



جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم الكيمياء

تحضير وتشخيص بوليمر نانوي ودراسة تأثيره على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان البيض

رسالة مقدمة

الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في الكيمياء

من قبل الطالبة

آيات حسين عذاب

بكالوريوس تربية كيمياء / جامعة كربلاء 2019

بإشراف

أ.م.د. علاء حسين مهدي الصافي

أ.د. محمد ناظم بهجت البياتي

ايلول / 2022 م

صفر / 1444 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صدق الله العلي العظيم

سورة البقرة الآية (32)

الإهداء

إلى من هو خير الكائنات ومعلم البشرية

نبينا محمد (ص)

لو كنت أملك أن أهديك قلبي لنزعته من صدري وقدمته
إليك، ولو كنت أملك أن أهديك عمري لسجلت أيامي
باسمك، ولكن لا أملك سوى الكلمات الكثيرة من صادق

التعبيرات فلتكن هي هديتي لك ...

إلى أبي الذي فارقنا بجسده، ولكن روحه ما زالت تُرْفرف
في سماء حياتي

أهدي ثمرة جهدي

آيات

شكر والتقدير

بسم الله خير الأسماء ، بسم الله رب الأرض والسماء ، باسمه الذي عليه توكل في الشدة والرخاء ، الحمد لله الأول بلا أول كان قبله ، والآخر بلا آخر يكون بعده ، الذي قصرت عن رؤيته أبصار الناظرين وعجزت عن نعته أوهام الواصفين ، الحمد لله الذي منّ علينا بمحمدٍ نبيه (صلى الله عليه واله الطيبين الطاهرين) اللهم فصل على محمد أمينك على وحيك ونجيك من خلك و صفيك من عبادك ، فلك الحمد يا ربي على توفيقني في إتمام هذا البحث.

وارفع اكف الضراعة لله جلّ وعلا الذي سدد خطاي ووفقني الى انجاز هذه الدراسة بعد ما اجري لي الخير على أيدي كل من تعهدوني بالرعاية من علماء فضلاء ، أباء أتقياء ، وصحب أوفياء ، وأهل كرماء قدموا لي كل ما في وسعهم من جهد وعلم دون كلل أو سأم "ومصدقاً لقوله تعالى ((إنا لانضيع اجر من أحسن عملاً)) فإني اتقدم لهم جميعاً باسمي آيات الشكر والعرفان سائلاً الله عز وجل أن يكافئهم ، وليجزئهم ربي عني خير الجزاء وليجعل صنيعهم معي ثقلاً في ميزان حسناتهم .

لا يسعني وأنا انهي بحثي إلا أن أتقدم بالشكر الجزيل وعظيم الامتنان الكبير إلى الأستاذ الدكتور (محمد ناظم بهجت) و(ا.م.د.علاء حسين الصافي) لاقتراحهما موضوع الرسالة وأشرفهما ونصائحهما القيمة وتوجيهاتهما المستمرة لتذليل كافة الصعوبات التي واجهتني طيلة مدة العمل فلهما مني خالص التقدير والاحترام.

ويسرني ان اتقدم ببالغ شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء والى عميد كلية التربية للعلوم الصرفة الاستاذ الدكتور حميدة عيدان سلمان وشكري لرئيس قسم الكيمياء الاستاذ المساعد ساجد حسن كزار والدكتور ه علا مهدي الهنداوي والاستاذ عبد المطلب وإلى جميع اساتذة القسم لجهودهم المبذولة في دعم طلبة الدراسات العليا والمساعدة التي أبدوها أذ ذلت الكثير من المصاعب في أنجاز البحث راجياً من المولى عزه وجل أن يوفقهم ويحفظهم لما فيه خير.

كما أتقدم بخالص الشكر والامتنان لكل من قدم لي العون والتشجيع والنصيحة أ.د.محمد شنين وأ.د.سيف محمد وأ.د.احمد كريم الدليمي و أ.م.د.قيصر عبد السجاد محمد يقول النبي ﷺ "من لا يشكر الناس لا يشكر الله" كما يطيب لي ان اتقدم بجزيل الشكر لزملائي وزميلاتي من طلبة الدراسات العليا .

آيات

إقرار المشرف على الرسالة

نشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة (تحضير وتشخيص بوليمر نانوي ودراسة تأثيره على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان البيض) قد جرى تحت إشرافنا في قسم الكيمياء + قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في تربية كيمياء .

التوقيع:
الاسم : علاء حسين مهدي
المرتبة العلمية : استاذ مساعد دكتور

التوقيع:
الاسم : محمد ناظم بهجت
المرتبة العلمية: استاذ الدكتور

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة كربلاء
التاريخ : 2022 / / التاريخ : 2022 / /

توصية رئيس قسم الكيمياء

إشارة إلى التوصية أعلام من قبل الأستاذة المشرفين ، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:
الاسم : ساجد حسن كزار
المرتبة العلمية :

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : 2022 / /

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (تحضير وتشخيص بوليمر نانوي ودراسة تأثيره على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان البيض) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية؛ وبذلك أصبحت مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.



التوقيع:

الاسم : سليمان هباح حسن

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد


الجامعة والكلية: جامعة كركوك / كلية التربية للعلوم الإنسانية .

التاريخ : / / 2022

إقرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا رئيس وأعضاء لجنة المناقشة قد اطلعنا على الرسالة الموسومة " تحضير وتشخيص بوليمر نانوي ودراسة تأثيره على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في نكور الجرذان البيض " المقدمة من قبل الطالبة الماجستير ((ايات حسين عذاب)) وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وكل ما يتعلق بها . ووجدنا انها جديرة بالقبول بتقدير (امتياز) لنيل درجة الماجستير في تربية كيمياء .

عضو اللجنة

التوقيع : 

الاسم : إسماعيل ياسين مجيد

اللقب العلمي : استاذ مساعد

العنوان : جامعة البصرة / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2022 / /

رئيس اللجنة

التوقيع : 

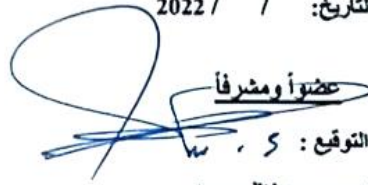
الاسم : محمود شاكر حسين

اللقب العلمي : استاذ دكتور

العنوان : جامعة البصرة / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2022 / /

عضواً ومشرفاً

التوقيع : 

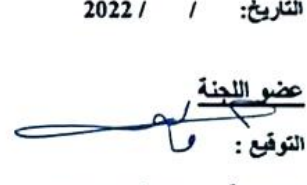
الاسم : محمد نازم بهجت

اللقب العلمي : استاذ دكتور

العنوان : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2022 / /

عضو اللجنة

التوقيع : 

الاسم : قيصر عبد المجيد محمد

اللقب العلمي : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2022 / /

عضواً ومشرفاً

التوقيع : 

الاسم : علاء حسين هادي

اللقب العلمي : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2022 / /

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

اصدق على ما جاء في قرار اللجنة اعلاه

التوقيع : 

الاسم : حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية: استاذ دكتور

العنوان : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2022/11/2

الخلاصة

تضمنت هذه الدراسة مبحثين رئيسيين هما :

المبحث الأول : تحضير البوليمر النانوي

حيث تم تحضير البوليمر النانوي الجديد ، باستخدام عملية الذوبان عن طريق بلمرة التكتيف ، حيث اضعنا 2 مول من الكلسرين Glycerol مع 3.0 مول من أنهيدريد الفثاليك Phthalic Anhydride عند 110 درجة مئوية و 15 دقيقة. مع سحب الماء كنتاج ثانوي ، كما تم تشخيص البوليمر النانوي المحضر بواسطة التقنيات (FT-IR ، ¹HNMR ، AFM ، XRD و TEM). بعدها تمت إضافة حامض الميفناميك و النابروكسين كل منهما بنسب متماثلة من أجل تحضير مركبين من البوليمر النانوي المشترك مع العقار.

المبحث الثاني: دراسة المعايير الكيموحيوية والنسجية وتأثيرات الدواء النانوي المحضر على الجرذان

أستخدمت هذه الدراسة 25 من ذكور الجرذان البيض وقسمت بشكل عشوائياً الى خمس مجاميع ،عدت المجموعة الاولى كمجموعة السيطرة حيث اعطيت المحلول الفسيولوجي NaCl فمويماً، اما المجموعة الثانية والثالثة فقد جرعت حامض الميفناميك و النانو بوليمر حامض الميفناميك بتركيز 51mg/kg على التوالي ولمدة 14 يوم ،اما المجموعة الرابعة والخامسة فقد جرعت النابروكسين و النانو بوليمر نابروكسين بتركيز 51mg/kg على التوالي ولمدة 14 يوم ، وجمعت العينات بعد 14 يوم من التجربة لقياس المعايير الكيموحيوية (Aspartate transaminase (AST) ، Alanine transaminase (ALT) و Alkaline phosphatase (ALP) أضافه الى قياس تركيز وكذلك قياس اليوريا والكرياتنين فضلا عن أخذ مقاطع نسيجية للكبد والكلى لغرض دراسة التغيرات النسيجية عليها ، أظهرت نتائج الدراسة الحالية :-

1- وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مجموعة عقار حامض الميفناميك و النانو حامض الميفناميك لمعدل مستوى AST,ALT,ALP مقارنة بمجموعة السيطرة. كما بينت الدراسة وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل مستوى ALT ,AST, ALP في مجموعة النابروكسين و النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة بمجموعة السيطرة , وايضاً عند مقارنة النابروكسين و النانو بوليمر نابروكسين مع حامض الميفناميك Mefenamic acid نلاحظ وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل مستوى ALT للمجموعة النابروكسين و النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مع عقار نانو بوليمر حامض ميفناميك Nano- Mefenamic acid نلاحظ وجود

ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مجموعة نانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen . وقد اظهرت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل مستوى ALP لمجموعة حامض الميفناميك Mefenamic acid مقارنة مع مجموعة النانوبوليمر حامض ميفناميك Nano- Mefenamic acid .

2- كما وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل مستوى الكرياتينين في مجموعة حامض الميفناميك Mefenamic acid ومجموعة النانو بوليمر ميفناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وارتفاع معنوي ($P < 0.05$) عند مقارنة مجموعة النانوبوليمر الميفناميك Nano- Mefenamic acid وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل مستوى الكرياتينين في مجموعة نابروكسين Naproxen والنانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة مع مجموعة السيطرة ، ايضاً وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في الكرياتينين لمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen عند مقارنة مجموعة النانوبوليمر الميفناميك Mefenamic acid وجد ان هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين لمجموعة نابروكسين Naproxen ايضاً وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى اليوريا لمجموعة النانو بوليمر حامض ميفناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة السيطرة . كما اشارت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى اليوريا في مجموعة نابروكسين Naproxen ومجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة بمجموعة السيطرة . كما تبين وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى اليوريا لمجموعة النانو بوليمر حامض ميفناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen .

3- بينت نتائج الدراسة ان المقاطع النسجية المستعرضة لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها العقارات والنانو المحمل ، نلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي (Central vein) وتنخر الخلايا الكبدية Necrosis blood veins وتوسع الجيبانيات Sinusoids وجود تغلظ في النوى وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد وعدم انتظام الحبال الكبدية مقارنة مع مجموعة السيطرة .

4- بينت نتائج الدراسة الى المقاطع النسجية المستعرض لكلىة ذكور الجرذان التي تم إعطائها العقارات والنانو بوليمر المحمل نلاحظ فيها ضمور شديد في حجم الكبيبة ومحفة بومان وتحطم جدران النبيب البولي الداني والنبيب البولي القاصي وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان ووجود احتقان دموية مقارنة مع مجموعة السيطرة .

نستنتج من الدراسة الحالية هو تأثير العقارين والمركبات النانوية المحضره على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان البيض .

المحتويات

الصفحة	قائمة المحتويات	الرقم
VIII	الخلاصة	
XII	قائمة المحتويات	
XVI	قائمة الجداول	
XVI	قائمة الاشكال	
XVIII	قائمة الصور	
XIX	قائمة المختصرات	
24-1	الفصل الاول	
2	Introduction المقدمة	.1
2	polymers البوليمرات	.1.1
2	Polymers Classification تصنيف البوليمرات	.1.1.1
5	Nano polymers بوليمرات النانوية	.2.1
7	Drug polymers البوليمرات الدوائية	.3.1
8	Drug loaded تحميل الدواء	.4.1
9	Drug release اطلاق الدواء	.5.1
9	Direct liberation التحرير المباشر	.1.5.1
9	Modified liberation التحرير المعدل	.2.5.1
12	Pro-Drug الأدوية الخاملة	.6.1
13	Solubility of drug ذوبان الدواء	.7.1
13	Drug carrier ناقلة الدوائية	.8.1
15	Drug delivery system نظام توصيل الأدوية	.9.1
17	Biological Activity النشاط البيولوجي	.10.1
17	المعايير الكيموحيوية	.11.1
17	The Liver الكبد	.1.11.1
18	Kidney الكلية	.2.11.1
19	Signs or symptoms of nephrotoxicity مؤشرات او اعراض السمية الكلوية	.1.2.11.1
20	Mefenamic acid حامض الميفيناميك	.12.1
22	Naproxen النابروكسين	.13.1
24	Aim of the study الهدف من الدراسة	.14.1
43-25	الفصل الثاني	
26	المواد وطرائق العمل	2
26	Materials and Device المواد والأجهزة المستعملة	.1.2
28	Synthesis of a novel Nano polymer تحضير البوليمر النانوي	.4.2
28	Atomic Force Microscope مجهر القوة الذرية	.5.2
29	Transmission Electron Microscopy الفحص المجهر الإلكتروني	.6.2
29	Preparation of Drug Polymers التحضير العام للبوليمرات الدوائية	.7.2
	General	
30	Solubilization property of nano-polymers خاصية الذوبان للبوليمرات النانوية	.8.2

30	تصميم التجربة	.9.2
30	Experimental Animals الحيوانات التجريبية	.1.9.2
30	حساب جرعة العقارات المستعملة	.2.9.2
31	Experimental Design تصميم التجربة	.3.9.2
33	Collection Of Blood Sample جمع عينات الدم	.4.9.2
33	Measuring Some Biochemical Parameters قياس بعض المعايير الكيموحيوية	.5.9.2
33	Aspartate Aminotransferase تقدير انزيم ناقلة امين الاسباراتات	.1.5.9.2
34	Alanine aminotransferase قياس أنزيم ناقلة امين ألانين	.2.5.9.2
35	Alkaline phosphatase قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي	.3.5.9.2
36	Urea تقدير تركيز اليوريا	.4.5.9.2
37	Creatinine تقدير تركيز الكرياتينين	.5.5.9.2
38	Histological preparations التحضيرات النسجية	.6.9.2
38	sample fixation تثبيت العينات	.1.6.9.2
38	Dehydration الانكاز	.2.6.9.2
38	Clearing الترويق	.3.6.9.2
38	Infiltration التشريب	.4.6.9.2
38	Embedding الطمر	.5.6.9.2
38	Sectioning and Trimming التشذيب والتقطيع	.6.6.9.2
39	Staining التصبغ	.7.6.9.2
41	Mounting التحميل	.8.6.9.2
41	Microscopic examination and Photomicrography الفحص والتصوير المجهرى	.9.6.9.2
41	Statistical analysis التحليل الاحصائي	10.2
70-42	الفصل الثالث	
43	Result and Discussion النتائج والمناقشة	.3
43	Pharmaceutical nano-polymers تحضير البوليمرات النانوية الدوائية	1.3
44	Detection Of Nano-Compounds تشخيص المركبات النانوية	.2.3
44	FT-IR Spectrum Of The Synthesized Nano Polymer طيف الاشعة تحت الحمراء للبوليمر النانوي	.1.2.3
45	Mefenamic Acid مع بوليمر النانوي FT-IR Spectrum Of NanoPolymer- Mefenamic Acid المحضر Drug طيف الاشعة تحت الحمراء للعقار	2.2.3
45	naproxen مع بوليمر النانوي FT-IR Spectrum Of Nano Polymer- Naproxen المحضر Drug طيف الاشعة تحت الحمراء للعقار	.3.2.3
47	طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للبوليمر النانوي المحضر ¹ HNMR Spectrum Of The Synthesized Nano Polymer	.4.2.3

47	طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للعقار Mefenamic Acid مع للبوليمر النانوي المحضر - ¹ HNMR Spectrum Of Nano Polymer- Mefenamic Acid Drug	.5.2.3
48	طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للعقار Naproxen مع للبوليمر النانوي المحضر - ¹ HNMR Spectrum Of Nano Polymer - Naproxen Drug	.6.2.3
50	مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope	.7.2.3
52	الاشعة السينية للبوليمير النانوي X-Ray of the nano polymer	.8.2.3
53	مجهر النفاذ الالكتروني (TEM) Transmission Electron Microscopy	.9.2.3
55	تأثير المعالجة بحامض الميفينامك والنانو بوليمر حامض الميفينامك والنابروكسين والنانو بوليمر نابروكسين على انزيمات الكبد ونسيجه واليوريا والكرياتنين ونسيج الكلى The Effect Of Treatment With Mefenamic Acid And Nano Polymer Of Mefenamic Acid And Naproxen And Nano Polymer Of Naproxen On Liver Enzymes And Tissue, Urea, Creatinine And Kidney Tissue	.3.3
55	انزيمات الكبد Liver Enzymes	.1.3.3
57	وظائف الكلى Kidney Functions	.2.3.3
60	الدراسة النسجية	.3.3.3
73-71	الفصل الرابع	
72	لاستنتاجات Conclusions	
73	التوصيات Recommendations	
91-75	Reference	

قائمة الجداول

الرقم	الجدول	الصفحة
1.2	المواد المستخدمة في الدراسة مع الشركة المصنعة	26
2.2	الاجهزة والأدوات المستخدمة في الدراسة مع الشركة المصنعة	27
3.2	المواد المطلوبة في تحضير صبغة هيماتوكسولين هارس	39
4.2	المواد المطلوبة في تحضير صبغة الايوسين	40
1.3	تحليل AFM للبوليمير النانوي المشترك	52
2.3	تحليل TEM للبوليمير المصنع	54
3.3	تأثير عقار حامض الميفيناميك و النانو بوليمرحامض ميفيناميك و النابروكسين و النانو بوليمر النابروكسين على مستوى انزيمات الكبد التغيرات في الانزيمات الناقلين لمجموعة الامين AST and ALT و في انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم ذكور الجرذان البيض.	56
4.3	تأثير عقارحامض الميفيناميك النانو بوليمر حامض ميفيناميك والنابروكسين و النانو بوليمر النابروكسين على مستوى اليوريا والكرياتينين في مصل دم ذكور الجرذان البيض.	58

قائمة الأشكال

الرقم	الأشكال	الصفحة
1.1	أنواع هياكل البوليمر الغير متجانسة أو البوليمر المشترك	5
2.1	مستوى الدواء في الدم بجرعات الأدوية التقليدية	11
3.1	مستوى الدواء في الدم بجرعات توصيل مسيطر عليها	11
4.1	يوضح أنظمة نقل الدواء	14
5.1	يوضح نظام نقل الأدوية	16
6.1	التركيب الكيميائي لحامض الميفيناميك	22
7.1	يوضح التركيب الكيميائي لدواء النابروكسين	22

43	تحضير البوليمر النانوي مشترك الجديد	1.3
43	تحضير البوليمير الدوائي لحمض لميفيناميك	2.3
44	تحضير البوليمير الدوائي النابروكسين	3.3
46	طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر النانوي الجديد FT-IR	4.3
46	طيف الأشعة تحت الحمراء للعقار Mefenamic Acid مع بوليمر النانوي المحضر FT-IR	5.3
47	طيف الأشعة تحت الحمراء للعقار naproxen مع بوليمر النانوي المحضر FT-IR	6.3
49	طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون الهيدروجين للبوليمر النانوي المحضر $^1\text{H NMR}$	7.3
49	طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون الهيدروجين للعقار Mefenamic Acid مع للبوليمر النانوي المحضر $^1\text{HNMR}$	8.3
50	طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون الهيدروجين للعقار naproxen مع للبوليمر النانوي المحضر 1H NMR	9.3
51	(A بعد واحد و B) صورة مجهرية ثلاثية الأبعاد لسطح البوليمر النانو	10.3
51	بعد واحد توضح خصائص سطح البوليمر النانوي	11.3
53	مطياف الأشعة السينية للبوليمر النانوي المشترك	12.3
54	مجهر النفاذ الإلكتروني لجزيئات البوليمر النانوية	13.3
57	مستويات انزيمات الكبد	14.3
59	الاختلاف في مستوى اليوريا في الدم بين المجاميع	15.3
59	الاختلاف في مستوى الكرياتينين في الدم بين المجاميع	16.3

الصور

الرقم	الصور	الصفحة
1.3	مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان لمجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكبد الطبيعية الوريد المركزي CV الخلايا الكبدية H والجيبانيات S (H and E 200X).	61
2.3	مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار حامض ميفينامك 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات L وجود تغلض النوى N وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد M وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .	61
3.3	مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانوبوليمر حامض ميفينامك 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات L وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد M وجود تغلض النوى N وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .	62
4.3	مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار النابروكسين 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C تنخر الخلايا الكبدية وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات L وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد M وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .	62
5.3	مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانو بوليمر نابروكسين 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات L وجود خلايا ثنائية النوى BN وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .	63
6.3	مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان لمجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكلية الطبيعية الكبيبة G ومحفظة بومان BC والنبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وفسحة بومان SB (H and E 200X)	64
7.3	مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار حامض الميفينامك 51mg \Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC و تحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X) .	65
8.3	مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانوبوليمر حامض ميفينامك 51mg \Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC و تحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X) .	65
9.3	مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار النابروكسين 51mg \Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC و تحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X).	66
10.3	مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانوبوليمر نابروكسين 51mg \Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC و تحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X) .	66

قائمة المختصرات

Terms	Abbreviation
AFM	Atomic Force Microscope
AST	Aspartate aminotransferase
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
BUN	Blood Urea Nitrogen
COX	Cyclooxygenase
CGPs	Chain-Growth Polymerizations
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DDS	Drug delivery system
D.P.X	Dextrin Plasticizer Xylene
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
EC	Ethyl Cellulose
FT-IR	Fourier-transform infrared
GFR	Glomerular filtration rate
¹ HNMR	Nuclear magnetic resonance
LDH	Lactate dehydrogenase
LSD	Least Significant Differences
MDH	Malate dehydrogenase
MC	Methyl Cellulose
NP	Nano polymers
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PE	Poly Ethylene
PVA	Poly Vinyl Alcohol
PEG	Poly Ethylene Glycol
PEO	Poly Ethylene Oxide
PS	Poly Styrene

PDR	Pro-Drug Release
RNA	Ribonucleic Acid
ROS	Reactive oxygen species
SGPs	Step-Growth Polymerizations
SEM	Scanning Electron Microscope
THF	Tetrahydrofuran
XRD	X-Ray Diffraction

الفصل الأول
المقدمة

Introduction

1. المقدمة Introduction

1.1 البوليمرات polymers

البوليمرات ، هي جزيئات كبيرة تتكون من عدد كبير من وحدات صغيرة تسمى المونومرات [1]. كان هناك اهتمام كبير بالمواد البوليمرية المستخدمة في توصيل الادوية داخل جسم الإنسان (تحللها) ، أي بسبب تطبيقاتها في الطب ، مثل استخدام البوليمرات القابلة للتحلل من مصادر متجددة ، حيث يقلل من استخدام البوليمرات الصناعية ويقلل مشاكل العديد من الأدوية التي لها مشاكل مختلفة مثل انخفاض الذوبان ، و السمية غير النوعية لفعاليتها العلاجية [2]. هناك حاجة للبوليمرات الحيوية مع مجموعة متنوعة من الخصائص والخاصة بالتطبيقات البيولوجية في الوقت الحاضر. لقد أصبحت للبوليمرات الحيوية الصناعية امكانيات متميزة في تطبيقات الطب الحيوي [3] ، حيث تلقى بعض البوليمرات استجابة مناعية في الجسم يمكن تجنبها باستخدام بوليمر صناعي مناسب [4].

1.1.1 تصنيف البوليمرات Polymers Classification

لا يمكن تصنيف البوليمرات بناءً على تصنيف واحد ، نظرًا لتطبيقاتها الواسعة وسلوكياتها المتنوعة وبنيتها المعقدة ، لذلك تم تصنيف البوليمرات اعتمادًا على قواعد مختلفة إلى أنواع ، كما في أدناه [5]

A. تصنيف البوليمرات حسب المصادر Classification of polymers according to the availability source:

تصنف البوليمرات حسب مصادرها الى انواع

- 1) البوليمرات الطبيعية **Natural polymers**: هي بوليمرات يتم الحصول عليها بشكل طبيعي مثل النباتات أو الحيوانات ، على سبيل المثال. السليلوز ، اللكتين ، RNA و DNA [6]
- 2) البوليمرات المحورة **Modified polymers** وهي فئة من البوليمرات يتم الحصول عليها بواسطة مادة كيميائية بسيطة معدلة من الألياف الطبيعية ، على سبيل المثال، إيثيل السليلوز (EC) ، وميثيل سليلوز (MC) [7].

(3) البوليمرات الصناعية **Synthetic Polymers** وهي أيضًا فئة من البوليمرات يتم الحصول عليها من خلال ربط المونومرات التي يتم تصنيعها في التحضير الكيميائي. على سبيل المثال ، بولي أكريليت ، بولي فينيل كحول (PVA) ، بولي إيثيلين (PE) ، إلخ [7] ،
 B. تصنيف البوليمرات وفقًا لتركيبات سلسلة المونومر **monomer chain structures** : تصنف البوليمرات وفقًا لطريقة ربط المونومرات على ثلاثة أنواع [8, 9].

(1) **البوليمرات الخطية Linear polymers** : هذه الفئة من البوليمرات ، ترتبط المونومرات بأخرى وتشكل سلسلة طويلة مستقيمة، خالية من التفرعات على سبيل المثال ، نايلون ، بولي إيثيلين ، بولي كلوريد الفينيل ، إلخ ،

(2) **البوليمرات المتفرعة Branched polymers** : هذه الفئة من البوليمرات ، لها سلسلة طويلة مستقيمة ذات سلاسل جانبية مختلفة ، مثل الأميلوبكتين والبولي أثيلين منخفض الكثافة.

(3) **البوليمرات المتشابكة Cross-linked polymers** : هذه الفئة ترتبط المونومرات معًا لتشكيل شبكة ثلاثية الأبعاد ، على سبيل المثال ، المطاط المفلكن ، الباكلت (البولي فينول – فورمالديهايد) ، إلخ.
 C. تصنيفات البوليمرات حسب عملية البلمرة (polymerization process) : يمكن تصنيف البوليمرات بحسب نوع عملية البلمرة على مجموعتين [8, 10]

(1) **اضافة البلمرة أو بلمرة النمو المتسلسل Addition Polymerization or Chain-Growth Polymerizations (CGPs)** : هذه الفئة من البوليمرات ، يتم إنشاء هذه البوليمرات عن طريق الإضافة التسلسلية لوحدات المونومر بشكل متكرر. تتفاعل المونومرات حصريًا مع نهايات السلسلة النشطة ، لكنها في الحقيقة لا تتفاعل أبدًا مع بعضها البعض. على سبيل المثال ، تفلون ، أوريون ، بولي إيثيلين ، بولي كلوريد الفينيل ، بولي بروبيلين ، بشكل عام ، الألكينات ومشتقاتها هي وحدات أحادية لها.

(2) بوليمرات التكثيف (بلمرة خطوة النمو) (Step-Growth Condensation polymers)

(SGPs) (Polymerizations): يتم إنشاء هذه الفئة من البوليمرات عن طريق الجمع بين المونومرين معاً عن طريق إزالة الجزيئات الصغيرة مثل الماء ، NH_3 أو H_2S . لذلك ، تتفاعل المونومرات مع بعضها البعض وتتفاعل بشكل أكبر مع كل نوع من الأوليغومرات بالإضافة إلى البوليمرات التي لها نهايات نشطة ، ولكن بشرط ألا تكون السلاسل البوليمرية شديدة الصلابة. علي سبيل المثال؛ بولي أميد (نايلون) ، بولي يوريثين ، بوليستر .

D. تصنيف البوليمرات حسب أنواع المونومر (monomer types) يمكن تصنيف البوليمرات بحسب

نوع المونومر إلى التالي [11, 12]

(1) **البوليمر المتجانس Homopolymer** : هذا الصنف من البوليمرات مشتق من نوع واحد من المونومر يخضع الإطار الهيكلي للبوليمر المتجانس لتقنية البلمرة ، رابط البوليمرات وطبيعة المونومر على سبيل المثال ، البولي ستايرين (PS) والبولي إيثيلين (PE) والبولي إيثيلين كليكول (PEG).

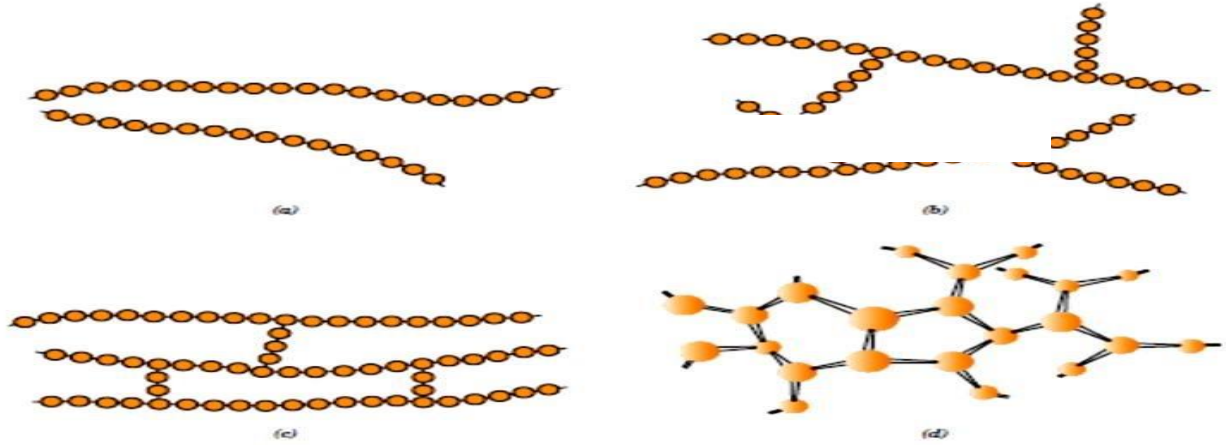
(2) **البوليمر المشترك (غير المتجانس) Heteropolymer or co-polymer** : هذه الفئة من البوليمرات مشتقة من أكثر من نوع واحد من المونومرات ، يجب أن يكون واحد على الأقل من هذه المونومرات محبة للماء بشكل طبيعي (المونومر المحب للماء يضخم شكل الهيدروجيل). على سبيل المثال ، النايلون 6-6 ، وأكسيد البولي إيثيلين (PEO) ، وهذه الفئة مقسمة على أربعة أنواع مختلفة من البوليمر المشترك التي تعتمد على طريقة ترتيب المونومرات المختلفة ، كما هو موضح في الشكل (1-1):

A. **البوليمر المشترك العشوائي Random copolymer** : الوحدات المتكررة الموزعة عشوائياً على طول سلسلة البوليمر

B. **البوليمر المشترك المتناوب Alternating copolymer** : يحتوي هذا النوع فقط على نوعين مختلفين من وحدات المتكررة الموجودة في مواقع متناوبة على طول سلسلة البوليمر.

C. **بلوك كوبوليمر Block copolymer**: هذه البوليمرات خطية ، إذ توجد وحدات التكرار فقط في متتالية طويلة أو كتل من النوع نفسه.

D. البوليمر المشترك المطعم **Graft copolymer**: حيث تطعم السلسلة الرئيسية بمونومير من نوع ثاني يختلف عن المونوميرات المكونة للسلسلة الرئيسية.



