*) إذ أظهرت النتائج فعالية الأدوية المحملة على الناقل (Hydrogel) النانوي و قد استخدمت طريقة (Agar diffusion) لدراسة الفعالية البيولوجية، الشكل (3-48) و الجدول (3-14) الآتي يوضح الفعالية البيولوجية للناقل (Hydrogel) المحمل بالأدوية حيث أن الأدوية المحملة على الناقل تمتلك فعالية بيولوجية لتنشيط نمو البكتريا الموجبة الغرام وسالبة الغرام اقوى من الأدوية غير المحملة حيث أثبتت النتائج من خلال حساب نصف قطر التنشيط mm للتغلب على البكتريا .

الجدول (14-3) : الفعالية البيولوجية النانوشيلاك-كيتوسان (SHGCH—Drugs)

Sample	Gram positive (staphylococcus aureus)+	Gram negative (E.coli)-	Drugs pure
Tetra-SH-CH	20	17	13
Cipro-SH-CH	40	40	19
Mefe-SH-CH	11	15	10
Sulf-SH-CH	20	15	12



الشكل (3-48) يوضح الفعالية البيولوجية (شيلاك- كيتوسان) المحمل بالأدوية ضد البكتريا الموجبة الغرام (*staphylococcus aureus*) و السالبة الغرام (*E.coli*).  
 الشكل (3-48) يوضح الفعالية البيولوجية (شيلاك- كيتوسان) المحمل بالأدوية ضد البكتريا الموجبة الغرام (*staphylococcus aureus*) و السالبة الغرام (*E.coli*).

### 13-3 الأستنتاجات

- ❖ فعالية بعض الأدوية ضعيفة الذوبان بالماء المضادة للميكروبات تحسنت من خلال استخدام راتنج الشيلاك، مادة طبيعية قابلة للتحلل ذات أصل حيواني تستخدم كناقل نانوي طبيعي المصدر قابل للتحلل وعديم السمية.
- ❖ تحميل أنواع مختلفة من الأدوية والمستخلصات الطبيعية مثل (Apginine) و (Croctin) داخل جسيمات الناقل النانوي (النانوشيلاك) والناقل (Hydrogel) (شيلاك- كيتوسان) وبتركيز مختلفة وبحجوم نانوية .
- ❖ تم تحضير ناقل نانوي من الشيلاك بطريقتين؛ الطريقة الأولى بأستخدام خافض التوتر السطحي (poloxamer188) وتم الحصول على النانوشيلاك بحجم (50.82nm) وبجهد شحنة مقداره (-6.28). إذ يتم تحميل الدواء تلقائيًا وبنفس الوقت الناقل النانوي يكون مستقر، مما يعزز ضمان فترة تحرر طويلة للأدوية المحملة عند pH5 .
- ❖ تم تحضير ناقل (Hydrogel) من الشيلاك بالطريقة الثانية التبادل الأيوني المعدلة، يتكون الناقل (Hydrogel) من إرتباط الشيلاك مع الكيتوسان بأستخدام جسر ملحي من حامض الكلوتامك وبحجم (54.88nm) وبجهد شحنة مقداره (-13.8mV).
- ❖ عكس شحنة سطح الناقل النانوي المحمل من السالب الى الموجب لزيادة قدرة التصاقه بالجدار البكتيري الأنثوني والخلايا السرطانية من خلال أستخدام خافض التوتر السطحي CTAB، وكان متوسط حجم جسيمات الناقل المحمل بالأبجيينين (86.47nm) والكيروسيتينين (85.4nm) وبمتوسط جهد شحنة مقداره (12.23mV) و (16.4mV) لـ (Apn) والأبجيينين و (Crtn) الكيروسيتينين على التوالي.
- ❖ تم الحصول على أقصى كفاءة تغليف تبلغ (9.33%-98.33%) وكفاءة تحميل (9.44%-98.86%) لـ (Apn و Crtn) على التوالي.
- ❖ لقد قمنا بدراسة تأثير جسيمات النانوشيلاك المحملة المغلفة وغير المغلفة على النشاط المضاد للميكروبات على الخلايا البكتيرية والخلايا السرطانية والخلايا السليمة وأظهرت النتائج كفاءة عالية لتثبيت الخلايا السرطانية نتيجة أستخدام جسيمات (النانوشيلاك) و(الشيلاك- كيتوسان) المحملة بالأدوية المختلفة
- ❖ يمكن أستخدام هذا النوع من جسيمات (النانوشيلاك) و(الشيلاك- كيتوسان) كناقلات لتحسين تحرر الأدوية ذات الوزن الجزيئي المنخفض والمضادات الميكروبية ضعيفة التثبيت. يمكن أن تقدم هذه الدراسة مساهمات مفيدة لمختلف التطبيقات الطبية الحيوية والصيدلانية.

## 14-3 التوصيات

- ❖ استخدام أدوية أخرى أو مستخلصات طبيعية وتحميلها على الناقل النانوي وتقدير الحجم والشحنة.
- ❖ دراسة تأثير الأدوية المحملة على الناقل النانوي على الفطريات وأنواع أخرى من البكتيريا والخلايا السرطانية.
- ❖ دراسة تأثير الأدوية المحملة على أنواع جديدة من الخلايا السرطانية والبكتيريا.

