الملخص العربى

وضع مضادات السرطان في ناقلات نانو اوميكرومتريه لإستخدامها بطرق اخري غير الحقن الوريدى

بالاضافه الي استخدام الجراحه والعلاج بالإشعاع فإن طرق العلاج الحديثه المستخدمه سريريا لعلاج السرطان تركز على إستخدام العقارات قاتلة الخلايا كأحد أشكال العلاج الكيميائى للسرطان. هذه العقارات تتميز بقدرتها علي علاج السرطان عن طريق كونها سامه تجاه الخلايا التي تتميزبالإنقسام السريع وبما ان الخلايا السرطانيه لها معدل انقسام عالي فإنها تتأثر بهذه العقارات اكثر من الخلايا الأخرى.ولكن هذه العقاقير تعطي غالبا عن طريق الحقن الوريدي ومن اخطر عيوبها هو اثارها الجانبيه الخطيره وذلك لقلة قدرتها علي التمييزبين الخلايا المريضه والخلايا السليمه. ولذلك فإن نتائج العلاج تكون اقل بكثير من المتوقع حتى فى حالات السرطان التي تتأثر بالعلاج الكيميائى.

عقار الفلورويوراسيل هو احد العقارات التى تستخدم في علاج السرطان كيميائيا ويتميز بنشاطه ضد العديد من انواع الأورام الصلبه مثل سرطان الثدى والقولون والبنكرياس و من إهم استخداماته الاساسيه معالجة سرطان الجلد. ولكن هذا العقار يتميز ايضا بأثار جانبيه شديده هذا بالإضافه الى ان الخلايا السرطانيه أصبحت لها القدره علي مقاومة هذا العقار كما أن لهذا العقار معدل أيض عالي ولذلك يتطلب العلاج جرعات عاليه بشكل مستمر للمحافظه على تركيز علاجى مناسب لهذا العقار فى الدم وهذه من اهم الأسباب التى قللت استخدام عقار الفلورويوراسيل خلال الخمسين عاما الأخيره.

بناءا علي ما تقدم فإنه لتحسين الخواص العلاجيه وللتغلب علي الخواص السامه والأثار الجانبيه لعقار الفلورويوراسيل فإنه يجب تسهيل تركيز وجوده فى الخلايا السرطانيه حتى تتعرض هذه الخلايا لتاثير العقار لمدة أطول دون التأثير على الخلايا السليمه وكذلك لتجنب تعرض العقار لعمليات الأيض فى الكبد.

من هذا المنطلق فإنه يتم التوجه الى تحميل عقار الفلورويوراسيل على أنظمه ناقله للأدويه والتى تحقق المزايا السابق ذكرها بالأضافه إلى تقليل انتاج نواتج تكسير عقار الفلورويواسيل فى الأوساط القاعديه التى تستخدم فى تحضير جرعات الحقن الوريدى لهذا العقار حيث أن هذه النواتج تعتبر سامه للقلب.

من أهم الأنظمه الناقله للأدويه والمقترح استخدامها هى الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه والنيوزومات والتى تستخدم غالبا عن طريق الجلد.الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه هى جزيئات دهنيه غرويه تتكون من دهون صلبه فى درجة حرارة الغرفه بالإضافه الى أنواع مختلفه من المواد خافضة التوتر السطحى ويتراوح حجم هذه الجزيئات من 50 الى 1000 نانومتر.أما النيوزومات فهى حويصلات تتكون عن طريق إماهة الطبقه الرقيقه التى تتكون من خافضات التوتر السطحى الصناعيه الغير متأينه ويدخل فى تركيبها بعض الدهون مثل الكوليستيرول.

هذه الأنظمه لها القدره على زيادة فاعلية الأدويه التى تعطى عن طريق سطح الجلد وذلك من خلال زيادة قدرة العقار على اختراق الجلد وهذا يعود الى صغر حجمها والذى يزيد المساحه المتاحه للإمتصاص ويساعد على زيادة اتصال العقار بالطبقه الخارجيه للجلد كما انها يسهل اضافتها لقواعد الأشكال الصيدليه التى تعطى عن طريق سطح الجلد مثل الهلام والكريم.

وينقسم العمل فى هذه الدراسه الى اربعة فصول رئيسيه كالأتى:

الفصل الأول: صياغة وتقييم الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه المحمله بعقار الفلورويوراسيل.

