الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الصيدلة
قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية

دراسة في الزجاج لتحرر الأوكسي بوتينين من صيغ هلامات مصممة للتطبيق بطريق الأدمة

In vitro study of the release of Oxybutynin from gel formulations designed for transdermal application

أطروحة قدمت الى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في الصيدلة الصناعية

إعداد: عبد الله عبد الصمد مراد

بإشراف: أ.م.د. هند الزين

وبمشاركة: أ.د عيسى حسن

للعام الدراسي

1436 هـ / 2015 م

الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /١٥٦٦/ المتخذ

بالجلسة رقم /١٤/ تاريخ ٢٠١٥/٣/١٦

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية الصيدلة رقم /٢١٨/ تاريخ ٢٠١٥/٣/٢

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم /٢٥٠/ لعام ٢٠٠٦ .

قرار مجلس جامعة دمشق رقم /٤٠٠٨/ص تاريخ ٢٠٠٩/٤/٨ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة الطالب

يستفيد الطالب من المرسوم رقم /٤٧٧/ تاريخ ٢٠١١/١٢/٨ ويمنح سنة إضافية اعتباراً من ٢٠١٢/٤/٨ لغاية ٢٠١٣/٤/٨

يستفيد الطالب من المرسوم رقم /٣٩٣/ تاريخ ٢٠١٢/١٠/٣١ ويمنح سنة إضافية اعتباراً من ٢٠١٣/٤/٨ لغاية ٢٠١٤/٤/٨

تستفيد الطالبة من المرسوم رقم /٣٥٨/ تاريخ ٧/ ١٠/ ٢٠١٣ويمنح سنة إضافية اعتباراً من ٢٠١٤/٤/٨ لغاية ٢٠١٥/٤/٨

يستفيد الطالب من المرسوم رقم /٣٣٥/ تاريخ ٢٠١٤/١٠/٢٩ ويمنح سنة إضافية اعتباراً من ٢٠١٥/٤/٨ لغاية ٢٠١٦/٤/٨

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية التي أعدها الطالب عبد الله مراد بعنوان : ((دراسة في الزجاج لتحرر الأوكسي بوتينين من صيغ هلامات مصممة للتطبيق بطريق الأدمة)) بكلية الصيدلة من السادة الأساتذة :

د. هند الزين	الأستاذ المساعد في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص: صيدلة حيوية	عضواً مشرفاً
د. محمد عثمان	المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص : صيدلة فيزيائية	عضواً
د. جميلة حسيان	المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص: صيدلة صناعية	عضواً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،،

ملاحظة:يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

الفترة الزمنية لإنجاز البحث:

بدأ العمل على هذا البحث بتاريخ 10 كانون الثاني 2011 وانتهى بتاريخ 20 كانون الأول 2014.

الأماكن التي تم إنجاز جزء أو كامل العمل فيها:

- كلية الصيدلة، جامعة دمشق، دمشق.
- معمل ميديكو للصناعات الدوائية، حمص.

تاريخ مناقشة الرسالة: 2015/6/10

أعضاء لجنة الحكم: م. د. محمد عثمان

م. د. جميلة حسيان

أ. م. د. هند الزين

الإهداء

إلى من علمني العطاء بدون انتظار... إلى من أحمل اسمه بكل افتخار ...

أبي رحمه الله

إلى رمز التضحية والحنان، من سهرت الليالي وتحمّلت الأشواق ..

أمي

إلى من تقاسمت معهم همومي وأفراحي، إلى من سعادتهم سبب سعادتي... إلى من عشت معهم أفضل لحظات طفولتي وشبابي ...

أخي وأخواتي الأعزاء

إلى من كانوا رفاق الدرب على مرّ الأيام .. من كانوا إخوةً في زمن الجفاء ..

أصدقائي

كلمة الشكر

باقات من الشكر والعرفان معطرة بكل المحبة والود للأستاذة الدكتورة هند الزين على ما بذلت من وقت وجهود مباركة، وأغنت هذا البحث بتوجيهاتها الكريمة وملاحظاتها القيمة من خطواته الأولى وحتى لمساته الأخيرة ... فلك مني عظيم الشكر ووافر الامتنان.

كل الشكر للأستاذ الدكتور عيسى حسن، لدعمه المتواصل طيلة مراحل هذا البحث، ولمساهمته الكبيرة في إتمام هذا العمل.

الدكتور محمد عثمان لتفضله بالمشاركة في لجنة الحكم وإغناء هذا العمل بملاحظاته القيمة، لك مني خالص المودة والاحترام.

الدكتورة جميلة حسيان لتفضلها بالمشاركة في لجنة الحكم ومساهمتها في تقييم هذا العمل وإنجاحه، ليرتقي العمل وصولاً للصورة المطلوبة، لك مني كل الشكر.