شكل 1-1 أنواع هياكل البوليمر الغير متجانسة أو البوليمر المشترك (a) العشوائي (b) المتناوب (c) كوبوليمر (d) المطعم [12]

2.1. بوليمرات النانوية Nano polymers

علم البوليمر النانوي هو دراسة وتطبيق علم النانو على جسيمات النانو البوليمرية، حيث تكون الجسيمات النانوية هي تلك التي لها بعد من 1 الى 100 نانومتر على الأقل [13]. يؤدي الانتقال من الجسيمات الدقيقة إلى الجسيمات النانوية إلى حدوث تغيير في خواصها الفيزيائية والكيميائية، هناك عاملان رئيسيان في ذلك هما الزيادة في نسبة مساحة السطحية إلى الحجم وحجم الجسيمات، تؤدي نسبة زيادة مساحة السطح إلى الحجم، والتي تزداد كلما قل حجم الجسيمات، تؤدي الزيادة سلوك الذرات السيطرة على المساحة السطحية للجزء الداخلي للجسيم. هذا يؤثر على خصائص الجسيمات عندما تتفاعل مع الجزيئات الأخرى. بسبب المساحة السطحية العالية للجسيمات النانوية، يكون التفاعل مع الجسيمات الأخرى داخل الخليط أكثر وهذا يزيد القوة ومقاومة الحرارة للجسيمات النانوية التي تظهر خصائص مختلفة تماماً مثل السيليكون، حيث يبلغ حجم الجسيمات 40-100 نانومتر وهي أصعب بكثير من السيليكون، حيث يتم استخدام صلابتها بين الياقوت والماس [14]. تُستخدم طرق مختلفة لتحضير الجسيمات النانوية البوليمرية، وهي تبخر المذيبات، أو الاستحلاب التلقائي، أو نشر المذيبات، أو البلمرة، تصنف طرق تحضير الجسيمات النانوية البوليمرية تحت ثلاث تقنيات [15]:-

1. تحضير الجسيمات النانوية من تشتت البوليمرات مسبقة التشكيل ، بما في ذلك تبخر المذيب ، ترسيب النانو ، الاستحلاب ، التملح .
2. بلمرة المونومرات ، بما في ذلك المستحلب ، المستحلب الصغير ، المستحلب الدقيق ، البلمرة البيئية .
3. الجيلاتين الأيوني أو تماسك البوليمرات المحبة للماء.

يعتمد اختيار الطريقة المناسبة لإنتاج الجسيمات النانوية البوليمرية على عوامل مختلفة ، مثل حجم الجسيمات ، وأنواع المذيبات والبوليمرات المستخدمة في التحضير ، وما إلى ذلك من أجل الإطلاق الخاضع للرقابة / المستدام في أنظمة توصيل الدواء و يمكن أن تكون الجسيمات النانوية البوليمرية إما خلايا نانوية أو جسيمات نانوية [14]. الجسيمات النانوية للبوليمر بنية مصفوفة تتكون من بوليمرات قابلة للتحلل البيولوجي ومتوافقة بيولوجيًا من أصل اصطناعي أو طبيعي. البوليمرات الاصطناعية الأكثر استخدامًا هي polylactide ، polyacrylates ، polycaprolactones ، polyglycolide copolymers ، polylactide glycolide copolymer هو بوليمر مشترك تم استكشافه على نطاق واسع. من بين البوليمرات الطبيعية المختلفة ، تم استكشاف الألبومين أو الكيتوسان على نطاق واسع. هناك العديد من العوامل التي تؤثر على حجم الإطلاق واستقرار الجسيمات النانوية البوليمرية اي قابلية الذوبان في الدواء ، ونسبة الدواء إلى البوليمر ، والوزن الجزيئي ، وتكوين البوليمر ، والمذيب ، ودرجة الحموضة ، وسرعة التجانس ، ووقت الخلط [16][17] .

تمتلك المواد النانوية Nanomaterials خصائص عديدة منها خاصية ثنائية الأبعاد (two-- 2 D) dimensional او مايسمى الطبقات النانوية (Nanosheets) مما اكسبها الكثير من الاهتمام نظرا لمزاياها الفيزيائية والكيميائية الفريدة منها قابلية الإقحام الممتازة للـ D2 مما قدم فرصا جديدة لتطوير المواد المختلفة في الأبعاد النانوية أو ما يسمى بمركب نانوي وهذا النوع من المركبات يقدم مجموعة متنوعة من التطبيقات لهذه التقنية في الصناعات والبيئة وكذلك في العلوم الطبية والبايولوجية من خلال التبادل الايوني والتحفيز او التغليف وغيرها من صفات [18, 19].

3.1. البوليمرات الدوائية Drug polymers

البوليمرات مفيدة كعوامل علاجية اذ تظهر الخصائص الدوائية، قبل ذلك يمكن استخدامها كناقلات انتقائية ومستدامة ، كمركبات توصيل لجزيء صغير أو جزيء كبير (مثل البروتينات ،المواد الوراثية ، الخ) و العوامل الصيدلانية [20] ، كذلك يمكن إحداث تغيير كيميائي في خصائص البوليمرات القابلة للتحلل. كما يمكن الحصول على مجموعة كبيرة من هذه البوليمرات ، وكذلك يمكن إجراء العديد من التعديلات على هيكل البوليمرات حيث تم تشكيلها بشكل يناسب العملية التي نحتاجها فيها [21] . هناك بوليمرات صناعية لها العديد من الأنشطة العلاجية ، حيث ركز الباحثون على تحضير البوليمرات ذات الخصائص العلاجية عن طريق ربط البوليمر بالدواء بواسطة الأصرة التساهمية ، لذلك أصبحت البوليمرات ذات أهمية كبيرة في التطبيقات الدوائية ، وخاصة في توصيل الأدوية [22]، حيث تم استخدام البوليمرات الطبيعية والصناعية على نطاق واسع في تصنيع وتطوير المستحضرات الصيدلانية ولها عدة التطبيقات بما في ذلك: إخفاء الطعم غير مرغوب فيه ، توصيل الدواء ، تغيير خصائص تدفق المنتج الدوائي النشط ، تعديل الدواء حيث يتم إطلاق خصائص تمنع تبلور المستحضرات الدوائية النشطة [23].

إن عمل البوليمرات في الجسم دائما يعتمد على التحلل المائي للانقسامات الأنزيمية للدواء المعدل و المرتبط بالبوليمر ، وهذا يسمح بالاستفادة من تأخير إطلاق الدواء ، اذ يستمر إطلاق الدواء لفترة طويلة مع تقليل الآثار الجانبية التي قد تحدث من جراء استخدام الدواء ، والبوليمرات هذه الحالة ، تشمل حالة الإطلاق البطيء للأدوية القابلة للذوبان في الماء ، والإفراز السريع من الأدوية قليلة الذوبان في الماء [24].

البوليمرات القابلة للتحلل مع خصائص الاستجابة السريعة ، لها فعالية في تحقيق مركبات على نطاق واسع للتحكم في تحرير الأدوية وتطبيقات التوصيل ، البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي مثل بولي(alpha-acetic acid) مع مجموعات الكربوكسيل الفعالة يمكن دمجها مع الأدوية عن طريق أميد أو استر لتشكيل دواء مساعد جزيئي قابل للتحلل لتقليل من الآثار الجانبية للأدوية ، يمكن إطلاق العقاقير عن طريق تحلل البوليمرات القابلة للتحلل [25] .

تتطلب معظم الأدوية العديد من الجرعات اليومية من أجل تحقيق التركيز المناسب المطلوب لذلك ، لهذا السبب ، يتم استخدام تراكيز مختلفة ليتم إيصال الدواء و ليكون تأثيره طويل الأمد ، على أن يوفر نظام التأثير المطول إطلاقاً ثابتاً للدواء على مدى طول الفترة الزمنية وبالتالي هناك فتره منتظمة للتراكيز في النافذة العلاجية لتقليل الآثار الجانبية والتقليل من عدد مرات تناول الدواء من قبل المريض ليُستحسن قبول الدواء [26].

بالمقارنة مع الأدوية ذات الجزيئات الصغيرة ، تظهر البوليمرات الاصطناعية عادةً حركات دوائية جيدة ، ولها فترة انتشار أطول ، ويمكن أن تستهدف أنسجة مثل البروتينات وعديد النوكليوتيدات. إذا لم يكن البوليمر دواءً في حد ذاته ، تعتبر البوليمرات الاصطناعية أيضًا مهمة جدًا في توصيل الدواء كعامل علاجي غير فعال اي كمنتج ناقل للأدوية لمنع الاستمناع أو السمية أو التدهور مع إمكانية الاستهداف السلبي. يجب أن يكون البوليمر في هذه الحالة غير سام و قابل للذوبان في الماء ويجب أن يكون آمنًا طوال فترة العلاج (قبل وبعد إطلاق الدواء) [27]

4.1. تحميل الدواء Drug loaded

على مدى السنوات الماضية ، كانت الجسيمات النانوية (NP) هي موضوع بحث مكثف ، حيث تم اختيار NP كتقنية لتحميل الدواء اعتمادًا على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء ، مثل الذوبان والاستقرار الكيميائي كما وان طرق التصنيع المختلفة NP ، تمكن من تعديل الخصائص الفيزيائية والكيميائية مثل الحجم ، البنية والتشكيل والملمس السطحي [23].

تغطي هذه نظرية فن تصنيع NPs من البوليمرات مسبقة التشكيل ، حيث يتم تقديم الطرق التقليدية لإعداد NP ، مثل التحضير التلقائي والطرق القائمة على الاستحلاب ، أما النهج الجديد في تقنية NP ، حيث تم فيها إجراء العديد من الاختبارات لطبيعة البوليمر والعقاقير والمذيبات والسميه والتنقية واستقرار الدواء [28].

المعلومات التي تم الحصول عليها بوضع معايير لاختيار طريقة لإعداد NPs وفقًا لمزاياها وقبورها ، حيث يمكن تطبيق المادة البوليمرية المحملة بالدواء والتي تحتوي على دواء علاجي يَأثر داخل الأوعية الدموية ، حيث يتم دمج كمية من الدواء فعالة علاجيًا مع طبقه من المادة البوليمرية ، دون زيادة كبيرة في سمك الدعامة (المادة البوليمرية) ، لتجنب التداخل مع وظيفة الدواء ، حيث يمكن تشكيل البوليمر المحمل بالأدوية لتشمل زيادة في عدد المسامات التي تتكون بعد تصلبه و اخذه الشكل النهائي ، ويمكن أن يكون متعدد الطبقات للسماح بدمج مجموعة من المواد المحتوية على أدوية مختلفة في دعامة واحدة ، ويمكن أن يشمل غشاء يتحكم في المعدل للسماح بالاحتفاظ والتوصيل الخاضعين للرقابة من الأدوية المختارة داخل الأوعية الدموية المصابة عند الزرع [29].

إن طبقة البوليمر ، يتم تصنيعها من المونوميرات ، من خلال الجمع بين المحدد مادة بوليمرية ذات تحميل عالٍ نسبيًا للعقار العلاجي في عملية حرارية ، مثل البثق المشترك للعقار العلاجي مع المادة البوليمرية

، حيث يتم تشتيت الدواء ودمجه في البوليمر كجزيئات صغيرة، ويفضل أن يكون لها أقصى بُعد مقطعي يبلغ 10 ميكرون [30-32].

5.1. اطلاق الدواء Drug release

تسعى أنظمة التحكم إلى تحسين فعالية العلاج الدوائي، ويشمل هذا ، تقليل الآثار الجانبية وزيادة النشاط العلاجي لفترة أطول وتقليل عدد مرات تناول الدواء خلال فترة العلاج مثل الحقن المتكرر ، هذا يمكن أن يحقق نوعين من السيطرة على تحرر الدواء ، وهما الوقت والتوزيع [33]. إن عملية اطلاق الدواء ، يصبح متاحاً للتوزيع والتخلص والامتصاص والتمثيل الغذائي ويصبح في النهاية جاهزاً للتأثير الدوائي والتحرير ينقسم إلى:

1.5.1. التحرير المباشر Direct liberation :

يكون الدواء في هذه الحالة اكثر تأثيراً ، أما الامتصاص ، فإنه يحدث عندما يُسمح للدواء بالذوبان دون إطالة في انحلال الدواء أو تأخيره أو امتصاصه [34].

2.5.1. التحرير المعدل Modified liberation :

هناك العديد من أنماط التحرر الصيدلانية المعدلة ، بما في ذلك التحرر المطول ، حيث يتم تحقيق التأثير العلاجي المطول للدواء عن طريق الإطلاق المستمر خلال فترة زمنية تمتد بعد تطبيق جرعة واحدة ، وتتمثل فائدة هذه الأنواع في تقليل عدد مرات تناول الدواء مرتين على الأقل منه في العلاج ذات تحرير مباشر [35].

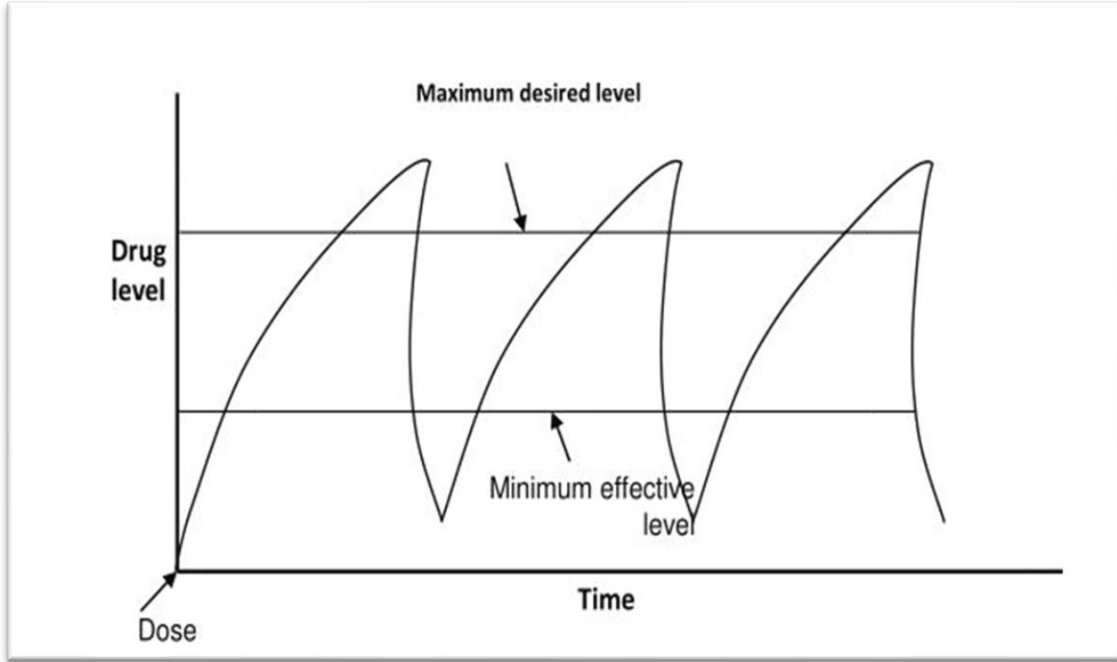
هناك العديد من أنماط الأشكال الدوائية معدلة التحرير طويلة الأمد ، حيث تم تحقيق تأثير علاجي مطول من خلال الإطلاق المستمر خلال فترة زمنية تمتد بعد تطبيق جرعة واحدة ، وتتمثل فائدة هذه الأشكال في تقليل عدد المرات التي يتم فيها تناول الدواء مرتين على الأقل ، مقارنة بأشكال التحرير المباشر التي يكون فيها إطلاق الدواء في البداية وكافياً لإعطاء تأثير علاجي هجومي ، حيث يتم إطلاق الدواء عند مستوى ثابت وإعطاء تركيز مناسب مع مرور الوقت [36].

في الثلاثينيات من القرن العشرين ، تم استخدام البوليمرات للتحكم في إطلاق الحركة الدوائية . حيث تم استخدام صمغ اللاك في ضغط الأسبرين . وفي الفترة ما بين 1970 و 1990 ، تطور استخدام البوليمرات في

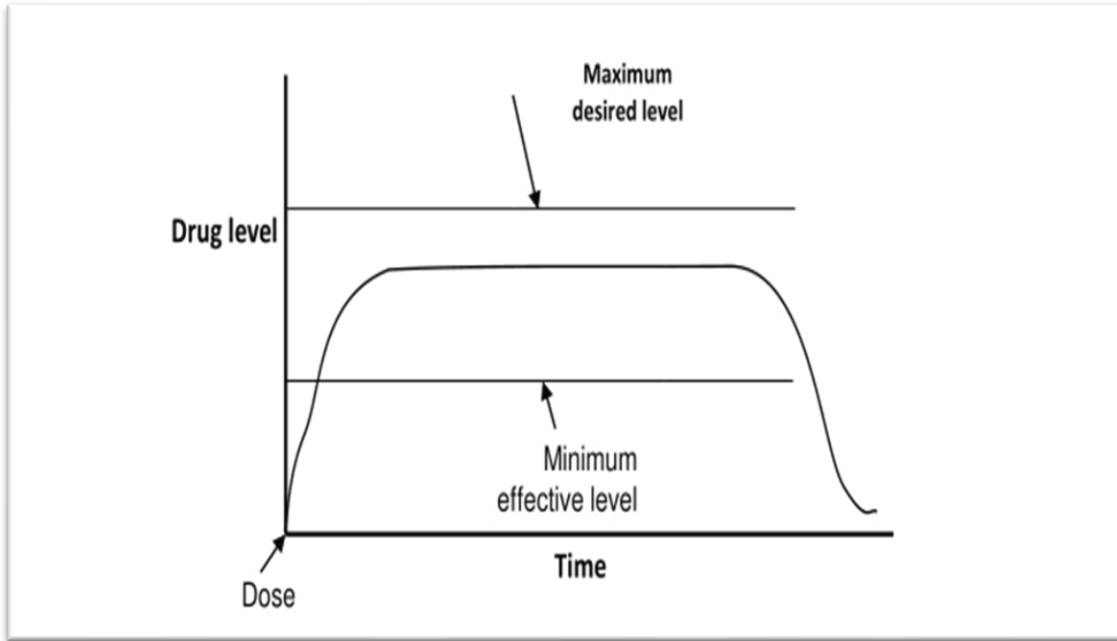
تقنية إطالة التأثير حيث كانت هناك حاجة لضبط التركيزات المناسبة للدواء وتقليل الآثار الجانبية [37] ، لقد استخدمت الجرعات المعوية عن طريق الفم سريريًا لمنع إطلاق الدواء في المعدة والسماح بالإفراز في المناطق السفلية من الجهاز الهضمي ، اعتمادًا على الدرجة الحامضية pH ، وتشمل البوليمرات المعوية ، المواد الصناعية أو شبه الصناعية الحساسة ، والتي تحتوي على مجموعات حامض الكربوكسيل ، التي تظل متماسكة عند درجة الحموضة المنخفضة في المعدة (pH=2.2) ، وتتأين في بيئة ذات درجة حموضة عالية في الأمعاء الدقيقة (pH=8.0) ، مما يتيح إطلاق الدواء [38].

تختلف العوامل التي تتحكم في سرعة الإطلاق الدوائي وفقًا لنوع الدواء ، من الانتشار البسيط إلى التفاعلات الكيميائية التي تتحكم في هذا الانتشار بشكل عام [39] ، يعتمد معدل إطلاق الدواء على قابلية الذوبان والتحلل البيولوجي للمواد والانتشار ، كما يعتمد أيضًا على حجم الجسيمات النانوية وكفاءة تحميل الدواء [40].

هناك العديد من أنظمة التحكم في إطلاق الدواء ، مما يؤدي إلى تنظيم مستوى عالٍ من الدواء في الدم ولفترة طويلة من الزمن ، والذي يتبع مستوى الدواء في الدم مثل في الشكلين (2-1) و (3-1) ، حيث يرتفع مستوى الدواء بعد كل جرعة ثم ينخفض حتى وقت الجرعة التالية ، و يظل مستوى الدواء متغيرًا بين أعلى قيمة ويمثل السمية المستوى وأدنى قيمة والتي تعتبر فعالة [41].



شكل 1-2 مستوى الدواء في الدم بجرعات الأدوية التقليدية [42]



شكل 1-3 مستوى الدواء في الدم بجرعات توصيل مسيطر عليها [41]

6.1. الأدوية الخاملة (Pro-Drug)

هي جزيئات علاجية غير نشطة تصبح نشطة في التمثيل الغذائي و تختلف عن الأدوية الفعالة ، والتي تكون فعالة في حد ذاتها ولكنها تتحول إلى شكل غير نشط من الناحية الأيضية . لتعزيز الفعالية البيولوجية وتقليل تأثيراتها الجانبية فيجب زيادة امتصاص الدواء واستقراره وتركيزه في الموقع المستهدف من خلال الإنزيمات مسؤولة عن إطلاق العنصر النشط داخل الجسم ، ويتم إنشاء ما يسمى بالبوليمر المساعد عندما يتم الجمع بين البوليمر والدواء من خلال [43]

- 1- زيادة قابلية الذوبان في الماء للأدوية منخفضة أو غير القابلة للذوبان ، وبالتالي تعزيز التوافر البيولوجي للأدوية.
- 2- المحافظة على نشاط الدواء وحمايته من الاضطراب أثناء انتقاله من مجرى الدم إلى الأنسجة أو الأعضاء المستهدفة .
- 3- تحسن في أداء الحركة الدوائية .
- 4- تقليل فعالية مضادات الأدوية ، حيث يؤدي الى تقليل الاستجابة المناعية .
- 5- قدرتها على تقديم دواء فعال يستهدف موقع الخلية المصابة على وجه التحديد .
- 6- إمكانية تكوين نظام معقد و مطور لإيصال الدواء ، قد يشمل بالإضافة إلى حامل الدواء العديد من المكونات النشطة التي تعزز النشاط المحدد للدواء .

بسبب هذه المزايا للدواء ، يأخذنا البوليمر المساعد إلى حقبة جديدة من نظام توصيل (pro-drug release) (PDR). أن الاقتران الكيميائي للعقار أو أي جزيء بيولوجي مع البوليمر له روابط مستقرة مثل (الأميدات و الإسترات) ويجب أن تكون الروابط المتكونة مستقرة لمنع إطلاق الدواء أثناء نقله قبل الوصول إلى موقع الخلية [44] . تم تصميم الأدوية المساعدة وتطويرها للتغلب على الحواجز الطبية والصيدلانية في تطبيقات العقاقير الطبية وعدد من الخصائص مثل عدم الاستقرار الكيميائي ، وقبول المريض للدواء ، والتسمم ، وخصوصية الموقع ، وهناك عدد من البوليمرات الحيوية المهمة في السنين الماضية ، كانت البوليمرات الأليفاتية واحدة من العقاقير الصناعية المساعدة القابلة للتحلل الحيوي [45]. أن الأدوية التقليدية الأساسية غير محددة وترتبط كيميائياً بإخفاء خصائص الأدوية غير المرغوب فيها مثل: عدم الاستقرار الكيميائي ، والتوافر البيولوجي المحدود ، وخصوصية الموقع ، من ناحية أخرى ، تمثل المنتجات الصيدلانية المستهدفة استراتيجية جديدة لإيصال الدواء بطريقة هادفة وفعالة ، وخاصة استهداف الأدوية الأولية إلى الاغشية الناقلة في الجسم وتكون الوسيلة لإيصال الدواء عن طريق الفم أو كنظام توصيل انتقائي للعلاج الكيميائي للسرطان [46, 47].

7.1. ذوبان الدواء Solubility of drug

يتم استعمال المادة المساعدة لتقليل أو زيادة قابلية الدواء للذوبان اعتماداً على استعمال نوع الدواء ، ان الثبات الكيميائي للدواء مهم للعامل الدوائي لإثارة نشاط الدواء لفترة أطول ، ويمكن حل عدم الاستقرار هذا عن طريق التوليفات المناسبة التي تتطلب دواء مساعد جديد ، وهذا التعديل على الدواء المساعد يعتمد على تعديل المجموعة الفعالة المسؤولة عن عدم الاستقرار أو التغيير في الخصائص الفيزيائية للدواء و يؤدي إلى تطوير الروابط بين طرائق نقل الدواء كما في الامبسيلين ، وجود مجموعة NH_2 في السلسلة مع حلقة بيتا لاكتام للأمبسيلين وهذا يولد أنواعاً جديدة من الأمبسيلين [48-50].

8.1. الناقلات الدوائية Drug carrier

تم تقديم الرابطة التساهمية بين البوليمر والعقار بواسطة Rings Dorf عام 1975 لأول مرة ، حيث توجد مزايا لحاملات الأدوية البوليمرية ، منها ، التوزيع في الجسم ، وتأثير التخزين ، والحركية الدوائية ، حيث تتحلل معظم الأدوية ذات الجزيئات الصغيرة بسرعة بشكل عام ، توجد صعوبة في استعمال الأدوية ، حيث تتركز في الأنسجة المستعملة ويكون انتشارها بطيئاً ، أما بالنسبة للبوليمرات العلاجية فلها سلوك مناسب وحاملات بوليمرية لها مزايا مرغوبة مثل الإطلاق الانبساطي ، وإطالة فترة الفعالية ، واستمرار العلاج [51]. رينغسدورف وضع نموذج لنقل جزيئات العقاقير- البوليمر، حيث وضع النموذج ارتباط أربع مجاميع في سلسلة البوليمر الحيوي الرئيسية ولديها القدرة على التحلل ، وهي كما في الشكل (1-4) : [52]

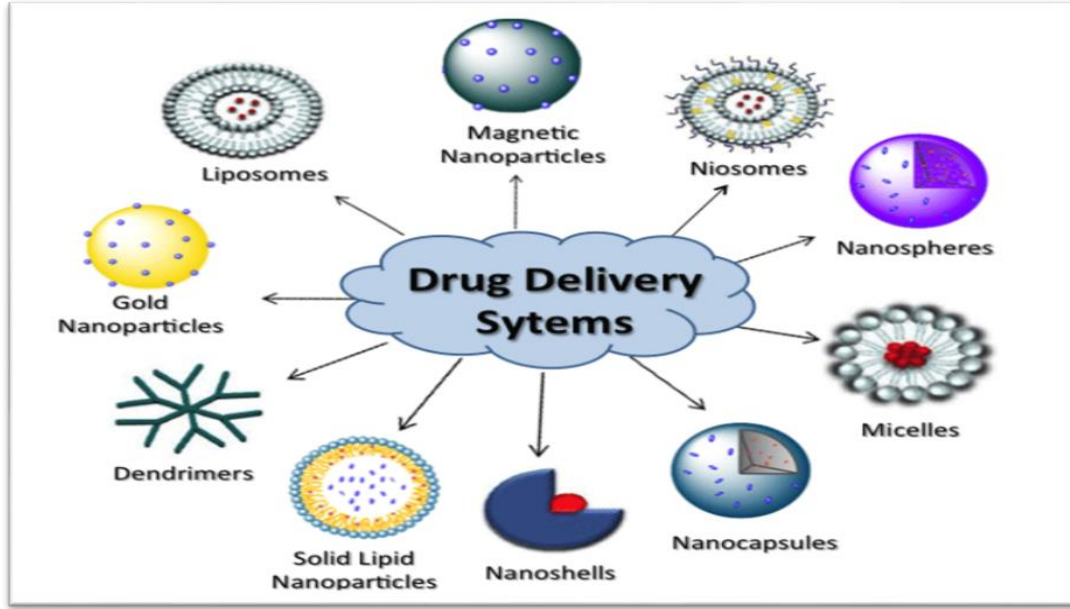
1- حضور الرابطة الجسرية.

2- المجموعة القابلة للذوبان في نظام البوليمر بأكمله.

3- الدواء.

4- نظام النقل، يجب أن يكون لدى حامل الدواء القدرة على الحفاظ على شكله الأصلي وسطحه الأملس

أثناء عملية الإطلاق.



شكل 1-4 يوضح أنظمة نقل الدواء [53]

من أجل ضمان فعالية عمل الدواء ، فإن تحسين كفاءة تحميل الدواء مهم بالنسبة إلى الأدوية [54]. يمكن تحسين التوافر البيولوجي للأدوية وتحقيق الإطلاق المستمر من خلال إطالة مدة بقاء الدواء في موقع الامتصاص [55]. يتم تصنيع وتصميم البوليمرات الحيوية ، من خلال التنبؤ بالأداء في الجسم في توصيل الدواء المحمل على البوليمر و الذي يعتمد بشكل أساسي على الوزن الجزيئي ، هناك نواقل بوليمرية للأدوية يكون لها أداء أعلى من نوع آخر من النواقل ، نظرًا لحدوث العديد من المتغيرات ، مثلًا تكوين سلسلة البوليمر المتعددة ، وجود المجاميع المعوضة على سلسلة البوليمر ، التكوين وقابلية الذوبان ، التي لها تأثير على سلوك الدواء البوليمري [56]. تعد بوليمرات الدواء المتسلسلة واحدة من الجسيمات النانوية الناقلة ، حيث تذوب في الماء وتكون غير قابلة للذوبان بيولوجيًا ، لأنها تمتلك العديد من المجموعات التي تسمح لتكوين روابط تساهمية مع الأدوية المضادة للسرطان حاوية على مجاميع كارهة للماء في سلسلة البوليمر من خلال التحلل الإنزيمي للروابط [57].

9.1. نظام توصيل الأدوية (DDS) Drug delivery system

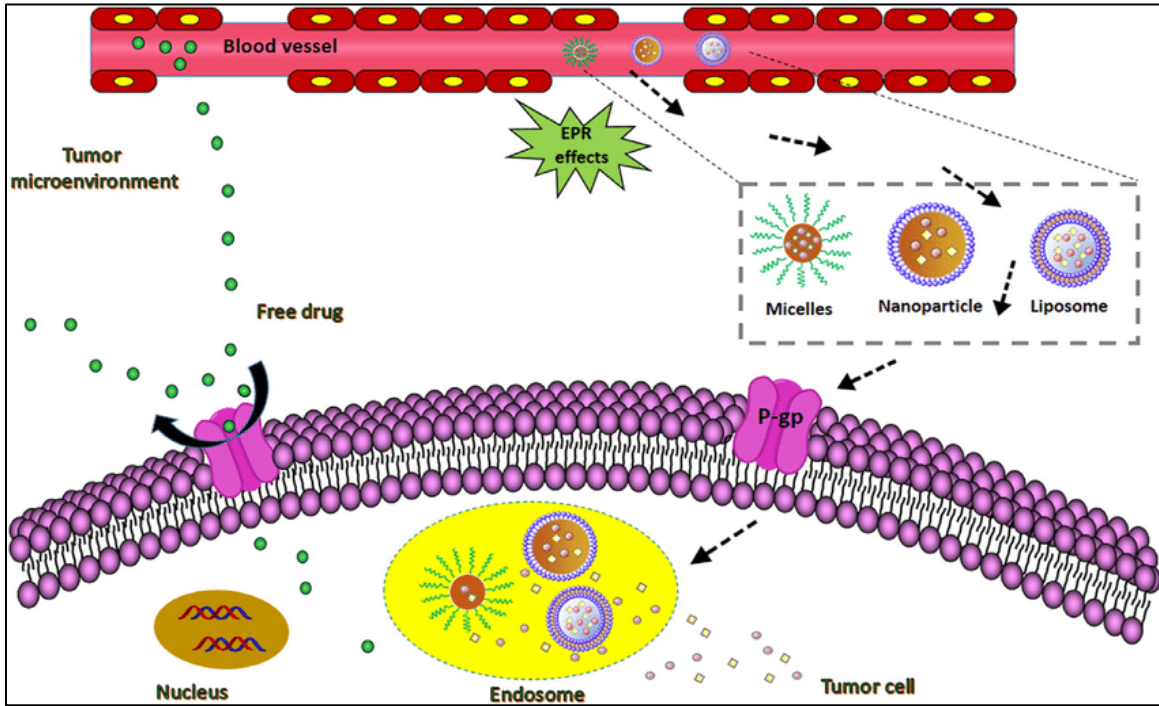
تم النظر في أنظمة توصيل الأدوية البوليمرية في العديد من التطبيقات لتكملة الطرق القياسية للعلاجات الطبية ، وقد ظهر أن نظم توصيل الأدوية هذه أقل صعوبة من المضخات الميكانيكية ، لأنه يمكن تخزين الدواء للحد الأقصى ، وتعد تطبيقات الرعاية الصحية مجالاً متطوراً دائماً لعلوم المواد الطبية ، حيث يتحكم نظام توصيل الدواء في مدة ومعدل توصيل الدواء ويستهدف مناطق معينة من الجسم ، وهو مصمم للحفاظ على المستويات العلاجية خلال فترة العلاج [58]. هناك أنظمة جديدة لإيصال الأدوية يمكننا من التحكم فيها ، لأنها تستجيب للظروف البيئية مثل الضوء ، والأشعة المرئية أو فوق البنفسجية ، ودرجة الحموضة ، والمجال الكهربائي ، وبعض المواد الكيميائية التي يتم استكشافها [59]. تعد أنظمة توصيل الدواء مهمة في التحكم في معدل إطلاق الدواء في الجسم وتركيز العلاج الأمثل ، وأن مراقبة تركيز الدواء من خلال التتبع المباشر للأصباغ المرتبطة بجزيئات الدواء قد يكون صعباً لأن إشارات الدواء قد تنجم عن عدم تعديل الأدوية التي يتم امتصاصها من قبل الخلايا أو الأدوية التي تظهر إشارات منخفضة [60].