الفصل الثانى: صياغة وتقييم النيوزومات المحتويه على عقار الفلورويوراسيل.

الفصل الثالث: إدراج بعض الصياغات المنتقاه من الفصلين السابقين وكذلك مسحوق عقار الفلورويوراسيل فى قواعد هلاميه مختلفه.
الفصل الرابع: تقييم بعض الصياغات المنتقاه من القواعد الهلاميه فى تأثيرها المضاد للسرطان فى الفئران.

الفصل الأول
صياغة وتقييم الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه المحمله بعقار الفلورويوراسيل

يشتمل هذا الفصل على دراسة الخواص الكيميائيه والطبيعيه لعقار الفلورويوراسيل ثم تقييم هذا العقار من حيث أقصى ذوبان يمكن الحصول عليه فى الأوساط المختلفه المستخدمه فى تجارب الإنطلاق والنفاذيه وبذلك يتأكد تحقيق Sink condition.
كما يتناول الفصل دراسة تفاعل عقار الفلورويوراسيل مع مكونات الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه عن طريق المسح التفاضلى الحرارى والتحليل الطيفى باستخدام الأشعه تحت الحمراء.
ويتناول الفصل أيضآ صياغةالجزيئات المحمله بعقار الفلورويوراسيل بإستخدام ماده دهنيه وهى حمض الستيرك وماده خافضه للتوتر السطحى وهي poloxamer188بنسب مختلفه وكذلك ماده من الدهون الفسفوريه وهي الليثيثين بتركيزات مختلفه وذلك بطريقة توغل وتطاير المذيب المعدله وقد تم استخدام طريقة المعامل الفاكتورى فى تصميم التجربه .

وتم تقييم الجزيئات التى تم إنتاجها بإجراءالإختبارات الأتيه:

1- قياس المحتوى الكمى للجزيئات من الفلورويوراسيل: وذلك طريق ازابة الدهون ثم قياس كمية الفلورويوراسيل فى المحلول باستخدام جهاز التحليل الضوئى عند 266 نانومتر.
2- قياس حجم الجزيئات باستخدام جهاز التحليل الطيفى فوتونى الإرتباط
3- قياس شحنة الجزيئات باستخدام تقنية زيتا المحتمله
4- تقييم شكل الجزيئات عن طريق تصويرها باستخدام مجهر الإختراق الإلكترونى.
5- تحديد موقع تجمع الفلورويوراسيل فى الجزيئات باستخدام مجهر المسح الإلكترونى فى تصوير الجزيئات الدهنية النانومترية الصلبة المحمله بجزيئات الذهب النانومتريه المتناهية الصغر بدلآ من عقار الفلورويوراسيل والتى تم إنتاجها بنفس طريقة إنتاج الجزيئات الدهنية النانومتريه الصلبة المحتويه على العقار.

6- دراسة قدرة الجزيئات على النفاذ من الأغشيه الدهنيه التى تحاكى الجلد. تم تحديد كمية العقار التى تخرج من الجزيئات وتخترق الغشاء باستخدام جهاز التحليل الضوئى UV spectrophotometer فى هذه التجربه يتم استخدام اغشية السليلوز نيترات المعالجه بمادة الأيزو بروبيل ميريستات حتى تحاكى خواص الطبقة الخارجيه من الجلد.

أولا: الجهاز المستخدم فى هذه التجربه عباره عن أنبوبة مفتوحة الطرفين بقطر 5 سم ^{2} وهذه هى المساحه التى يتم من خلالها نفاذ العقار. الوسط المستقبل هو عبارة عن Phosphate Buffer Saline بكميه 50 ملى وبدرجة حرارة 37 ^{O} م ويتم تقليبه بواسطة مغناطيس مغطى بمادة التيفلون بمعدل 100 لفة في الدقيقة. بينما يترك الجزء المعطى معرض لدرجة حرارة الغرفة. تسحب العينات بكمية 1 ملى من الوسط المستقبل بعد فترات زمنيه معينه وتخفيفها بنسبة 1:10 بالوسط المستخدم فى التجربه وتم التحليل الطيفى عند 266 نانوميتر لقياس الفلورويوراسيل.