الشكر الجزيل لأسرة كلية الصيدلة بكادريها التعليمي والإداري ممثلةً بالسيد العميد الأستاذ الدكتور جمعه الزهوري ونائبيه للشؤون العلمية الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف والإدارية الأستاذة الدكتورة جمانة الصالح لدعمهما لمسيرة البحث العلمي.

كما أتوجه بالشكر والامتنان إلى جميع أساتذتي في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلية، وإلى رئاسة القسم ممثلةً بالأستاذة الدكتورة هند الزين.

الشكر الجزيل لمعمل ميديكو للصناعات الدوائية ممثلاً بالدكتور نبيل القصير، لمساهمته الكبيرة في إتمام القسم العملي من هذا البحث.

الى أسرة مخابر التحليل والبحث والتطوير في معمل ميديكو ممثلة بالدكتورة فيروز الملوحي التي دربتني على أجهزة المخبر. جزاها الله عني كل خير.

خالص شكري وامتناني لكل من بذل جهداً لإخراج هذا العمل بالصورة المطلوبة

لمحة موجزة عن حياة الباحث Curriculum Vitae (CV)

الاسم الثلاثي: عبد الله عبد الصمد مراد

مكان وتاريخ الولادة: حمص 1984/8/21

الجنسية: عربي سوري

البريد الالكتروني: abdallahmrad@gmail.com

حصلت على شهادة الثانوية العامة السورية للفرع العلمي، سنة 2002.

حصلت على إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية، جامعة دمشق، كلية الصيدلة، سنة 2007.

تم قبولي كطالب دراسات عليا في كلية الصيدلة، جامعة دمشق، كلية الصيدلة، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، سنة 2008.

تصريح

الاسم الكامل: عبد الله عبد الصمد مراد

مكان وتاريخ الولادة: حمص 1984/8/21

عنوان البحث باللغة العربية:

دراسة في الزجاج لتحرر الأوكسي بوتينين من صيغ هلامات مصممة للتطبيق بطريق الأدمة

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علمي آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافئة عينية سواء بشكل مباشر أو غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل إلا الحقيقة ولم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة والمحاسبة القانونية وعليه أوقع.

التاريخ: 2015/6/10

عبد الله عبد الصمد مراد

بسم الله الرحمن الرحيم

قائمة المحتويات List Of Contents

القسم النظري 1

1- المقدمة 2

2- أهم أنماط السلس البوليUrinary incontinence.....4

2-1 المثانة زائدة النشاط Overactive Bladder 4

2-2 السلس البولي الإلحاحي Urge Urinary incontinence 4

2-3 السلس البولي الإجهادي Stress Urinary incontinence.....4

2-4 السلس البولي المختلط Mixed Urinary incontinence.....5

2-5 السلس البولي الفائض Over flow Urinary Incontinence.....5

2-6 حالات المثانة الأخرى Other bladder conditions.....5

3- انتشار المرض.....6

4- المثانة زائدة النشاط Overactive Bladder.....6

4-1 تعريفه.....6

4-2 أسبابه.....7

4-3 أعراضه.....8

4-4 علاجه.....9

4-4-1 معالجة سلوكية.....9

4-4-2 معالجة دوائية.....10

4-4-3 معالجة جراحية.....13

5- الأوكسي بوتينين Oxybutynin.....13

6- الجلد 16

6-1 وظائف الجلد.....16

6-2 طبقات الجلد.....17

3-6 أنواع الجلد.....21
7- امتصاص الأدوية عبر الجلد.....21
8- العوامل المؤثرة على الامتصاص عبر الجلد.....22
9- أنواع المستحضرات الجلدية.....24
10- الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة.....24
1-10 مراهم 24
2-10 كريمات 25
3-10 معاجين 25
4-10 هلامات.....25
القسم العملي.....27
1- الهدف من البحث.....28
2- المواد و الطرائق Materials And Methods.....29
2-1- المواد Materials.....29
2-1-1- المادة الدوائية المستخدمة في البحث: أوكسي بوتينين كلورايد.....30
2-1-2- السواغات المستخدمة في تحضير الصيغ المدروسة.....33
2-1-3- الأجهزة Equipments.....55
2-2- الطرائق Methods.....59
3- النتائج و المناقشة Results And Discussion.....72
4- الاستنتاجات Conclosion.....92
5- التوصيات و المقترحات Suggestions.....92
الملخص باللغة العربية 93
الملخص باللغة الأجنبية 94
المراجع References 95
الملحق (Appendix1) موافقة النشر في مجلة محكمة محلية 100
الملحق (Appendix2) النشر في مجلة محكمة عالمية 101

