

عنوان الرسالة : تصميم وتقييم نظام لنقل التاكروليماس للقولون

اسم الطالب :عابد عبدالله ثلاب الطياري

اسم المشرف : د. احمد شاكر علي

المستخلص العربي

مرض التهاب الأمعاء (IBD) هو التهاب مزمن في الجهاز الهضمي يرتبط بشكل متكرر بمضاعفات شديدة وغالبًا ما يقاوم العلاج. وقد يؤدي الى مضاعفات خطيرة وقد تقشل الادوية في السيطرة على المرض مما يضطر الاطباء للتدخل الجراحي. يعد التاكروليماس (مثبط مناعي قوي) علاجًا فعالًا في الحالات المقاومة للعلاج التقليدي ، إلا أنه له العديد من الآثار الجانبية الخطيرة مثل ارتفاع السكر والضغط وزيادة التعرض للعدوى الميكروبية تحد من استخدامه.

اهداف البحث الحالي تحضير وتقييم نظام لنقل التاكروليماس الى القولون باستخدام التقنيات الصيدلانية. تم إعداد نظام لنقل التاكروليماس الى القولون بنجاح باستخدام البوليمر (Eudragit S100 (ED) باستخدام تقنيات صيدلانية بسيطة (تقنية تبخير المذيبات من المستحلبات)

تم تحضير حويصلات دقيقة باستخدام نسبة الدواء للبوليمر ١ : ٥ والتي وفرت خصائص صيدلانية جيدة ، بما في ذلك : ا ثبات الدواء العالي ، الحجم المتجانس للحويصلات ، وإبطاء انطلاق الدواء بنسبة ٦٠٪ على الأقل في الوسط المشابه للسوائل في الامعاء. تم اختبار هذه التحضيرة لاجراء التجارب المناسبه لاثبات الفاعليه ضد المرض المستحدث فى حيوانات التجارب

تم استخدام كيرينات ديكستران الصوديوم عن طريق الفم لمدة ٦ أيام لتحفيز التهاب القولون في الجرذان ، وهذا التطوير الذي قمنا به يضمن أقل التباين بين الحيوانات في شدة التهاب القولون. تم استخدام سلفاسالازين بجرعة عالية (٥٠٠ ملغ / كلغ) للمجموعة الإيجابية. مجموعة علاج التاكروليماس الموجه للقولون التي أعطيت عن طريق الفم بجرعة تعادل ١-٣ ملغ / كلغ ، لمدة ٥ أيام.

تم أخذ أنسجة القولون لتحديد بعض المؤشرات المناعية للالتهاب مثل (تي ان الفا١ انترلوكين ١ بيتا، انترلوكين ٦)، باستخدام كواشف الاليزا. كما تم أخذ عينات دم في نهاية التجربة لتحديد مستوى التاكروليماس في السيرم. وقد أجريت دراسة نسيجية من القولون عن طريق صبغات مناسبة وتحليل قياسات الأنسجة باستخدام برنامج حاسوب متخصص.

أظهرت النتائج أن جميع المؤشرات المناعية (تي ان الفا١ انترلوكين ١ بيتا، انترلوكين ٦) كانت مرتفعة بشكل ملحوظ في أنسجة القولون من الفئران المصابة بالتهاب القولون المستحث بواسطة كيرينات ديكستران الصوديوم. وقد لوحظت العديد من التغيرات النسيجية المرضية بالإضافة إلى ضمور الأنسجة المبطنة.

اثبت العلاج بالجرعات المختلفه للتاكروليماس (مستحضر موجه للقولون) الى عودة معظم المؤشرات المناعية والنسيجية الى ما يقارب حالتها الطبيعيه.

تؤكد الدراسة على فعالية مستحضر التاكروليماس في معالجة التهاب الأمعاء. بالإضافة إلى ذلك ، تدعم بشدة نتائج التقارير السابقة بأن التاكروليماس له تأثير موضعي في معالجة مرض التهاب الامعاء.توصي الدراسة بمزيد من الل على دواء التاكروليماس لتحسين التركيبة الصيدلانية، دراسات الحرائكية الدوائية ودراسات أمان وسلامة الدواء.

Design and evaluation of colon targeted delivery system of tacrolimus

Student name: **ABID ABDULLAH ALTAYARI**

Supervised By: **Dr. Ahmed Shaker Ali**

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is chronic inflammation in the gastrointestinal tract which frequently associated with severe complications and often resists treatment. Tacrolimus (a potent immunosuppressant agent) has documented efficacy in the management of refractory cases, however, it has several serious side effects which limits its use. This background facilitated the motivation for the current project. Colon targeted delivery system (CTDS) of FK506 was successfully prepared using Eudragit S100 (ED) adopting a simple pharmaceutical technique (solvent evaporation emulsion technique). Microspheres were prepared using drug: polymer ratio of 1:5 which provided favorable pharmaceutical characteristics, including high stability, uniform size, good surface morphology adequate entrapment efficiency (by HPLC), and effectively retarded drug dissolution which likely to provide at least 60 % release in the colon. These formulae were tested in an animal model for colitis to study drug efficacy. Dextran sodium sulfate (DSS 5 % w/w) was given by oral gavage to induce acute colitis in Wister rats for 6 days. This modification insures less variability among animal in colitis severity. Sulfasalazine in a maximum tolerated dose (500 mg/ kg) was used as the positive control. CTDS FK506 (was given by oral gavage) in doses equivalent to 1-3 mg/kg, for 5 days. Colon tissues were taken to determine proinflammatory tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin-1 beta (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6), by ELISA. Blood samples were taken to determine, serum trough level of FK506. A histopathological study of the colon was done by conventional H&E staining and morphometric analysis. The results showed that (TNF- α , IL-1 β , and IL-6) were markedly raised in distal colon tissues of rats with DSS induced colitis. Many histopathological changes in addition to atrophy of their lining epithelium were observed. FK506 CTDS in all doses significantly normalize all immunological and histological changes .

The study confirmed the efficacy of FK506 CTDS in management of DSS induced colitis. The study recommends further work on FK506 for optimizing the pharmaceutical formulation, pharmacokinetic studies and safety studies.