ثانيا:استكمالا لدراسة نفاذية الفلورويوراسيل من الجزيئات المختلفه تم رسم علاقه بين كمية العقار النافذه من وحدة مساحة الجلد وبين الزمن . هناك ثلاث ثوابت تحدد نفاذية العقار من الجزيئات وهى:

- فترات الإنتظار (Lag Time) التى تحدد عتد تقاطع المنحنيات مع العمود X (الزمن)
- معامل النفاذيه (Permeability Coefficient) وينتج من عملية قسمة ميل الخط المستقيم على كمية العقار الأوليه التى وضعت فى الجزيئات.
- كمية العقار المتراكمه فى الوسط المستقبل بعد انقضاء 24 ساعه (Q_{24})

7- مقارنة كمية الفلورويوراسيل المنطلقه من الجزيئات المختلفه بواسطة جهاز معدل الإذابه الأمريكى رقم 2 الخاص بدستور الأدويه الأمريكى فقد تم حقن معلق الجزيئات فى dialysis bags التى تم بعد ذلك إيصالها ببدال جهاز الإذابه ثم تم غمرها داخل جهاز الإذابه عند درجة حراره 32^O م ويدار البدال بسرعة 50 لفه فى الدقيقه حيث تؤخذ العينات (3 ملى) بعد فترات معينه وتم تخفيف العينات بنسبة 1:10 باستخدام الوسط المختار لتجارب الإنطلاق وتم التحليل الطيفى عند 266 نانوميتر لقياس الفلورويوراسيل .

8- تم دراسة الثبات للصياغه رقم 8 والمكونه من 100 مج من حمض الستيرك و25 مج من الليثيثين وتحتوى على نسبة 1.6% من Poloxamer188 وذلك بقياس حجم الجزيئات وكفاءة الإحتواء لهذه الصياغه شهرياً لمدة ستة أشهر.

وتم تقييم النتائج احصائيا ورياضيا وكيناتيكيا باستعمال الحاسب الآلى لإجراء المقارنات بين الجزيئات المختلفه وبعضها وبين الجزيئات المختلفه وعقار الفلورويوراسيل

وقد تم التوصل الى النتائج الأتيه:

1- أشارت النتائج الى أن عقار الفلورويوراسيل يتمتع بذوبانيه عاليه فى الوسط المستخدم فى النفاذيه Phosphate Buffer Saline وذوبانيه محدوده فى الوسط المستخدم فى الإنطلاق Sörensen's phosphate Bufferمما يدل على أن هذا العقار محب للماء ولا يذوب عند الأس الهيدروجينى للجلد لذلك هو مرشح جيد لتحميله على الأنظمه الناقله للأدويه لتحسين اختراقه للأغشيه الدهنيه للجلد.

2- اثبتت النتائج ان عقار الفلورويوراسيل لا يتفاعل مع أى من مكونات الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه.

3- تم تحميل عقار الفلورويوراسيل بنجاح على الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه بكفاءة إحتواء تصل إلى 47,92 %

4- اكتسبت الجزيئات حجما يتراوح من 137 إلى 404 نانومتر ومؤشر تشتت متعدد يتراوح من 0.11 إلى 0.21 مما يدل على أن الجزيئات المتكونه تعتبر إلى حد ما أحادية التشتت. كما أن الجزيئات قدأكتسبت شحنات سالبه تتراوح من -8.44 إلى -19.7 وهذه النتائج قد تشير إلى قلة ثبات الجزيئات ولكن وجود المادة خافضة التوتر