قائمة الجداول (List Of Tables)

الجدول	القسم العملي	رقم الصفحة
الجدول (1)	نسب استخدام الكاربوبول في الصيغ الصيدلانية	34
الجدول (2)	درجات البولوكسامير	41
الجدول (3)	الأسماء التجارية للبولوكسامير	41
الجدول (4)	استعمالات البولوكسامير	42
الجدول (5)	ذوبانية البولوكسامير في المحلات المختلفة عند درجة حرارة 20ºC	43
الجدول (6)	استخدامات البروبيلين غليكول	46
الجدول (7)	تركيب الصيغ المدروسة في هذا البحث	63
الجدول (8)	تحديد دقة طريقة المعايرة	73
الجدول (9)	قيم باهاء pH الصيغ المحضرة	73
الجدول (10)	دراسة قيم المحتوى الدوائي للصيغ المدروسة	74
الجدول (11)	لزوجة الصيغ المدروسة عند درجتي حرارة 25ºC و 37ºC	75
الجدول (12)	قيم معامل الارتباط r^2 لتحرر الأوكسي بوتينين من الهلامات المحضرة	88
الجدول (13)	قيم ثابتة التحرر n من معادلة كروس ماير بيباس لتحرر الأوكسي بوتينين من الهلامات المحضرة	88
الجدول (14)	قيم معامل الارتباط r^2 لتحرر الأوكسي بوتينين من المستحضر العالمي Gelnique	90
الجدول (15)	قيم ثابتة التحرر n من معادلة كروس ماير بيباس لتحرر الأوكسي بوتينين من المستحضر العالمي Gelnique	91

قائمة الأشكال (List Of Figures)

الشكل	القسم النظري	رقم الصفحة
الشكل (1)	تشريح المثانة	3
الشكل (2)	مقطع عرضي يوضح طبقات الجلد skin	17
الشكل (3)	مقطع عرضي للبشرة Epidermis	18
	القسم العملي	
الشكل (4)	عناصر خلية التعزيز Enhancer Cell	57
الشكل (5)	نموذج التحرر من الرتبة صفر	66
الشكل (6)	نموذج التحرر من الرتبة واحد	67
الشكل (7)	نموذج التحرر وفق هيكسون كرول	68
الشكل (8)	نموذج التحرر وفق هيغوشي	69
الشكل (9)	نموذج التحرر وفق كروس ماير – بيباس	70
الشكل (10)	ضبط خطية طريقة المعايرة	72
الشكل (11)	بنية البولوكسامير	76
الشكل (12)	آلية تشكيل هلامات البولوكسامير	76
الشكل (13)	تأثير الحرارة على لزوجة هلامات البولوكسامير	77
الشكل (14)	النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F1-F2 في الوقاء الفوسفاتي	78
الشكل (15)	بنية الكاربوبول بالحالة الجافة	79
الشكل (16)	بنية الكاربوبول عند حدوث الاماهة	80
الشكل (17)	بنية الكاربوبول بعد تعديل الوسط وتشكيل الهلامات	80
الشكل (18)	توزع الجزيئات المبعثرة ضمن هلامة الكاربوبول	81
الشكل (19)	النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F6 وF7 في الوقاء الفوسفاتي	82
الشكل (20)	النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغة F3 في الوقاء الفوسفاتي	83
الشكل (21)	النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F4 و F5 في الوقاء الفوسفاتي	84
الشكل (22)	علاقة اللزوجة مع التحرر في الصيغ المدروسة	85
الشكل (23)	علاقة اللزوجة مع التحرر في جميع الصيغ المدروسة	86
الشكل (24)	علاقة اللزوجة مع النسبة المئوية المتحررة من الصيغ F1&F2&F3	87
الشكل (25)	التحرر في الزجاج من المستحضر التجاري وبقية الصيغ المحضرة	89
الشكل (26)	مقارنة تحرر الأوكسي بوتينين من المستحضر التجاري والصيغتين F2&F1	90

القسم النظري

Theoretical section

1. المقدمة introduction:

السلس البولي هو تسرب غير مقصود للبول، يصيب الرجال والنساء بنسب مختلفة. له أسباب متعددة مثل ضعف أو أذية في عضلات المثانة، فرط نشاط عضلات المثانة، اضطرابات البروستات، والإصابات العصبية. ويعتبر السلس البولي من المشاكل القابلة للمعالجة ولكن لابد من معرفة السبب الحقيقي للسلس البولي من أجل الوصول للمعالجة المطلوبة.