# References

**References:**

- 1 B. J. Stephen, S. Suchanti, R. Mishra and A. Singh, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.*
- 2 S. K. Saxena, R. Nyodu, S. Kumar and V. K. Maurya, in *NanoBioMedicine*, Springer, 2020, pp. 3–16.
- 3 V. K. Arivarasan, K. Loganathan and P. Janarthanan, *Nanotechnology in Medicine*, Springer, 2021.
- 4 D. Liu, E. J. Szili and K. Ostrikov, *Plasma Process. Polym.*, 2020, **17**, 2000097.
- 5 T. Chen, L. Ren, X. Liu, M. Zhou, L. Li, J. Xu and X. Zhu, *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, **19**, 1671.
- 6 M. Nikolova, R. Slavchov and G. Nikolova, *Drug Discov. Eval. Methods Clin. Pharmacol.*, 2020, 533–546.
- 7 S. Sindhwani and W. C. W. Chan, *J. Intern. Med.*
- 8 S. Sim and N. K. Wong, *Biomed. reports*, 2021, **14**, 1–9.
- 9 J. Shi, A. R. Votruba, O. C. Farokhzad and R. Langer, *Nano Lett.*, 2010, **10**, 3223–3230.
- 10 D. T. Barzaq and O. J. Koiro, .
- 11 B. Begines, T. Ortiz, M. Pérez-Aranda, G. Martínez, M. Merinero, F. Argüelles-Arias and A. Alcudia, *Nanomaterials*, 2020, **10**, 1403.
- 12 A. Gagliardi, E. Giuliano, V. Eeda, M. Fresta, S. Bulotta, V. Awasthi and D. Cosco, *Front. Pharmacol.*, 2021, **12**, 17.
- 13 P. Abasian, S. Ghanavati, S. Rahebi, S. Nouri Khorasani and S. Khalili, *Polym. Adv. Technol.*, 2020, **31**, 2939–2954.
- 14 M. Danaei, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani and M. R. Mozafari, *Pharmaceutics*, 2018, **10**, 57.
- 15 T. Yokoyama, H. Masuda, M. Suzuki, K. Ehara, K. Nogi, M. Fuji, T. Fukui, H. Suzuki, J. Tatami and K. Hayashi, in *Nanoparticle technology handbook*, Elsevier, 2008, pp. 3–48.
- 16 N. P. Truong, M. R. Whittaker, C. W. Mak and T. P. Davis, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2015, **12**, 129–142.
- 17 M. Chamundeeswari, J. Jeslin and M. L. Verma, *Environ. Chem. Lett.*, 2019, **17**, 849–865.
- 18 N. Avramović, B. Mandić, A. Savić-Radojević and T. Simić, *Pharmaceutics*, 2020, **12**, 298.
- 19 P. M. Cevaal, A. Ali, E. Czuba-Wojnilowicz, J. Symons, S. R. Lewin, C. Cortez-Jugo and F. Caruso, *ACS Nano*, 2021, **15**, 3736–3753.
- 20 M. Khalid and H. S. El-Sawy, *Int. J. Pharm.*, 2017, **528**, 675–691.
- 21 N. Bertrand, P. Grenier, M. Mahmoudi, E. M. Lima, E. A. Appel, F. Dormont, J.-M. Lim, R. Karnik, R. Langer and O. C. Farokhzad, *Nat. Commun.*, 2017, **8**, 1–8.

- 22 A. K. Jain and S. Thareja, *Artif. cells, nanomedicine, Biotechnol.*, 2019, **47**, 524–539.
- 23 O. M. Daraba, A. N. Cadinoiu, D. M. Rata, L. I. Atanase and G. Vochita, *Polymers (Basel)*, 2020, **12**, 1018.
- 24 A. R. Bilia, V. Piazzini, L. Risaliti, G. Vanti, M. Casamonti, M. Wang and M. C. Bergonzi, *Curr. Med. Chem.*, 2019, **26**, 4631–4656.
- 25 S. E. Park, M. I. Sajid, K. Parang and R. K. Tiwari, *Mol. Pharm.*, 2019, **16**, 3727–3743.
- 26 A. Zielinska, F. Carreiro, A. M. Oliveira, A. Neves, B. Pires, D. N. Venkatesh, A. Durazzo, M. Lucarini, P. Eder and A. M. Silva, .
- 27 S. Hong, D. W. Choi, H. N. Kim, C. G. Park, W. Lee and H. H. Park, *Pharmaceutics*, 2020, **12**, 604.
- 28 T. Ahmadzada, G. Reid and D. R. McKenzie, *Biophys. Rev.*, 2018, **10**, 69–86.
- 29 Z. Farka, A. Hlaváček, M. J. Mickert, H.-H. Gorris and P. Skládal, in *Book of abstracts*, 2018, p. 18.
- 30 A. Malakar, S. R. Kanel, C. Ray, D. D. Snow and M. N. Nadagouda, *Sci. Total Environ.*, 2021, **759**, 143470.
- 31 H. Wigger, R. Kägi, M. Wiesner and B. Nowack, *Rev. Geophys.*, 2020, **58**, e2020RG000710.
- 32 K. Quan, Z. Zhang, Y. Ren, H. J. Busscher, H. C. van der Mei and B. W. Peterson, *J. Mater. Sci. Technol.*, 2021, **69**, 69–78.
- 33 J. Ai, E. Biazar, M. Jafarpour, M. Montazeri, A. Majdi, S. Aminifard, M. Zafari, H. R. Akbari and H. G. Rad, *Int. J. Nanomedicine*, 2011, **6**, 1117.
- 34 Y. Yin, B. Hu, X. Yuan, L. Cai, H. Gao and Q. Yang, *Pharmaceutics*, 2020, **12**, 290.
- 35 I. Posadas, S. Monteagudo and V. Ceña, *Nanomedicine*, 2016, **11**, 833–849.
- 36 M. Yousefi, A. Ehsani and S. M. Jafari, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2019, **270**, 263–277.
- 37 K.-T. Kim, H. S. Lee, J.-J. Lee, E. K. Park, B.-S. Lee, J.-Y. Lee and J.-S. Bae, *Future Med. Chem.*, 2018, **10**, 2659–2674.
- 38 R. N. Wadetwar and A. P. Godbole, *Nanopharmaceutical Adv. Deliv. Syst.*, 2021, 161–185.
- 39 W. He, X. Xing, X. Wang, D. Wu, W. Wu, J. Guo and S. Mitragotri, *Adv. Funct. Mater.*, 2020, **30**, 1910566.
- 40 S. Hossen, M. K. Hossain, M. K. Basher, M. N. H. Mia, M. T. Rahman and M. J. Uddin, *J. Adv. Res.*, 2019, **15**, 1–18.
- 41 S. Zang, S. Chang, M. B. Shahzad, X. Sun, X. Jiang and H. Yang, *Rev. Adv. Mater. Sci.*, 2019, **58**, 82–97.
- 42 S. Ben-Shabat, L. Yarmolinsky, D. Porat and A. Dahan, *Drug*