السطحى المستخدمه في تحضير الجزيئات قد ساهمت فى زيادة ثبات الجزيئات لتكوينها غلاف محب للماء حول الجزيئات يمنعها من التجمع.
5- أظهر تصوير الجزيئات باستخدام مجهر الإختراق الإلكترونى أن الجزيئات المتكونه مستديرة الشكل ولها غلاف واضح كما أن لها حجماً أصغر إلى حد ما من الحجم الذى تم الحصول عليه باستخدام جهاز التحليل الطيفى فوتونى الإرتباط.
6- أوضحت نتائج مجهر المسح الإلكترونى أن جزيئات الذهب النانومتريه قد توزعت أساساً فى الغلاف الخارجى للجزيئات الدهنية النانومترية الصلبة وظهرت فى صورة بروزات على سطح هذه الجزيئات مما يدل على أن الفلورويوراسيل يتوزع فى نفس المنطقه من الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه حيث أن جزيئات الذهب النانزمترية قد حلت محل عقار الفلورويوراسيل في التجربة وتمت معاملتها بنفس الطريقة التي عومل بها العقار في التجربة .
7- أثبتت نتائج تجارب النفاذيه أن كل صياغات الجزيئات التى تم إنتاجها لها قدره على إختراق الأغشيه الكارهه للماء أكثر من عقار الفلورويوراسيل وذلك كونها مواد دهنيه قادره على اختراق الأغشيه الكارهه للماء وكانت الصياغه رقم 8 صاحبة أعلى معامل نفاذيه وأعلى كمية عقار متراكمه فى الوسط المستقبل وأقل زمن إنتظار وذلك لأن لها أصغر حجم للجزيئات مما ساعد على زيادة مساحة السطح المتاحه للنفاذ.
8- أثبتت نتائج تجارب الإنطلاق أن كل الجزيئات أكتسبت نسبة إنطلاق أعلى من الفلورويوراسيل وذلك لوجود شحنات سالبه على الجزيئات مما يسهل إنطلاقها فى الوسط موجب الشحنات المستخدم فى الإنطلاق عكس الفلورويوراسيل والذى يعتبر ماده حمضيه ذات شحنات موجبه قليلة الذوبان فى وسط الإنطلاق. وكانت الصياغه رقم 8 هى صاحبة اعلى نسبة إنطلاق وهذا يعود إلى صغر حجم الجزيئات فى هذه الصياغه مما يزيد من مساحة السطح المتاحه للإنطلاق. كما أثبتت النتائج أن إنطلاق العقار من معظم الجزيئلت الدهنيه النانومتريه الصلبه يتبع نظام معادلات هيجوتشى للإنتشار.
9- أوضحت تجربة الثبات أن الصياغه رقم 8 تعتبر ثابته من حيث كفاءة الإحتواء وحجم الجزيئات حيث أن النقص فى كفاءة الإحتواء والزيادة فى حجم الجزيئات التى حدثت على مدى ستة أشهر كانت غير جوهريه

بناء على ما تقدم فإنه تم إختيار الصياغه رقم 8 كى يتم إدخالها فى قواعد هلاميه مختلفه .

الفصل الثانى
صياغة وتقييم النيوزومات المحتويه على عقار الفلورويوراسيل

يتناول الفصل دراسة تفاعل عقار الفلورويوراسيل مع مكونات النيوزومات عن طريق المسح التفاضلى الحرارى والتحليل الطيفى باستخدام الأشعه تحت الحمراء.
ويتناول الفصل أيضاً صياغةالنيوزومات المحتويه على عقار الفلورويوراسيل بإستخدام ماده دهنيه وهى الكوليستيرول وماده صناعيه غير متأينه خافضه للتوتر السطحى وهي السبان60 أوالسبان 20 بنسب موليه مختلفه بين الكوليستيرول والسبان60 أوالسبان20 وكذلك مع أوبدون ماده مساعده على خفض التوتر السطحى وهى صوديوم دى أوكسى كولات وتم تصنيع النيوزومات بطريقة إماهة الطبقه الرقيقه التى تتكون من السبان 60 أوالسبان20والكوليستيرول ب Phosphate Buffer Saline يحتوى على عقار الفلورويوراسيل وقد تم استخدام طريقة المعامل الفاكتورى فى تصميم التجربه .

وتم تقييم النيوزومات التى تم إنتاجها بإجراءالإختبارات الأتيه:

1-قياس المحتوى الكمى للجزيئات من الفلورويوراسيل: وذلك طريق ازابة الدهون ثم قياس كمية الفلورويوراسيل فى المحلول باستخدام جهاز التحليل الضوئى عند 266 نانومتر.
2-قياس حجم الجزيئات باستخدام جهاز التحليل الطيفى فوتونى الإرتباط
3-قياس شحنة الجزيئات باستخدام تقنية زيتا المحتمله
4-تقييم شكل الجزيئات عن طريق تصويرها باستخدام مجهر الإختراق الإلكترونى.
5- دراسة قدرة الجزيئات على النفاذ من الأغشيه الدهنيه التى تحاكى الجلد. تم تحديد كمية العقار التى تخرج من الجزيئات وتخترق الغشاء باستخدام جهاز التحليل الضوئى UV spectrophotometer وقد تم تنفيذ هذه التجربه بذات الطريقه المتبعه فى الفصل الأول وتم قياس نفس الثوابت لقياس قدرة النيوزومات على النفاذ من الأغشيه الكارهه للماء مقارنة بعقار الفلورويوراسيل.
6-مقارنة كمية الفلورويوراسيل المنطلقه من النيوزومات المختلفه بواسطة جهاز معدل الإذابه الأمريكى رقم 2 الخاص بدستور الأدويه الأمريكى فقد تم حقن معلق النيوزومات فى dialysis bags التى تم بعد ذلك إيصالها ببدال جهاز الإذابه ثم تم غمرها داخل جهاز الإذابه عند درجة حراره 32^{O} م ويدار البدال بسرعة50 لفه فى الدقيقه حيث تؤخذ العينات (3 ملى) بعد فترات معينه وتم تخفيف العينات بنسبة 1:10 باستخدام الوسط المختار لتجارب الإنطلاق وتم التحليل الطيفى عند 266 نانوميتر لقياس الفلورويوراسيل .
7-تم دراسة الثبات للصياغه رقم 8 والمكونه من 55 مج كوليستيرول و150 مج من السبان 60 وتحتوى على نسبة 0.5% من الصوديوم دى أوكسى كولات وذلك بقياس حجم الجزيئات وكفاءة الإحتواء لهذه الصياغه شهرياً لمدة ستة أشهر.
وتم تقييم النتائج احصائيا ورياضيا وكيناتيكيا باستعمال الحاسب الآلى لإجراء المقارنات بين النيوزومات المختلفه وبعضها وبين النيوزومات المختلفه وعقار الفلورويوراسيل .

وقد تم التوصل الى النتائج الأتيه:

1- اثبتت النتائج ان عقار الفلورويوراسيل لا يتفاعل مع أى من مكونات النيوزومات.
2- تم إحتواء عقار الفلورويوراسيل بنجاح داخل النيوزومات بكفاءة إحتواء تصل إلى 67.08 %
3- اكتسبت النيوزومات حجما يتراوح من 138 إلى 274 نانومتر ومؤشر تشتت متعدد يتراوح من 0.09 إلى 0.2 مما يدل على أن النيوزومات المتكونه تعتبر إلى حد ما أحادية التشتت. كما أن النيوزومات قد أكتسبت شحنات سالبه تتراوح من -15إلى -37.73 وهذه النتائج تشير إلى ثبات النيوزومات التى تم تحضيرها.
4- أظهر تصوير الجزيئات باستخدام مجهر الإختراق الإلكترونى أن النيوزومات المتكونه مستديرة الشكل بعضها ذات جدار احادى الطبقة وبعضها ذات جدار متعدد الطبقات كما أن لها حجماً أصغر إلى حد ما من الحجم الذى تم الحصول عليه باستخدام جهاز التحليل الطيفى فوتونى الإرتباط.
5- أثبتت نتائج تجارب النفاذيه أن كل صياغات النيوزومات التى تم إنتاجها لها قدره على إختراق الأغشيه الكارهه للماء أكثر من عقار الفلورويوراسيل وذلك كونها مواد دهنيه قادره على اختراق الأغشيه الكارهه للماء وكذلك فإن الماده الخافضه للتوتر السطحى المستخدمه فى التحضير لها خواص إسراع النفاذيه. وكانت الصياغه رقم 8 صاحبة أعلى معامل نفاذيه وأعلى كمية عقار متراكمه فى الوسط المستقبل وأقل زمن إنتظار وذلك لأن لها أصغر حجم للجزيئات مما ساعد على زيادة مساحة السطح المتاحه للنفاذ.
8- أثبتت نتائج تجارب الإنطلاق أن كل النيوزومات أكتسبت نسبة إنطلاق أعلى من الفلورويوراسيل وذلك لوجود شحنات سالبه على الجزيئات مما يسهل إنطلاقها فى الوسط موجب الشحنات المستخدم فى الإنطلاق عكس الفلورويوراسيل والذى يعتبر ماده حمضيه ذات شحنات موجبه قليلة الذوبان فى وسط الإنطلاق. وكانت الصياغه رقم 8 هى صاحبة اعلى نسبة إنطلاق وهذا يعود إلى صغر حجم الجزيئات فى هذه الصياغه مما يزيد من مساحة