إن عملية التبول تتضمن مرحلتين أساسيتين: مرحلة التعبئة والحفظ Filling، مرحلة الإفراغ Emptying.[1]

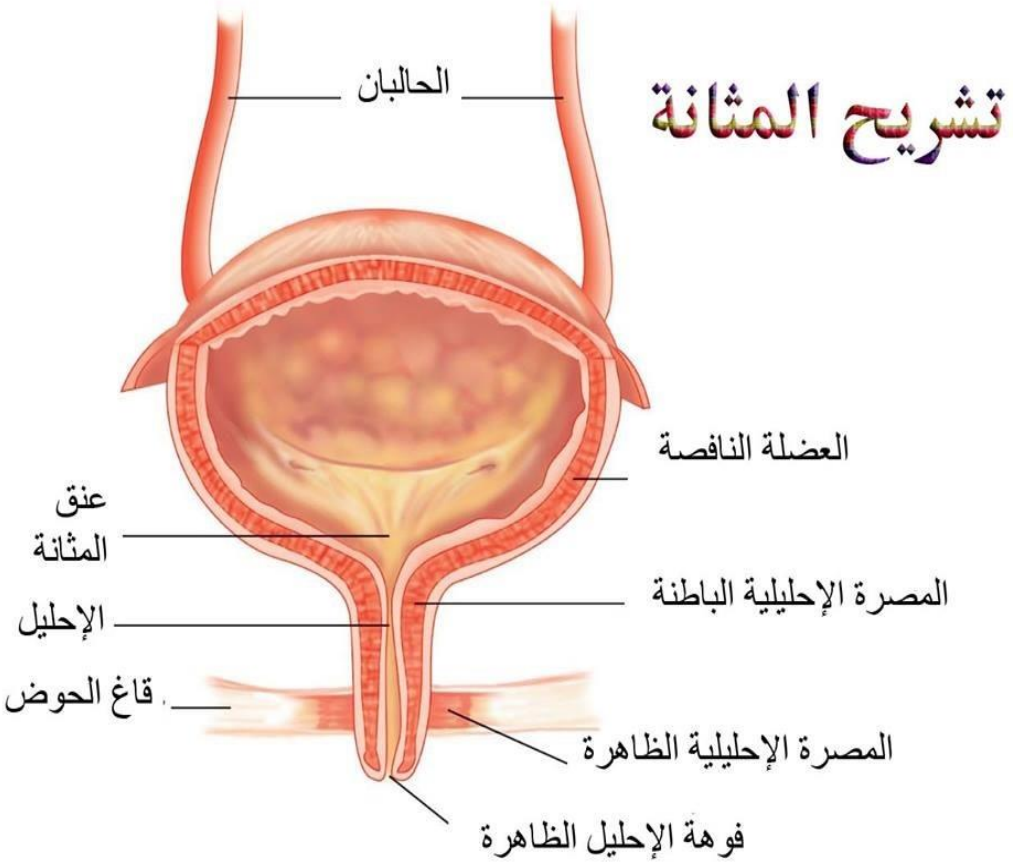
في كل مرة يأكل الإنسان أو يشرب يقوم الجسم بامتصاص السوائل، بعدها تقوم الكليتين بتصفية الفضلات والماء الزائد من الدم وبالتالي يتشكل البول الذي يخرج من الكليتين ويهبط إلى المثانة Bladder عبر أنبوبين رفيعين هما الحالبان Ureter ومن ثم يتجمع في المثانة التي تتمدد وتمتلئ بالبول. وتقوم المثانة بعدها بتخزين البول ريثما يصبح المرء جاهزاً لإفراغه. [2]

عندما تمتلئ المثانة بالبول تقوم الأعصاب في المثانة بإرسال إشارات عصبية إلى الدماغ مما يعطي الشعور بالرغبة بالتبول، وبعدها يقوم الدماغ بإرسال رسالة للعضلة الأكبر في جدار المثانة وهي العضلة النافصة Detrusor من أجل أن تتقلص وبنفس الوقت يقوم الدماغ بإرسال رسالة إلى عضلة المصرة sphincter التي تحيط بالإحليل urethra من أجل أن ترتخي مما يؤدي لخروج البول.

أي أن قابلية المثانة لأن تجمع البول وتحتفظ به يتطلب أمرين رئيسيين هما: مصرة سليمة وعضلات جدار المثانة ثابتة وخاصة العضلة النافصة Detrusor.

مشاكل ضبط المثانة تحدث عندما يكون الجهاز العصبي لا يعمل بشكل جيد بسبب مرض أو أذية، أو عندما تكون عضلات جدار المثانة وعضلة المصرة لا تعمل بشكل جيد.