- Deliv. Transl. Res.*, 2020, **10**, 354–367.
- 43 C. T. Matea, T. Mocan, F. Tabaran, T. Pop, O. Mosteanu, C. Puia, C. Iancu and L. Mocan, *Int. J. Nanomedicine*, 2017, **12**, 5421.
- 44 P. S. Devi and B. P. Swain, in *Nanostructured Materials and their Applications*, Springer, 2021, pp. 395–404.
- 45 S. G. Antimisariis, A. Marazioti, M. Kannavou, E. Natsaridis, F. Gkartziou, G. Kogkos and S. Mourtas, *Adv. Drug Deliv. Rev.*
- 46 A. Yaghmur and H. Mu, *Acta Pharm. Sin. B.*
- 47 R. Narayanaswamy and V. P. Torchilin, *Molecules*, 2019, **24**, 603.
- 48 M. Jafari, F. Doustdar and F. Mehrnejad, *J. Chem. Inf. Model.*, 2018, **59**, 550–563.
- 49 L. Palmerston Mendes, J. Pan and V. P. Torchilin, *Molecules*, 2017, **22**, 1401.
- 50 M. J. Mitchell, M. M. Billingsley, R. M. Haley, M. E. Wechsler, N. A. Peppas and R. Langer, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2021, **20**, 101–124.
- 51 H. Idrees, S. Z. J. Zaidi, A. Sabir, R. U. Khan, X. Zhang and S. Hassan, *Nanomaterials*, 2020, **10**, 1970.
- 52 K. R. Gajbhiye, B. P. Chaudhari, V. B. Pokharkar, A. Pawar and V. Gajbhiye, *Int. J. Pharm.*, 2020, **588**, 119781.
- 53 S. K. Prajapati, A. Jain, A. Jain and S. Jain, *Eur. Polym. J.*, 2019, **120**, 109191.
- 54 E. Calzoni, A. Cesaretti, A. Polchi, A. Di Michele, B. Tancini and C. Emiliani, *J. Funct. Biomater.*, 2019, **10**, 4.
- 55 H. Bar and H. Bianco-Peled, *Prog. Org. Coatings*, 2021, **157**, 106328.
- 56 K. Wang, H.-F. Wen, D.-G. Yu, Y. Yang and D.-F. Zhang, *Mater. Des.*, 2018, **143**, 248–255.
- 57 S. Mei, P. Han, H. Wu, J. Shi, L. Tang and Z. Jiang, *J. Biotechnol.*, 2018, **266**, 1–8.
- 58 E.-M. Theismann, J. K. Keppler, J.-R. Knipp, D. Fangmann, E. Appel, S. N. Gorb, G. H. Waetzig, S. Schreiber, M. Laudes and K. Schwarz, *Int. J. Pharm.*, 2019, **564**, 472–484.
- 59 A. F. S. S. M. Greenway, GAl-Obaidy, illian M. Halbus and V. N. Paunov, *J. Mater. Chem. B*, 2019, **7**, 3119–3133.
- 60 K. Ma, Y. Qiu, Y. Fu and Q.-Q. Ni, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 53401–53406.
- 61 H. Xue, Z. Hui, P. ShuYue, Z. Meng and F. YaPeng, *Shipin Kexue/Food Sci.*, 2019, **40**, 317–324.
- 62 D. Tamburini, J. Dyer and I. Bonaduce, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 1–15.
- 63 Y. Farag and C. S. Leopold, *Dissolut. Technol*, 2009, **16**, 33–39.
- 64 J. Derry, 2012.
- 65 B. Wu, C. Yang, B. Li, L. Feng, M. Hai, C. Zhao, D. Chen, K. Liu