السطح المتاحه للإنطلاق.كما أثبتت النتائج أن إنطلاق العقار من معظم النيوزومات يتبع نظام معادلات هيجوتشى للإنتشار.
9- أوضحت تجربة الثبات أن الصياغه رقم 8 تعتبر ثابته من حيث كفاءة الإحتواء وحجم الجزيئات حتى فترة ثلاثة أشهر من فترة التخزين حيث أن النقص فى كفاءة الإحتواء والزيادة فى حجم الجزيئات التى حدثت على مدى ثلاثة أشهر كانت غير جوهريه ولكن بعض انقضاء ستة أشهرفقد نقصت كفاءة الاحتواء بنسبة13% وزاد حجم النيوزومات بنسبة 9% وقد أوضحت الإختبارات الإحصائية أن هذه التغييرات تعتبر جوهرية عند مستوى احتما ل أقل من 0,05
بناء على ما تقدم فإنه تم إختيار الصياغه رقم 8 كى يتم إدخالها فى قواعد هلاميه مختلفه .

الفصل الثالث

إدراج بعض الصياغات المنتقاه من الفصلين السابقين وكذلك مسحوق عقار الفلورويوراسيل في قواعد هلاميه مختلفه.

يشتمل هذا الفصل على دراسة تفاعل عقار الفلورويوراسيل مع البوليمرات المستخدمه فى صناعة الهلام

كما يتناول هذا الفصل إدراج الصياغه رقم 8 من الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه والصياغه رقم 8 من النيوزومات وما يكافئ محتواهما من مسحوق عقار الفلورويوراسيل فى ثلاث أنواع من البوليمرات وهى صوديوم كاربوكسى ميثيل سيليلوز بتركيز 3% وهيدروكسى بروبيل ميثيل سيليلوز بتركيز 2% و كيتوزان ذو وزن جزيئى منخفض بتركيز 1.5% وقد تم تحضيرأنواع الهلام المختلفه بنثر البوليمرات المختلفه فى محاليل من الجزيئات الدهنيه الصلبه والنيوزومات المحمله بالفلورويوراسيل وكذلك محلول من مسحوق الفلورويوراسيل وقد تم استخدام مواد حافظه عباره عن خليط من الميثيل بارابين بتركيز 0.1% و البروبيل بارابين بتركيز 0.01% ثم تم تقليبها بمغناطيس من التيفلون حتى يصبح الهلام المتكون شفاف وبدون فقاقيع هواء. كانت الصياغات المحضره ذات تركيز 5% من الفلورويوراسيل سواء في صورة مسحوق أو محملا على الأنظمة الحاملة للعقار. كما تم تحضير صياغات خاليه تماما من العقار ومن الأنظمه الحامله للعقار

وقد تم تقييم الصياغات المتكونه باستخدام الإختبارات الآتيه:

1- إجراء فحص بصرى للصياغات المحضره لفحص لونها وقوامها ودرجة شفافيتها
2- إجراء إختبار التجانس للصياغات المحضره بسحب عينات من مواضع مختلفه من العينات وفحص محتواها من العقار.
3- إجراء إختبار القدره على الإنتشار للعينات المحضره بوضع وزن معين من العينه بين زجاجتى ساعه وضغطهما حتى لا يحدث مزيد من الإنتشار ثم قياس قطر الدائره المتكونه.
4- فحص الخواص الفيضيه للصياغات المحضره باستخدام جهاز فحص اللزوجه المتكون من مخروط وطبق cone and plate viscometer.
5- إجراء إختبار النفاذيه لعقار الفلورويوراسيل من الصياغات المحضره حيث تؤخذ أوزان محتويه على نفس الكميه من عقار الفلورويوراسيل من جميع الصياغات المحضره وتم إجراء التجربه بنفس الطريقه المتبعه فى الفصل الأول.
6- إجراء تجارب الإنطلاق لعقار الفلورويوراسيل من الصياغات المحضره بواسطة جهازمعدل الإذابه رقم 2 الخاص بدستور الدواء الأمريكى مع إجراء بعض التعديلات فقد أضيفت للجهاز وحده معدله تتكون من غطاء بلاستيكى الذى يحتوى على الهلام ثم يغطى بقرص مصنع من منخل