الشكل التالي يوضح بنية المثانة و العضلة النافصة Detrusor بشكل مبسط:



الشكل (1) تشريح المثانة

2. أهم أنماط السلس البولي: [3]

ينجم السلس البولي عن عدم ضبط المثانة وله أنماط مختلفة ولكن الأكثر شيوعاً:

2-1 المثانة زائدة النشاط over active bladder:

هو عبارة عن تقلص مفاجئ لا إرادي في عضلات جدار المثانة وينتج عن ذلك الشعور بالحاجة الملحة للتبول حتى ولو كانت المثانة لا تحوي إلا كمية قليلة من البول.

2-2 السلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence:

هو تسرب غير مقصود للبول مترافق مع شعور بإلحاح الحاجة للتبول سواء قبل أو خلال التسريب. والسلس البولي الإلحاحي غالباً ما يترافق مع فقدان كمية كبيرة من البول ويكون السبب في ذلك إما خلل في عضلات جدار المثانة أو في العصب المغذي لها.

2-3 السلس البولي الإجهادي stress urinary incontinence:

يحدث هذا النوع من السلس البولي عندما تكون المصرة حول الإحليل ضعيفة، كما أن من أهم أسبابه أيضاً هو ضعف عضلات أرض الحوض pelvic floor muscle والذي يكون له أسباب متعددة مثل الولادة المتعسرة أو نقص هرمون الاستروجين. نتيجة لذلك فإن أي ضغط في منطقة البطن لأي سبب كان مثل العطاس والضحك قد يتسبب بحدوث تسرب كمية قليلة من البول لا إراديا.

الكثير من النساء تعاني من السلس البولي الإجهادي stress urinary incontinence خاصة بعد الحمل أو بعد سن اليأس أما عند الرجال فمن الممكن أن تلاحظ عندهم هذه المشكلة بعد جراحة البروستات.

إن أحد أفضل المعالجات لهذه الحالة هي تمارين عضلات أرض الحوض pelvic floor muscle exercise من أجل زيادة قوة العضلات التي تدعم المثانة.

4-2 السلس البولي المختلط mixed urinary incontinence:

هو مزيج من أعراض كلا الشكلين السلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence والسلس البولي الإجهادي stress urinary incontinence.

ويعتبر هذا النوع من السلس البولي شائع عند النساء الكبيرات في السن وعلاجه يكون أولاً بعلاج الأعراض، بعدها قد نلجأ للجمع بين المعالجة السلوكية والمعالجة الدوائية بالإضافة لتمارين عضلات أرض الحوض pelvic floor exercises.

5-2 السلس البولي الفائض Over flow urinary incontinence:

عندما تمتلئ المثانة عن آخرها وهناك مانع لإفراغها أو مقاومة لذلك، مثل ضيق عنق المثانة وضيق قناة مجرى البول والتضخم الشيخوخي للبروستات فان البول الزائد عن الحد الأقصى لسعة المثانة يخرج لا إراديا، وتكون عضلة المثانة من الضعف بحيث لا تستطيع إفراغ ما بها من بول نتيجة المقاومة المزمنة وهذا ما يدعى بالتقاطر dribbling.

6-2 حالات المثانة الأخرى other bladder conditions:

توجد أيضاً بعض أنماط عدم ضبط المثانة الأخرى مثل: انتانات الجهاز البولي والتي قد تحدث في أي جزء من أجزاء الجهاز البولي (حالب، مثانة، إحليل).

أعراض الإنتان غالباً ما تكون مشابهة لأعراض المثانة زائدة النشاط over active bladder بما في ذلك التبول المتكرر، لكنه يتميز عن المثانة زائدة النشاط OAB بأنه في حالة الانتانات غالباً ما يكون هناك شعور بالحرقة عند التبول.

3. انتشار المرض:

تعتبر اضطرابات الجهاز البولي من أكثر الأمراض شيوعا وتزداد نسب الإصابة به عند كبار السن، فمثلاً في بريطانيا تكون نسبة حدوث السلس البولي عند الأشخاص الذين أعمارهم فوق ال 65 سنة هي 15% عند الرجال و25% عند النساء. [4]

حوالي 33 مليون شخص مصاب بمشكلة المثانة زائدة النشاط OAB في أمريكا أي ما يقارب نسبة (1/ لكل 6 أشخاص) من البالغين وتكون خطورة الإصابة عند النساء أكبر من الرجال. [5]

كما وتزداد نسب الإصابة بمشكلة المثانة زائدة النشاط OAB مع التقدم بالعمر ولكن بنفس الوقت لا يمكن اعتبارها جزء طبيعي من مراحل التقدم بالعمر. [6]

إجمالاً يعد السلس البولي أحد أكثر الأمراض شيوعاً وينتشر بشكل أكبر من داء السكري، الزهايمر، والكثير من الأمراض الأخرى التي تنال الكثير من الاهتمام. [7]

كما ويعتبر السلس البولي مشكلة مكلفة حيث تفوق تكاليف علاجه سنوياً تكلفة كل من المجازات الشريانية artery bypass وعمليات غسل الكلى renal dialysis مع بعضهما. [8]

4. المثانة زائدة النشاط Over Active Bladder (OAB):

4-1 تعريف المثانة زائدة النشاط: [9]

تعتبر المثانة زائدة النشاط ناجمة عن اضطراب في أعصاب وعضلات جدار المثانة.