- and D. A. Weitz, *Small*, 2020, **16**, 2002716.
- 66 P. S. Bakshi, D. Selvakumar, K. Kadirvelu and N. S. Kumar, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **150**, 1072–1083.
- 67 P. Sahariah and M. Masson, *Biomacromolecules*, 2017, **18**, 3846–3868.
- 68 J. P. Quiñones, H. Peniche and C. Peniche, *Polymers (Basel)*, 2018, **10**, 235.
- 69 A. George, P. A. Shah and P. S. Shrivastav, *Int. J. Pharm.*, 2019, **561**, 244–264.
- 70 C. J. M. Rivas, M. Tarhini, W. Badri, K. Miladi, H. Greige-Gerges, Q. A. Nazari, S. A. G. Rodríguez, R. Á. Román, H. Fessi and A. Elaissari, *Int. J. Pharm.*, 2017, **532**, 66–81.
- 71 S. Y. Fam, C. F. Chee, C. Y. Yong, K. L. Ho, A. R. Mariatulqabtiah and W. S. Tan, *Nanomaterials*, 2020, **10**, 787.
- 72 J. Loste, J.-M. Lopez-Cuesta, L. Billon, H. Garay and M. Save, *Prog. Polym. Sci.*, 2019, **89**, 133–158.
- 73 M. Hong, J. Chen and E. Y.-X. Chen, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 10551–10616.
- 74 F. Abedini, M. Ebrahimi, A. H. Roozbehani, A. J. Domb and H. Hosseinkhani, *Polym. Adv. Technol.*, 2018, **29**, 2564–2573.
- 75 S. Jain, S. K. Cherukupalli, A. Mahmood, S. Gorantla, V. K. Rapalli, S. K. Dubey and G. Singhvi, *J Appl Pharm Sci*, 2019, **9**, 130–143.
- 76 C. E. Sing and S. L. Perry, *Soft Matter*, 2020, **16**, 2885–2914.
- 77 M. S. Rehmann, K. M. Skeens, P. M. Kharkar, E. M. Ford, E. Maverakis, K. H. Lee and A. M. Kloxin, *Biomacromolecules*, 2017, **18**, 3131–3142.
- 78 J. Cui, M. Björnmalm, Y. Ju and F. Caruso, *Langmuir*, 2018, **34**, 10817–10827.
- 79 A. E. Ekkelenkamp, M. R. Elzes, J. F. J. Engbersen and J. M. J. Paulusse, *J. Mater. Chem. B*, 2018, **6**, 210–235.
- 80 J.-F. Lutz, *Sequence-controlled polymers*, John Wiley & Sons, 2018.
- 81 N. J. W. Penfold, J. Yeow, C. Boyer and S. P. Armes, 2019.
- 82 J. Zhuang, R. H. Fang and L. Zhang, *Small Methods*, 2017, **1**, 1700147.
- 83 S. A. A. Rizvi and A. M. Saleh, *Saudi Pharm. J.*, 2018, **26**, 64–70.
- 84 A. Z. Wilczewska, K. Niemirowicz, K. H. Markiewicz and H. Car, *Pharmacol. reports*, 2012, **64**, 1020–1037.
- 85 Z. Liu, Y. Jiao, Y. Wang, C. Zhou and Z. Zhang, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2008, **60**, 1650–1662.
- 86 K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, A. R. Kulkarni and W. E. Rudzinski, *J. Control. release*, 2001, **70**, 1–20.

- 87 S. Zhang, Y. Wu, B. He, K. Luo and Z. Gu, *Sci. China Chem.*, 2014, **57**, 461–475.
- 88 Y. Ma, Y. Ge and L. Li, *Mater. Sci. Eng. C*, 2017, **71**, 1281–1292.
- 89 L. Palanikumar, S. Al-Hosani, M. Kalmouni, V. P. Nguyen, L. Ali, R. Pasricha, F. N. Barrera and M. Magzoub, *Commun. Biol.*, 2020, **3**, 1–17.
- 90 M. Imran, T. Aslam Gondal, M. Atif, M. Shahbaz, T. Batool Qaisarani, M. Hanif Mughal, B. Salehi, M. Martorell and J. Sharifi-Rad, *Phyther. Res.*, 2020, **34**, 1812–1828.
- 91 X. Yan, M. Qi, P. Li, Y. Zhan and H. Shao, *Cell Biosci.*, 2017, **7**, 1–16.
- 92 J. Madunić, I. V. Madunić, G. Gajski, J. Popić and V. Garaj-Vrhovac, *Cancer Lett.*, 2018, **413**, 11–22.
- 93 B. Salehi, A. Venditti, M. Sharifi-Rad, D. Kręgiel, J. Sharifi-Rad, A. Durazzo, M. Lucarini, A. Santini, E. B. Souto and E. Novellino, *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**, 1305.
- 94 M. Wang, J. Firrman, L. Liu and K. Yam, *Biomed Res. Int.*
- 95 D. Cerdá-Bernad, E. Valero-Cases, J.-J. Pastor and M. J. Frutos, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2020, 1–18.
- 96 A. Colapietro, A. Mancini, A. M. D’Alessandro and C. Festuccia, *Anti-Cancer Agents Med. Chem. (Formerly Curr. Med. Chem. Agents)*, 2019, **19**, 38–47.
- 97 M. Rameshrad, B. M. Razavi and H. Hosseinzadeh, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2018, **28**, 147–165.
- 98 K. Yang, Q. Han, B. Chen, Y. Zheng, K. Zhang, Q. Li and J. Wang, *Int. J. Nanomedicine*, 2018, **13**, 2217.
- 99 R. Salimi, A. Chitgar and A. Mokhtari, *Alborz Univ. Med. J.*, 2019, **8**, 365–376.
- 100 B.-S. He and X.-H. Yan, *Sensors*, 2018, **18**, 846.
- 101 E. A. El-Alfy, M. K. El-Bisi, G. M. Taha and H. M. Ibrahim, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **161**, 1247–1260.
- 102 R. P. Pandey, L. L. Chu, T.-S. Kim and J. K. Sohng, *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2018, **28**, 298–304.
- 103 Z. Batool, I. B. Lomakin, Y. S. Polikanov and C. G. Bunick, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2020, **117**, 20530–20537.
- 104 G.-F. Zhang, X. Liu, S. Zhang, B. Pan and M.-L. Liu, *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **146**, 599–612.
- 105 S. Elbi, T. R. Nimal, V. K. Rajan, G. Baranwal, R. Biswas, R. Jayakumar and S. Sathianarayanan, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, 2017, **160**, 40–47.
- 106 A. M. dos Santos-Silva, L. B. de Caland, E. G. do Nascimento, A. L. C. Oliveira, R. F. de Araújo-Júnior, A. M. Cornélio, M. F. Fernandes-Pedrosa and A. A. da Silva-Júnior, *Int. J. Mol. Sci.*,