من السلك (100 ميكروميتر) ويثبت الإثنان معآ وتوضع هذه الوحده داخل جهاز الإذابه عند درجة حرارة 32^{O} م ويدار البدال بسرعة 50 لفه فى الدقيقه حيث تؤخذ العينات (3 ملى) بعد فترات معينه وتخفف بنسبة 1:10ويتم تعويض الكميات المسحوبه من وسط الإنطلاق بنفس الوسط. وتم التحليل الطيفى عند 266 نانوميتر

تم تقييم النتائج إحصائيآ ورياضيآ و كيناتيكيآ لإجراء المقارنات بين الصياغات المختلفه ومقارنة سرعة الإنطلاق الدوائى من تلك الصياغات.

وقد تم التوصل الى النتائج الأتيه:

1- كانت كل الهلاميات المحضره جيدة الشكل وكانت الصياغات الغير محتويه على عقار الفلورويوراسيل والمحتويه على مسحوق العقار شفافه أما تلك المحتويه على الحزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه والنيوزومات المحتويه على عقار الفلورويوراسيل فكانت معتمه ولم يلاحظ وجود أى فقاقيع هوائيه.

2- أوضحت النتائج أن الهلاميات المحتويه على العقار سواء فى صورة مسحوق أو محملا على نظامى نقل الدواء المستخدمين تتمتع بنسب تجانس جيده تتراوح من 97 إلى 103% من الفلورويوراسيل.

3- الهلاميات المحتويه على الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبة والنيوزومات المحمله بالعقار كانت لها قدرة على الإنتشار أكثر من تلك المحتويه على مسحوق الفلورويوراسيل وتلك الخاليه من العقار.

4- جميع الهلاميات تتبع نظام pseudoplastic with thixotropy التدفقى.

5- أظهرت النتائج ان الهلاميات المحتويه على الأنظمه الناقله للعقار المحمله بعقار الفلورويوراسيل لها قدرة على النفاذ من الأغشيه الكارهة للماء أعلى من قدرة الصياغات المحتويه على مسحوق الفلورويوراسيل وذلك لكون هذه الأنظمه مكونه من مواد دهنيه فهى قادره على إختراق الأغشيه الكارهه للماء كما أنها تترك قواعد الهلام بسهوله للتنافر بينها وبين تلك القواعد المحبه للماء. كما اتضح أن الصياغتين المكونتين من صوديوم كاربوكسى ميثيل سيليلوز وتحتويان على الجزيئات الدهنيه النانومتريه والنيوزومات المحمله بالعقار لهما أفضل معاملى نفاذيه وأعلى كمية عقار متراكمه فى الوسط المستقبل وأقل وقت إنتظار وقد يعود هذا للتنافر بين هذه الأنظمه سالبة الشحنه وبين النواه السالبه لهذا البوليمر. كما تبيين أن كمية العقار المتراكمه فى الوسط المستقبل من بوليمر الكيتوزان المحتوى على مسحوق الفلورويوراسيل كانت أعلى من الكميه المتراكمه فى الوسط المستقبل من نفس البوليمر والذى يحتوى على الأنظمه الناقله للعقار والمحمله بالفلورويوراسيل وقد يكون ذلك للتنافر بين العقار الحامضى وبين هذا البوليمرالموجب الشحنه فى حين أن هناك تجاذب بين هذا البوليمر وبين الأنظمه الناقله للعقار سالبة الشحنه.

6- كما أثبتت تجارب الإنطلاق أن الهلاميات المحتويه على الأنظمه الناقله للدواء والمحمله بالعقار لها نسبة إنطلاق أعلى من تلك المحتويه على مسحوق العقار. وكانت نسبة الإنطلاق من الصياغه المكونه من الصوديوم كاربوكسى ميثيل سيليلوز والمحتويه على الجزيئات والنيوزومات المحمله بالعقار هى أعلى نسبة إنطلاق وقد يعود هذا إلى السبب المذكور فى المقطع السابق.فى حين ان الصياغه المكونه من الكيتوزان والمحتويه على مسحوق العقار كانت لها نسبة إنطلاق أعلى من الصياغه المكونه من نفس البوليمر والمحتويه على الأنظمه ناقلة الدواء والمحتويه على العقار وهذا قد يعود إلى نفس السبب المذكور فى المقطع السابق. كما تبين أن كل الصياغات المحضره تتبع نظام معادلات هيجوتشى للإنتشار.