حيث يؤدي تقلص عضلات جدار المثانة إلى الشعور بالحاجة إلى التبول وذلك بغض النظر عن كمية البول المتواجدة في المثانة.

العضلة النافصة Detrusor هي واحدة من العضلات الرئيسية في جدار المثانة وهذه العضلة تتقلص استجابة لملء المثانة بالبول وذلك في حالة التبول الطبيعي، إن تقلص وارتخاء هذه العضلة يتم تنظيمه بواسطة الجهاز العصبي.

يمكن السيطرة على عضلات المصرة البولية من أجل تأخير عملية التبول بشكل طبيعي. قد تحتوي مثانة الشخص الطبيعي البالغ على 600 سم^3 من البول، ولكن حوالي 300 سم^3 من البول في المثانة قد تكون كافية لإعطاء إشارة للأعصاب لتحريك عضلات المثانة لتنسيق عملية التبول.

تنتج مشكلة المثانة زائدة النشاط over active bladder (OAB)عن تقلص غير مناسب للعضلة النافصة Detrusor بغض النظر عن كمية البول في المثانة.

2-4 أسباب مشكلة المثانة زائدة النشاط: [9]

يمكن تقسيم أسباب ظهور مشكلة المثانة زائدة النشاط بشكل إجمالي عند الأشخاص إلى أسباب عصبية وأسباب غير عصبية.

أما أكثر الاضطرابات في الجهاز العصبي والتي تسبب مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB هي:

- إصابات النخاع الشوكي Spinal cord injury
- السكتة الدماغية Strokes
- داء باركنسون Parkinson's disease
- الخرف Dementia
- التصلب المتعدد multiple sclerosis
- اعتلال عصبي سكري Diabetic neuropathy

يضاف إلى ما سبق أن هناك عوامل أخرى غير عصبية تعتبر عوامل مؤهلة للإصابة بمشكلة المثانة زائدة النشاط OAB مثل:

- التقدم بالعمر (حيث أن 20% من الأشخاص الذين أعمارهم فوق 70 سنة لديهم أعراض المثانة زائدة النشاط).
- ضخامة البروستات prostate enlargement
- جراحة البروستات prostate surgery

- الحمل المتعدد multiple pregnancies
- انتانات الجهاز البولي urinary tract infection
- الحصيات في المثانة bladder stones
- ورم المثانة bladder tumors

وفي بعض الحالات يكون سبب مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB غير واضح.

3-4 أعراض مشكلة المثانة زائدة النشاط: [10]

أما أعراض المثانة زائدة النشاط OAB فتشمل:

- الإلحاح urgency: حاجة ملحة وقوية مع عدم القدرة على تأجيل التبول.
- التكرارية frequency: الحاجة للتبول 8 مرات أو أكثر خلال 24 ساعة.
- البوال الليلي nocturia: مرتين أو أكثر خلال الليل.
- السلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence: من أكثر أنماط السلس البولي شيوعا. ويعتبر من أعراض مشكلة المثانة زائدة النشاط.

من الضروري عدم اعتبار هذه الأعراض على أنها جزء طبيعي من التقدم بالعمر.

إن مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB قد تسبب مشاكل اجتماعية، فيزيولوجية، مهنية، فيزيائية، جنسية، سلوكية من خلال التأثير على النشاطات اليومية، كما وإنها قد تؤدي للشدة النفسية.

المثانة زائدة النشاط OAB من الأمراض انتشاراً والتي لابد وأن تنال المزيد من الاهتمام خلال الفترة القادمة من أجل التوصل لعلاج مناسب لها، لما لهذه الحالة من تأثير سلبي على نوعية حياة الأشخاص المصابين بها والتي من الممكن أن تؤدي للاكتئاب.

4-4 علاج مشكلة المثانة زائدة النشاط: [11، 12]

إن علاج مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB يتضمن ثلاث أنواع:

المعالجة السلوكية – المعالجة الدوائية – المعالجة الجراحية.