يشتمل نظام توصيل الدواء على الاقتران الثنائي (اقتران الدواء والبوليمر) ويعتمد فقط على آلية الاستهداف غير الفعال ويواجه بالتأكيد قيوداً حقيقية على خصوصيته ، حيث تتمثل إحدى الطرق المقترحة لإزالة هذه القيود في تضمين الجسم المضاد أو استهداف رابطة البوليمر الدوائي ، اعتماداً على طريقة التحضير ، أما يكون الارتباط فيزيائي أو مرتبط تساهمياً مع البوليمر [61] .

يعمل نظام توصيل الدواء عبر المعدة على تحسين توصيل الدواء الخاضع للرقابة بإحكام والذي له نافذة امتصاص ضيقة من خلال الإفراج المستمر للدواء لفترة طويلة قبل وصوله إلى مكان الامتصاص لضمان التوافر البيولوجي الأمثل [62]. هناك خمس مزايا توفرها منتجات توصيل الأدوية البوليمرية ، وهي: ثبات الدواء ، واستمرار توصيل الدواء ، وانخفاض معدل الإطلاق اعتماداً على خصائص الدواء ، أما في الأنظمة التي يتم التحكم في انتشارها ، فينخفض معدل الإطلاق بمرور الوقت [63] ، كما يمكن لنظام توصيل الدواء المناسب تغيير سلوك عوامل إطلاق العلاج الكيميائي ، وبالتالي تحسين فعالية النشاط المضاد للسرطان [64] ، كما تؤثر الطريقة التي يتم بها إعطاء الدواء على الفعالية العلاجية للدواء ، فبعض الأدوية لها نطاق أفضل من التركيزات التي تستمد فيها أكبر فائدة علاجية ، وأن يكون تركيز الدواء أعلى أو أقل من هذا النطاق سائماً أو لا ينتج عنه فائدة علاجية [65] . يمكن تحسين العديد من المميزات الدوائية التقليدية باستعمال أنظمة توصيل الأدوية (DDS) ، وهي تشمل ناقلات الجسيمات التي تتكون من الدهون ، حيث تم تصميم أنظمة توصيل

الأدوية لتغيير الحركة الدوائية والتوزيع البيولوجي للأدوية ذات الصلة أو لتكون بمثابة مستودع للأدوية (أي أنظمة تحرير مستمر) أو كليهما [66].

أحدثت أجهزة توصيل الأدوية ثورة في مسار العلاج في الماضي القريب. توفر هذه الأجهزة أساسًا ثابتًا لاستراتيجيات متنوعة للتغلب على قيود الإدارة الجهازية التي لا يمكن أن توفر فعالية عالية للأدوية في أنسجة الجسم المصابة بمرض معين. كما في الشكل (1-5) [67]، و على الرغم من وجود تطور كبير في أنظمة توصيل الأدوية للتغلب على الصعوبات في التشخيص والعلاج التقليدي، إلا أن هناك العديد من المشكلات التي تحتاج إلى حل، على سبيل المثال، تعزيز قابلية الذوبان في الماء وتثبيت الأدوية المضادة للسرطان لإطالة انتشارها في الدم و لاستهداف السرطان الأنسجة لأن معظم الأدوية المضادة للسرطان لديها القابلية للذوبان المنخفض في الماء، وانخفاض الآثار الجانبية للأنسجة السليمة [68]. هناك أشياء مهمة في تطوير أنظمة توصيل الأدوية، وهي أن تكون حاملات الأدوية قادرة على استهداف ضرر معين لتحسين فعالية الأدوية وتقليل الآثار الجانبية، حيث يمكن تصنيعها بسهولة، وبخواص بيولوجية قابلة للتحلل، وسمية خلوية منخفضة، كما تم تطوير واكتشاف أنظمة جديدة لتوصيل الأدوية لتحسين كفاءة توصيل الأدوية بالإضافة إلى انخفاض السمية الخلوية [69].



شكل 1-5 يوضح نظام نقل الأدوية [70]

10.1. النشاط البيولوجي (Biological Activity)

يوصف النشاط الكيميائي الحيوي أو النشاط الدوائي في علم العقاقير بالآثار المفيدة لدواء على الكائنات الحية ، و عندما يكون الدواء عبارة عن خليط كيميائي معقد ، يتم هذا النشاط من خلال المادة الفعالة للدواء ، و يلعب النشاط الكيميائي الحيوي دورًا كيميائيًا لأنه يشير إلى استعمالات المركبات في التطبيقات الطبية ، و قد تظهر على المركبات الكيميائية بعض التأثيرات السامة والسلبية التي تمنع استعمالها في التطبيقات الطبية،

النشاط الدوائي بشكل عام يعتمد على الجرعة ، و بشكل حاسم يعتمد النشاط الدوائي على تلبية معايير (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion (ADME)) ، لكي تكون فعالة ، يجب ألا يكون المركب نشطاً فقط ضد الهدف ولكن أيضاً أن يكون له خصائص ADME اللازمة لجعله مناسباً للاستعمال كدواء [71]. تكون المادة نشطة بيولوجياً إذا كانت تتداخل مع أي خلية أو تؤثر عليها الأنسجة في جسم الإنسان ، وان نشاط الدواء يأخذ لوصف الآثار المفيدة ، وسمية المادة وكذلك تأثيرات المرشح على الأدوية [72]. تسمح العلاقة الجيدة بين الأنشطة البيولوجية المرصودة والمتوقعة بتكوين مشتقات جديدة من المركب (جزء المجموعة الأكثر نشاطاً) بخصائص دوائية محسنة ، حيث تم تطوير تفاعلات الكائنات الحية بشكل يعمل ضد الآثار الجانبية الحيوية [73].

11.1. المعايير الكيموحيوية Biochemical Parameters

1.11.1 الكبد The Liver

هو من الاعضاء المهمة في الجسم يقع اسفل الحجاب الحاجز وينقسم الى أربعة فصوص متميزه ويعد الفص الأيمن أكبر الفصوص يحتوي على حبال كبدية متصلة داخل الفص هذه الحبال مكونة من خلايا كبدية تقع حول الوريد المركزي بشكل سداسي [74]. كذلك يحوي على الجيبانيات الكبدية التي تقع بين الحبال الكبدية مبطنه من الداخل بالخلايا الطلائية والياف شبكية والخلايا الدفاعية للكبد (Kupffer cell). في داخل كل فص توجد فصيصات والتي يتواجد فيها فرع من الشريان الكبدية وفرع من الوريد الكبدية وفرع صغير من قناة الصفراء ويلعب دوراً رئيساً في إزالة السموم وإفراز العديد من المركبات الداخلية والخارجية [75].
أهمية الكبد [76]:-

1- يلعب دوراً مهماً وكبيراً في العمليات الفسلجية مثل توازن السكر في الدم ،صناعة البروتين ،الدهون

2- تصنيع وافراز الاحماض الصفراوية والفيتامينات

3- التخلص من السموم

4- تخزين الكلايوجين والاملاح

وايضاً يلعب دوراً مهماً في التمثيل الغذائي والتحول الأحيائي للمركب السام [77]. لذلك ، فإن أي نوع من الإصابة أو ضعف في وظائفه ينتج عنه تسمم كبد ويسبب مضاعفات صحية حيث أظهرت الدراسات ان إنزيمات الحيوية للكبد ، على سبيل المثال ، AST و ALT و ALP ، ارتبطت بشكل شائع بخلل وتلف الكبد. [78] ذكرت أن أحد مؤشرات تلف الكبد ووظيفته هو زيادة أنشطة (AST و ALT) في المصل. لان وظيفة هذه الانزيمات تؤدي دوراً مهم في تقويض الأحماض الأمينية والتركيب الحيوي. يصل ALP بشكل رئيساً إلى الكبد من العظام ، ويخرج في الصفراء ؛ لذلك يمكن أن يرتبط ارتفاعه في المصل بمرض الكبد الصفراوي [79].

تميزت السمية الكبدية التي تسببها العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات في معظم المرضى هي ارتفاع مستويات الانزيمات الأسبارتات أمينوترانسفيراز (AST) ، ألانين أمينو ترانسفيراز (ALT) ، الفوسفات القلوية ، وكريات الدم البيضاء. أن إعطاء جرعات عالية من العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات على فترات طويلة تسبب في تغيرات مختلفة في كبد الجرذان تباينت هذه التغييرات من توسع الوريد البابي الكبدي والجيبانيات ، وزيادة خلايا كوبفر والخلايا الالتهابية ، والخلايا المتكسدة والعدد الهائل من الخلايا الليمفاوية في منطقة المدخل. تقدم التنكس إلى نخر ونواة بؤرية وتليف بؤري. بالإضافة إلى ذلك ، أظهر الكبد تغيرات كبيره وتوسع شديد في الوريد المركزي وتخر.

2.11.1 الكلية Kidney :

هي تركيب بيضوي يشبه حبة الفاصوليا تقع على الجدار الخلفي للجهة البطنية خارج الجوف الجسمي على جانبي العمود الفقري حيث تؤدي دوراً مهم في تنظيم مكونات وحجم السائل خارج خلوي Extracellular fluid وبذلك تحافظ على توازن البيئة الداخلية للجسم من خلال طرح بعض المواد في البول بكميات تلائم حالة الجسم [80] . وهذه المواد لا تقتصر على نواتج الفضلات waste products والمركبات الغريبة وإنما تشمل العديد من المواد المفيدة للجسم المتواجدة بشكل مفرط؛ نتيجة الأكل والشرب أو الأيض [81]. وتنجز الكلى العديد من الوظائف الحيوية للجسم من أهمها :

1. تنظيم الضغط الاوزموزي osmotic pressure للسوائل الجسمية يتم الكشف عنه بواسطة مستقبلات ازموزية osmotic receptors فيتم تنظيم الضغط عن طريق طرح الازموزي osmotic subtraction أو تركيز البول للمحافظة على الاتزان الداخلي للمحتوى المائي للكائن الحي.
2. تنظيم تركيز عدد من الأيونات في بلازما الدم بضمنها Na^+ ، K^+ ، Ca^{++} ، Mg^{++} ، Cl^- ، HCO_3^- ، فوسفات والكبريت تؤدي دورًا أساسيًا في التوازن الحامضي القاعدي من خلال إفراز H^+ عندما يكون هناك زيادة في الحموضة أو إعادة امتصاص HCO_3^- عندما يكون هناك زيادة في القاعدية.
3. تعمل على تنظيم حجم السائل خارج خلوي extracellular fluid عن طريق السيطرة على طرح Na^+ و H_2O .
4. تساعد على تنظيم الضغط الدموي الشرياني بوساطة تنظيم طرح Na^+ وإنتاج أنزيم الرنين Renin الذي يتحكم بمستوى ضغط الدم..
5. تقوم الكلى بطرح منتجات الأيض بضمنها اليوريا Urea التي تحوي على النتروجين الناتج عن أيض البروتينات، وحامض اليوريك Uric acid الناتج النهائي لأيض البيورين والكرياتينين الناتج النهائي لأيض العضلات [82]

1.2.11.1. مؤشرات او اعراض السمية الكلوية Signs or symptoms of nephrotoxicity :

A-نتروجين يوريا الدم (BUN) Blood urea nitrogen

يشير (BUN) إلى كمية النتروجين التي تظهر في الدم على شكل يوريا بسبب منتجات الأيض. ويتم استعماله لمعرفة إذا كان هناك فضلات نتروجينية فائضة في مجرى الدم والتي من المفترض أن يتم ترشيحها في الكلى. وأن فشل الكلى في ترشيح اليوريا الفائضة من أهم أعراض مشاكل الكلى إذ إنّ زيادة المركبات النتروجينية في الدم تؤدي إلى تبولن الدم uremia يبلغ المعدل الطبيعي لليوريا في الإنسان 10_25 ملغم /100 مل [83].

أسباب ارتفاع مستويات اليوريا في مصل الدم [84, 85]

- نقصان الجريان الدموي إلى الكلى.
- الجفاف Dehydration

- سمية العقاقير والتي تتضمن المضادات الحيوية Antibiotics و مثبطات أنزيم Angiotensin converting Enzyme (ACE) التي تستخدم في حالة فشل القلب أو الاوعية القلبية.بالاضافة إلى العقاقير غير الستيرويدية المضادة للإلتهابات
- الصبغات داخل وريدية التي يتم حقنها في مجرى الدم خلال إجراء فحوصات إشعاعية لإظهار الصورة الشعاعية بوضوح مثل الرنين المغناطيسي أو أشعة X حيث تؤدي هذه الصبغات إلى الفشل الكلوي إذا أعطيت بالتزامن مع أدوية تؤثر على الكلى.
- الأمراض القلبية كفشل عضلة القلب أو الذبحة الصدرية.
- أتساع غدة البروستات لدى الرجال.
- تناول غذاء ذو محتوى بروتيني عالي.
- داء السكر والذي يسبب أمراض النفرون السكرية diabetic nephropathy.

B-الكرياتينين Creatinine

يظهر الكرياتينين في مصل الدم نتيجة تحطم الكرياتين creatinin من قبل الجسم لإنتاج الطاقة اللازمة للعضلات, و الكلى عادة لها القدرة على ترشيح الجزيئات الكبيرة من الكرياتينين يوميا لكن في حالة حدوث اضطرابات صحية في الكلى فإن مستوى الكرياتينين في مصل الدم سوف يزداد مشيرا إلى حدوث ضرر في الكلى. يبلغ المعدل الطبيعي للكرياتينين في الإنسان 0.7_1.4 ML 100/Mg [86].

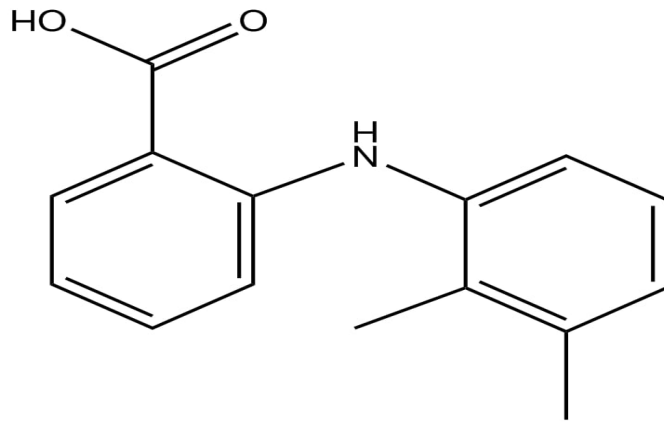
12.1 حامض الميفيناميك Mefenamic acid

هو من العقاقير غير الستيرويدية المضادة للإلتهابات (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) ، وهو من أكثر العوامل العلاجية استعمالا ، حيث يستعمل حامض الميفيناميك للألم الالتهابي ، مثل آلام الأسنان وكذلك الصداع ، على الرغم من استعمالها على نطاق واسع ، فإنه يسبب السمية الخطيرة التي تشمل اضطرابات الجهاز الهضمي الشديدة ، والسمية الكبدية و الكلوية [87] ، ومن الآثار الجانبية لحمض الميفيناميك الصداع ، والعصبية ، والقيء ، والإسهال ، والتقيؤ الدموي (بول الدم) ، والطفح الجلدي والتورم [88, 89]. إن الصيغة الكيميائية لحامض الميفيناميك ponstan® (2، 3'-ثنائي ميثيل-N-فينيل-أنثرانيليك أسيد) (الشكل 1-6) ، حيث يمنع تخليق البروستاكلاندين (prostaglandin) ، وبذلك يكون مسؤولاً عن الخصائص المسكنة والخافضة للحرارة والمضادة للإلتهابات لجميع أدوية هذه المجموعة [90] . على الرغم

من احتمالية السمية الكلوية ، خاصة عند كبار السن ، لا يزال الدواء يستعمل على نطاق واسع بجرعات عالية عند المرضى [91].

حامض الميفيناميك قابل للذوبان بشكل ضعيف في شكله الحمضي ، ولكنه قد يكون أكثر قابلية للذوبان بشكل كبير عندما يقترن مع ملح الصوديوم. على الرغم من ذلك ، يتم امتصاص ما يصل إلى 80% من حامض الميفيناميك المستهلك عن طريق الفم. حيث يقوم الكبد بايض حامض الميفيناميك بشكل أساسي من خلال عمليات الأكسدة التي تشمل السيتوكروم أحادي الأكسجين cytochrome. نظراً لنقص الامتصاص الكامل ، يطرح قسم من حامض الميفيناميك في البراز ، مما يؤدي الى حدوث بعض الدورة الدموية المعوية الكبدية لأنه لا يتم اقتران كل نواتج الأكسدة في الدم والبول [92]. ينقسم حامض الميفيناميك إلى 30-هيدروكسي ميثيل و 30-كاربوكسيلات ، وكلاهما يمكن أن يقترن بالجلوكورونيد ويتم التخلص منه في البول والبراز [93] الكبسولات والأقراص المغلفة متوفرة للدواء. تم اكتشاف اختلافات في الامتصاص بين الكبسولات وبين الكبسولات والأقراص. بشكل عام ، يعد حامض الميفيناميك مادة قابلة للذوبان بدرجة معتدلة ولكنها عالية النفاذية. يمكن أن يكون لدرجة الحموضة في الأمعاء وكمية الصفراء الموجودة تأثير كبير على الامتصاص [94]

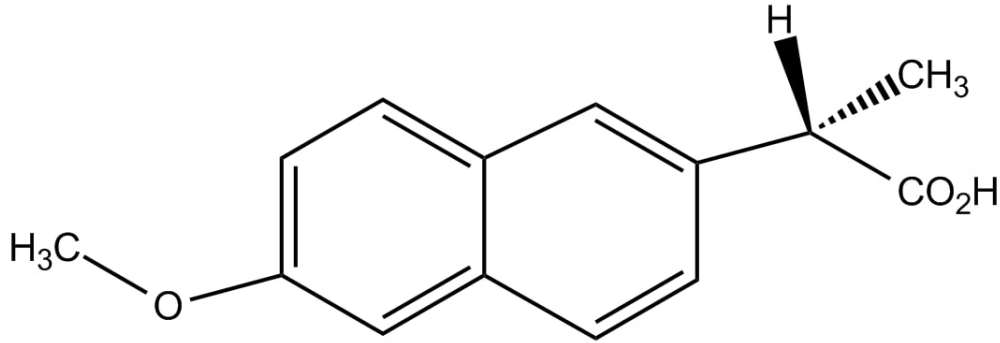
أنتجت مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مجموعة متنوعة من المتلازمات الكلوية المتميزة والتي تشمل القصور والالتهاب الكلوي الحاد الناجم عن التأثير الديناميكي للدم ، وهو نتيجة مباشرة لتنشيط انزيم سايكلو اوسيجينيز (cyclo-oxygenase) [95, 96]. وقد وجد ايضا أن حامض الميفيناميك يسبب السمية الكبدية في الحيوانات. ومع ذلك في هذا البحث الحالي ، قمنا بتقييم السمية الكلوية التي يسببها حامض الميفيناميك في الجرذ وتحديد فائدة هذا النموذج الحيواني في دراسة آلية السمية الكلوية [97].



شكل 1- 6 التركيب الكيميائي لحامض الميفيناميك [98].

13.1. النابروكسين Naproxen

إن الأسم العلمي للنابروكسين هو ، 2-6-methoxynaphthalen-2-yl propanoic acid ، الشكل (1-7) يوضح التركيب الكيميائي له . يعد النابروكسين من ادوية علاج التهاب المفاصل غير الستيرويدية المضادة للالتهابات ويستعمل لعلاج حالات الألم بما في ذلك ألم ما بعد الجراحة، الجرعة الأولية من النابروكسين هي 250-500 ملغ مرّة واحدة في اليوم عن طريق الفم لمدة 8 أسابيع ، والجرعة يمكن أن تصل إلى 15000 ملغ عن طريق الفم مرتين باليوم (عند الحاجة). والجرعة بشكل عام هي 2.5-10 ملغ/كغ [99].



شكل 1-7 يوضح التركيب الكيميائي لدواء النابروكسين [99].

إن آلية عمل النابروكسين ، تتمثل في أنه يقلل من إفراز البروستاغلاندين الذي يسبب الالتهاب والألم والتورم ، ويستعمل لتخفيف الألم والحمى والالتهاب الناجم من التهاب المفاصل الروماتويدي ، حيث تعمل هذه المسكنات من خلال إعاقة عمل إنزيم السيكلوأوكسيجيناز (Cyclo-oxygenase) الذي يسهم في إنتاج البروستاغلاندين، ولكن هذه الأدوية تؤثر في بطانة المعدة وبطانة الأمعاء [100]

أما الاستعمالات العلاجية للنابروكسين ، فهو يستعمل لتخفيف شدة الألم والالتهاب والحمى وكذلك يستعمل لتخفيف شدة الألم في الدورة الشهرية (عسر الطمث) ، كما اثبت العلاج فعالية كبيرة في معالجة نوبات النقرس و الصداع النصفي [101]. أن الاثار الجانبية للنابروكسين وللادوية اللاسترويدية المضادة للالتهابات سواء تلك اللانقائية Non-selective او الانتقائية منها Selective anti-cox II ، لها علاقة بزيادة الخطورة وقد تكون مميتة مسببة مشاكل عديدة في القلب والاوعية الدموية ، ومع ذلك فإن النابروكسين يعد أقل هذه الأدوية مؤثرة في مشاكل القلب والاوعية الدموية مثل احتشاء عضلة القلب [102] وبحسب جميعة

القلب الأميركية يعد النابروكسين هو الاكثر أمانا مقارنة مع الديكلوفيناك الذي زادت التحذيرات مؤخراً من مخاطره الشديدة على القلب لتصل خطورته لخطورة الادوية الانتقائية او المعروفة بالـ anti-cox II مثل سيليكوكسيب (سيلبيركس) و اتوريكوكسيب (أركوكسيا) حيث تربط الدراسات زيادة الانتقائية على cox-II بزيادة المخاطر على القلب .

النابروكسين مثله ، مثل باقي هذا النوع من الأدوية يسبب مشاكل في الجهاز الهضمي ، مثل حرقان المعدة والتهاب المعدة ، امساك أو إسهال وقرحة المعدة في الجرعات العالية ، لذا ينصح باستعماله مع مثبطات مضخات البروتون مثل لانسوبرازول او اوميبرازول[103].

14.1. الهدف من الدراسة Aim of the study :

1. تحضير بوليمر نانوي ، و تشخيصه بتقنيات (TEM ،AFM ،XRD، ¹HNMR ، FT-IR)
2. ربط الأدوية غير الستيرويدية (حامض الميفيناميك و النابروكسين) بأصرة تساهمية مع البوليمر النانوي المحضر في الفقرة 1 أعلاه من خلال تفاعل الأسترة ، وتشخيص الناتج بأستخدام طيف (FT-IR ، HNMR) .
3. قياس المعايير الكيموحيوية في المصل لعينة من ذكور الجرذان البيض المعامله بالبوليمر النانوي المحضر في الفقرة 2 أعلاه والتي تشمل:-
 - (a) الكرياتينين Creatinine واليوريا Urea.
 - (b) انزيمات الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase (ALP) والانزيمين الناقلين لمجموعة الأمين Alanine transaminase (ALT) ولمجموعة الأسبارتات transaminase Aspartate (AST).
4. معرفة التغيرات النسجية لنسيج الكبد والكلية في ذكور الجرذان البيض المعامله بالبوليمر النانوي المحضر في الفقرة 2 أعلاه .

الفصل الثاني

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

2. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.2. المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device

A. المواد الكيميائية المستعملة Chemical martials

جدول رقم 2-1: المواد المستخدمة في الدراسة مع الشركة المصنعة

الشركة Company	المواد Materials	ت
BDH	Dimethyl Sulfoxide	.1
BDH	Glycerol	.2
Samarra	Mefenamic acid	.3
ALPHA	Phthalic anhydride	.4
MERCH	p-Xylene	.5
Fluke	Tetrahydrofuran	.6
BDH, Chem, Ltd,	حامض الخليك الثلجي Glacial Acetic acid	.7
BDH	حامض الهيدروكلوريك Hydrochloric acid HCl	.8
BDH	فورمالين Formalin	.9
BDH	كحول أثيلي مطلق Absolute Ethanol Alcohol	.10
Randox Lab	كلوروفورم Chloroform	.11
Samarra	النابروكسن Naproxen	.12
BDH	هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide	.13
BDH	Diethyl Ether	.14
Himedia Lab. Put. Ltd	DPX	.15
Histo-Line Lab,OWax	شمع البارافين Paraffin Wax	.16
. BDH, Chem, Ltd, Pool,	صبغة الايوسين Eosin	.17
BDH, Chem, Ltd, Pool,	صبغة الهيماتوكسلين Hematoxylin	.18
Randox	عدة فحص (ALT Kit) ALT	.19
Randox	عدة فحص (AST kit) AST	.20
Biomerieux	عدة فحص اليوريا (Urea kit)	.21
Switzerland	عدة فحص الكرياتنين (Creatnine Kit)	.22
-	ماء مقطر Distilled Water	.23
Turck 0.33mm Zelpa-Belgium	ورق ترشيح	.24
Fluke, AG,Buch	اوكسيد الزئبق الاحمر Mercuric Oxide	.25
Scharlau	زايلين Xylene	.26
BDH, Chem, Ltd, Pool	شب البوتاسيوم Potassium Alum	.27
Biomerieux	عدة فحص (ALP Kit) Alp	.28

B. الأجهزة والأدوات المستعملة :-

جدول رقم 2-2: الاجهزة والأدوات المستخدمة في الدراسة مع الشركة المصنعة

الشركة Company	الاجهزة Devices	ت
Shimadzu	AFM مجهر القوة الذرية	.1
Daihan-lab. Tech	Oven فرن تجفيف	.2
Shimadzu	TEM مجهر الالكتروني	.3
—	gastric tube اداة تجريع	.4
Gold star	Gel Test tube أنابيب اختبار خالية من المادة المانعة للتخثر	.5
Concord	Refrigerator ثلاجة	.6
Heraeus Christ	Centrifuge جهاز الطرد المركزي	.7
Chicago Surgical	water path حمام مائي	.8
Lassco	Hot plate صفيحة ساخنة	.9
Gallen kamp	Electric oven فرن كهربائي	.10
Canon	(DCE-PW1) Digital Camera Eyepiece كاميرا	.11
Human scop	Microscope مجهر الضوئي	.12
Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Rotatory Microtome المشراح اليدوي الدوار	.13
Sartorius	Electric Balance ميزان حساس	.14
Shimadzu	Nuclear magnetic resonance	.15
Shimadzu	Fourier Transformer Infra-Red Spectroscopy (FT-IR)	.16

4.2. تحضير البوليمر النانوي Synthesis of a novel Nano polymer

تم تحضير البوليمر النانوي الجديد على النحو التالي بنسبة 2:3 ، حيث تم إذابة Phthalic Anhydride (55.5 غم ، 0.375 مول) في 70 مل من DMSO (ثنائي ميثيل سلفوكسيد) عند 110 درجة مئوية حتى أصبح المزيج محلولاً شفافاً (محلول رائق) . تمت إضافة الكلسرين (23 غم ، 0.25 مول). يُترك الخليط لمدة 15 دقيقة ، ويضاف 15 مل من p-Xylene تدريجياً إلى الخليط لإزالة جزيئات الماء الناتجة كمنتج ثانوي لتفاعل الأسترة ، وأخيراً يضاف الماء منزوع الأيونات المبرد إلى الخليط لتكوين معلق. أخيراً ، تم استخدام ورق الترشيح لجمع المسحوق الصلب الأبيض المترسب [104] .

5.2. مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope

مجهر القوة الذرية (AFM) هو نوع أعلى الدقة من مجهر المسح (SEM) ، مع دقة ثابتة بترتيب الكسور النانومترية ، أكثر من 1000 مرة من حد الانعراج البصري يتم جمع المعلومات عن طريق "لمس" السطح باستخدام مسبار ميكانيكي [105] . يستخدم AFM للبيانات الكمية والنوعية بناءً على خصائص مختلفة مثل التشكل والحجم وخشونة السطح والملمس والقوة بين طرف المسبار الحاد (>10 نانومتر) وسطح العينة ، مع مسبار 0.2-10 نانومتر . يتم توصيل المسبار بكابل ينحرف عند التفاعل ؛ يقاس هذا الانحراف بانعكاس شعاع الليزر بطريقة "ارتداد الحزمة" ، لذلك يتم قياس تضاريس السطح مباشرة بانحرافات ناتية. تأخذ خريطة الطبوغرافيا شكل قمم مختلفة ممثلة بدرجات ألوان مختلفة (أحمر ، برتقالي ، أصفر ، إلخ) أو نغمات رمادية. وبهذه الطريقة يمكن إنتاج صورة لطوبولوجيا السطح متعدد الألوان والتي يمكن أن تكون مفيدة للغاية يمكن قياس خصائص العينة مثل حجم الأجزاء [106]. والخصائص الميكانيكية مثل الصلابة أو قوة الالتصاق ، والخصائص الكهربائية مثل التوصيل أو الجهد السطحي [107].

يتمتع AFM بالعديد من المزايا على SEM. على عكس المجهر الإلكتروني ، الذي يوفر إسقاطاً ثنائي الأبعاد أو صورة ثنائية الأبعاد لعينة ، يوفر AFM مظهرًا سطحيًا ثلاثي الأبعاد. بالإضافة إلى ذلك ، لا تتطلب العينات التي يتم عرضها أي معالجات خاصة (مثل طلاء المعدن / الكربون) التي من شأنها تغيير العينة أو إتلافها بشكل لا رجعة فيه ، ويمكن أن توفر AFM دقة أعلى من SEM حيث تم استخدام مجهر القوة الذرية في فحص المركبات النانوية الحرة وقياس اقطار وحجوم وتجمعات الجزيئات النانوية [108] .

وتم استخراج معامل البلورية (Index Crystallinity) بالمعادلة التالية [108]:-

$$\text{Crystallinity Index} = D_p \div L$$

معادلة رقم 2-1: استخراج معامل البلورية (Index Crystallinity)

D_p = حجم الجزيئية المراد قياسها بجهاز AFM

L = معدل حجم البلورة ، الذي يتم حسابه بالاستعانة بمعادلة Scherrer

6.2. الفحص المجهر الإلكتروني (TEM) Transmission Electron Microscopy

لسنوات عديدة ، استخدم الباحثون المجهر الإلكتروني النافذ (TEM) لفحص مورفولوجيا البوليمرات الاصطناعية. هي أداة مهمة ، لا سيما بالنظر إلى أن تقنية التصوير الأكثر تطوراً وفعالية أصبحت ممكنة بفضل القدرة الكامنة لهذه المواد على تنظيم نفسها بشكل هرمي عبر مجموعة من مقاييس الطول وإنتاج الأشكال التي تعزز الوظائف والتطبيق. على الرغم من أن TEM هي أداة قوية لتوصيف المركبات النانوية ، إلا أنه يجب مراعاة المشكلات المتعلقة بإعداد العينة الصارم وتعديل الأخير. تشمل هذه القضايا حدوث مركبات نانوية مقشرة ومقسمة بالإضافة إلى التوزيع المكاني للمراحل المختلفة وتشكيل الهياكل الملبدة [109, 110]. يتم إنشاء عينات رفيعة جداً (100 نانومتر) واستخدامها لتصوير TEM أثناء إنتاج عينات لدراسات المركبات النانوية. هذه تقنية نموذجية لتحضير عينات المواد البوليمرية. من أجل تحقيق نسبة إشارة إلى ضوضاء معقولة وتغيير إرسال مناسب ، يكون سمك الشرائح عادةً أقل من 100 نانومتر. هذا يسمح بنقل الإلكترون الكافي عبر المادة في تصوير TEM وينتج إشارة مناسبة للتصوير [111, 112].

7.2. التحضير العام للبوليمرات الدوائية General Preparation of Drug Polymers

تم إذابة (18.24 غم ، 0.03 مول) من البوليمر و 0.03 مول من الدواء في 30 مل THF مع ثلاث قطرات من حامض الهيدروكلوريك (HCL) تم وضعه تحت جهاز التصعيد (reflex) لمدة 24 ساعة. أخيراً تم غسل الراسب بواسطة diethyl ether و 2.0M NaOH وتركه حتى يجف لمدة 16 ساعة.

8.2. خاصية الذوبان للبوليمرات النانوية Solubilization property of nano-polymers [113, 114]

تم أخذ كميات صغيرة جداً (0.1 غم) من البوليمرات الدوائية المحضرة ، وتم وضعها في أنابيب اختبار صغيرة في عدد من المذيبات (H₂O ، الإيثانول ، الميثانول ، DMSO) وتم استخدامها في قياس ذوبان البوليمرات المحضرة.