- 2019, **20**, 2350.
- 107 I. A. Mohammed and M. M. Kareem, in *Journal of Physics: Conference Series*, IOP Publishing, 2020, vol. 1664, p. 12081.
- 108 M. Shiiba, H. Yamagami, A. Yamamoto, Y. Minakawa, A. Okamoto, A. Kasamatsu, Y. Sakamoto, K. Uzawa, Y. Takiguchi and H. Tanzawa, *Oncol. Rep.*, 2017, **37**, 2025–2032.
- 109 B. Petkova, S. Tcholakova, M. Chenkova, K. Golemanov, N. Denkov, D. Thorley and S. Stoyanov, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 2020, **276**, 102084.
- 110 S. Kancharla, N. A. Zoyhofski, L. Bufalini, B. F. Chatelais and P. Alexandridis, *Polymers (Basel)*, 2020, **12**, 1831.
- 111 S. Boakye-Ansah, M. A. Khan and M. F. Haase, *J. Phys. Chem. C*, 2020, **124**, 12417–12423.
- 112 M. Aguirre-Ramírez, H. Silva-Jiménez, I. M. Banat and M. A. D. De Rienzo, *Biotechnol. Lett.*, 2021, 1–13.
- 113 R. Muzzalupo and E. Mazzotta, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2019, **16**, 1145–1147.
- 114 I. R. Mafi and C. Dehghanian, *Appl. Surf. Sci.*, 2011, **257**, 8653–8658.
- 115 S. S. M. Al-Obaidy, G. M. Greenway and V. N. Paunov, *Nanoscale Adv.*, 2019, **1**, 858–872.
- 116 R. Karim, C. Palazzo, J. Laloy, A.-S. Delvigne, S. Vanslambrouck, C. Jerome, E. Lepeltier, F. Orange, J.-M. Dogne and B. Evrard, *Int. J. Pharm.*, 2017, **532**, 757–768.
- 117 Z. E. Pápay, A. Kósa, B. Böddi, Z. Merchant, I. Y. Saleem, M. G. Zariwala, I. Klebovich, S. Somavarapu and I. Antal, *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.*, 2017, **30**, 274–288.
- 118 H. Khan, H. Ullah, M. Martorell, S. E. Valdes, T. Belwal, S. Tejada, A. Sureda and M. A. Kamal, in *Seminars in cancer biology*, Elsevier, 2021, vol. 69, pp. 200–211.
- 119 F. Poureini, G. D. Najafpour, M. Nikzad, H. Najafzadehvarzi and M. Mohammadi, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 2021, 126867.
- 120 B. Mukherjee, S. Banerjee, L. Mondal, S. Chakraborty, D. Chanda and J. A. C. Perera, in *Nanomedicine for Bioactives*, Springer, 2020, pp. 367–382.
- 121 D. Dutta, A. Chakraborty, B. Mukherjee and S. Gupta, *ACS Appl. Bio Mater.*, 2018, **1**, 1538–1556.
- 122 S. A. Mohajeri, N. Hedayati and M. Bemani-Naeini, *Saffron*, 2020, 493–515.
- 123 M. Zare, Z. Norouzi Roshan, E. Assadpour and S. M. Jafari, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2021, **61**, 522–534.
- 124 H. Rostamabadi, S. R. Falsafi and S. M. Jafari, *J. Control. release*,

- 2019, **298**, 38–67.
- 125 C. Puglia, D. Santonocito, T. Musumeci, V. Cardile, A. C. E. Graziano, L. Salerno, G. Raciti, L. Crascì, A. M. Panico and G. Puglisi, *Planta Med.*, 2019, **85**, 258–265.
- 126 Z. Hafezi Ghahestani, F. Alebooye Langroodi, A. Mokhtarzadeh, M. Ramezani and M. Hashemi, *Artif. cells, nanomedicine, Biotechnol.*, 2017, **45**, 955–960.
- 127 Z. Hussain, H. E. Thu, M. Sohail and S. Khan, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2019, **54**, 101169.
- 128 X. Sun, C. Ma, W. Gong, Y. Ma, Y. Ding and L. Liu, *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, **157**, 522–529.
- 129 P. J. Weldrick, S. Iveson, M. J. Hardman and V. N. Paunov, *Nanoscale*, 2019, **11**, 10472–10485.
- 130 J. Jhaveri, Z. Raichura, T. Khan, M. Momin and A. Omri, *Molecules*, 2021, **26**, 272.
- 131 J. Sharifi-Rad, C. Quispe, M. Butnariu, L. S. Rotariu, O. Sytar, S. Sestito, S. Rapposelli, M. Akram, M. Iqbal and A. Krishna, *Cancer Cell Int.*, 2021, **21**, 1–21.
- 132 Y.-C. Yeh, T.-H. Huang, S.-C. Yang, C.-C. Chen and J.-Y. Fang, *Front. Chem.*, 2020, **8**, 286.
- 133 M. Z. R. Sabuj, T. R. Dargaville, L. Nissen and N. Islam, *PLoS One*, 2021, **16**, e0261720.
- 134 S. S. M. Al-Obaidy, G. M. Greenway and V. N. Paunov, *Nanoscale Adv.*, 2019, **1**, 858–872.
- 135 P. Kraisit, S. Limmatvapirat, J. Nunthanid, P. Sriamornsak and M. Luangtana-anan, *Pharm. Dev. Technol.*, 2013, **18**, 686–693.
- 136 A. K. Chattah, Y. Garro Linck, G. A. Monti, P. R. Levstein, S. A. Breda, R. H. Manzo, M. E. Olivera, B. Pawlikowska-Pawłęga, L. E. Misiak, B. Zarzyka, R. Paduch, A. Gawron, W. I. Gruszecki, L. Zhang, B. Yan, S. Meng, L. Zhou, Y. Xu, W. Du, L. Shan, M. Fan, D. Dai, B. Huang, A. Mollataghi, L. Xi, Z. Qian, P. Du, J. Fu, M.-R. Van Calsteren, M. C. Bissonnette, F. Cormier, C. Dufresne, T. Ichi, J. C. Y. LeBlanc, D. Perreault, I. Roewer, K. Bishayee, A. R. Khuda-Bukhsh, S.-O. Huh, M. N. Moghaddam, R. Jalal, Z. Zeraatkar, M. A. Mohammed, J. Syeda, K. M. Wasan, E. K. Wasan, U. Garg, S. Chauhan, U. Nagaich, N. Jain, Z. Sobhani, S. M. Samani, H. Montaseri, E. Khezri, G. S. Kumar, R. Govindan, E. K. Giriya, J. Yang, K. Wang, D.-G. Yu, Y. Yang, S. W. A. Bligh, G. R. Williams, P. J. Weldrick, M. J. Hardman, V. N. Paunov, M. Luangtana-anan, P. Opanasopit, T. Ngawhirunpat, J. Nunthanid, P. Sriamornsak, S. Limmatvapirat, L. Y. Lim, J. Jin, N. Chen, H. Pan, W. Xie, H. Xu, S. Lei, Z. Guo, R. Ding, Y. He, J. Gao, A. Rampino, M. Borgogna, P. Blasi, B. Bellich, A. Cesàro, P. Kraisit, S.