1-4-4 المعالجة السلوكية behavior and life style therapy:

وتتضمن كل مما يلي:

i. تمارين عضلات أرض الحوض Pelvic floor muscle exercise:

هناك تمارين تدعى تمارين كيغل kegel exercises لها دور بتقوية عضلات الحوض هذه التمارين قد تحسن أو حتى تمنع من تسرب البول. وتتم هذه التمارين بشكل متكرر بمعدل 30 إلى 80 مرة باليوم ولمدة لا تقل عن 8 أسابيع.

ii. إعادة تدريب المثانة Bladder retraining:

ويتم ذلك من خلال استخدام المرحاض بشكل منتظم وحسب جدول معين مما يساعد المريض على ضبط النفس عدة دقائق في المرات الأولى ثم فترات زمنية أطول. إلى أن نصل إلى وضع شبه طبيعي بحيث يكون الزمن الفاصل بين زيارتين متتاليتين للحمام حوالي 4 ساعات. وبالتالي فإن هذا الأمر يساعد الأشخاص على استعادة التحكم بالمثانة.

iii. التحريض الكهربائي لعضلات أرض الحوض Pelvic floor muscle electrical stimulation:

يتم التحريض الكهربائي لعضلات الحوض من خلال نبضات كهربائية تعمل على تحفيز تقلص العضلات ويتم هذا التحريض بالتزامن مع تمارين كيغل kegel exercises.

iv. التغذية الراجعة الحيوية Bio feed back:

تستخدم التغذية الراجعة بالتزامن مع تمارين كيغل kegel exercises لضمان العمل الجيد للعضلات مما يساعد المرضى على اكتساب الوعي و السيطرة على عضلات المثانة.

v. تغييرات غذائية Dietary changes:

هناك تدابير بسيطة و لكنها بنفس الوقت هامة جداً و يمكن لها أن تقلل من أعراض المثانة زائدة النشاط OAB، منها الانتباه للنظام الغذائي. فمثلاً: الكافئين يسبب إثارة المثانة ويؤدي إلى تفاقم الشعور بالحاجة الملحة للتبول لذلك فإن تقليل الكافيين يقلل من أعراض مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB.

أيضا ينصح بعض الخبراء بتجنب بعض الأغذية مثل الشوكولا، الأطعمة كثيرة التوابل وخاصة الحارة منها، الكحول، المشروبات الغازية، المكسرات، حيث أن تجنب هذه الأغذية قد يكون مفيد في الوقاية من أعراض مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB. هذا بالإضافة إلى أن تقليل السوائل يساعد على تخفيف تكرارية التبول.

أيضا زيادة الوزن قد تسبب ضغطاً على المثانة وقد تؤدي إلى حدوث سلس بولي لذلك فإن فقدان الوزن يساعد بصورة عامة على تحسين أعراض السلس البولي (السلس البولي الإجهادي stress urinary incontinence).

2-4-4 المعالجة الدوائية medication therapy:

المواد التي تؤدي إلى ارتخاء العضلة النافصة Detrusor أو المواد التي تمنع تقلص المثانة هي مواد مفيدة لعلاج مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB والسلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence.

وعلى اعتبار أن الأستيل كولين acetylcholine هو ناقل عصبي، ويؤدي ارتباطه مع المستقبلات المسكارينية في المثانة إلى تقلصها مما يؤدي إلى التبول. ونظرا لأن العضلة النافصة Detrusor تتضمن مستقبلات مسكارينية من النوع M2 وM3 لذلك فإن

المضادات المسكارينية تستخدم لعلاج OAB و السلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence. ولكن هذه الأدوية قد يكون لها آثار جانبية مثل: جفاف الفم، الإمساك، تغييم الرؤية blurred vision، الإرباك، الصداع، .....وقد تكون هذه الآثار الجانبية شديدة بشكل كافي لأن تدفع المريض إلى إيقاف العلاج.

تستخدم المعالجة الدوائية بالتزامن مع المعالجة السلوكية. حيث أن هدف المعالجة الدوائية هو تقليل النشاط الزائد للعضلة النافصة Detrusor. كما تبين أن المعالجة الدوائية تزيد كثيرا من معدلات نجاح معالجة مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB حيث أن نسبة نجاح المعالجة تقدر بنحو 80% وذلك عند المشاركة بين المعالجة السلوكية والمعالجة الدوائية.

كما ذكر فإن الأدوية المستخدمة هي مضادات مسكارينية وذلك لتقليل نشاط العضلة النافصة Detrusor.

ومن أهم الأدوية المستخدمة نذكر: [9]

*** Oxybutynin (Ditropan®):**

مضاد مسكاريني، له تأثير مرخي مباشر على العضلات الملساء في المثانة وبالتالي يرخي العضلة النافصة detrusor. يؤخذ عادة 2-3 مرات باليوم، بينما الشكل المديد (ditropan XL®) يؤخذ مرة واحدة باليوم.