9.2. تصميم التجربة

1.9.2. الحيوانات التجريبية Experimental Animals

استعمل في هذه التجربة (25) من ذكور الجرذان البيض التي تم الحصول عليها من البيت الحيواني في كلية الصيدلة – جامعة الكوفة بمعدل اعمار تتراوح بين (11-12) اسبوع وأوزان تتراوح 120-150 غرام , وضعت في البيت الحيواني لكلية الطب البيطري – جامعة كربلاء وضعت الحيوانات تحت ظروف ملائمة من حيث درجة حرارة وكانت مدة اضاءة 12 ساعة باليوم وتهوية جيدة وتغذيتها على علف خاص وتوفير الماء وتركت الحيوانات للتأقلم لمدة أسبوع.

2.9.2. حساب جرعة العقارات المستعملة

استعمل في هذه الدراسة عقارين هما الميفيناميك والنابروكسين والمنتج في العراق من قبل شركة سامراء كل عبوة زجاجية تحتوي على 720 mg من المادة، لمعاملة حيوانات التجربة بتجربتها فمويًا عن طريق انبوبة معوية باستعمال gastric tube بالتراكيز 51 ملغم/ كغم كجرع وحسب المعادلة التالية :

$$\text{الجرعة المخصصة للإنسان (ملغم/ كغم)} = \text{جرعة الحيوان (ملغم / كغم)} \times 6.2 .$$

$$\text{جرعة الحيوان (ملغم / كغم)} = \text{الجرعة المخصصة للإنسان (ملغم/ كغم)} \times 6.2 .$$

$$\text{جرعة هي المخصصة للإنسان 500 ملغم / 60 كغم} = 8.3 \text{ ملغم/ كغم} .$$

$$\text{جرعة الحيوان (ملغم / كغم)} = 8.3 \times 6.2 = 51.6 \text{ ملغم / كغم} . \text{ وعلى فرض وزن الجرذ 200 غم [115],}$$

[116].

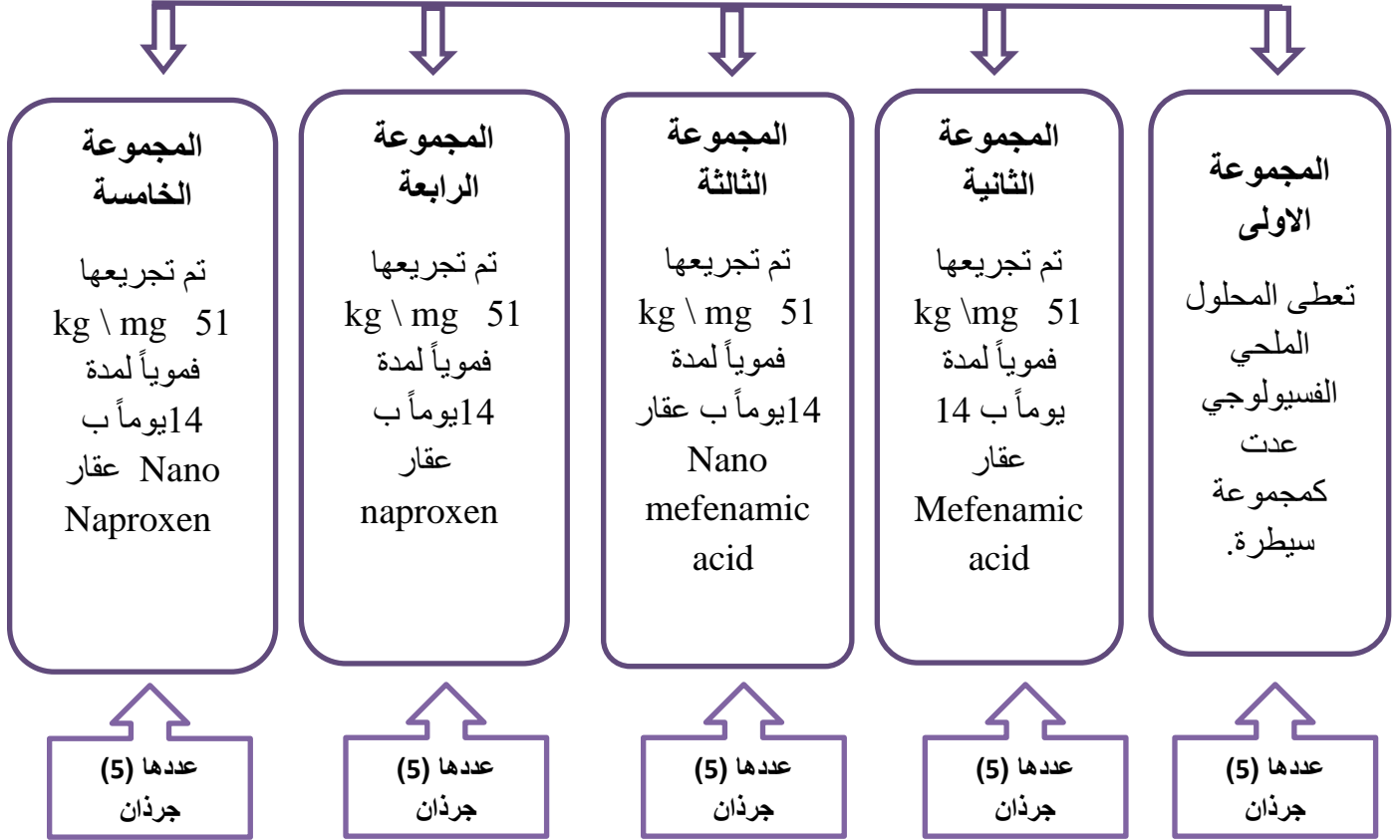
3.9.2. تصميم التجربة Experimental Design

وزعت الحيوانات بصورة عشوائية الى خمس مجاميع وبصورة متساوية حيث ضمت كل مجموعة (5) جردان ذكور ومدة التجربة (14) يوم وهذه المجاميع كالآتي :

1. المجموعة الأولى والبالغ عددها (5) جرداناً والتي تعطى المحلول الملحي الفسيولوجي واعتبرت كمجموعة سيطرة .
2. المجموعة الثانية والبالغ عددها (5) جرداناً التي تم تجريعها 51mg/ kg فموياً لمدة 14 يوماً ب عقار Mefenamic acid .
3. المجموعة الثالثة والبالغ عددها (5) جرداناً التي تم تجريعها 51mg / kg فموياً لمدة 14 يوماً ب عقار nano mefenamic acid .
4. المجموعة الرابعة والبالغ عددها (5) جرداناً التي تم تجريعه 51mg \ kg فموياً لمدة 14 يوماً ب عقار naproxen .
5. المجموعة الخامسة والبالغ عددها (5) جرداناً التي تم تجريعها 51mg/ kg فموياً لمدة 14 يوماً ب عقار nano naproxen .

تصميم التجربة

عدد حيوانات التجربة 25 من ذكور الجرذان البيض



المعايير المدروسة



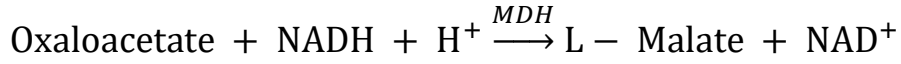
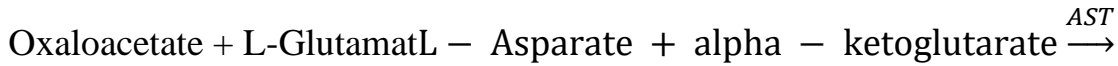
4.9.2. جمع عينات الدم Collection Of Blood Sample

تم تخدير الحيوانات باستعمال مادة التخدير (الكلوروفورم) ليتم تخديره عن طريق التنفس بعدها سحب الدم (5 مل) من القلب مباشرة عن طريق طعنة القلب للحصول على اكبر كمية من الدم لأجراء الفحوصات الكيموحيوية ومن ثم وضع عينات الدم في انابيب اختبار خالي من أي مادة مانعة تخثر وتوضع في جهاز الطرد المركزي لفصل مصل الدم بسرعة 4000 دورة/دقيقة لمدة 15 دقيقة وتحفظ الامصال (serums) في الثلاجة (Refrigerator) لإتمام القياسات الكيموحيوية [117].

1.9.2. قياس بعض المعايير الكيموحيوية Measuring Some Biochemical Parameters

1.5.9.2. تقدير انزيم ناقلة امين الاسبارتات Aspartate Aminotransferase

تم قياس مستوى فعالية إنزيم AST في مصل دم الجرذان باستخدام عدة تقدير جاهزة (Kit) وعلى أساس التفاعلين الآتيين: [118]



AST: Aspartate aminotransferase

MDH : Malate dehydrogenase.

تحضير الكواشف

1- الكاشف الاول (R1) يتكون من Tris Buffer 88mmol/L و L- الأسبارتات 260mmol/L و نازعة هيدروجين اللاكتات LDH 1500 U/L و مالات ديهيدروجينيز (Malate dehydrogenase) 900U/L.

2- الكاشف الثاني (R2) يتكون من ألفا- كيتوجلوتارات 12mmol/L و NADH 0.24mmol/L

3- يمزج 4 حجم من الكاشف الاول (R1) مع 1 حجم كاشف الثاني (R2) يكون كاشف العمل مستقرًا لمدة 30 يومًا عند 8°C - 2.

طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف العمل 1000 µL و العينة 100 µL.
- 2- مزج وحضن في درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة دقيقة واحدة .
- 3- ويتم قياس التغيير في الامتصاصية لكل دقيقة (OD / دقيقة) خلال 3 دقائق.

الحسابات

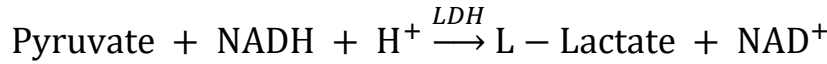
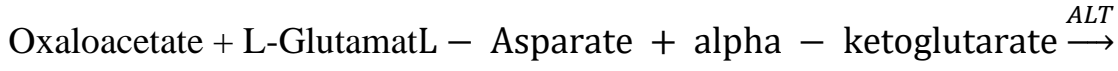
تم حساب فعالية انزيم ناقلة امين الاسباراتات في العينة وفق الآتي :

$$\text{SGOT activity (U/L)} = (\text{OD/min}) \times 1745$$

معادلة رقم 2- 2: قياس مستوى فعالية إنزيم AST

2.5.9.2 قياس أنزيم ناقلة امين ألانين Alanine aminotransferase

تم قياس مستوى فعالية إنزيم ALT في مصل دم الجرذان باستخدام عدة تقدير جاهزة (Kit) وعلى أساس التفاعلين الآتيين [118].



ALT – Alanine aminotransferase

LDH - Lactate dehydrogenase

تحضير الكاشف

- 1- الكاشف الاول (R1) يتكون من Tris Buffer 110mmol/L و L-ألانين 600mmol/L و نازعة هيدروجين اللاكتات LDH 1500 U/L
- 2- الكاشف الثاني (R2) يتكون من ألفا- كيتوجلوتارات 16mmol/L و 0.24mmol/L NADH
- 3- يمزج 4 حجم من الكاشف الاول (R1) مع 1 حجم كاشف الثاني (R2) يكون كاشف العمل مستقرًا لمدة 30 يومًا عند 8C⁰ - 2.

طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف للعمل 1000 µL و العينة 100 µL.
- 2- تمزج ويحضن لمدة 1 عند 37 درجة مئوية.
- 3- ويتم قراءة التغيير في الامتصاصية كل 20 ثانية خلال 1 دقيقة .

الحسابات

تم حساب فعالية انزيم ناقلة امين ألانين في العينة وفق الآتي :

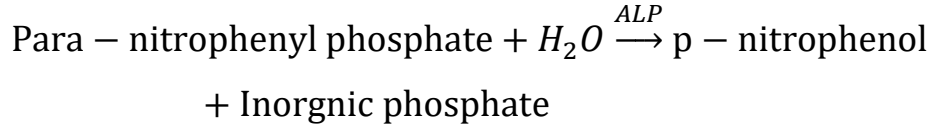
$$\text{SGPT activity (U/L)} = (\text{OD/min}) \times 1745$$

معادلة رقم 2- 3: قياس مستوى فعالية إنزيم ALT

3.5.9.2. قياس فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase

تم تقدير مستوى إنزيم ALP حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير (Kit) التحديد لـ ALP وفقاً للتفاعل

التالي [119]



تحضير الكواشف

- 1- الكاشف الاول (R1) يتكون من عازلة ديثنولامين (Diethanolamine Buffer) (125mmol/L) و كلوريد المغنيسيوم 0.625mmol/L
- 2- الكاشف الثاني (R2) يتكون فوسفات نيتروفينيل (P-Nitrophenyl phosphate) (50mmol/L)
- 3- يمزج 4 حجم من الكاشف الاول (R1) مع 1 حجم كاشف الثاني (R2) يكون كاشف العمل مستقرًا لمدة 30 يومًا عند 8°C – 2.

طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف للعمل 1000 µL و العينة 20 µL.
- 2- مزج وحضن في درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة دقيقة واحدة.
- 3- ويتم قياس التغيير في الامتصاصية لكل دقيقة (OD / دقيقة) خلال 3 دقائق.

الحسابات

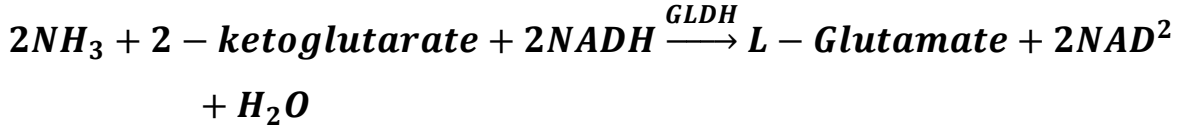
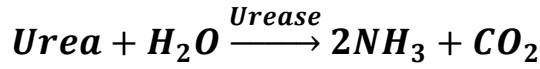
تم حساب فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة وفق الآتي :

$$\text{ALP Activity (U/L)} = (\text{OD} / \text{min.}) \times 275$$

معادلة رقم 2- 4: قياس مستوى فعالية إنزيم ALT

4.5.9.2. تقدير تركيز اليوريا Urea

تم قياس مستوى اليوريا في مصل الدم حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير (Kit) تحديد الأنزيمي لليوريا حسب التفاعل التالي [120, 121]:



طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف 1000 µl كل من انبوبة العينة والمحلول القياسي وبعد ذلك يضاف 10 µl محلول قياسي ثم يتم 10 µl السيرم الى انبوبة العينة .
- 2- رجت الأنبوب و قراءة الامتصاصية (T1) بعد 30 ثانية من العينة أو الإضافة القياسية. والقراءة الثانية (T2) بعد 60 ثانية من القراءة الأولى.

الحسابات

تم قياس مستوى اليوريا حسب المعادلات الآتية:

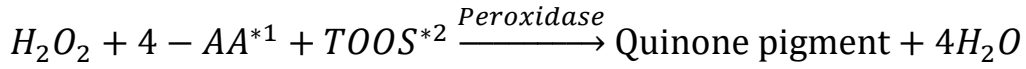
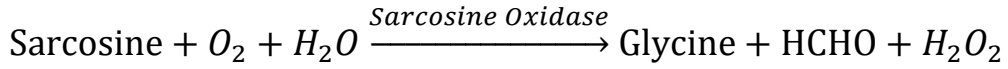
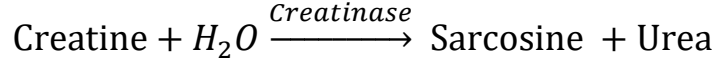
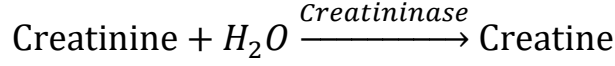
$$\text{Urea Conc.} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) = \frac{(T_1 - T_2) \text{ of sample}}{(T_1 - T_2) \text{ of standard}} \times 50$$

$$\text{Urea BUN Conc.} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) = \frac{(T_1 - T_2) \text{ of sample}}{(T_1 - T_2) \text{ of standard}} \times 23.4$$

معادلة رقم 2- 5: قياس مستوى اليوريا

5.5.9.2. تقدير تركيز الكرياتينين Creatinine

تم قياس مستوى الكرياتينين استنادا الى الطريقة المذكورة في عدة التقدير (Kit) إذ يمكن الحصول على تركيز الكرياتينين عن طريق قياس صبغة الكينون قياس ضوئي بحسب التفاعل التالي [122].



*1:4-Aminoantipyrine

*2: N-ethyl-N-(2-hydroxy -3-sulfopropyl)-m-toluidine

طريقة العمل

- 1- يضاف الكاشف الاوّل 450 µL كل من انابيب المعيار والعينة و أنبوبة الكفاء (Blank).
- 2- يضاف 10µL Calib/Std للأنبوبة المعيار . وبعدها يضاف للعينة 10µL من السيروم
- 3- يخلط ويحضن لمدة 5 دقائق عند 37 درجة مئوية.
- 4- ثم تم اضافة الكاشف الثاني 150µL للكل .
- 5- يتم مزج واحتضان لمدة 5 دقائق عند 37 درجة مئوية. قياس امتصاص العينة والمعيار مقابل كاشف فارغ (Blank).

الحسابات

تم حسابها بحسب المعادلة التي:

$$\text{Creatinine Conc} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) = \frac{\text{Absorbance of sample}}{\text{Absorbance of Standard}} \times \text{standard conc.}$$

معادلة رقم 2- 6: قياس مستوى الكرياتينين

6.9.2. التحضيرات النسجية Histological preparations

حضرت المقاطع النسجية تبعا لطريقة [123].

1.6.9.2. تثبيت العينات sample fixation

تم تثبيت العينات المراد دراستها نسيجياً والمتمثلة (بالكبد والكلية) بعد استئصالها باستعمال محلول الفورمالين بتركيز 10% وبعد 48 ساعة استخرجت العينات من الفورمالين وغسلت بالماء .

2.6.9.2. الانكاز Dehydration

مررت العينات بسلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الايثيلي بتدءاً (70%، 80%، 90%، 100%)، و لمدة ساعتين في كل تركيز.

3.6.9.2. الترويق Clearing

روقت العينات بمحلول الزايلين xylene لمدة نصف ساعة لجعل العينات اكثر شفافية .

4.6.9.2. التشريب Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 م (المنصهر والمرشح) مع الزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 م وذلك لابقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن ايضاً لمدة ساعة واحدة ثم نقلت مرة اخرى الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعة واحدة ايضاً.

5.6.9.2. الطمر Embedding

تم طمر العينات في قوالب حديدية خاصة بواسطة شمع البرافين واستخدمت ابرة ساخنة على لهب لازالة الفقاعات حول العينة وتركت بدرجة حرارة المختبر لتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها

6.6.9.2. التشذيب والتقطيع Sectioning and Trimming

شدبت قوالب الشمع الحاوية على النماذج بمشرط حاد ثم تم تثبيت القالب الشمعي لغرض التقطيع في جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome وقطعت بسمك تراوح ما بين 5-6 مايكروميتر، ثم نقلت الاشرطة

المقطعة الى حمام مائي درجة حرارته 50°C لضمان فرش النسيج جيداً بعدها حملت اشرطة المقاطع النسجية على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م° بعد ذلك تركت بدرجة حرارة المختبر لليوم التالي .

7.6.9.2. التصبغ Staining

1. صبغة هيماطوكسولين هارس Harris, Hematoxylin Stain

ان صبغة الهيماطوكسولين هارس من الصبغات القاعدية التي تستعمل بصورة عامة لتلوين النواة بلون ازرق غامق dark blue .

جدول رقم 2- 3: المواد المطلوبة في تحضير صبغة هيماطوكسولين هارس

ت	المادة	الكمية
1.	مسحوق الهيماطوكسولين	2.5غم
2.	كحول الايثيلي المطلق	25مل
3.	شب البوتاسيوم $ALK(So_4).12H_2O$ او شب الامونيا $NH_4Al(So_4).12H_2O$	50غم
4.	ماء مقطر دافىء	500مل
5.	او كسيد الزئبقيك الأحمر	1.25غم
6.	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	20 مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية اعتماداً على [124]:

اذيب الهيماطوكسولين في الكحول المطلق بعدها اضيف الى الشب المذاب بالماء المقطر الدافىء ووضع المزيج على النار حتى درجة الغليان ثم اضيف او كسيد الزئبقيك الأحمر ثم برد المزيج مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واطيف حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال لتصبح الصبغة جاهزة للاستخدام .

2. صبغة الأيوسين الكحولي Eosin stain: حضرت الملون بحسب الطريقة التالية واعتمادا على [124]

أذيب الأيوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح بورق الترشيح قبل الاستعمال في اليوم التالي:

لونت الشرائح باستعمال ملون الهيماتوكسولين – ايوسين واعتمادا على وكما يلي:

1 – أزيل الشمع من الشرائح الزجاجية باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة 5 دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الايثيلي ابتداءً من (100% , 100% , 90% , 80% , 70%) ولمدة ثلاث دقائق لكل تركيز.

2 - وضعت الشرائح في ملون الهيماتوكسولين هارس لمدة 4-5 دقائق.

3 – غسلت الشرائح الزجاجية بالماء الجاري لمدة خمس دقائق.

4 – لونت الشرائح بملون الايوسين الكحولي لمدة سبع دقائق.

5 – ثم غسلت الشرائح بالماء المقطر لمدة دقيقتين.

6 – بعدها نقلت الشرائح الزجاجية الى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (70% , 80% , 90% , 100%) لمدة دقيقتين لكل تركيز ماعدا التركيز الاخير وضعت فيه لمدة 5 دقائق, ثم روقت بالزايلين وعلى مرحلتين في كل مرحلة لمدة 5 دقائق.

جدول رقم 2- 4: المواد المطلوبة في تحضير صبغة الايوسين

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الأيوسين	1 غم
2	الكحول الايثيلي بتركيز 70%	99 مل
3	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	1 مل

8.6.9.2. التحميل Mounting

استخدمت للتحميل مادة D.P.X Xylene Destrin Plasticizer لتثبيت أغطية الشرائح الزجاجية ثم تركت الشرائح الزجاجية بدرجة حرارة المختبر لمدة 24 ساعة للتجفيف بعدها تم فحصها بالمجهر الضوئي

9.6.9.2. الفحص والتصوير المجهرى Microscopic examination and Photomicrography

تم فحص الشرائح الزجاجية لتحديد التغيرات في مقاطع الأنسجة المدروسة باستعمال المجهر الضوئي Light microscope بقوى تكبير مختلفة ، وتم تصوير الشرائح الزجاجية باستخدام المجهر الضوئي نوع MEIJI light microscope والمزود بكاميرا رقمية نوع Canon عالية الدقة موصلة الى جهاز حاسوب وتحت القوة 40X و 20X و 10X [125].

10.2. التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم إجراء التحليل الإحصائي للتجربة وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة (تحضير بوليمر نانوي جديد ودراسة تأثيره على بعض المعايير الكيموحيوية في ذكور الجرذان البيض) حيث استخدم تحليل التباين الثنائي واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام الفرق المعنوي الاصغر (LSD) Least Significant Differences تحت مستوى معنوية ($P < 0.05$). [126]

الفصل الثالث

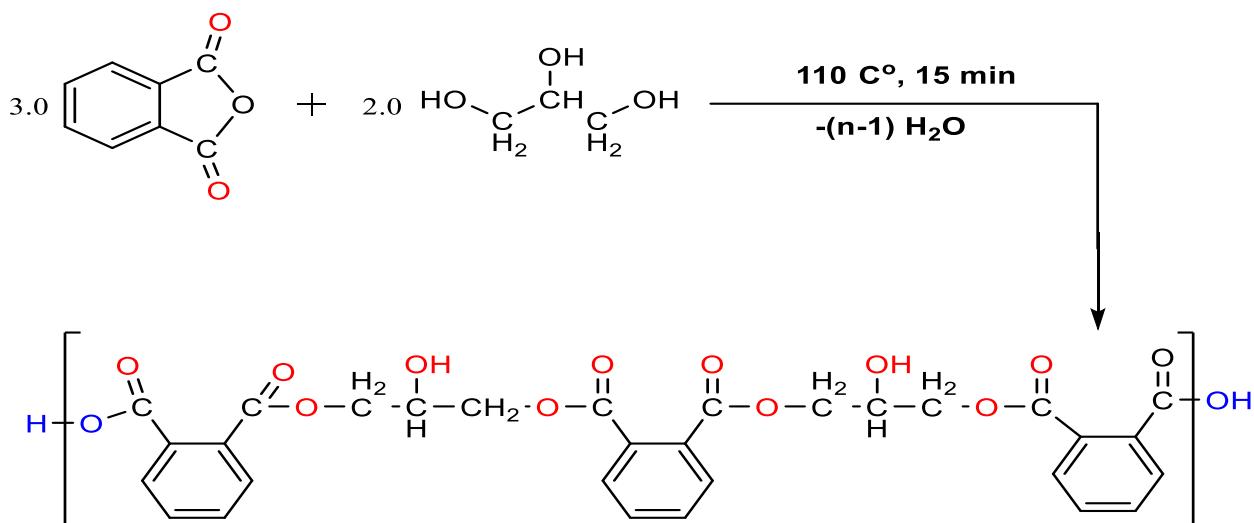
النتائج والمناقشة

Result and Discussion

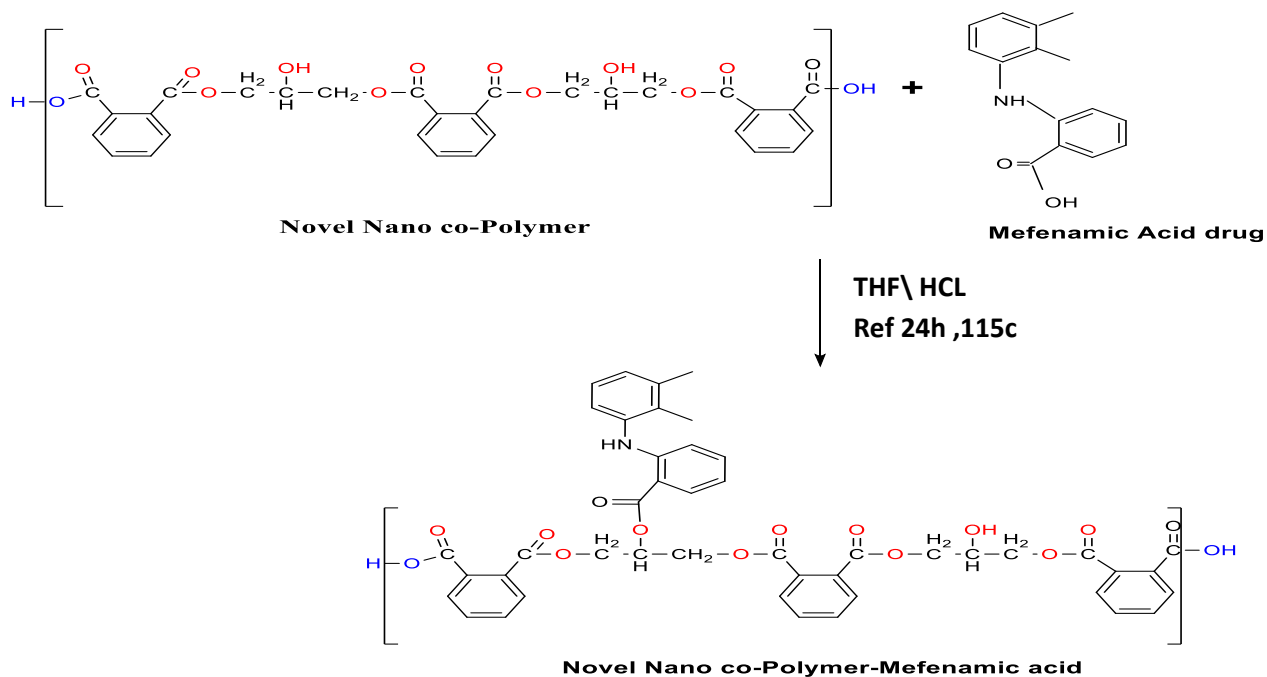
3. النتائج والمناقشة Result and Discussion

1.3. تحضير البوليمرات النانوية الدوائية Pharmaceutical nano-polymers

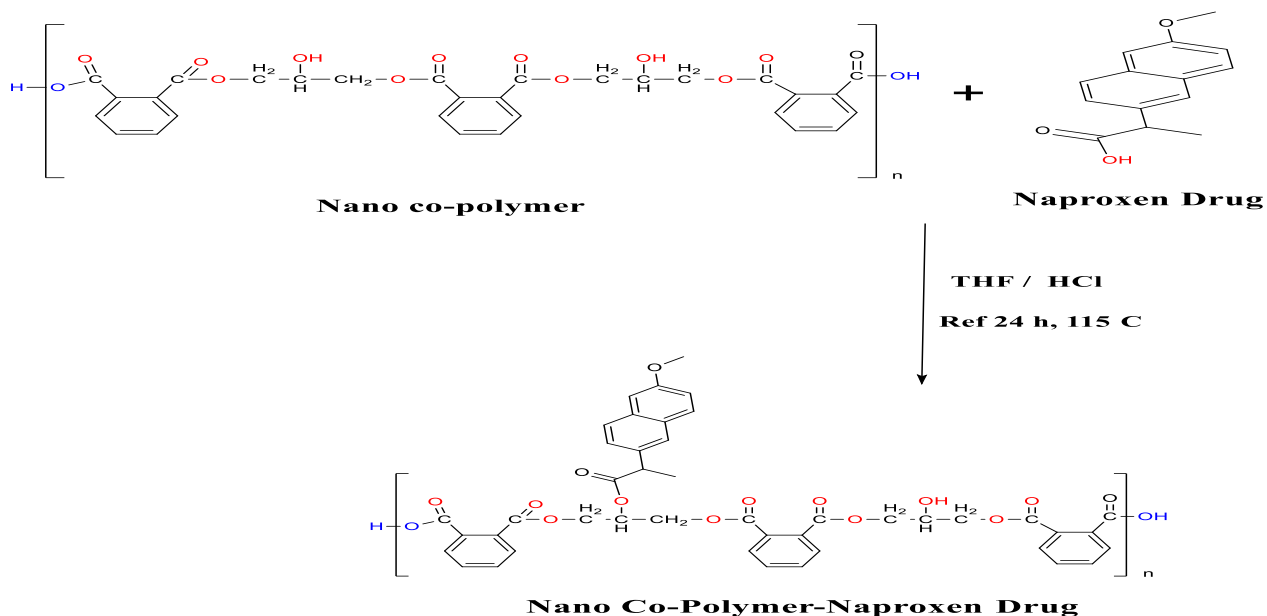
تم تحضير البوليمرات النانوية الدوائية بموجب المعادلات التالية :-



شكل رقم 3-1 : تحضير البوليمر النانوي مشترك



شكل رقم 3-2 : تحضير البوليمر الدوائي لحمض لميفيناميك



شكل رقم 3-3: تحضير البوليمير الدوائي النابروكسين

2.3. تشخيص المركبات النانوية Detection Of Nano compounds

1.2.3. طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمير النانوي FT-IR Spectrum Of The Synthesized Nano Polymer

تم تشخيص البوليمير النانوي بمطياف الأشعة تحت الحمراء كما في شكل (3-4). حيث ظهرت حزمة امتصاص عريضة قوية الشدة عند $(2400-3400\text{cm}^{-1})$ التي تعود إلى (OH) الحامضية كما أعطت نتائج الفحص حزمة امتصاص عند (3057cm^{-1}) والتي تعود إلى مجاميع (=CH) الأروماتية حيث ظهرت إشارته عند 2998- (2873cm^{-1}) والتي تعود إلى مجاميع (-CH, sp³) وبينت نتائج الفحص حزمة عند 1760cm^{-1} عائدة إلى مجاميع الكربونيل (C=O) الاسترية. بينما ظهرت حزمة عند (1667cm^{-1}) تعود إلى (C=O) مجاميع الكربونيل الحامضية وأعطت نتائج الفحص حزمة عند التردد $1470-1584\text{cm}^{-1}$ والتي تعود إلى مجاميع C=C الأروماتية.