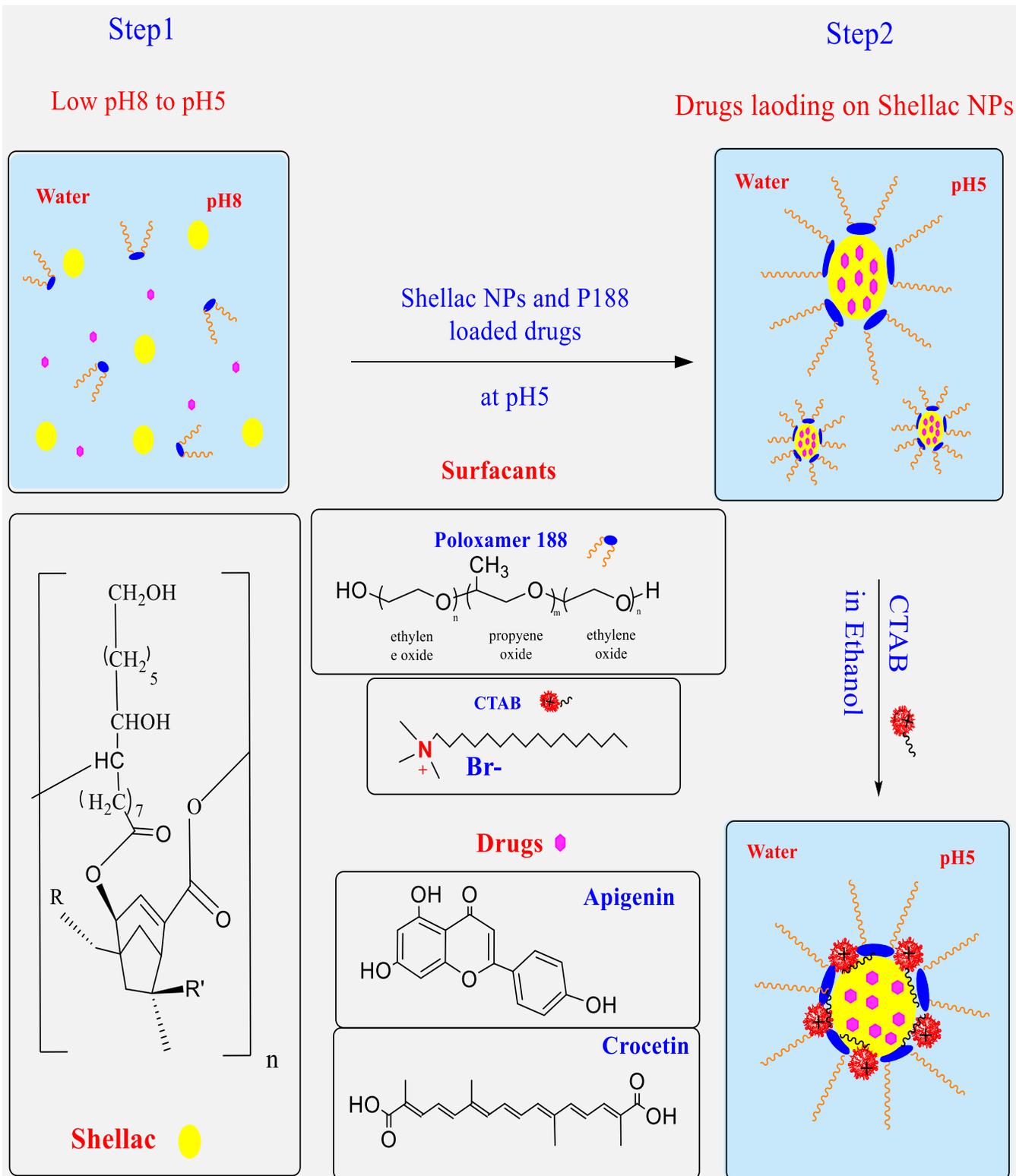
- Limmatvapirat, J. Nunthanid, P. Sriamornsak, M. Luangtana-anan, T. Z. Mehrizi, M. S. Ardestani, M. H. Molla Hoseini, A. Khamesipour, N. Mosaffa, A. Ramezani, K. Xue, B. Zhang and J. He, *Adv. Pharm. Bull.*, 2020, **45**, 427.
- 137 J. Lu, H. Wang, J. Huang, G. Li, Q. Wang, W. Xu, Y. Chen, K. Zhang and J. Wang, *Fitoterapia*, 2014, **97**, 64–70.
- 138 Y. Yuan, N. He, Q. Xue, Q. Guo, L. Dong, M. H. Haruna, X. Zhang, B. Li and L. Li, *Trends Food Sci. Technol.*
- 139 S. S. M. Al-Obaidy, G. M. Greenway and V. N. Paunov, *Pharmaceutics*, 2021, **13**, 1389.
- 140 V. Karavelidis, E. Karavas, D. Giliopoulos, S. Papadimitriou and D. Bikiaris, *Int. J. Nanomedicine*, 2011, **6**, 3021.
- 141 A. J. Kim, V. N. Manoharan and J. C. Crocker, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 1592–1593.
- 142 L. Y. Beaulieu, E. R. Logan, K. L. Gering and J. R. Dahn, *Rev. Sci. Instrum.*, 2017, **88**, 95101.
- 143 A. Mutlu-Ingok, B. Firtin, F. Karbancioglu-Guler and F. Altay, *Int. J. Food Eng.*
- 144 S. Manandhar, S. Luitel and R. K. Dahal, *J. Trop. Med.*
- 145 F. Khan, M. Sarker, M. Rahman, L. C. Ming, I. N. Mohamed, C. Zhao, B. Y. Sheikh, H. F. Tsong and M. A. Rashid, *Front. Pharmacol.*, 2019, **10**, 1223.
- 146 D. Sobolewska, A. Galanty, K. Grabowska, J. Makowska-Wąs, D. Wróbel-Biedrawa and I. Podolak, *Phytochem. Rev.*
- 147 P. Kesharwani, B. Gorain, S. Y. Low, S. A. Tan, E. C. S. Ling, Y. K. Lim, C. M. Chin, P. Y. Lee, C. M. Lee and C. H. Ooi, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2018, **136**, 52–77.
- 148 C. R. Kokare, S. V Khot, B. Gorain and P. Kesharwani, in *Dendrimer-Based Nanotherapeutics*, Elsevier, 2021, pp. 125–141.
- 149 J. Lu, H. Wang, J. Huang, G. Li, Q. Wang, W. Xu, Y. Chen, K. Zhang and J. Wang, *Fitoterapia*, 2014, **97**, 64–70.
- 150 V. Kunasekaran and K. Krishnamoorthy, *J. Young Pharm.*, 2015, **7**, 285.
- 151 G. Mariappan, N. Sundaraganesan and S. Manoharan, *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2012, **95**, 86–99.
- 152 C. D. Kanakis, P. A. Tarantilis, H. A. Tajmir-Riahi and M. G. Polissiou, *J. Agric. Food Chem.*, 2007, **55**, 970–977.
- 153 M. Lahtinen, J. Kudva, P. Hegde, K. Bhat, E. Kolehmainen and D. Naral, *J. Mol. Struct.*, 2014, **1060**, 280–290.
- 154 L. Aristilde, B. Lanson, J. Miéché-Brendlé, C. Marichal and L.

