

التقييم الحيوي للنشاط المضاد للسرطان لعامل مستهدف للجزيئات مغلف مع أتورفاستاتين في مستحلب مايكرومترى

إعداد

جمعه فيتل السلمي

إشراف

د. ميسون حسني الخطيب

د. حنان سعيد النهدي

المستخلص

إن الجيمسيتابين عامل علاجي كيميائي جيد التحمل، والأتورفاستاتين، خافض للكوليسترول، يعتبران فعالان في علاج السرطان عندما يتم مزجهما معا. لقد كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للورم للمستحلب المايكرومترى المحتوي على الجيمسيتابين والأتورفاستاتين في الفئران البيضاء السويسرية الحاملة لخلايا إرليخ السرطانية. تم تقييم النشاط المضاد للورم في الفئران الحاملة لخلايا إرليخ السرطانية عن طريق قياس متوسط العمر. كما تم تقييم الآثار الجانبية للدواء على القلب والكبد والكلية. لقد تم تقسيم ٢٢٠ من الفئران إلى إحدى عشر مجموعة (ن = ٢٠). المجموعتين الأولى والثانية بمثابة الضوابط السلبية (الفئران الطبيعية) والإيجابية (الفئران الحاملة لخلايا إرليخ السرطانية) على التوالي. المجموعات من ثلاث إلى إحدى عشر هي الفئران الحاملة لخلايا إرليخ السرطانية والتي عولجت بالمستحلب المايكرومترى و ٣٠ ملغ من الجيمسيتابين المحمل على المستحلب المايكرومترى و ٦٠ ملغ من الجيمسيتابين المذاب في الماء و ١٠ ملغ من الأتورفاستاتين المحمل على مستحلب مايكرومترى و ٢٠ ملغ من الأتورفاستاتين المحمل على مستحلب مايكرومترى و ١٠ ملغ من الأتورفاستاتين المذاب في الماء و ٢٠ ملغ من الأتورفاستاتين المذاب في الماء وتركيبه مكونة من ٣٠ ملغ من الجيمسيتابين و ١٠ ملغ من الأتورفاستاتين المحمل على مستحلب مايكرومترى وتركيبه ٣٠ ملغ من الجيمسيتابين و ١٠ ملغ من الأتورفاستاتين المذاب في الماء. كل تركيبات الأدوية أعطيت عن طريق الفم، باستثناء الجيمسيتابين المذاب في الماء فقد تم حقنه في الفئران. إن الفئران التي عولجت بالمستحلب المايكرومترى المكون من تركيبة الجيمسيتابين و الأتورفاستاتين كان متوسط قطرها (١١١,٩ ± ٢٣,٢٨ نانومتر) وقياس فرق الجهد الزيتا هو (٢٨,٦- ± ٣,٣٥ مللي فولت) ومتوسط أعمارها هو ٢٨,٠ ± ٣,٨٥ يوم. إن المستحلب المايكرومترى المكون من تركيبة الجيمسيتابين والأتورفاستاتين لم يسبب أي تأثيرات سمية على مكونات الدم والكبد والكلية وعضلة القلب بالمقارنة مع خليط الجيمسيتابين والأتورفاستاتين المذاب في الماء والتركيبية المنفردة من الجيمسيتابين أو الأتورفاستاتين المحملة في المايكرومترى أو المذابة في الماء. إن جمع الأتورفاستاتين مع الجيمسيتابين قد يقلل من الآثار الجانبية للجيمسيتابين مما يجعل خلطها استراتيجية واعدة.

***In vivo* evaluation of the antitumor activity of a molecular-targeted agent encapsulated with the atorvastatin in a microemulsion**

By

Jomaa Feital Al sulami

Principal supervisor

Dr. Mayson Husni Hasan Alkhatib

Co-supervisor

Dr. Hanan Saeid Omar Alnahdi

Abstract

Gemcitabine (GEM), a well-tolerated chemotherapeutic agent, and atorvastatin (ATV), a cholesterol lowering agent, are mostly effective in cancer treatment when formulated in combination regimens. The aim of this study was to evaluate the antitumor activity of the microemulsion (ME) formulations containing GEM in combination with ATV in Ehrlich ascites carcinoma (EAC) bearing Swiss albino mice. The antitumor activity of the studied formulas in EAC-bearing mice was evaluated by detecting the efficacy of the administered drug through measuring the median survival time (MST). The side effects of the subjected formulas on the heart, liver and kidney were assessed. 220 mice were divided into eleven groups (n=20). Groups I and II served as the negative (normal) and positive (EAC-bearing mice) controls, respectively. Groups III-XI were EAC-bearing mice treated with blank-ME, 30mg of GEM- loaded ME, 60mg of GEM dissolved in water (GEM-Sol), 10mg of ATV-loaded ME, 20mg of ATV-loaded ME, 10mg of ATV dissolved in water, 20 mg of ATV dissolved in water, a combination of 30mg of GEM and 10mg of ATV-loaded ME (GEM+ATV/LME) and a combination of 30mg of GEM and 10mg of ATV dissolved in water, respectively. The entire drug formulas were given orally, except GEM-Sol was intraperitoneally injected into the mice. Mice treated with GEM+ATV/LME, which has z-average diameter of 111.9 ± 23.28 nm and zeta potential of -28.6 ± 3.35 mV, has MST of 28.0 ± 3.85 day. GEM+ATV/LME did not

cause hematological toxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity and cardiotoxicity compared to the administered combination treatment, dissolved in water, and the single treatments of ATV and GEM, either dissolved in water or ME. In conclusion, incorporating ATV into GEM in ME formulation has reduced the side effects of GEM which could make it a promising combination formula.