2.2.3. طيف الأشعة تحت الحمراء للعقار Mefenamic Acid مع بوليمر النانوي المحضر FT-IR

Spectrum Of Nano Polymer- Mefenamic Acid Drug

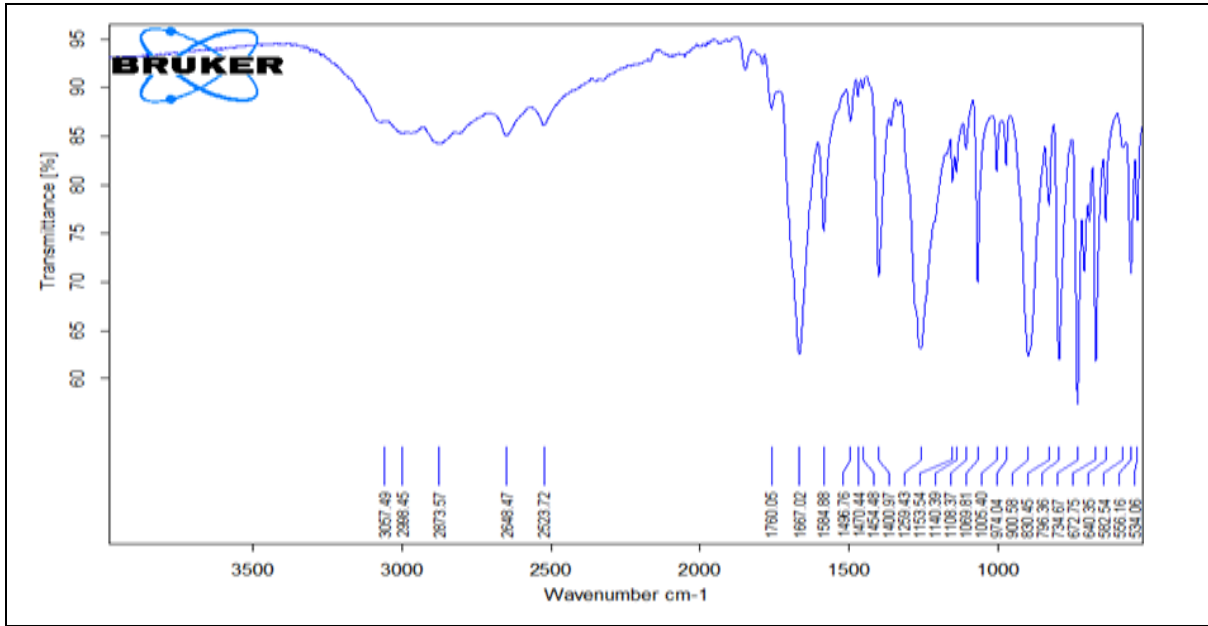
تم تشخيص البوليمر النانوي المحمل بمطياف الأشعة تحت الحمراء كما في شكل (3-5). حيث ظهرت حزمه امتصاص عريضة قوية الشدة عند $(2500-3400\text{ cm}^{-1})$ التي تعود الـ (OH) الحامضية كما اعطت نتائج الفحص امتصاص عند 3012 cm^{-1} والتي تعود الى مجاميع CH, sp^2 الاروماتية حيث ظهرت اشارته عند $(2973\text{ and }2859\text{ cm}^{-1})$ والتي تعود الى مجاميع (CH, sp^3) الأليفاتية كما نلاحظ ظهور حزمة عند 3308 تعود الى مجموعة الامين (NH). بينما نلاحظ ظهور حزمة عند 1501 تعود الى انحاء مجموعة الامين (NH) حيث ظهرت اشارة حزمة عند 1470 cm^{-1} تعود الى انحاء CH, sp^2 وايضاً ظهرت اشارة حزمة عند 1401 cm^{-1} تعود الى انحاء CH, sp^3 نلاحظ ايضاً ظهور حزمة عند 1650 cm^{-1} تعود الى C=O مجاميع الكربونيل الاستريه الخاصه بالبوليمر النانوي .

3.2.3. طيف الأشعة تحت الحمراء للعقار naproxen مع بوليمر النانوي المحضر FT-IR

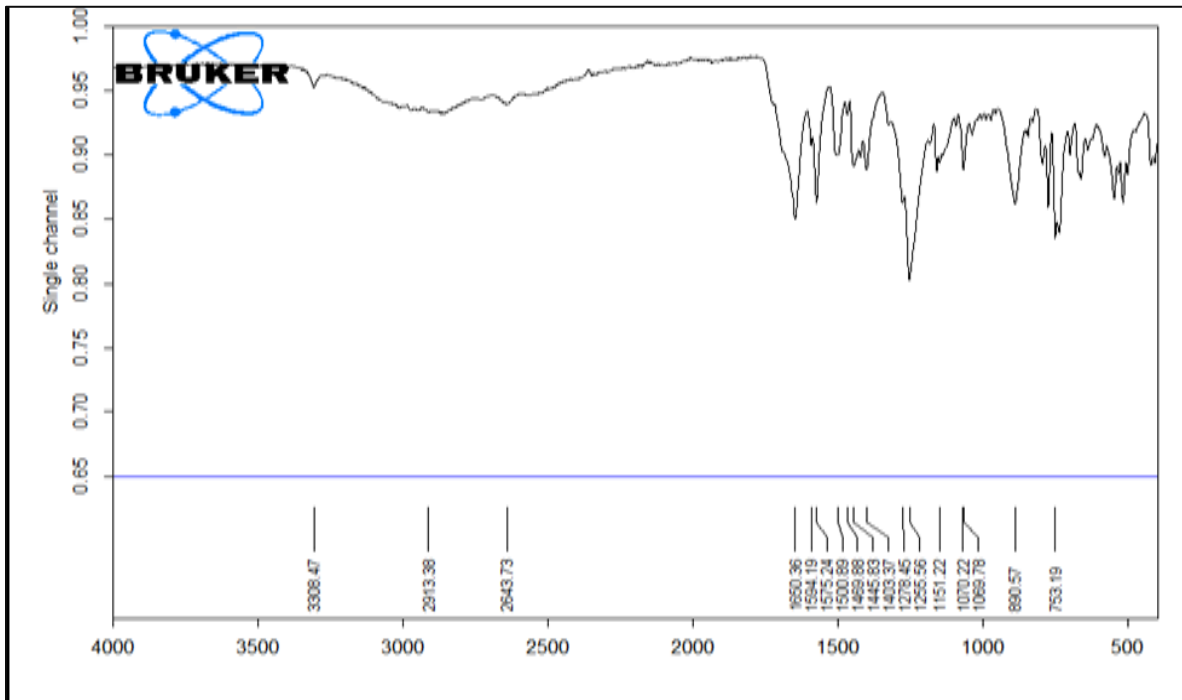
Spectrum Of Nano Polymer- Naproxen Drug

تم تشخيص البوليمر النانوي المحمل بمطياف الأشعة تحت الحمراء كما في شكل (3-6). حيث ظهرت حزمه امتصاص عريضة عند $(2800-3200\text{ cm}^{-1})$ التي تعود الـ (OH) الحامضية كما اعطت نتائج الفحص امتصاص عند 3012 cm^{-1} والتي تعود الى مجاميع CH, sp^2 الاروماتية حيث ظهرت اشارته عند 2810 and 2880 (cm^{-1}) والتي تعود الى مجاميع (CH, sp^3) الأليفاتية حيث نلاحظ ايضاً ظهور حزمة عند 1673 cm^{-1} تعود الى (C=O) مجاميع الكربونيل الاستريه الخاصه بالبوليمر النانوي .

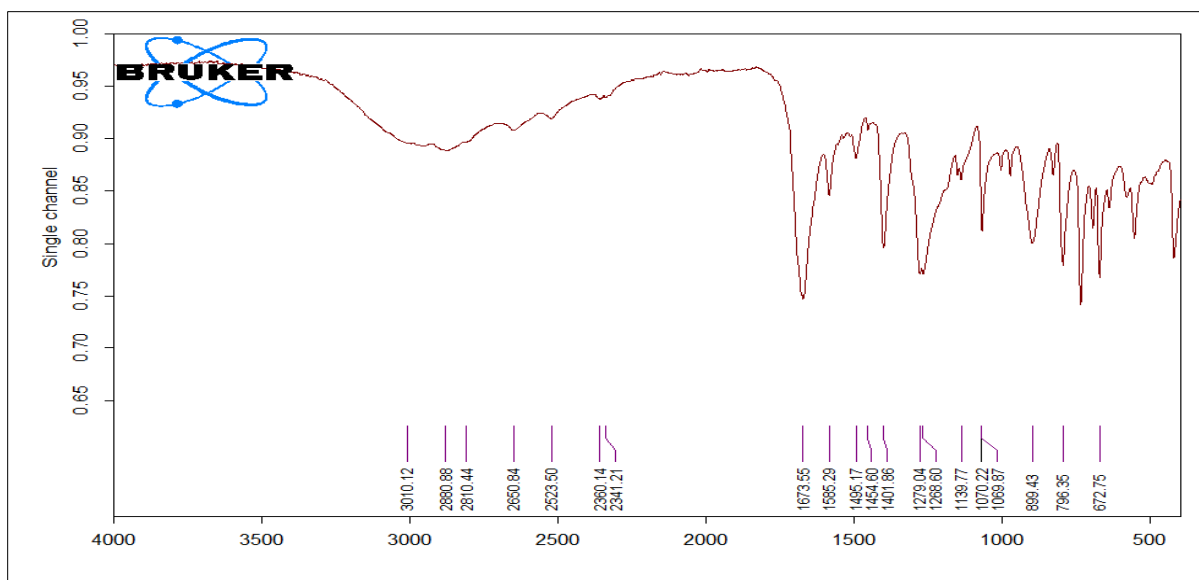
عند مقارنة طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر النانوي مع طيف الأشعة تحت الحمراء للعقار Mefenamic Acid مع بوليمر النانوي المحضر نلاحظ ظهور حزمة عند 3308 cm^{-1} تعود الى مجموعة الامين (NH) الخاصة بطيف الأشعة تحت الحمراء (للعقار Mefenamic Acid وبوليمر النانوي) بينما في طيف الأشعة تحت الحمراء للبوليمر النانوي لا توجد حزمة خاصه (NH).



شكل رقم 3-4: طيف الاشعة تحت الحمراء للبوليمر الناتوي المحضر FT-IR



شكل رقم 3-5: طيف الاشعة تحت الحمراء للعقار Mefenamic Acid مع بوليمر الناتوي المحضر FT-IR



شكل رقم 3-6: طيف الاشعة تحت الحمراء للعقار naproxen مع بوليمر النانوي المحضر FT-IR

4.2.3. طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للبوليمر النانوي المحضر ¹HNMR Spectrum Of

The Synthesized Nano Polymer

الرنين النووي المغناطيسي الخاص بالهيدروجين للمركب البوليمر النانوي كما في شكل (3-7). اظهرت اشارة عريضة عند 13.12ppm والذي يشير الى وجود مجموعتين من الهيدروكسيل في المركب (مجموعة الحامض الكربوكسلي) كما اشارة القم 8.09ppm الى وجود بروتونات الحلقة الارماتية اما القمة عند 3.39 ppm تعود OH الكحولية اما عند 2.59 تعود الى HO-CH اما القمة عند 2.54 تعود الى CH₂.

5.2.3. طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للعقار Mefenamic Acid مع البوليمر النانوي الجديد

المحضر ¹HNMR Spectrum Of Nano Polymer- Mefenamic Acid Drug

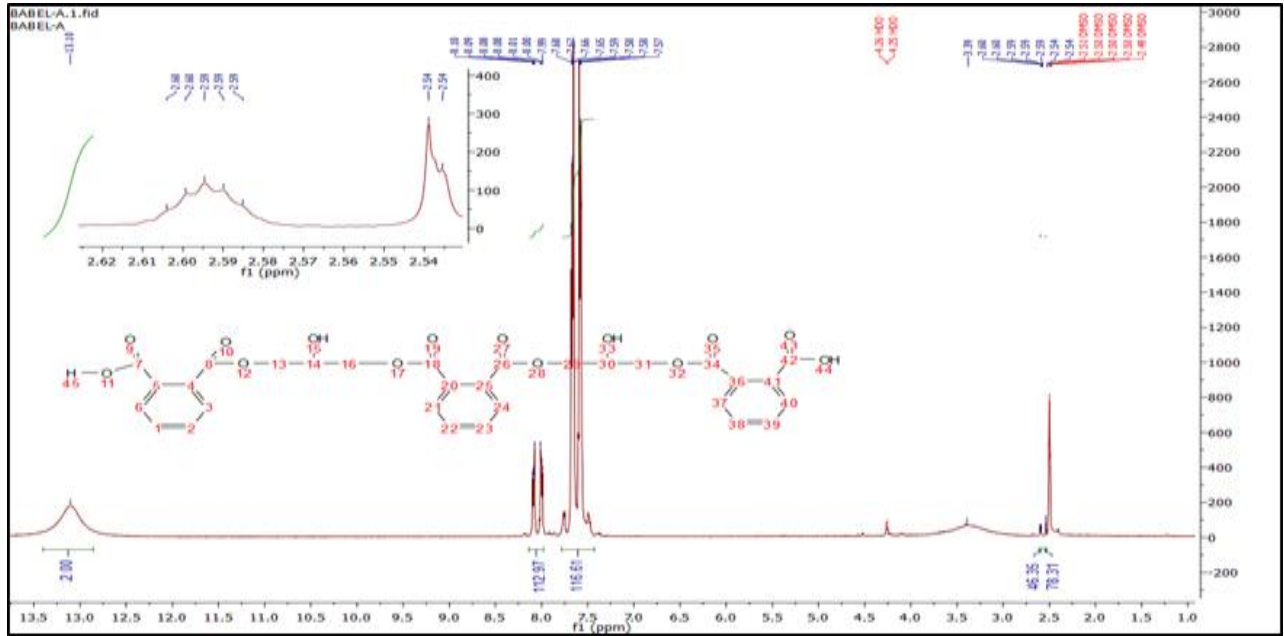
الرنين النووي المغناطيسي الخاص بالهيدروجين لعقار Mefenamic acid مع البوليمر النانوي المحضر كما في شكل (3-8). اظهرت اشارة عريضة عند 12.32ppm والذي يشير الى وجود لمجموعة من الهيدروكسيل البوليمرية (OH)، كما ان اشارة القمه 9.6ppm تعود للأمين الثانوي كما نلاحظ وجود اشارات عند 7.94-6.6 ppm تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية. كما ظهرت قمم متعددة عند 5.6-5.7 ppm تعود لمجموعة التي حصل بها ارتباط مع الدواء، اما عند 5.5 ppm تعود OH الكحولية حيث نلاحظ ظهور قمة مفردة عند 4.76 ppm تعود الى HO-CH، اما عند 4.31 ppm تعود الى CH₂.

6.2.3. طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للعقار Naproxen مع البوليمر النانوي الجديد المحضر ¹HNMR Spectrum Of Nano Polymer - Naproxen Drug

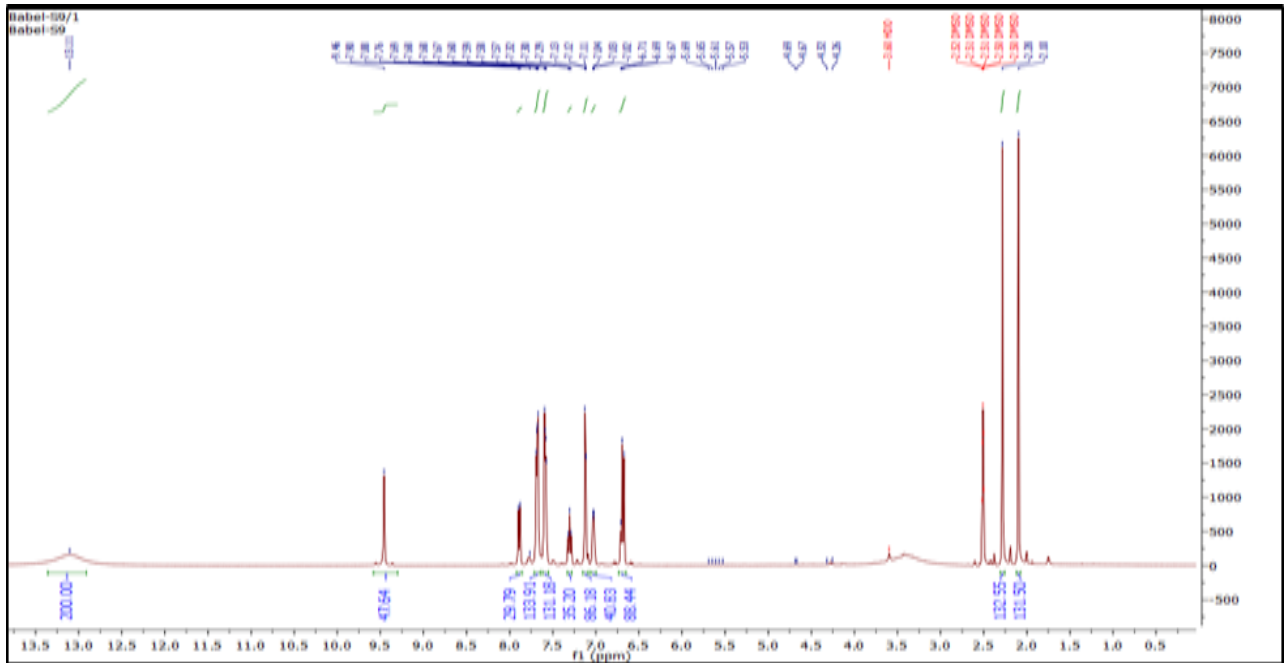
الرنين النووي المغناطيسي الخاص بالهيدروجين لعقار Mefenamic acid مع البوليمر النانوي المحضر كما في شكل (3-9). اظهرت اشارة عريضة عند 13.11ppm والذي يشير الى وجود لمجموعة من الهيدروكسيل البوليمرية (OH) ، كما نلاحظ وجود اشارة عند 6.67-7.88 ppm تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية الموجودة في المركب، كما ظهرت قمم متعددة عند 5.53-5.69 ppm لمجموعة (-CH) البوليمرية Polymeric methine ، ظهرت عند 4.67-4.69 ppm قمة ثنائية تعود بروتونات الميثيلين (R=CH) البوليمرية، حيث نلاحظ ظهور قمة مفردة عند 2.28-2.10 ppm تعود لبروتونات مجموعات الميثيل (-CH) .

عند مقارنة طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للبوليمر النانوي مع طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني (للعقار Mefenamic Acid مع للبوليمر النانوي المحضر) نلاحظ ظهور اشارة القمه 8.68ppm تعود للأمين الثانوي اما بينما في طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للبوليمر النانوي الجديد لاتوجد اشارة خاصه (NH) ، اما عند مقارنة طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للبوليمر النانوي الجديد مع طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للعقار naproxen مع للبوليمر النانوي نلاحظ وجود اشارات عند -7.94 6.6 ppm تعود لبروتونات الحلقات الاروماتية الموجودة في المركب بينما طيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني للبوليمر النانوي فتظهر عند الاشارة 8.09ppm الى 7.97ppm التي تعود الى وجود بروتونات الاروماتية خاصة بالبوليمر.

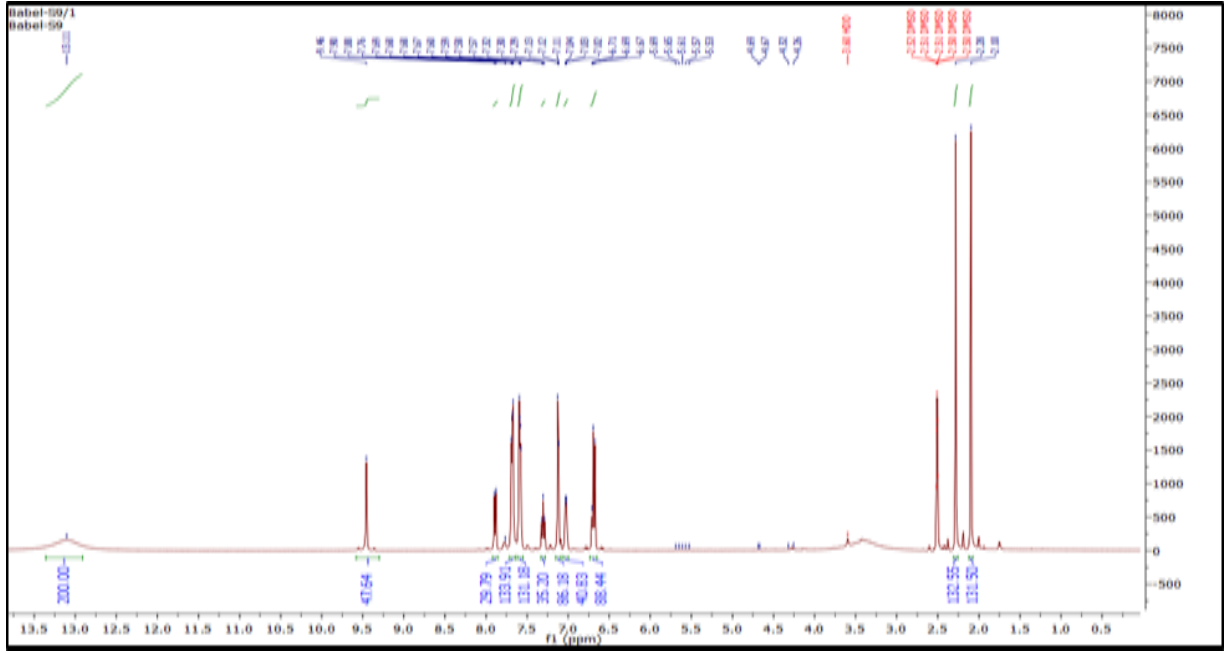
الفصل الثالث



شكل 3-7: طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون الهيدروجين للبوليمر النانوي المحضر $^1\text{H NMR}$



شكل 3-8: طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون الهيدروجين للعقار Mefenamic Acid مع للبوليمر النانوي المحضر $^1\text{H NMR}$



شكل 3-9 طيف الرنين النووي المغناطيسي لبروتون الهيدروجين للعقار naproxen مع للبوليمر النانوي المحضر
1H NMR

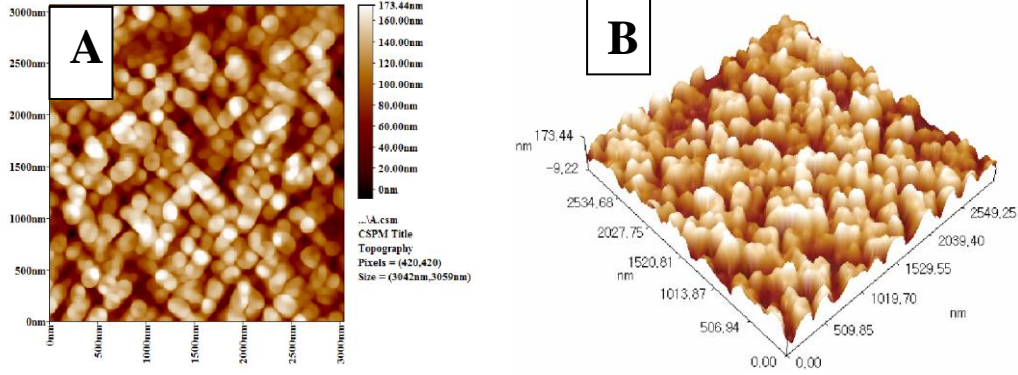
7.2.3. مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope

استخدم مبدئياً لإيجاد حجم البلورات للبوليمر النانوي المصنع حيث كانت بحدود 10-100 نانومتر. شكل AFM (1-3) تظهر لنا بعد واحد وثلاثي الأبعاد لسطح الخارجي للبوليمر النانوي المصنع. شكل AFM (2-3) توضح بعد واحد للصورة المايكروية والخواص الأخرى لسطح البوليمر خشونة السطح والجذر التربيعي حيث تم حسابها من خلال المعادلة التالية .

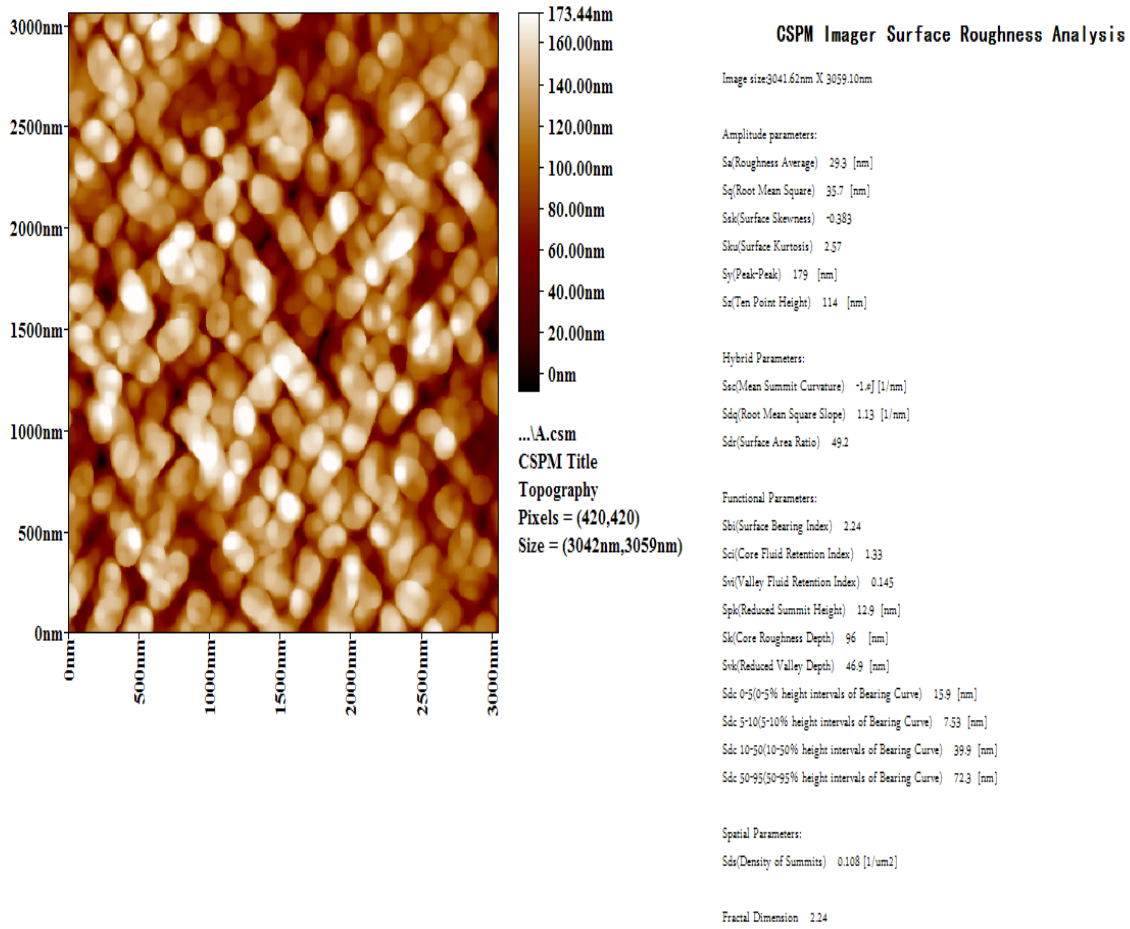
$$Rm = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(Z_i - Z_{av})^2}{N}} \dots \dots \dots 1$$

Where N, Z = the number of measured points.

اول دليل يثبت ان البوليمر المصنع هو نانوي معامل الخشونه كان 29.3 نانومتر. بالاضافة الى ذلك الجذر التربيعي كان 35.7 نانومتر وذلك يؤكد حجم الجسم بالكامل لدية اهمية كبيرة. بالاضافة تجانس السطح والنظام البلوري. من خلال نتائج ال AFM ان حجم البلورات للبوليمر المصنع كانت 81.17 نانو متر.



شكل 10-3 (A: بعد واحد و B) صورة مجهرية ثلاثية الأبعاد لسطح البوليمر النانوي



شكل 11-3: بعد واحد توضح خصائص سطح البوليمر النانوي

جدول رقم 3-1: تحليل AFM للبوليمير النانوي

Avg. Diameter: 81.17 nm			<=10% Diameter:0 nm			<=50% Diameter:70.00 nm			<=90% Diameter:100.00 nm		
Diameter(nm)	Volume(%)	Cumulation(%)	Diameter(nm)	Volume(%)	Cumulation(%)	Diameter(nm)	Volume(%)	Cumulation(%)	Diameter(nm)	Volume(%)	Cumulation(%)
65.00	15.10	15.10	100.00	3.67	88.57	145.00	0.82	95.51			
70.00	22.45	37.55	105.00	2.86	91.43	150.00	0.82	96.33			
75.00	17.96	55.51	110.00	0.41	91.84	155.00	0.82	97.14			
80.00	10.20	65.71	115.00	0.41	92.24	160.00	0.41	97.55			
85.00	7.76	73.47	125.00	1.22	93.47	165.00	0.41	97.96			
90.00	6.53	80.00	130.00	0.82	94.29	170.00	0.82	98.78			
95.00	4.90	84.90	135.00	0.41	94.69	175.00	1.22	100.00			

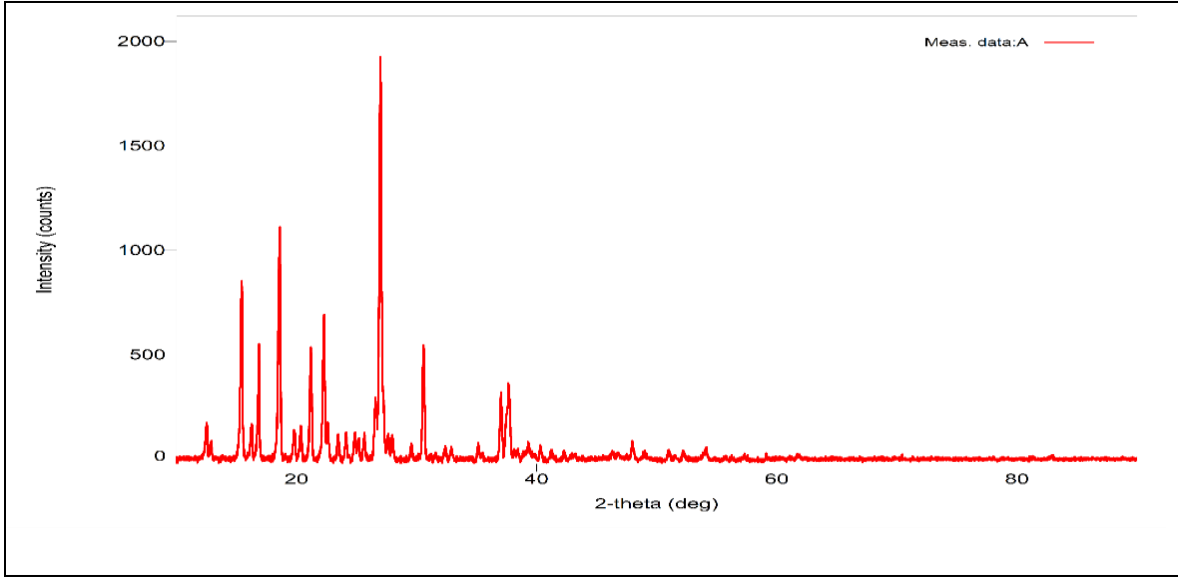
8.2.3. الأشعة السينية للبوليمير النانوي X-Ray of the nano polymer

لدراسة التركيب البلوري للبوليمير النانوي المصنع يتم فحصه بواسطة XRD لايجاد الخواص مثل النقاوة حجم البلورة وطور. الشكل (3-7) يبين نمط XRD للبوليمير النانوي المصنع حيث ان جميع القمم التي ظهرت تشير الى ان لديها توافق كبير مع الدراسات السابقة للنانو بوليمر المصنع. القمم الحادة وعالية الشدة تثبت ان البلورات المصنعة ذات حجم صغير جدا.

لذلك تشير القمم الى ان البوليمر المصنع هو نانوي وضحت الدراسات السابقة ان نقصان حجم البلورة وزيادة الشدة للقمم يدل على وجود مادة نانوية. وايضاً تفضل البلورات ان تكون ذات مساحة سطحية عالية حيث ان زيادة التقارب بين البلورات يدل على تناقص المساحة الفارغة بين البلورات للبوليمر. هذه النتائج لها توافق كبير AFM كما في صورة (3-1) , (3-2) و TEM كما في صورة رقم (3-3). المساحة الفارغة لقمم الXRD تكون لعدة اسباب اهمها : الاجهاد المايكروي للتشوه لبلوري و التكرس البلوري اي في حالة شوائب في مجال التبلور وكذلك نطاق حجم البلورة. بواسطة معادلة ديبيي سجيرر تم حساب حجم البلورة للبوليمير النانوي المصنع حيث وجد ان قيمة XRD هي 81.403.

$$D = \frac{k \lambda}{\beta \cos \theta} \dots \dots \dots 2$$

حيث D و k يمثلان متوسط حجم البلورات وعامل الشكل على التوالي الذي يساوي 0.9 ، λ هو طول موجة إشعاع الأشعة السينية (0.1056 نانومتر) ، هو العرض الكامل لنصف أقصى ارتفاع FWHM ، أخيراً هي زاوية الانحراف. تستخدم هذه المعادلة لمتوسط حجم جسيمات البوليمر الموجودة حولها.