- Charlet, *J. Colloid Interface Sci.*, 2016, **464**, 153–159.
- 155 A. M. Jawad, N. M. Aljamali, S. M. Jwad, A. MJ and S. MJ, *Indian J. Forensic Med. Toxicol.*, 2020, **14**, 1115–1122.
- 156 L. Mafra, S. M. Santos, R. Siegel, I. Alves, F. A. Almeida Paz, D. Dudenko and H. W. Spiess, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 71–74.
- 157 S. M. Alshehri, J.-B. Park, B. B. Alsulays, R. V Tiwari, B. Almutairy, A. S. Alshetaili, J. Morott, S. Shah, V. Kulkarni and S. Majumdar, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2015, **27**, 18–27.
- 158 V. R. R. Cunha, C. M. S. Izumi, P. A. D. Petersen, A. Magalhaes, M. L. A. Temperini, H. M. Petrilli and V. R. L. Constantino, *J. Phys. Chem. B*, 2014, **118**, 4333–4344.

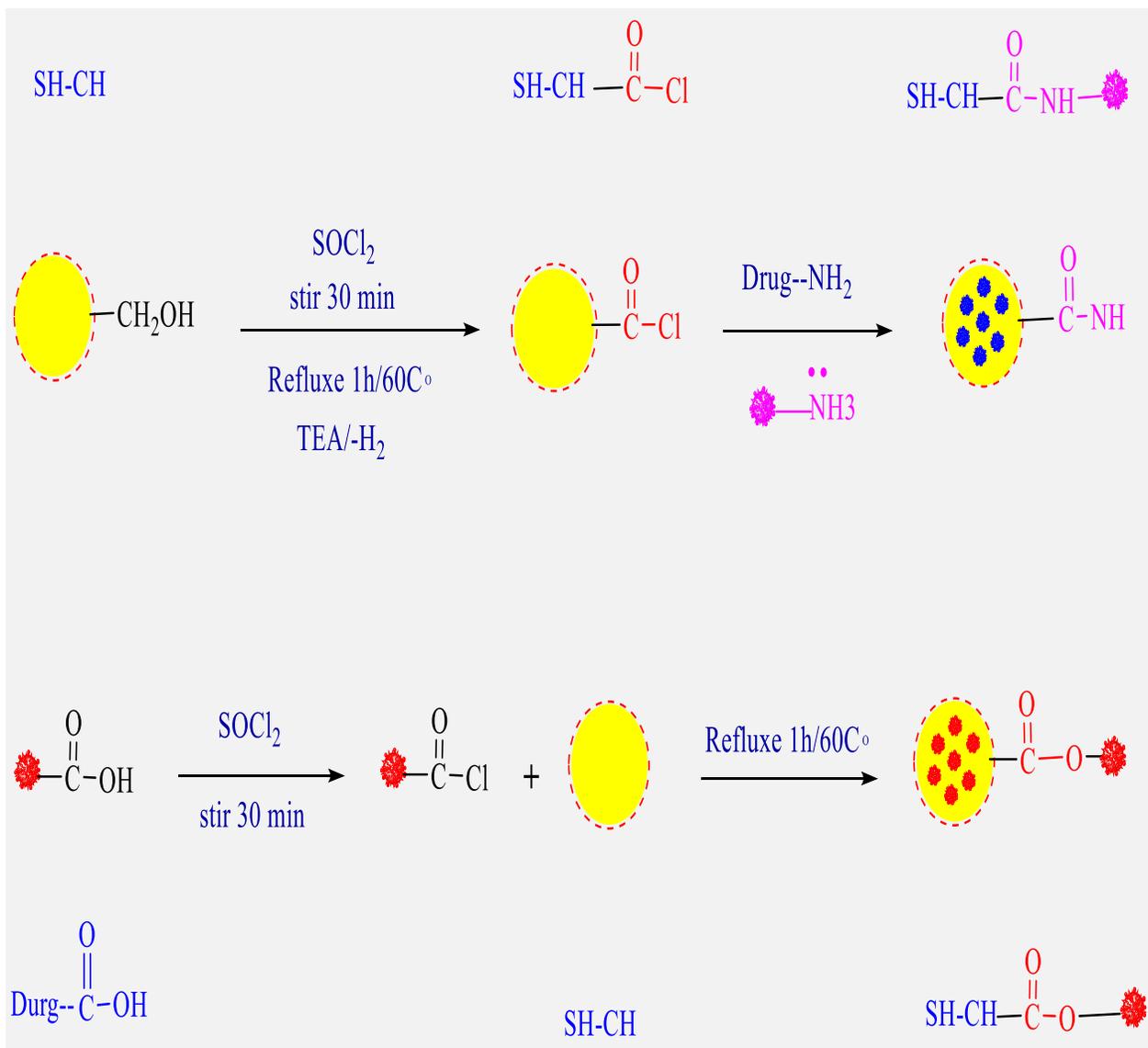
## summary

This study aims to prepare a natural-source nanocarrier to improve the therapeutic index of some drugs. Where shellac was used as a carrier to enhance the effectiveness and efficiency of drugs (Apigenin, Crocetin, Ciprofloxacin, Sulfanilamide, Tetracycline, Mefenamic acid). The nanoshellac particles were prepared in two ways; the first method is by changing the pH, and the second method is a modified ion cross-linking method. The first method consists of two steps: (1) changing the pH of the nanoshellac solution in the presence of poloxamer188 by adding drops of dilute hydrochloric acid HCl at a concentration of (0.01 M), and (2) coating the nanoparticles loaded with (Apigenin, Crocetin) with a hypotonic ionic surfactant CTAB cetyltriamethylammonium bromide to enhance their adhesion to the anionic bacteria wall, as in the diagram (1). As for the second method, it involved preparing the hydrogel carrier through the interaction between Shellac (SH) and glutamic-chitosan salts (GC) and loading the drugs onto the prepared hydrogel carrier by the modified ionic binding method, as in the diagram (2). The size of the nanocarrier particles was determined using DLS for the first line, with a size of ( $\pm 50.82$  nm), (PDI = 0.048), and a charge potential of (-6.28 mV). Apigenin and crocetin loaded with nano shellacs had average sizes of ( $\pm 77.23$  nm) and ( $\pm 77.57$  nm). The drug's binding to the nanocarrier was also studied using spectroscopy techniques ( $^1\text{H}$ NMR, UV-VIS, FT-IR). MTT showed effectiveness against cancer cells, as the percentages of inhibition of melanoma cells A375 ranged from (68.78%-4.9%) Apigenin loaded on the nanocarrier and coated with CTAB. (50%-4.28) Apigenin on an uncoated nanocarrier, (40.18%-4.28%) free Apigenin, (76.59%-3.86%) loaded on CTAB-coated nanoshellac, (55.13%-4.05%) loaded on an uncoated nanocarrier Crocetin, (35.11%-2.12%) free