بناءً على ما تقدم فقد تم إختيار بوليمر الصوديوم كاربوكسى ميثيل سيليلوز حتى يتم إدراج الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه والنيوزومات وكذلك مسحوق العقار به ومن ثم يتم اختبار تأثيرها المضاد للأورام فى الفئران.

الفصل الرابع

تقييم بعض الهلاميات المنتقاه من القواعد الهلاميه فى تأثيرها المضاد للسرطان فى الفئران.

تمت هذه الدراسه لمقارنة قدرة الهلاميات المحتويه على الأنظمه الناقله للعقار والمحتويه على الفلورويوراسيل بقدرة الهلاميات المحتويه على مسحوق الفلورويوراسيل على معالجة الأورام فى الفئران. وقد تم زرع الورم فى الفخذ الأيمن للفئران وذلك بحقنها بمعلق خلايا الورم المستخلصه من إستسقاء ورم إيرلش.وقد تم استخدام عدد 24 فأرمن نوع BALB/c قسمت إلى أربعة مجموعات كالأتى:

المجموعه الأولى: مجموعة ضبط سالبه(لم تتلقي أى معالجة خارجية).

المجموعه الثانيه: تتلقى هلام الصوديو كاربوكسى ميثيل سيليلوزالمحتويه على مسحوق الفلورويوراسيل. وتعتبر مجموعة ضبط عياريه.

المجموعه الثالثه: تتلقى هلام الصوديوم كاربوكسى ميثيل سيليلوز المحتويه على الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه المحمله بعقار الفلورويوراسيل.

المجموعه الرابعه: تتلقى هلام الصوديوم كاربوكسى ميثيل سيليلوز المحتويه على النيوزومات المحتويه على عقار الفلورويوراسيل.

تحتوى كل مجموعه على ستة فئران وتم حلق شعر الفئران فوق منطقه الفخذ بعد عشرة أيام من زرع الورم ووضع كل فأر فى قفص بمفرده وتم دهن المنطقه المصابه بالصياغات المنتقاه مرتين يومياً لكل من المجموعات الثلاثه الأخيره. وتمت ملاحظة الفئران يومياً وتسجيل نسبة الفئران المستمره على قيد الحياه وتسجيل يوم الوفاه لآخر فأر فى كل مجموعه وقياس حجم الورم بقياس أبعاده الثلاثه(الطول والعرض والإرتفاع) وتم أخذ عينات من الأورام وتعريضها لإختبار فحص الأنسجه باستخدام مجهر ذو كاميرا إليكترونيه.

وقد تم الحصول على النتائج الأتيه:

1- عاشت المجموعات الثلاثه الأخيره لفترات أطول من مجموعة الضبط السالبه حيث لم يتجاوزعمر الحيوان فى المجموعه الأولى 20 يوم وفى المجموعه الثانيه لم يتجاوز 25 يوم وفى المجموعه الثالثه تجاوز الخمسين يوم وفى المجموعه الرابعه وصل عمر الحيوان 45 يوم.

2- حجم الورم فى المجموعتين الأخيرتين (المحتويه على الجزيئات الدهنيه والنيوزومات) نمى ببطء شديد جداً مقارنة بالمجموعتين الأولى والثانيه.

3- أظهرت دراسات فحص الأنسجه تحسن كبير فى حالة المجموعتين الثالثه والرابعه حيث أختفت تماماً علامات الورم مثل خلايا الإلتهاب والنزف فى حالة المجموعه الثالثه وقلت إلى حد كبير جداً فى المجموعه الرابعه مقارنة بالمجموعتين الأولى وهى مجموعة الضبط السالبه والمجموعه الثانيه التى تلقت الهلام المحتوي على مسحوق العقار حيث ما زالت علامات الورم واضحه بشكل كبير جدا فى هذه المجموعه.

مما سبق يتضح أن الجزيئات الدهنيه النانومتريه الصلبه والنيوزومات أستطاعت إختراق طبقات الجلد والوصول بعقار الفلوروريوراسيل إلى طبقات الجلد السفلى وبذلك أستطاعت تدمير الخلايا السرطانيه وقللت الأثار الجانبيه للعقار كما يتضح من إطالة عمر الحيوان.