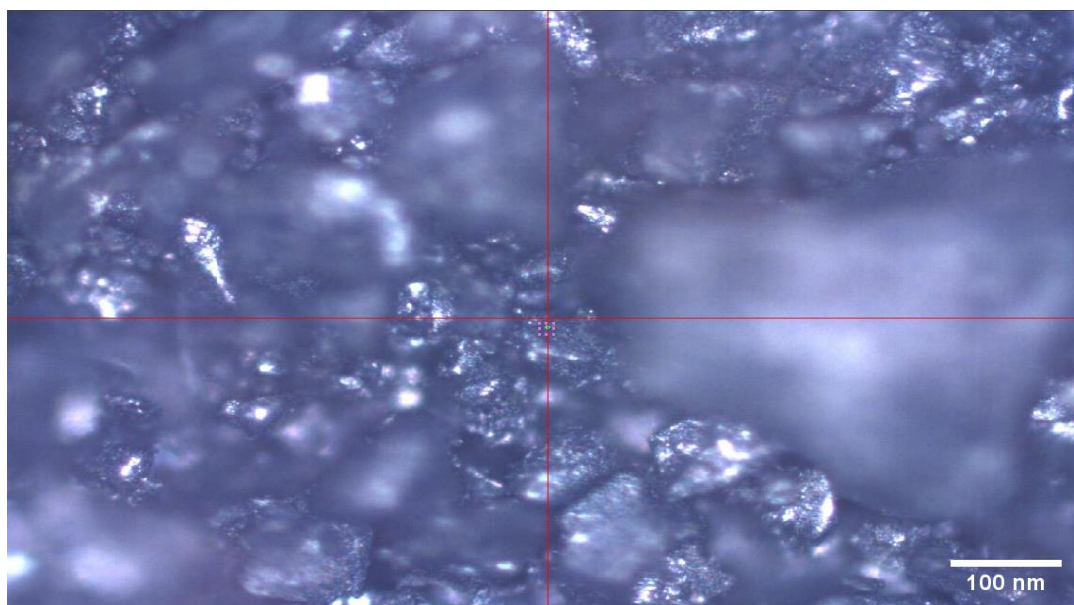
شكل 3-12: مطياف الأشعة السينية للبوليمر النانوي المشترك

9.2.3. مجهر النفاذ الإلكتروني (TEM) Transmission Electron Microscopy

استخدم ليضيف تفاصيل أكثر حول التركيب الجزيئي للسطح و الشكل والتوزيع والحجم للبلورة. ان قوة تكبير TEM اثبتت ان الجزيئات هي ذات حجم نانوي وتمتلك سطح املس وشكلها مثل الاوراق كما في شكل رقم(3-13). و حجم الجزيئات للبوليمر المصنع ذات قطر بحدود 81.536 والارتفاع بحدود 81536-95.73 كما موضح في الجدول رقم (3- 2) .

جدول رقم 3-2: تحليل TEM للبوليمر المصنع

Label	Area	Angle	Length
1		-51.953	83.73
2		-153.027	100.536
3		-20.225	80.531
4		118.301	74.247
5		33.944	68.145
6		34.778	70.127
7		-144.904	72.355
8		37.093	82.241
9	Mean	-18.249	80.747
10	SD	94.56	91.923
11	Min	-153.027	95.73
12	Max	118.301	81.536



شكل 3-13: مجهر النفاذ الإلكتروني لجزيئات البوليمر النانوية

3.3. تأثير المعالجة بحامض الميفينامك والنانو بوليمر حامض الميفينامك والنابروكسين والنانو بوليمر نابروكسين على انزيمات الكبد ونسيجه واليوريا والكرياتينين ونسيج الكلى

The Effect Of Treatment With Mefenamic Acid And Nano Polymer Of Mefenamic Acid And Naproxen And Nano Polymer Of Naproxen On Liver Enzymes And Tissue, Urea, Creatinine And Kidney Tissue

1.3.3. انزيمات الكبد Liver Enzymes

أشارت نتائج الدراسة في جدول (3-3) الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى انزيم ناقلة امين الاسباراتات AST في مجموعة الميفيناميك اسيد Mefenamic acid الذي اعطي بكمية $51\text{mg} \setminus \text{Kg}$ وفي مجموعة نانو ميفيناميك اسيد Nano- Mefenamic الذي كان تركيزه $51\text{mg} \setminus \text{Kg}$ مقارنة مع مجموعة السيطرة. كما وظهرت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي في مستوى AST في مجموعة النانو بوليمر -حامض ميفيناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة مع مجموعة حامض الميفيناميك Mefenamic acid. بينت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى AST في مجموعة النابروكسين Naproxen والنانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة بمجموعة السيطرة. ووجد انخفاض معنوي في مستوى AST في مجموعة نانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة مع مجموعة النابروكسين Naproxen. اما عند مقارنة النابروكسين Naproxen مع حامض الميفيناميك Mefenamic acid نلاحظ وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى AST لمجموعة حامض الميفيناميك Mefenamic acid. ونلاحظ ايضاً عند مقارنة النانو بوليمر نابروكسين مع النانو بوليمر حامض ميفيناميك نلاحظ وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى AST لمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen.

اشارت نتائج الدراسة في الجدول (3-3) الى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى ALT في مجموعة حامض الميفيناميك Mefenamic acid وفي مجموعة النانو بوليمر حامض ميفيناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة السيطرة. وقد اظهرت الدراسة الى عدم وجود فرق معنوي ($P<0.05$) في مجموعة النانو بوليمر حامض ميفيناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة مع الميفيناميك اسيد Mefenamic acid. اظهرت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى ALT لمجموعة النابروكسين Naproxen و لمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة بمجموعة السيطرة. ونلاحظ عدم وجود فرق معنوي في مجموعة النابروكسين Naproxen مقارنة بمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen. اما عند مقارنة النابروكسين Naproxen مع حامض الميفيناميك Mefenamic acid نلاحظ وجود ارتفاع معنوي

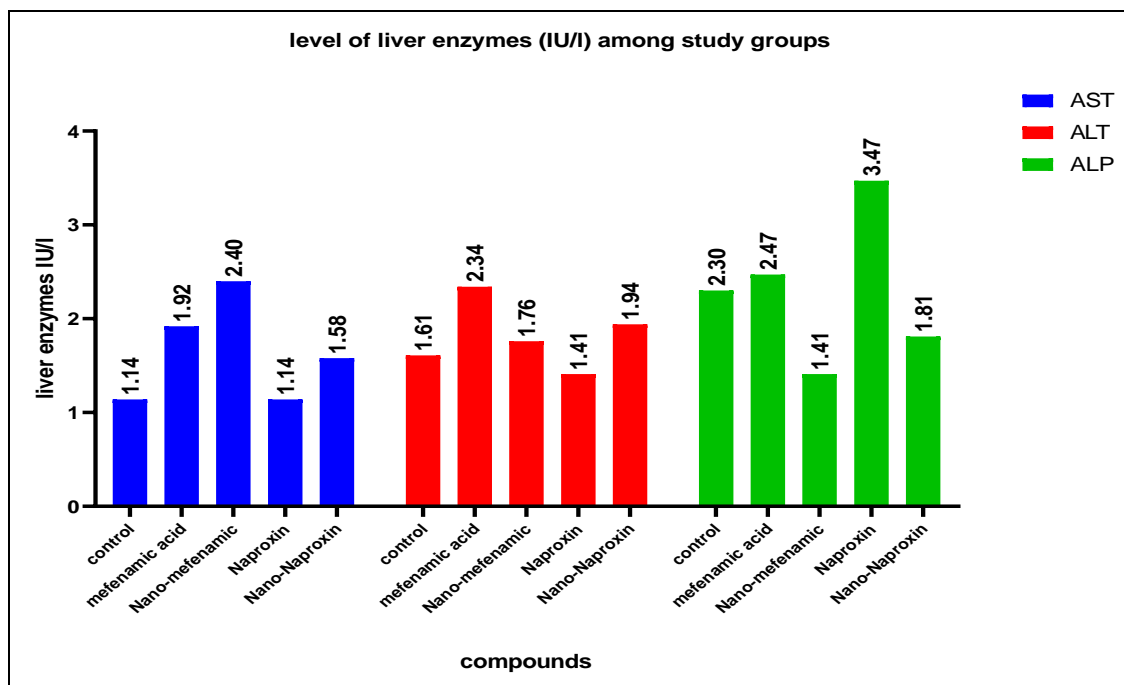
(P<0.05) في مجموعة النابروكسين Naproxen وقد وجد ايضاً عند مقارنة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مع النانوبوليمر حامض ميفنميك Nano- Mefenamic acid نلاحظ وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مجموعة نانو نابروكسين Nano- Naproxen .

كما اشارت الدراسة في الجدول (3-3) الى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى ALP لمجموعتي الميفنميك اسيد Mefenamic acid و النانو بوليمر حامض ميفنميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة السيطرة . وقد ظهرت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى ALP لمجموعة النانو بوليمر حامض ميفنميك Nano- Mefenamic acid مقارنة مع مجموعة حامض الميفنميك Mefenamic acid ، اظهرت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي في مستوى ALP لمجموعة النابروكسين Naproxen و النانو بوليمر النابروكسين Nano- Naproxen عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة . حيث بينت الى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen مقارنة مع النابروكسين Naproxen ، اما عند مقارنة النابروكسين Naproxen مع حامض الميفنميك Mefenamic acid نلاحظ وجود انخفاض معنوي (P<0.05) في مجموعة النابروكسين ، اما عند مقارنة النانو بوليمر النابروكسين Nano- Naproxen مع النانوبوليمر حامض ميفنميك Nano- Mefenamic acid نلاحظ انخفاض في مجموعة النانوبوليمر نابروكسين Nano- Naproxen .

جدول (3-3) تأثير عقار حامض الميفنميك و النانو بوليمر حامض ميفنميك و النابروكسين و النانو بوليمر النابروكسين على مستوى انزيمات الكبد التغيرات في الانزيمات الناقلين لمجموعة الامين AST and ALT و في انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم ذكور الجرذان البيض.

ALP IU/I	ALT IU/I	AST IU/I	المعايير المجاميع
2.30 ± 94 A	1.61 ± 26 A	1.14 ± 74 A	السيطرة
2.47 ± 120 B	2.34 ± 49 B	1.92 ± 89 B	الميفنمك اسد
1.41 ± 150 C	1.76 ± 47 BC	2.40 ± 98 C	نانو ميفنمك اسد
3.47±110 D	1.41 ± 57 D	1.14 ± 96 C	نابروكسين
1.81± 132 E	1.94 ± 54 D	1.58 ± 81 D	نانو نابروكسين
7.06	5.42	5.03	L.S.D

المعدل ± الخطأ القياسي الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية P< 0.05.



شكل 3-14: مستويات انزيمات الكبد

2.3.3. وظائف الكلى Kidney Functions

اظهرت النتائج الدراسة في الجدول (3-4) عدم وجود فرق معنوي في مستوى اليوريا في مجموعة حامض الميفناميك Mefenamic acid تركيزة 51 mg \ Kg مقارنة بمجموعة السيطرة ، كما تبين وجود ارتفاع معنوية ($P < 0.05$) في مجموعة النانو بوليمر حامض ميفناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة السيطرة ، حيث وجد ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى اليوريا بمجموعة نانو بوليمر حامض الميفناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة حامض الميفناميك Mefenamic acid .

اشارت الدراسة الى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى اليوريا في مجموعة النابروكسين Naproxen مقارنة بمجموعة السيطرة ، اما مجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة نلاحظ وجود ارتفاع معنوية ($P < 0.05$) اما عند مقارنة مجموعة النابروكسين Naproxen مع حامض الميفناميك Mefenamic acid نلاحظ وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) بينهما . كما تبين وجود ارتفاع معنوي في مجموعة النانو بوليمر حامض ميفناميك Nano- Mefenamic acid مقارنة بمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen .

اظهرت نتائج الدراسة في الجدول (3-4) وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين في مجموعة حامض الميفناميك Mefenamic acid تركيزة 51 mg \ Kg وفي مجموعة النانو بوليمر حامض ميفناميك Nano-Mefenamic acid مقارنة بمجموعة السيطرة ، وارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مجموعة النانو بوليمر حامض الميفناميك Mefenamic acid عند مقارنة مع حامض الميفناميك Mefenamic acid.

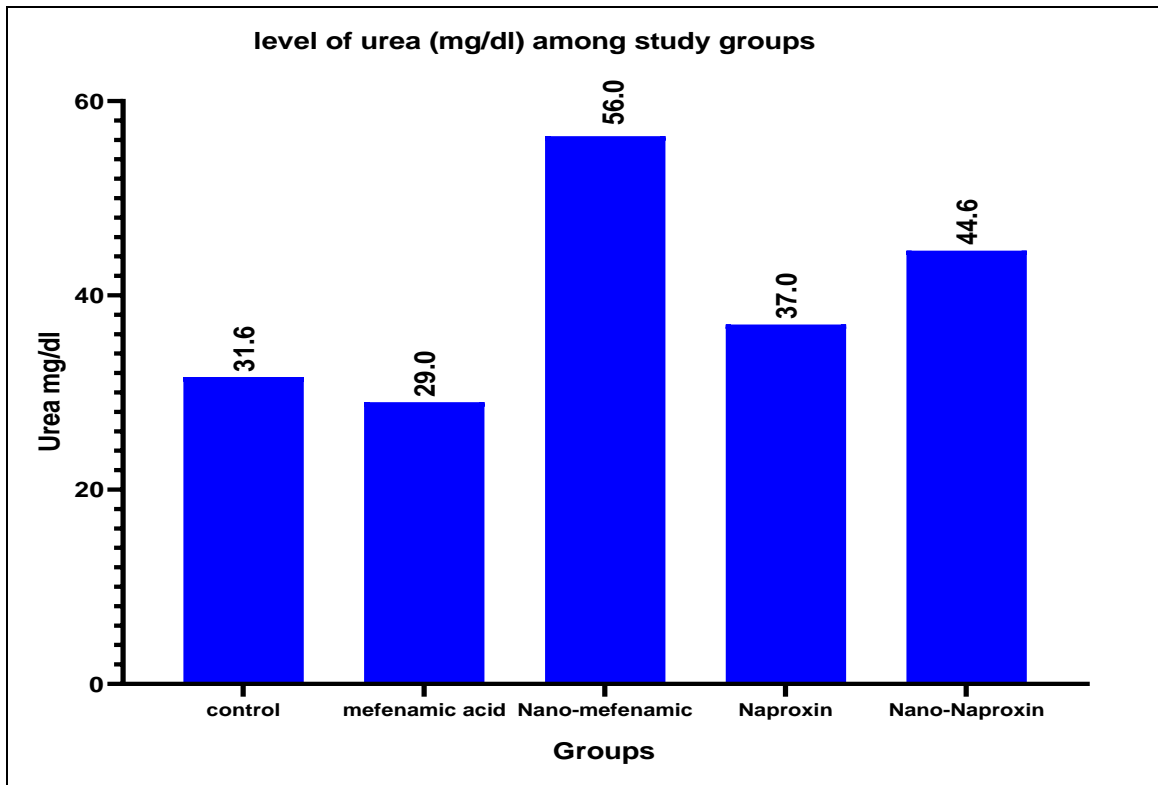
اظهرت الدراسة وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل مستوى الكرياتينين في مجموعة النابروكسين Naproxen والنانو بوليمر نابروكسين Nano-Naproxen مقارنة بمجموعة السيطرة ، وارتفاع معنوي ($P < 0.05$) عند مقارنة بمجموعة النانو بوليمر نابروكسين Nano-Naproxen مع النابروكسين Naproxen. للوحظ عند مقارنة مجموعة النابروكسين Naproxen بمجموعة حامض الميفناميك Mefenamic acid وجد ان هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين لمجموعة النابروكسين . اما عند مقارنة النانو بوليمر نابروكسين Nano-Naproxen و النانو بوليمر حامض ميفناميك Nano-Mefenamic acid وجد ان هناك انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مجموعة النانو بوليمر نابروكسين .

جدول (3-4) تأثير عقار حامض الميفناميك النانو بوليمر حامض ميفناميك والنابروكسين و النانو بوليمر نابروكسين على مستوى اليوريا والكرياتينين في مصل دم ذكور الجرذان البيض.

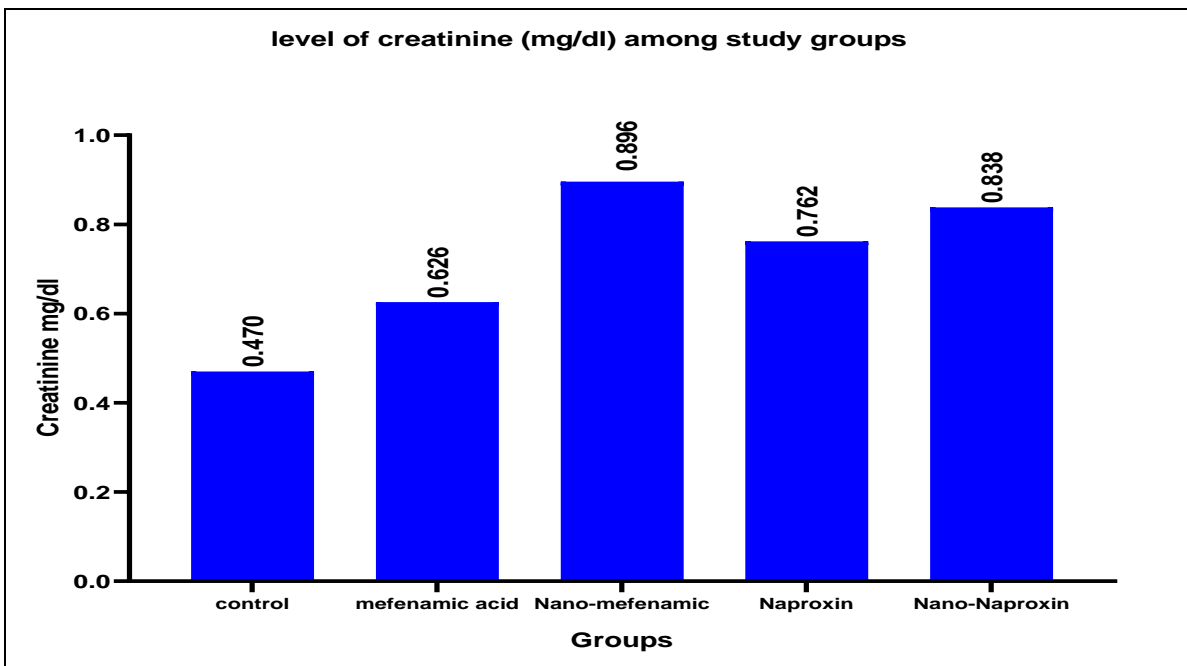
المعايير	اليوريا mg/dl	كرياتينين mg/dl
السيطرة	1.03 ±31.6 A	0.010 ± 0.470 A
الميفنامك اسد	0.07 ± 29.0 A	0.042± 0.626 B
نانو ميفنامك اسد	3.47 ±56.4 B	0.010± 0.896 C
نابروكسين	1.01 ±37.0 A	0.016± 0.762 D
نانو نابروكسين	1.88±44.6 C	0.013± 0.838 E
L.S.D	5.60	0.066

لمعدل ± الخطأ القياسي

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية $P < 0.05$.



شكل 3-15: الاختلاف في مستوى اليوريا في الدم بين المجموع



شكل 3-16: الاختلاف في مستوى الكرياتينين في الدم بين المجموع

3.3.3. الدراسة النسجية

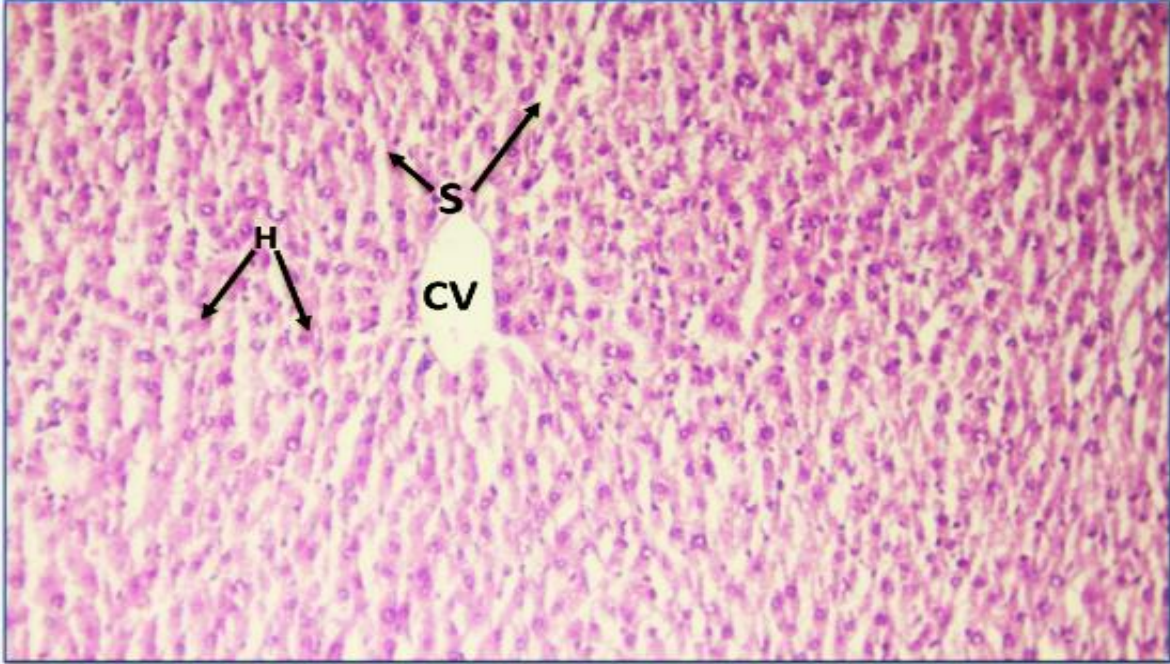
يلاحظ في الصورة (1-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان لمجموعة السيطرة يلاحظ فيها انها مكونة من عدة فصيصات كل فصيص يحتوي على وريد المركزي Central vein محاطا بخلايا مكعبة الشكل هي الخلايا الكبدية الشكل هي الخلايا الكبدية Hepatocytes ومرتببة بشكل اشربة وما بين الأشربة توجد فسخ دموية تسمى بالجيبانيات Sinusoids .

يلاحظ في الصورة (2-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار ميفينامك سد (Mefenamic acid) 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدى Central vein وتخر الخلايا الكبدية Necrosis blood veins وتوسع الجيبانيات وجود تغلض في النوى وجود ارتشاح بخلايا الالتهابية مزمنة حول الوريد وعدم انتظام الحبال الكبدية مقارنة مع مجموعة السيطرة .

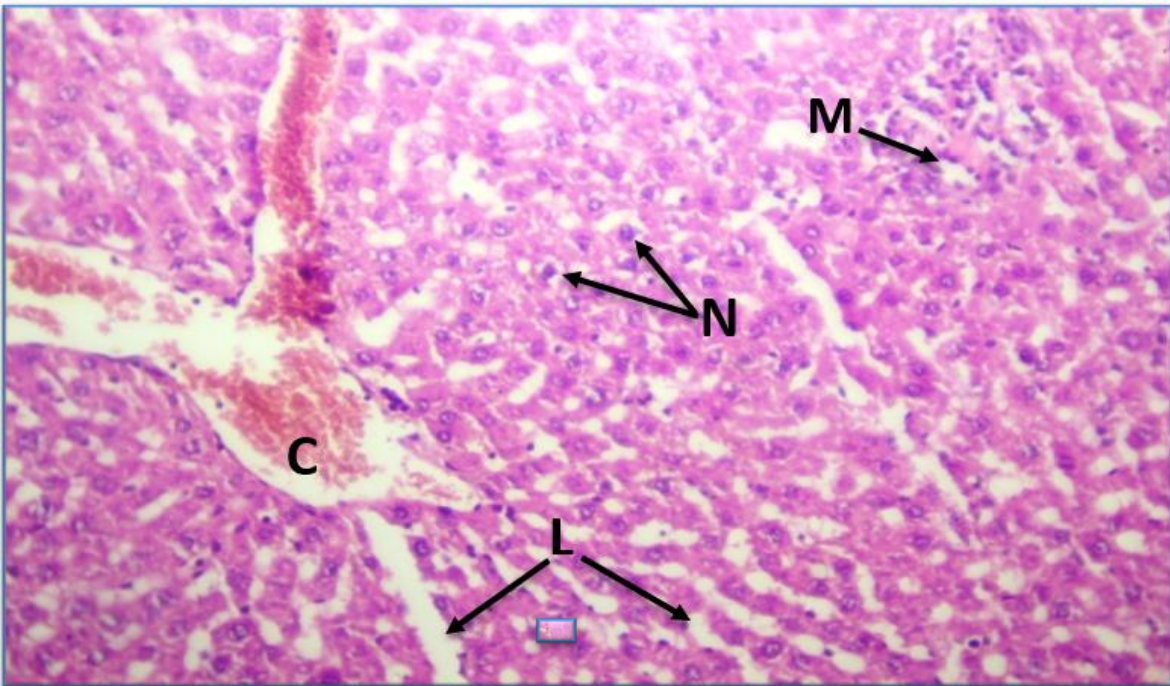
يلاحظ في الصورة (3-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانوبوليمر حامض ميفينامك Nano-Mefenamic acid 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدى Central vein وتوسع الجيبانيات وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد وجود تغلض النوى وعدم انتظام الحبال الكبدية .

يلاحظ في الصورة (4-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار النابروكسين Naproxen 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدى تتخر الخلايا الكبدية Necrosis blood veins وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد وعدم انتظام الحبال الكبدية.

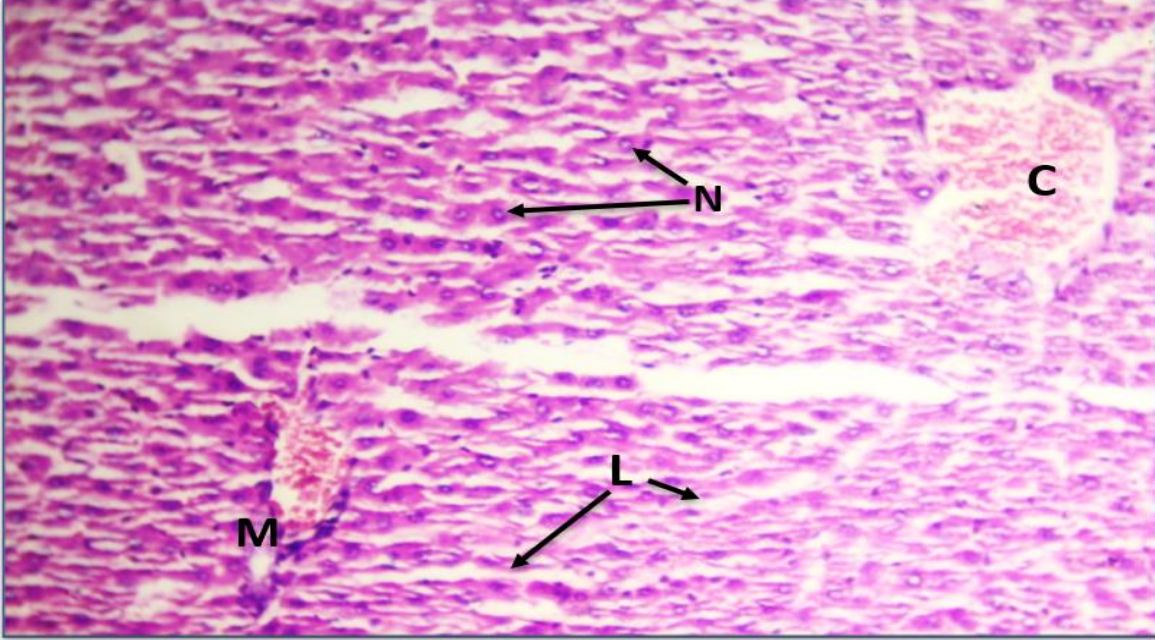
يلاحظ في الصورة (5-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانوبوليمر نابروكسين Nano-Naproxen 51mg \Kg ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدى وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات وجود خلايا ثنائية النوى وعدم انتظام الحبال الكبدية .



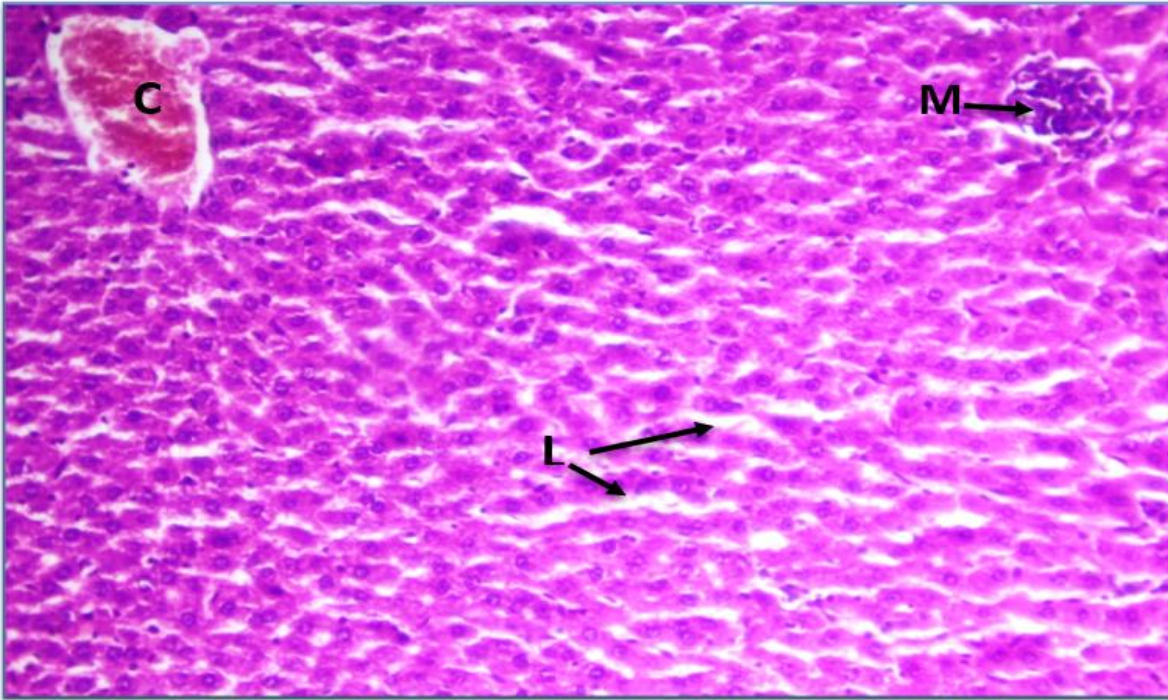
صورة رقم (1-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان لمجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكبد الطبيعية الوريد المركزي CV الخلايا الكبدية H والجيبانيات S (H and E 200X).