Crocetin While the low inhibition rates for normal cells (WLR68) ranged from (29.01%-5.17%), (30.44%-3.9%), (28.45%-5.21%), (30.44%-3.9%), (28.04%-4.05%), (26.85%-3.9%) Apigenin. Encapsulated with CTAB, Crocetin Coated with CTAB, Uncoated Apigenin and Crocetin and Free Apigenin, Free Crocetin, respectively. As for the second line, the size of the prepared hydrogel carrier was measured using DLS (the size was ( $\pm 54.88$  nm), (PDI= 0.054), and with a charge of (13.8 mV) when the reaction of the used shellac at a concentration of (0.25wt.%) and glutamic chitosan salts at a concentration of (0.25wt) The morphological characteristics of the prepared hydrogel carrier particles (SH-CH NPs) were determined using electron microscopy (TEM, FESEM), as the spherical shape of the prepared hydrogel carrier particles (SH-CH NPs) was determined. The formation of the hydrogel carrier was determined using techniques and spectroscopic analysis of the loaded hydrogel carrier particles using (UV-VIS, FT-IR,  $^1\text{H}$ NMR, and DSC). Biological activity was detected with high effectiveness as an antibacterial with an inhibition diameter of (mm) with both types of gram-positive and gram-negative bacteria . MTT results demonstrated efficacy against cancer cells, with percentages of inhibition of melanoma cells (A375) ranging from the percentages of inhibition of Ciprofloxacin, Sulfanilamide, Tetracycline, and Mefenamic acid loaded on the hydrogel carrier, respectively (55.54 % -3.46 %), (27.45 % -10.87 %), (10.42 % -4.13 %), and (13.77 % -9.52 %). The drugs' effectiveness was improved after they were loaded onto the prepared hydrogel carrier and tested on cancer cells and bacteria, and they demonstrated high inhibition rates.



**Scheme (1): Preparation of the nanocarrier (Nanoshellac) with drug loading**



**Scheme (2): Preparation of the hydrogel carrier with drug loading**

Ministry of Higher Education  
and Scientific Research  
University of Babylon  
Collage of Science  
Department of Chemistry



# Studying the characterization and the Activity of Some Drugs Loaded on Nano Shellac

A Thesis

Submitted to the Council of College of Science

University of Babylon

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree

Of Master of Science in Chemistry

By

**Sulaf Hussein Ali Khadim**

B.Sc Baghdad University 2011

Supervised by

**Lect. Dr. Saba Sahib Al-Obaidy.**

**Asst. Prof. Dr.Faris Hamood Mohamed.**

2022 A.D

1443 A.H