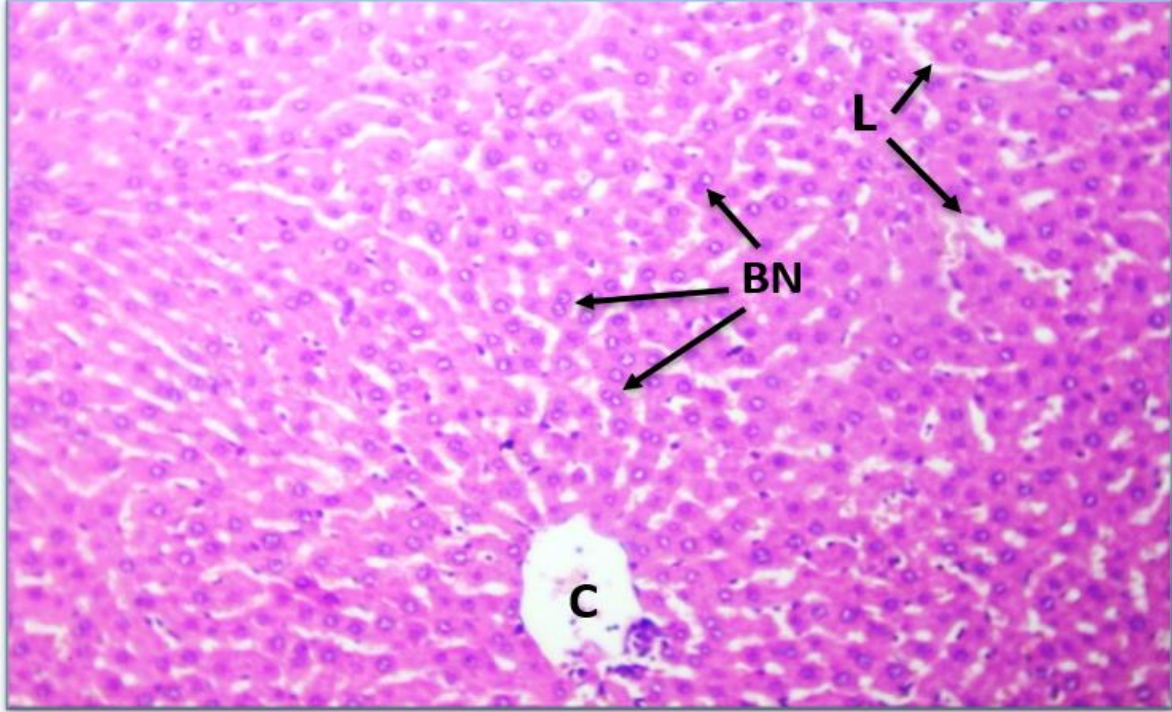
صورة (2-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار حامض ميفينامك $51\text{mg} \setminus \text{Kg}$ ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات L وجود تغلض النوى N وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد M وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X).



صورة (3-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانوبوليمرحامض ميفينامك $51\text{mg} \backslash \text{Kg}$ ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C وتغلض الاثوية وتوسع الجيبانيات L وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد M وجود تغلض النوى N وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .



صورة (4-3) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار النابروكسين $51\text{mg} \backslash \text{Kg}$ ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C تنخر الخلايا الكبدية وتغلض الاثوية وتوسع الجيبانيات L وجود خلايا التهابية مزمنة حول الوريد M وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .



صورة (3-5) مقطع نسجي مستعرض لكبد ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانو بوليمر نابروكسين $51\text{mg} \backslash \text{Kg}$ ، يلاحظ فيها احتقان الوريد الكبدي C وتغلض الانوية وتوسع الجيبانيات L وجود خلايا ثنائية النوى BN وعدم انتظام الحبال الكبدية (H and E 200X) .

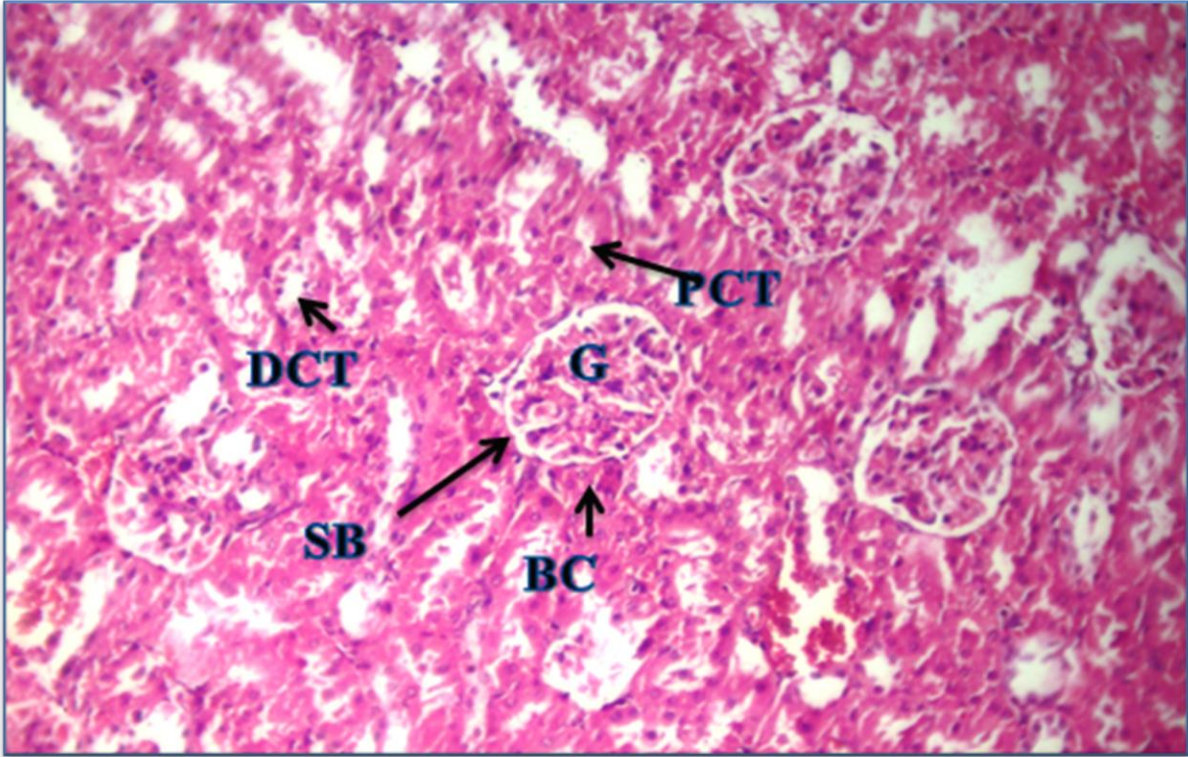
يلاحظ من الصورة (3-6) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان لمجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكلية الطبيعية الكبيبات Glomerulus ومحفظة بومان Bowman Capsule والنبيب البولي الداني Proximal renal tubule والنبيب البولي القاصي Distal renal tubule وفسحة بومان Bowman space .

يلاحظ من الصورة (3-7) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار حامض الميفينامك $51\text{mg} \backslash \text{Kg}$ Mefenamic acid يلاحظ فيها ضمور شديد في حجم الكبيبة ومحفظة بومان وتحطم جدران النبيب البولي الداني والنبيب البولي القاصي وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان ووجود احتقان دموية .

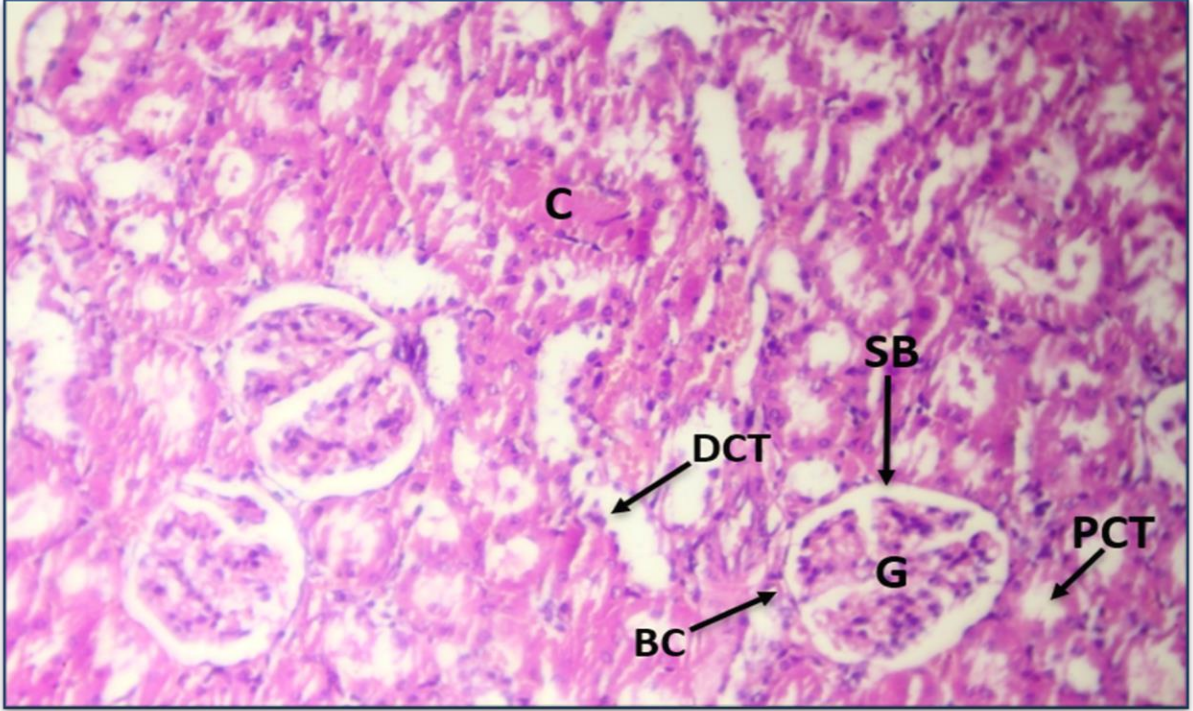
يلاحظ من الصورة (3-8) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار نانو بوليمر حامض ميفينامك Nano- Mefenamic acid $51\text{mg} \backslash \text{Kg}$ يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة ومحفظة بومان وتحطم جدران النبيب البولي الداني والنبيب البولي القاصي وزيادة في حجم فسحة بومان ووجود احتقان دموي .

يلاحظ من الصورة (9-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار النابروكسين Naproxen \Kg 51mg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة ومحفظة بومان و تحطم جدران النبيب البولي الداني والنبيب البولي القاصي وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان ووجود احتقان دموي .

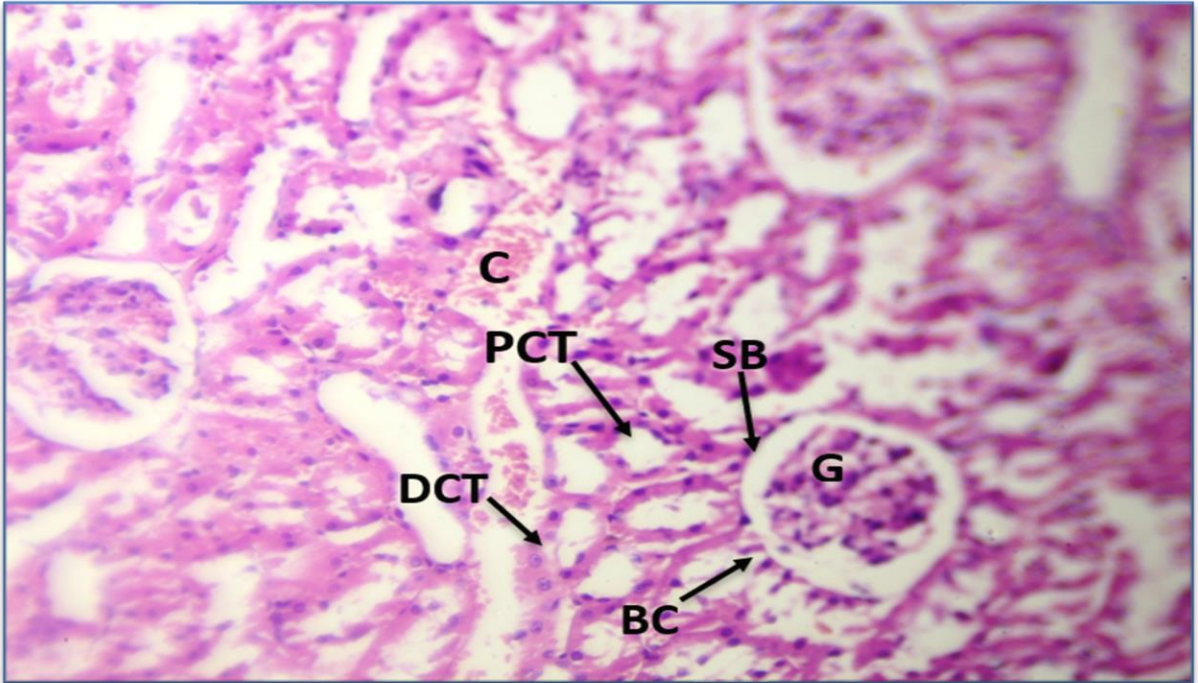
يلاحظ من الصورة (10-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقارنانو بوليمر نابروكسين Nano- Naproxen \Kg 51mg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة ومحفظة بومان و تحطم جدران النبيب البولي الداني والنبيب البولي القاصي وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان ووجود احتقان دموي .



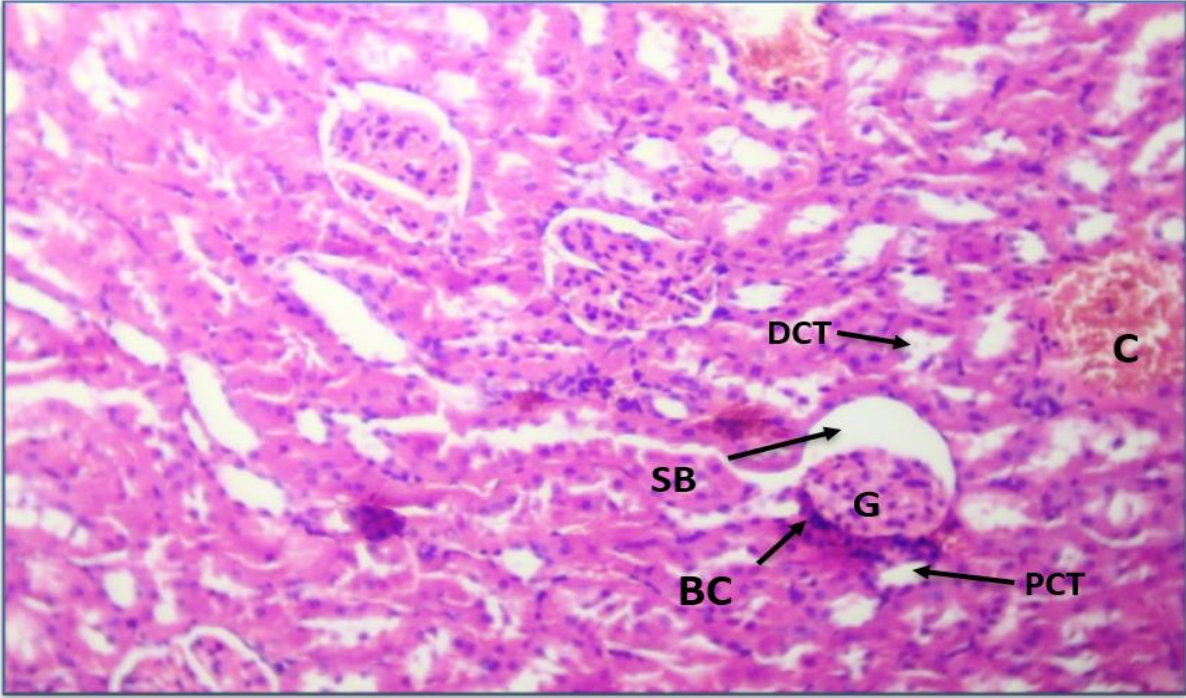
صورة (3-6) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان لمجموعة السيطرة يلاحظ فيها تراكيب الكلية الطبيعية الكبيبة G ومحفظة بومان BC والنبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وفسحة بومان SB (H and E 200X).



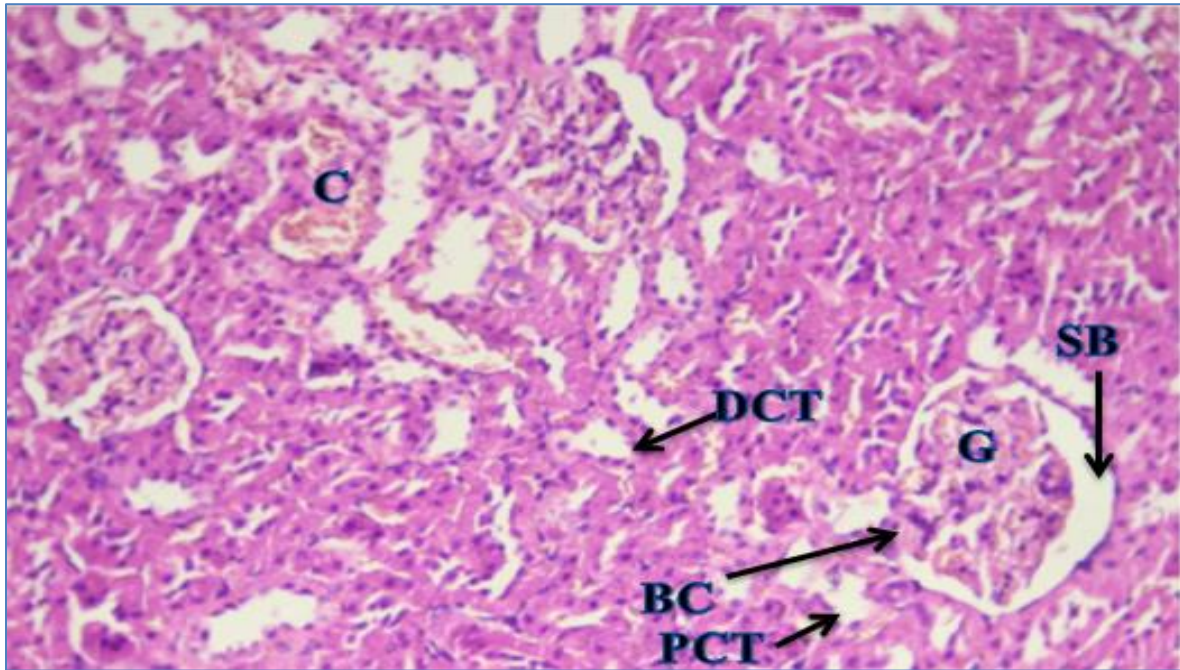
صورة (7-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقارحامض الميفينامك 51mg \ Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC و تحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X) .



صورة (8-3) مقطع نسجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقارنانوبوليمر حامض ميفينامك 51mg \ Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC و تحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X) .



صورة (9-3) مقطع نسيجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقار النابروكسين 51mg \ Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC وتحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X).



صورة (10-3) مقطع نسيجي مستعرض لكلية ذكور الجرذان التي تم إعطائها عقارنانو بوليمر نابروكسين 51mg \ Kg يلاحظ فيها ضمور في حجم الكبيبة G ومحفظة بومان BC وتحطم جدران النبيب البولي الداني PCT والنبيب البولي القاصي DCT وزيادة كبيرة في حجم فسحة بومان SB ووجود احتقان دموي C (H and E 200X).

بالنظر لكون الدراسة الحالية من الدراسات القليلة جداً التي تطرقت لموضوع تحمل العقاقير على البوليمرات النانوية ومعرفة تأثيرها على المعايير الكيموحيوية والنسجية لذا نذكر هنا ماتم جمعه من المصادر في تفسير النتائج التي تم الحصول عليها دفعة واحدة .

أشارت نتائج الدراسة الحالية الى حصول ارتفاع معنوي في تركيز كل من AST و ALT و ALP في المجاميع المعالجة بحامض الميفينامك والنابروكسين مقارنة بمجموعة السيطرة وكما مبين بالجدول (3-3) ، وكما بينت نتائج الدراسة الحالية الى حصول ارتفاع معنوي في تركيز الكرياتنين في المجاميع المعالجة بحامض الميفينامك والنابروكسين مقارنة بمجموعة السيطرة وكما مبين بالجدول (3-4) كذلك حصول بعض التغيرات في نسيج الكبد والكلى في المجاميع المعالجة بحامض الميفينامك والنابروكسين مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الصور (2-3) و (3-4) ويعزى ذلك الى العقاقير الطبية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية NSAIDs ومنها حامض الميفيناميك والنابروكسين هي من العوامل العلاجية الأكثر والاسع استعمالاً حول العالم [127]. يتم استعمالها على نطاق واسع عن طريق صرفها بكثرة في الوصفات الطبية وكذلك يمكن الالتفات الى الكميات الكبيرة التي تؤخذ بدون وصفة طبية أيضاً ، تستعمل سريريا دائماً لتخفيف مدى الألم ما بعد الجراحة وعسر الطمث ومضاعفات الجهاز الهضمي [128]. بالرغم من كل ذلك فإنها تسبب مجموعة متنوعة من الاعراض السمية الخطرة كاضطرابات الجهاز الهضمي الشديدة والسمية الكبدية والكلوية [129] .

ان العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية NSAIDs من الأسباب الأكثر شيوعاً لإصابات الكبد الناتجة عن الادوية [130]. وتشير الدراسات الى ان 10% تقريباً من اجمالي السمية الكبدية تسببها الادوية المرتبطة بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية ، توصي السياسات الطبية باستعمال هذا النوع من العقاقير الطبية بأخذها باقل جرعة فعالة ولأقصر وقت ممكن وذلك للسيطرة على الاعراض التي تم اخذ العلاج من اجلها [131]. ومن المثير للاهتمام أن السمية الكبدية التي تسببها مضادات الالتهاب غير الستيرويدية قد تترافق مع إصابة الكبد بمعدل ست إلى تسع مرات أكثر في المرضى الذين يتناولون أدوية أخرى من المحتمل أن تكون سامة للكبد بشكل متزامن [132]. وقد اشار Rostom وزملاؤه (2005) ان استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية تؤدي الى ارتفاع كبير في مستوى الألبومينوترانسفيراز ، التي تعرف بأنها ALT أو AST أكبر من 3 مرات من الطبيعيين [133].

بينت نتائج الدراسة الحالية حصول زيادة معنوية في تركيز اليوريا والكرياتنين في مصل دم ذكور الجرذان البيض عن مجموعة السيطرة وكما في الجدول (3-4) وقد تبين ان السبب في ذلك هو للتأثير السمي للعقارات المستعملة النابروكسين والميفيناميك اسد على الكليتين ، لان اليوريا تترشح عن طريق الكبيبات Glomeruli من الدم ويعاد امتصاص القليل منها بواسطة النبيبات الكلوية Renal tubules [134].

ان الزيادة الحاصلة في معدل اليوريا والكرياتينين يعتمد على معدل الترشيح الكبيبي Glomerular filtration rate (GFR) فعندما تقل فعالية النفرونات الكلوية نتيجة الفشل في وظيفة الكليتين يعمل على زيادة اليوريا والكرياتينين في مصل الدم لعدم التخلص من الزيادة الحاصلة وتفرغها ، لذلك يعد قياس مستوى اليوريا والكرياتينين في مصل الدم من الاختبارات المهمة في معرفة او تقييم درجة الفشل الكلوي ، حيث يتم ترشيح اليوريا والكرياتينين خلال الكبيبات وبنفس الوقت لاتتم إعادة امتصاصهما عن طريق النبيبات الكلوية من هذا تبين الزيادة في تركيزهما على نقصان معدل الترشيح الكبيبي وهو دلالة على حدوث ضعف في وظيفة الكلية [135].

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة كل من [128, 136] التي أوضحت التأثير الواضح للعقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب في ذكور الفئران البيض ، اذ انها تعمل على تثبيط تكوين البروستوكلاندينات Prostaglandins في الكلية وهذا يعمل على انخفاض جريان الدم فيها والذي قد يؤدي الى زيادة مستوى مصل الدم لليوريا والكرياتينين، أو قد يرجع السبب الى ان العقاقير غير الستيرويدية تعمل على احتباس الماء والاملاح في الكلية وقلة طرح البول [137]

كما أوضحت دراسة [138] الى ان العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب NSAIDs تقوم بتحفز نظام Renin-angiotensin مؤدياً ذلك الى الفشل الكلوي الحاد Acute renal failure عن طريق تثبيط تكوين البروستاكلاندينات Prostaglandins وزيادة في مستويات اليوريا والكرياتينين في مصل الدم. كما يمكن تفسير ارتفاع مستويات اليوريا والكرياتينين في مصل الدم يرجع الى إعاقة انزيمات السايكلووكسيجيناز الذي يضعف الترشيح الكبيبي والذي يعد من أسباب الفشل الكلوي [139].

يتسبب حامض الميفيناميك في تلف الكلى وقد تسبب الجرعات المتكررة في حدوث إصابات شديدة اما الجرعة الخفيفة او المفردة فانها لا تهدد حياة المريض وتكون اقل تأثيرا على نسيج الكلى، ما يقارب من 1-5% من المرضى الذين يتناولون مضادات الالتهابات غير الستيرويدية يصابون بمتلازمات سامة كلوية متنوعة تستدعي مراجعة الطبيب [140]. ولحسن الحظ للمريض عند اكتشاف الطبيب التأثير السلبي لهذه العقاقير فيقوم بمنع المريض من تناولها بناء على النتائج المخبرية او النسجية التي تتوفر لديه [141]. من الأسباب التي يتم اخذها بعين الاعتبار والتي تدل على الاثار السلبية لهذه العقاقير هو وجود نوع من البروستوكلاندين 12 يمكن تصنيعه داخل الكبيبة والخلايا الخالية الموجودة في لب الكلية ، يعمل على التقليل من المقاومة الأولية للاوعية الدموية وإعادة توزيع تدفق الدم من القشرة الكلوية الى النفرونات ، العقاقير المضادة للالتهابات غير الستيرويدية تقوم بمنع انتاج هذا النوع من البروستوكلاندينات مما يعمل على تقليص امداد الدم الى النفرونات وتسبب نقص التروية الحاد فيها [142].

واظهرت نتائج الدراسة الحالية الى حصول ارتفاع معنوي في تركيز كل من AST و ALT و ALP في المجاميع المعالجة بالنانو حامض الميفينامك والنانونايروكسين مقارنة بمجموعة السيطرة وكما مبين بالجدول (3-3)

، وكما بينت نتائج الدراسة الحالية الى حصول ارتفاع معنوي في تركيز كل من اليوريا والكرياتنين في المجاميع المعالجة بالنانو حامض الميفينامك والنانو نابروكسين مقارنة بمجموعة السيطرة وكما مبين بالجدول (3-4) كذلك حصول بعض التغيرات في نسيج الكبد والكلى في المجاميع المعالجة بالنانو حامض الميفينامك والنانو نابروكسين مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الصور (3-3) ، (5-3) ، (7-3) ، و (9-3).

أظهرت بعض الدراسات ان الجرعات ذات التراكيز المنخفضة من الجزيئات النانوية NPs لا تشكل اضطرابا واضحا بينما تسبب التراكيز العالية إصابات لانسجة الجسم والتأثير عليها [143].

اقترحت بعض الدراسات ان جزيئات الفضة النانوية تسبب تأثير قد يكون سام على الكبد والكلية وذلك بسبب انها تقلل من نشاط المايتوكوندريا التي تؤدي الى انخفاض الطاقة في الخلية [144].

وبينت دراسة [145] ان تراكم الجسيمات النانوية في انسجة الجسم يعتمد على الجرعة التي يتم إعطائها لحيوانات التجارب . اذ وجدت دراسة [146] ان استعمال 30 ملغم / كغم من الفضة النانوية لم يسبب تأثير يتم ملاحظته على بعض اعضاء الجسم كالكبد والكلى ، بينما عند زيادة الجرعة والأيام التي يتم تجريع حيوانات التجربة فيها سوف يسبب تأثير طفيف على نسيج الكبد . واكدت دراسة [147] قد تعتمد سمية وتأثير الجزيئات النانوية على حجمها وهيكلها وكيفية تكوين هذه الجزيئات .

أظهرت دراسة [148] ان السمية الخلوية للدقائق النانوية تعتمد على مدة التعرض للدقائق وتركيزها، اذ أوضح الباحثون إمكانية بقاء الخلايا الحية على قيد الحياة عند التعرض الى تراكيز اقل من 10 ملغم /كغم ولمدة قصيرة , اما عند التعرض الى تراكيز عالية ولمدة طويلة تظهر تأثيرات قد تكون سامة واحيانا مميتة ، وتحصل هذه التأثيرات نتيجة لتولد أنواع الاوكسجين التفاعلية ROS . اما دراسة [149] بينت ان التأثيرات السمية الخلوية للدقائق النانوية يسببها الزيادة الكبيرة في أنواع الاوكسجين التفاعلية ROS ونفاذ الانزيمات المضادة للاكسدة ، اذ ان معاملة الفئران فمويا بتراكيز مختلفة من الدقائق النانوية أظهرت علامات التهابية في الكبد والكلى وتلف الحمض النووي وتم اثبات ان الاجهاد التاكسدي هو الالية المسؤولة عن التأثيرات التي تظهر في الخلايا ، وقد تكون هناك أسباب أخرى مثل الخواص الفيزيائية للدقائق النانوية مثل الشحنة السطحية وطبيعة سطح الدقائق وقابليتها للذوبان في الماء .

التأثير النانوي على الكبد ربما يكون لعدة اسباب منها 30-99% من الجسيمات النانوية التي يتم تناولها سوف تتراكم وتحبس في الكبد بعد تناولها في الجسم. يؤدي هذا إلى انخفاض مستوى الخلايا الدفاعية ومن المحتمل أن يؤدي إلى زيادة السمية على المستوى الخلوي الكبدي نتيجة التفاعل بين الخلايا الكبدية وداخلها وبين الجسيمات النانوية، وآلية التخلص من الجسيمات النانوية من خلال نظام الكبد الصفراوي ، والاستراتيجيات الحالية لمعالجة عزل الكبد [150] وهذا يؤثر على تحفيز انخفاض معدل بقاء الخلية ، وإنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) ، وتلف

الميتوكوندريا ، وانكسارات شرائط الحمض النووي ، وحتى الالتهام الذاتي ، والتوسع الحركي ، وموت الخلايا المبرمج ، أو أشكال أخرى من موت الخلايا [151].

ان الكبد من الأعضاء الرئيسة التي تتأثر بالدقائق النانوية فقد بينت دراسة [152] عند تجريع الجرذان فمويا بجزيئات النحاس النانوية بتركيز 5 ، 50 ملغم / كغم ولمدة 14 يوم أدت الى انخفاض انزيمات مضادات الاكسدة وزيادة في بعض الانزيمات التي تدل على حدوث الاجهاد التاكسدي كالكاليز ، اما عند تجريع الفئران بخمسة غم / كغم من دقائق ثنائي أكسيد التيتانيوم أدى الى حدوث تغيرات في مستويات انزيمات الكبد AST ، ALT و حدوث تغيرات نسجية في الكبد كتنخر الخلايا الكبدية وتغيرات بالكلى [153]

بينت دراسة [154] انه عند تجريع الفئران بدقائق أكسيد الزنك النانوي فمويا لمدة 14 يوما بتركيز مختلفة وهي 5 ، 50 ، 300 ملغم / كغم فانها تؤدي الى تراكم هذه الدقائق في نسيج الكبد تؤدي الى حدوث إصابات خلوية واضرار كتورم الخلايا الكبدية وارتشاح الخلايا الالتهابية نتيجة زيادة الاجهاد التاكسدي وانخفاض نشاط الانزيمات المضادة للاكسدة وكذلك الارتفاع في مستوى انزيمات الكبد AST و ALT و ALP.

الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

الاستنتاجات : Conclusions

من خلال نتائج هذه الدراسة تم استنتاج ما يأتي :

1. تم تصنيع وتشخيص البوليمر النانوي الجديد باستخدام تقنيات FT-IR و HNMR 1 و AFM و TEM و XRD.
2. تم تصنيع وتشخيص العقاقير النانوية البوليمرية باستخدام تقنيات FT-IR و HNMR1
3. يسبب استعمال حامض الميفنميك وحامض الميفنميك النانوي والنابروكسين والنابروكسين النانوي ارتفاع مستويات انزيمات الكبد منها انزيم ناقلة امين الاسباراتات AST و الانزيم الناقل للالانين ALT وكذلك الانزيم الناقل للفوسفيت القلوي ALP
4. أدى استعمال العقارين والعقارات المحملة على النانو الحصول بعض التغيرات في نسيجي الكبد والكلى .

التوصيات : Recommendations

1. الاستفادة من المونومرات الجديدة في بناء شبكة البوليمر.
2. دراسة اطلاق الدواء لكل من حامض الميفيناميك والنابروكسين المحمله على النانو .
3. يتم اعطاء البوليمر النانوي والعقارات المحملة على النانو بجرع اقل مما تم استعماله في دراستنا الحالية لمعرفة تأثير البوليمر النانوي على فعالية الدواء
4. استخدام تراكيز جديدة من الأدوية.
5. قياس معايير اخرى كالمانولديهايد والبيروكسيدين والكلوتاثيون وايونات الصوديوم والبوتاسيوم وحامض اليوريك.
6. معرفة تأثيرها على الهرمونات الجنسية الذكرية ونسيج الخصى.

المصادر

References

- [1] Aida T, Meijer E. Supramolecular polymers—we've come full circle. *turkey Journal of Chemistry*. 2020;60(1-2):33-47.
- [2] Teoh K, Lim C-S, Liew C-W, Ramesh S. Electric double-layer capacitors with corn starch-based biopolymer electrolytes incorporating silica as filler. *Ionics*. 2015;21(7):2061-8.
- [3] Gupta P, Nayak KK. Compatibility study of alginate/keratin blend for biopolymer development. *Journal of applied biomaterials & functional materials*. 2015;13(4):332-9.
- [4] Kaygusuz H, Uysal M, Adımcılar V, Erım FB. Natural alginate biopolymer montmorillonite clay composites for vitamin B2 delivery. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2015;30(1):48-56.
- [5] Clayden J, Greeves N, Warren S. *Organic chemistry: Oxford university press*; 2012.
- [6] Gedde UW, Hedenqvist MS. *Fundamental polymer science: Springer*; 2019.
- [7] Brady J, Dürig T, Lee P, Li J-X. *Polymer properties and characterization. Developing solid oral dosage forms: Elsevier*; 2017. p. 181-223.
- [8] Mustafa NS, Omer MAA, Garlnabi ME, Ismail HA, Ch C. Reviewing of general polymer types, properties and application in medical field. *Int J Sci Res (IJSR)*. 2016;5(8):212e21.
- [9] Painter PC, Coleman MM. *Fundamentals of polymer science: an introductory text: Routledge*; 2019.
- [10] Li Z-L, Li Z-C. *Periodic Copolymers by Step-Growth Polymerization. Sequence-Controlled Polymers; Lutz, J-F, Ed. 2018:349-78.*
- [11] Patil SB, Inamdar SZ, Das KK, Akamanchi KG, Patil AV, Inamadar AC, et al. Tailor-made electrically-responsive poly (acrylamide)-graft-pullulan copolymer based transdermal drug delivery systems: synthesis, characterization,

- in-vitro and ex-vivo evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;56:101525.
- [12] Nicholson J. *The chemistry of polymers*: Royal Society of Chemistry; 2017.
- [13] Chenthamara D, Subramaniam S, Ramakrishnan SG, Krishnaswamy S, Essa MM, Lin F-H, et al. Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. *Biomaterials research*. 2019;23(1):1-29.
- [14] Santini J, John T, Richards AC, Scheidt R, Cima MJ, Langer R. Microchips as controlled drug-delivery devices. *Angewandte Chemie International Edition*. 2000;39(14):2396-407.
- [15] Cakiral K, Sakar D. Modification of poly (methyl vinyl ether– alt– maleic anhydride) with pregabalin drug active substance via ring opening polymerization of anhydride ring in/noncatalyst media. *Polymer Bulletin*. 2022:1-28.
- [16] Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*. 2004;303(5665):1818-22.
- [17] Oh JM, Choi SJ, Lee GE, Han SH, Choy JH. Inorganic drug-delivery nanovehicle conjugated with cancer-cell-specific ligand. *Advanced Functional Materials*. 2009;19(10):1617-24.
- [18] Bukhtiyarova M. A review on effect of synthesis conditions on the formation of layered double hydroxides. *Journal of Solid State Chemistry*. 2019;269:494-506.
- [19] Srivastava MP, Singh AK. Effect of Titanium dioxide in Human's daily life Application; A Review.
- [20] Biju M, Arnepalli D. Biopolymer-modified soil: prospects of a promising green technology. *Geotechnical characterisation and geoenvironmental engineering*: Springer; 2019. p. 163-9.

- [21] Selvalakshmi S, Vijaya N, Selvasekarapandian S, Premalatha M. Biopolymer agar-agar doped with NH₄SCN as solid polymer electrolyte for electrochemical cell application. *Journal of Applied Polymer Science*. 2017;134(15).
- [22] Dodero A, Williams R, Gagliardi S, Vicini S, Alloisio M, Castellano M. A micro-rheological and rheological study of biopolymers solutions: Hyaluronic acid. *Carbohydrate polymers*. 2019;203:349-55.
- [23] Sharma D, Saha S, Satapathy BK. Recent advances in polymer scaffolds for biomedical applications. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2022;33(3):342-408.
- [24] Ali FM, Ali SM. Methionine as a Spacer between Poly Acrylic acid and Ampicillin. *Baghdad Science Journal*. 2015;12(3).
- [25] Al-Salami FM, Al-Shuwaili R, editors. Synthesis of peptide derivative as bio adhesive. *Journal of Physics: Conference Series*; 2021: IOP Publishing.
- [26] Gao Y, Olsen KW. Drug–polymer interactions at water–crystal interfaces and implications for crystallization inhibition: molecular dynamics simulations of amphiphilic block copolymer interactions with tolazamide crystals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(7):2132-41.
- [27] Salvi VR, Pawar P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;51:255-67.
- [28] Ferrari R, Sponchioni M, Morbidelli M, Moscatelli D. Polymer nanoparticles for the intravenous delivery of anticancer drugs: The checkpoints on the road from the synthesis to clinical translation. *Nanoscale*. 2018;10(48):22701-19.
- [29] Hou Y, Lu C, Dou M, Zhang C, Chang H, Liu J, et al. Soft liquid metal nanoparticles achieve reduced crystal nucleation and ultrarapid rewarming for human bone marrow stromal cell and blood vessel cryopreservation. *Acta Biomaterialia*. 2020;102:403-15.

- [30] Jornada DH, dos Santos Fernandes GF, Chiba DE, De Melo TRF, Dos Santos JL, Chung MC. The prodrug approach: A successful tool for improving drug solubility. *Molecules*. 2015;21(1):42.
- [31] Park C, Lee JH, Jin G, Ngo HV, Park J-B, Tran TT, et al. Release Kinetics of Hydroxypropyl Methylcellulose Governing Drug Release and Hydrodynamic Changes of Matrix Tablet. *Current Drug Delivery*. 2022.
- [32] Mishra M. *Encyclopedia of Polymer Applications, 3 Volume Set*: CRC press; 2018.
- [33] Hariyadi DM, Islam N. Current status of alginate in drug delivery. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2020;2020.
- [34] Shao Z, Liu W, Tao H, Liu F, Zeng R, Champagne PA, et al. Bioorthogonal release of sulfonamides and mutually orthogonal liberation of two drugs. *Chemical Communications*. 2018;54(100):14089-92.
- [35] Jaiswal S, Dutta P, Kumar S, Koh J, Pandey S. Methyl methacrylate modified chitosan: Synthesis, characterization and application in drug and gene delivery. *Carbohydrate polymers*. 2019;211:109-17.
- [36] Swapna G, Maheswaramma KS, Reddy KB. Co-Processed Super disintegrant Loaded Atenolol Beads Sublingual Tablet for Hypertension. *NVEO-NATURAL VOLATILES & ESSENTIAL OILS Journal| NVEO*. 2021:11287-300.
- [37] Ali FM, Farhan MA. Preparation of starch grafted methyl nadic anhydride and substituted with amino drug. *Diyala Journal for Pure Sciences*. 2017;13(4):242-55.
- [38] Mutalabisin MF, Chatterjee B, Jaffri JM. PH responsive polymers in drug delivery. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2018;11(11):5115-22.
- [39] Garg U, Chauhan S, Nagaich U, Jain N. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2019;9(2):195.

- [40] Saleh LH, Jameel R, Al-Lami MS, Abdulnabi RM. Synthesis and Preliminary Pharmaceutical Evaluation of New Polymeric Prodrug of Levofloxacin as a Drug Delivery System. *Egyptian Journal of Chemistry*. 2021;64(1):517-24.
- [41] Goyanes A, Fina F, Martorana A, Sedough D, Gaisford S, Basit AW. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International journal of pharmaceutics*. 2017;527(1-2):21-30.
- [42] Vázquez M, Gomez-Amoza J, Martinez-Pacheco R, Souto C, Concheiro A. Relationships Between Drug Dissolution Profile and Gelling Agent Viscosity in Tablets Prepared with Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and Sodium Carboxymethylcellulose (NaCMC) Mixtures. *Drug development and industrial pharmacy*. 1995;21(16):1859-74.
- [43] Taresco V, Abelha TF, Cavanagh RJ, Vasey CE, Anane-Adjei AB, Pearce AK, et al. Functionalized Block Co-Polymer Pro-Drug Nanoparticles with Anti-Cancer Efficacy in 3D Spheroids and in an Orthotopic Triple Negative Breast Cancer Model. *Advanced Therapeutics*. 2021;4(1):2000103.
- [44] Mauri E, Perale G, Rossi F. Nanogel functionalization: a versatile approach to meet the challenges of drug and gene delivery. *ACS Applied Nano Materials*. 2018;1(12):6525-41.
- [45] Pearce AK, Anane-Adjei AB, Cavanagh RJ, Monteiro PF, Bennett TM, Taresco V, et al. Effects of polymer 3D architecture, size, and chemistry on biological transport and drug delivery in vitro and in orthotopic triple negative breast cancer models. *Advanced Healthcare Materials*. 2020;9(22):2000892.
- [46] Fattahi N, Shahbazi M-A, Maleki A, Hamidi M, Ramazani A, Santos HA. Emerging insights on drug delivery by fatty acid mediated synthesis of lipophilic prodrugs as novel nanomedicines. *Journal of Controlled Release*. 2020;326:556-98.

- [47] Chatterjee S, Hui C-L. Review of stimuli-responsive polymers in drug delivery and textile application. *Molecules*. 2019;24(14):2547.
- [48] Firyal M, Saadoon A, Faris H. Synthesis and Characterization of Novel Pro Drug Polymers and Their Controlled Release. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences ISSN*. 2017:0974-2115.
- [49] Patel M, Solanki A, Nasit M. COMPREHENSIVE REVIEW ON NANOMICELLES DRUG DELIVERY SYSTEM: NANOMICELLES DRUG DELIVERY SYSTEM. *The Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicinal Research*. 2021;1(01):042-54.
- [50] Xiao H, Yan L, Dempsey EM, Song W, Qi R, Li W, et al. Recent progress in polymer-based platinum drug delivery systems. *Progress in Polymer Science*. 2018;87:70-106.
- [51] Markovic M, Ben-Shabat S, Keinan S, Aponick A, Zimmermann EM, Dahan A. Lipidic prodrug approach for improved oral drug delivery and therapy. *Medicinal research reviews*. 2019;39(2):579-607.
- [52] Tang H, Huang L, Sun C, Zhao D. Exploring the structure–activity relationship and interaction mechanism of flavonoids and α -glucosidase based on experimental analysis and molecular docking studies. *Food & Function*. 2020;11(4):3332-50.
- [53] Ahmed S, Islam N, Shahinozzaman M, Fakayode SO, Afrin N, Halim MA. Virtual screening, molecular dynamics, density functional theory and quantitative structure activity relationship studies to design peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists as anti-diabetic drugs. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021;39(2):728-42.
- [54] Gupta R, Srivastava D, Sahu M, Tiwari S, Ambasta RK, Kumar P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. *Molecular Diversity*. 2021;25(3):1315-60.

- [55] Kondampati KD, Saini SPS, Sidhu PK, Anand A, Kumar D, Srinu B, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Study of Ampicillin-Cloxacillin Combination in Indian Thoroughbred Horses (*Equus Caballus*) and Safety Evaluation of the Computed Dosage Regimen. Available at SSRN 4076942.
- [56] Ramadan AA, Mandil H, Sabouni J. Spectrophotometric study of the interaction of ampicillin sodium with iodine in acetonitrile and formation of charge transfer complexes. *Int J Curr Res Chem Pharm Sci.* 2019;6(7):11-20.
- [57] Ryšánek P, Grus T, Šíma M, Slanař O. Lymphatic transport of drugs after intestinal absorption: impact of drug formulation and physicochemical properties. *Pharmaceutical Research.* 2020;37(9):1-17.
- [58] Sung YK, Kim SW. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research.* 2020;24(1):1-12.
- [59] Singh P, Sen K. Contemporary mesoporous materials for drug delivery applications: A review. *Journal of Porous Materials.* 2018;25(4):965-87.
- [60] Chen M, Song F, Liu Y, Tian J, Liu C, Li R, et al. A dual pH-sensitive liposomal system with charge-reversal and NO generation for overcoming multidrug resistance in cancer. *Nanoscale.* 2019;11(9):3814-26.
- [61] Song N, Lou X-Y, Ma L, Gao H, Yang Y-W. Supramolecular nanotheranostics based on pillarenes. *Theranostics.* 2019;9(11):3075.
- [62] Liow SS, Dou Q, Kai D, Li Z, Sugiarto S, Yu CYY, et al. Long-term real-time in vivo drug release monitoring with AIE thermogelling polymer. *Small.* 2017;13(7):1603404.
- [63] Yetisgin AA, Cetinel S, Zuvin M, Kosar A, Kutlu O. Therapeutic nanoparticles and their targeted delivery applications. *Molecules.* 2020;25(9):2193.
- [64] Abbas AK, Alhamdany AT. Floating microspheres of enalapril maleate as a developed controlled release dosage form: Investigation of the effect of an

- ionotropic gelation technique. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;17(2):159.
- [65] Firyal M, Jabbar AK, Aseel K. New Synthesis of Imide-Amide Cephalexine as Novel Drug Polymers. Journal of College of Education. 2011(5).
- [66] Azhar A, Yamauchi Y, Allah AE, Alothman ZA, Badjah AY, Naushad M, et al. Nanoporous iron oxide/carbon composites through in-situ deposition of prussian blue nanoparticles on graphene oxide nanosheets and subsequent thermal treatment for supercapacitor applications. Nanomaterials. 2019;9(5):776.
- [67] Khan AN, Ermakov A, Sukhorukov G, Hao Y. Radio frequency controlled wireless drug delivery devices. Applied Physics Reviews. 2019;6(4):041301.
- [68] Feng YH, Zhang XP, Zhao ZQ, Guo XD. Dissipative particle dynamics aided design of drug delivery systems: a review. Molecular Pharmaceutics. 2020;17(6):1778-99.
- [69] Bai Y, An N, Chen D, Liu Y-z, Liu C-p, Yao H, et al. Facile construction of shape-regulated β -cyclodextrin-based supramolecular self-assemblies for drug delivery. Carbohydrate Polymers. 2020;231:115714.
- [70] Xu L, Yang Y, Mao Y, Li Z. Self-Powerbility in Electrical Stimulation Drug Delivery System. Advanced Materials Technologies. 2022;7(2):2100055.
- [71] Chytil P, Kostka L, Etrych T. HPMA copolymer-based nanomedicines in controlled drug delivery. Journal of Personalized Medicine. 2021;11(2):115.
- [72] Gautam L, Shrivastava P, Yadav B, Jain A, Sharma R, Vyas S, et al. Multicompartment systems: a putative carrier for combined drug delivery and targeting. Drug discovery today. 2021.
- [73] Mandal A, Pal D, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Mitra AK. Ocular delivery of proteins and peptides: Challenges and novel formulation approaches. Advanced drug delivery reviews. 2018;126:67-95.

- [74] Yao Y, Zang Y, Qu J, Tang M, Zhang T. The toxicity of metallic nanoparticles on liver: the subcellular damages, mechanisms, and outcomes. *International journal of nanomedicine*. 2019;14:8787.
- [75] Siwicki M, Gort-Freitas NA, Messemaker M, Bill R, Gungabeesoon J, Engblom C, et al. Resident Kupffer cells and neutrophils drive liver toxicity in cancer immunotherapy. *Science Immunology*. 2021;6(61):eabi7083.
- [76] Eftekhari A, Hasanzadeh A, Khalilov R, Hosainzadegan H, Ahmadian E, Eghbal MA. Hepatoprotective role of berberine against paraquat-induced liver toxicity in rat. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(5):4969-75.
- [77] Hodgson E. *A textbook of modern toxicology*: John Wiley & Sons; 2004.
- [78] Hayes RB, Sheffet A, Spirtas R. Cancer mortality among a cohort of chromium pigment workers. *American journal of industrial medicine*. 1989;16(2):127-33.
- [79] Hu Y-Y, Liu C-H, Wang R-P, Liu C, Zhu D-Y, Liu P. Protective actions of salvianolic acid A on hepatocyte injured by peroxidation in vitro. *World Journal of Gastroenterology*. 2000;6(3):402.
- [80] Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2016.
- [81] Wu L, Gao Y, Liu J, Li H. Event-triggered sliding mode control of stochastic systems via output feedback. *Automatica*. 2017;82:79-92.
- [82] Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. *Metabolites*. 2019;9(2):34.
- [83] Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med*. 2017;39:1-8.

- [84] Bao YW, Yuan Y, Chen JH, Lin WQ. Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Zool Res.* 2018;39(2):72-86.
- [85] Heung M, Chawla LS. Predicting progression to chronic kidney disease after recovery from acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(6):628-34.
- [86] Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;438:350-7.
- [87] Zadeh AR, Ghadimi K, Ataei A, Askari M, Sheikhinia N, Tavoosi N, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 2. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology.* 2019;11(4):105.
- [88] Melnikov V, Tiburcio-Jimenez D, Mendoza-Hernandez MA, Delgado-Enciso J, De-Leon-Zaragoza L, Guzman-Esquivel J, et al. Improve cognitive impairment using mefenamic acid non-steroidal anti-inflammatory therapy: additional beneficial effect found in a controlled clinical trial for prostate cancer therapy. *American Journal of Translational Research.* 2021;13(5):4535.
- [89] Ali FM, Rahi FA, Aseel Q, Huda M. In Vitro Study of Mefenamate Starch as Drug Delivery System. *Baghdad Science Journal.* 2013;10(3 عدد خاص بمؤتمر الكيمياء).
- [90] Onoh LU. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs As A Risk Factor For Peptic Ulcer Disease In Patients Of Enugu State University Teaching Hospital, South East Nigeria. 2021.
- [91] Mallah N, Zapata-Cachafeiro M, Aguirre C, Ibarra-García E, Palacios-Zabalza I, Macías-García F, et al. Synergism interaction between genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes and NSAIDs on upper gastrointestinal haemorrhage: a multicenter case-control study. *Annals of Medicine.* 2022;54(1):379-92.

- [92] Lima BC, Lima LM, Brandão ML, Zanta VM, Vich DV, Queiroz LM. Composting as an alternative for final disposal of digested sludge from UASB reactors: a case study in the small municipalities of the state of Bahia, Brazil. *Waste and Biomass Valorization*. 2018;9(12):2275-83.
- [93] Oparin RD, Vaksler YA, Krestyaninov MA, Idrissi A, Shishkina SV, Kiselev MG. Polymorphism and conformations of mefenamic acid in supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2019;152:104547.
- [94] Li KL, Castillo AL. Formulation and evaluation of a mucoadhesive buccal tablet of mefenamic acid. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;56.
- [95] Nagi R, Reddy SS, Rakesh N. *Adverse Drug Reactions and Drug Interactions with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Adverse Drug Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents: OrangeBooks Publication; 2021.*
- [96] Ghlichloo I, Gerriets V. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. 2019.
- [97] Vernekar PR, Purohit B, Shetti NP, Chandra P. Glucose modified carbon paste sensor in the presence of cationic surfactant for mefenamic acid detection in urine and pharmaceutical samples. *Microchemical Journal*. 2021;160:105599.
- [98] Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clinical Medicine*. 2021;21(2):131.
- [99] Ardestani MS, Zaheri Z, Mohammadzadeh P, Bitarafan-Rajabi A, Ghoreishi SM. Novel manganese carbon quantum dots as a nano-probe: Facile synthesis, characterization and their application in naproxen delivery (Mn/CQD/SiO₂@naproxen). *Bioorganic Chemistry*. 2021;115:105211.
- [100] Meyer P-F, Tremblay-Mercier J, Leoutsakos J, Madjar C, Lafaille-Maignan M-É, Savard M, et al. INTREPAD: A randomized trial of naproxen to slow progress of presymptomatic Alzheimer disease. *Neurology*. 2019;92(18):e2070-e80.

- [101] Singgih MF, Achmad H, Sukmana BI, Carmelita AB, Putra AP, Ramadhany S, et al. A Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Medications in Dentistry: Uses and Side Effects. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020;11(5):293-8.
- [102] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375:2519-29.
- [103] Gwenzi W, Selvasembian R, Offiong N-AO, Mahmoud AED, Sanganyado E, Mal J. COVID-19 drugs in aquatic systems: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2022:1-20.
- [104] Ali Ahmad A. MNA-BaNAA. PH.D Thesis. University of AL-Qadessia; College of Education, Department of Chemistry. 2022:37.
- [105] Nasrollahzadeh M, Sajadi MS, Atarod M, Sajjadi M, Isaabadi Z. An introduction to green nanotechnology: Academic Press; 2019.
- [106] Liebig A, Hapala P, Weymouth AJ, Giessibl FJ. Quantifying the evolution of atomic interaction of a complex surface with a functionalized atomic force microscopy tip. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-12.
- [107] Krieg M, Fläschner G, Alsteens D, Gaub BM, Roos WH, Wuite GJ, et al. Atomic force microscopy-based mechanobiology. *Nature Reviews Physics*. 2019;1(1):41-57.
- [108] Kuttralam-Muniasamy G, Pérez-Guevara F, Elizalde-Martínez I, Shruti V. Review of current trends, advances and analytical challenges for microplastics contamination in Latin America. *Environmental Pollution*. 2020;267:115463.
- [109] Spurgeon SR, Ophus C, Jones L, Petford-Long A, Kalinin SV, Olszta MJ, et al. Towards data-driven next-generation transmission electron microscopy. *Nature materials*. 2021;20(3):274-9.

- [110] Sinha Ray S, Ojijo V. A brief overview of layered silicates and polymer/layered silicate nanocomposite formation. *Processing of Polymer-based Nanocomposites*. 2018:57-86.
- [111] Phrudvish N, Malyadri T, Saibabu C. Formulation & InVitro Evaluation of Controlled Release Tablets of Oxcarbazepine. *International Journal of Indigenous Herbs and Drugs*. 2021:58-68.
- [112] Jiang X, Balsara NP. High-Resolution Imaging of Unstained Polymer Materials. *ACS Applied Polymer Materials*. 2021;3(6):2849-64.
- [113] Firyal M, Saif M. Synthesis and characterization of new (N-ethyl acrylamide mefenamate). *Journal of University of Babylon*. 2016;24(3).
- [114] Hosseini Chenani F, Rezaei VF, Fakhri V, Wurm FR, Uzun L, Goodarzi V. Green synthesis and characterization of poly (glycerol-azelaic acid) and its nanocomposites for applications in regenerative medicine. *Journal of Applied Polymer Science*. 2021;138(24):50563.
- [115] Shin J-W, Seol I-C, Son C-G. Interpretation of animal dose and human equivalent dose for drug development. *The Journal of Korean Medicine*. 2010;31(3):1-7.
- [116] Rajasekaran U, Nayak U. How to choose drug dosage for human experiments based on drug dose used on animal experiments: a review. *IJSS Case Rep Rev*. 2014;1:31-2.
- [117] Alaabo PO, Njoku GC, Chukwuma UG, Onyinye UC. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effect of *Dialium guineense* (ICHEKU) Fresh Leaves on Alloxan-induced Diabetes in Male Albino Rats.
- [118] Singh GR, Manjappara UV. Impromptu Effects of Nt8U with Soyasaponins on Obesity-related Lipid Parameters in High Fat Fed C57BL/6 Mice. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2020;26(1):405-11.

- [119] Iorhemba AP, Imolele AG. The effect of combined treatment of vitamin C and loperamide on intestinal sodium and potassium ion ATPase, alkaline phosphatase and lipid peroxidation on castor oil induced diarrheal rats. *bioRxiv*. 2020.
- [120] Mazumdar S, Marar T, Patki J. Use of haematological signatures in conjunction with conventional biomarkers to assess Reno-protective effects of Gedunin in diabetic nephropathy of Streptozotocin induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022:1-10.
- [121] Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, Shlipak MG, Ng DK, Palella FJ, et al. Associations of urine biomarkers with kidney function decline in HIV-infected and uninfected men. *American journal of nephrology*. 2019;50(5):401-10.
- [122] John E, Joseph K. Biochemical changes in the blood of *Oreochromis mossambicus* exposed to Textile Dyeing effluent.
- [123] Suvarna KS, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book: Elsevier health sciences; 2018.
- [124] Suvarna S, Layton C, Bancroft J. The hematoxylin and eosin. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 7th ed; Churchill Livingstone: London, UK. 2013:172-86.
- [125] Eastaugh N, Walsh V. Optical microscopy. Conservation of easel paintings: Routledge; 2020. p. 322-34.
- [126] Al-Sahoki M, Waheeb, Karima Muhammad. . Applications in the design and analysis of experiments. University of Baghdad. 1990.
- [127] Mintzes B. Advertising of prescription-only medicines to the public: does evidence of benefit counterbalance harm? *Annual review of public health*. 2012;33:259-77.

- [128] Somchit MN, Sanat F, Hui GE, Wahab SI, Ahmad Z. Mefenamic acid induced nephrotoxicity: An animal model. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2014;4(4):401.
- [129] Rainsford KD, Velo GP. *Side-Effects of Anti-Inflammatory Drugs: Part One Clinical and Epidemiological Aspects*: Springer Science & Business Media; 2012.
- [130] Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512-21.
- [131] Björnsson E. drug-induced liver injury in clinical practice. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(1):3-13.
- [132] Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(45):5651.
- [133] Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(5):489-98.
- [134] Su R, Park SH, Ouyang X, Ahn SI, McAlpine MC. Supporting Data for " 3D Printed Flexible Organic Light-Emitting Diode Displays". 2021.
- [135] Hill A. Dataset associated with " Forecasting Excessive Rainfall with Random Forests and a Deterministic Convection-Allowing Model": Colorado State University. Libraries.
- [136] Raouf AA, Shoman TM, Adel E. Biochemical and Cytogenetical Studies of the Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in male mice. *Journal of American Science*. 2010;6(9).
- [137] Barnsley L, Carugo D, Aron M. Research data for: Understanding the dynamics of superparamagnetic particles under the influence of high field gradient arrays. 2017.

- [138] Ulinski T, Guignon V, Dunan O, Bensman A. Acute renal failure after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European journal of pediatrics*. 2004;163(3):148-50.
- [139] Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(8):797-805.
- [140] Whelton A, Watson AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *Clinical Nephrotoxins*. 1998:203-16.
- [141] Puppala N, Reddy GA. Review on Effects of NSAIDS on Different Systems. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2020;8(1):100-9.
- [142] Cunningham K, Candelario DM, Angelo LB. Nonsteroidal anti-Inflammatory drugs: updates on dosage formulations and adverse effects. *Orthopaedic Nursing*. 2020;39(6):408-13.
- [143] Douidi M, Setorki M. The effect of gold nanoparticle on renal function in rats. *Nanomedicine Journal*. 2014;1(3):171-9.
- [144] Sardari RRR, Zarchi SR, Talebi A, Nasri S, Imani S, Khoradmehr A, et al. Toxicological effects of silver nanoparticles in rats. *African Journal of Microbiology Research*. 2012;6(27):5587-93.
- [145] Park E-J, Bae E, Yi J, Kim Y, Choi K, Lee SH, et al. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2010;30(2):162-8.
- [146] Sakthi Devi R, Girigoswami A, Siddharth M, Girigoswami K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2022:1-33.
- [147] Passagne I, Morille M, Rousset M, Pujalté I, L'azou B. Implication of oxidative stress in size-dependent toxicity of silica nanoparticles in kidney cells. *Toxicology*. 2012;299(2-3):112-24.

- [148] Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles. *small*. 2008;4(1):26-49.
- [149] Shrivastava A, Gupta A, Girshick R, editors. Training region-based object detectors with online hard example mining. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*; 2016.
- [150] Zhang Y-N, Poon W, Tavares AJ, McGilvray ID, Chan WCW. Nanoparticle–liver interactions: Cellular uptake and hepatobiliary elimination. *Journal of Controlled Release*. 2016;240:332-48.
- [151] Yao Y, Zang Y, Qu J, Tang M, Zhang T. The Toxicity Of Metallic Nanoparticles On Liver: The Subcellular Damages, Mechanisms, And Outcomes. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:8787-804.
- [152] Anreddy RNR. Copper oxide nanoparticles induces oxidative stress and liver toxicity in rats following oral exposure. *Toxicology reports*. 2018;5:903-4.
- [153] Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H, Wang T, Ma Y, et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicology letters*. 2007;168(2):176-85.
- [154] Mansouri E, Khorsandi L, Orazizadeh M, Jozi Z. Dose-dependent hepatotoxicity effects of zinc oxide nanoparticles. 2015.

Abstract

This study included two main topics:

The first: Preparation of the new nano-copolymer

The novel nano co-polymer was prepared, using the solubility process by condensation polymerization, where we added 2 moles of glycerol with 3.0 moles of phthalic anhydride at 110°C and 15 min., with water withdrawn as a by-product. The prepared nano polymer was characterized by techniques (FT-IR, ¹HNMR, AFM, XRD and TEM). Then the drugs Mefenamic acid and Naproxen were added, each of them in equal proportions, in order to prepare two compounds of the nano co-polymer- drug.

The second : Study of the Biochemical Parameters and the Effects of the Prepared Nano Medicine on Rats

This study used 25 animals white male rats and divided randomly into five groups. First group given NaCl as physiological saline via oral route, and consider as control group. The second and third group, they dosed mefenamic acid and the nano-polymer of mefenamic acid at a concentration of 51 mg/kg, respectively, for 14 days. The fourth and fifth groups given naproxen and nano-polymer of naproxen at a concentration of 51 mg/kg, respectively, for 14 days. The experiment to measure the biochemical parameters Aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and Alkaline phosphatase (ALP) in addition to measuring the concentration as well as measuring urea and creatinine as well as taking tissue sections of the liver and kidneys for the purpose of studying histological changes, the results of the current study showed:

1- The results of the study showed that the mefenamic acid and nano-mefenamic acid group had a significant increase ($P < 0.05$) in the mean level of AST, ALT, ALP compared to the control group. The study also showed a significant increase ($P < 0.05$) in the mean level of ALT, AST, ALP in the Naproxen and Nano-Naproxen group compared to the control group. Also, when comparing Naproxen with Mefenamic acid, we noticed a significant increase ($P < 0.05$). In the mean ALT level of the Naproxen group, as well as when comparing the nano-Naproxen with the nano-Mefenamic acid, we notice a significant increase ($P < 0.05$) in the Nano-Naproxen group. The study showed a significant increase ($P < 0.05$) in the mean ALP level of the Mefenamic acid group compared with the Mefenamic acid Nano-group.

2- The study results showed that there was a significant increase ($P < 0.05$) in the mean creatinine level in the group of Mefenamic acid and Nano-Mefenamic acid group compared to the control group, and a significant increase ($P < 0.05$) when compared to the group of Nano-Mefenamic acid. -Mefenamic acid. There was a significant ($P < 0.05$) increase in the mean creatinine level in the Naproxen and Nano-Naproxen group compared with the control group, and there was also a significant ($P < 0.05$) increase in the creatinine level in the Nano-Naproxen group when compared to the Naproxen group. It was noticeable when comparing the group. Naproxen in the Mefenamic acid group found that there was a significant increase ($P < 0.05$) in the creatinine level of the Naproxen group. There was also a significant ($P < 0.05$) increase in the urea level of the Nano-Mefenamic acid group compared to the control group. The study also indicated that there was a significant increase ($P < 0.05$) in the level of urea in the Naproxen group and the Nano-Naproxen group compared to the control group. It was also found that there was a significant increase ($P < 0.05$) in the urea level of the Nano-Mefenamic acid group compared to the Nano-Naproxen group.

3- The results of the study showed that the transverse histological sections of the liver of male rats that were given drugs and nano-loaders, we observe central vein congestion, necrosis blood veins, enlargement of the sinusoids, a thickening of the nuclei, the presence of chronic inflammatory cells around the vein, and irregular cords. hepatocellular carcinoma compared with the control group.

4- The results of the study showed to the transverse histological sections of the kidney of male rats that were given drugs and nano-loaders, in which we notice severe atrophy in the size of the glomerulus and Bowman's capsule and the destruction of the walls of the proximal urinary tubule and the distal urinary tubule and a significant increase in the size of Bowman's space and the presence of blood congestion compared with the control group.

We conclude from the current study is the effect of the two drugs and the prepared nanocomposites on some biochemical and histological parameters in white male rats.

Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Kerbala
College of Education for pure Science
Department of Chemistry



Preparation and characterization of a nanopolymer and study of its effect on some biochemical and histological parameters in albino male rats.

A Thesis
To the Council of the College of Education for Pure Sciences / University of
Karbala

It is part of the requirements for obtaining a master's degree in chemistry

By

Ayat Hussein Athab

(B.Sc. in Chemistry / Karbala University – 2019)

Supervisor

Prof. Dr.

Mohammad Nadhum Bahjat

University of Kerbala

2022 Sept.

Dr.

Alaa hussein Al-Safy

University of Kerbala

1444 Safar.