يوجد أيضا لصاقات جلدية (oxytrol®): تسبب آثار جانبية أقل وتستخدم مرة إلى مرتين بالأسبوع ولكنها تسبب تخريش جلدي موضعي.

*** Tolterodine (Ditrol®):**

يستخدم لعلاج كل من المثانة زائدة النشاط OAB، والسلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence.

يكون تأثير Tolterodine على الغدد اللعابية أقل تأثير الأوكسي بوتينين، لذلك فإن نسبة حدوث جفاف الفم كتأثير جانبي عند استخدام Tolterodibe أقل من الأكسي بوتينين.

يؤخذ عادة مرتين باليوم، وله شكل آخر هو مديد التحرر (detrol LA®) يؤخذ مرة واحدة باليوم.

*** Solifenacin (Veslcare®):**

يعتبر دواء جديد في هذه المجموعة و هو يشبه بشكل عام التولتيرودين tolterodine و له نصف عمر أطول لذلك فهو يؤخذ مرة واحدة باليوم .

*** Darifenacin (Enablex®):**

أيضاً هذا الدواء هو مضاد مسكاريني جديد ، يستخدم لعلاج مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB و له تأثيرات جانبية أقل خاصة من ناحية الإرباك و لذلك فهو مفضل عند كبار السن المصابين بالخرف dementia و يستخدم مرة واحدة باليوم .

*** Fesoterodine fumarate (Toviaz®):**

يستخدم لعلاج كل من المثانة زائدة النشاط OAB، والسلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence.

يؤخذ مرة واحدة باليوم. ومن أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً عند استخدامه: الإمساك، جفاف الفم.

*** مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات Tricyclic:**

مضادات الإكتئاب ثلاثية الحلقات، مثل: (imipramine / doxepin) تستخدم هذه المركبات أحياناً لعلاج مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB ولكن آلية تأثيرها الدقيقة على هذه الحالة غير معروفة حتى الآن.

3-4-4 الجراحة surgery :

نادراً ما تكون المعالجة الجراحية ضرورية في علاج مشكلة المثانة زائدة النشاط OAB، حيث لا يتم اللجوء إليها إلا عندما تكون الأعراض التي يعاني منها المريض غير مستجيبة للعلاجات الأخرى السلوكية أو الدوائية.

وأكثر ما يستخدم هذا الإجراء هو عند معالجة السلس البولي الإجهادي stress urinary incontinence ويوصف الإجراء الجراحي بأنه استبنائي (جراحة رأبية) Reconstructive Bladder surgery.

هنالك أيضاً بعض العلاجات الأخرى والتي ما زالت قيد البحث منها:

حقن البوتكس (botulinum toxin) botox بشكل موضعي في العضلة النافصة detrusor حيث قد تعطي نتائج جيدة خاصة عند المرضى الذين يعانون من أعراض السلس البولي الإلحاحي urge urinary incontinence.

5. الأوكسي بوتينين OXYBUTYNIN (OXB):

الأوكسي بوتينين oxybutynin هو أحد المضادات المسكارينية، وله تأثير مشابه للأتروبين. حيث أنه يملك خُمس الفعالية المضادة للكولين لمادة الأتروبين وذلك على العضلة النافصة Detrusor، ولكن يزيد عنه في الفعالية المضادة للتشنج بمقدار 4 – 10 مرات.

وهو من أفضل الأدوية المستخدمة لعلاج مشكلة النشاط العفوي المفرط وغير المضبوط للعضلة النافصة Detrusor في المثانة حيث أنه أمين ثالثي، له تأثير مضاد كوليني وبالتالي فإن الأوكسي بوتينين oxybutynin يملك تأثير مباشر كمرخي للعضلات الملساء في المثانة ويستعمل بشكل واسع لعلاج عدة أنواع من اضطرابات المثانة مثل فرط نشاط المثانة OAB والسلس البولي الإلحاحي وبشكل خاص فإنه يعالج اضطرابات الجهاز البولي عصبية المنشأ.

الكثير من المرضى الذين يتناولون الأوكسي بوتينين oxybutynin فمويا لا يتابعون العلاج، وذلك بسبب التأثيرات الجانبية الغير مقبولة لمضادات الكولين مثل: جفاف الفم، النعاس، تغييم الرؤية blurred vision، إمساك، تسرع القلب ... وغيرها. حيث تكون هذه التأثيرات الجانبية وبشكل خاص جفاف الفم شديدة جداً مما يدعو المريض لإيقاف المعالجة. [13، 14، 15]

يخضع الأوكسي بوتينين oxybutynin لإستقلاب المرور الأول بشكل شديد وخاصة في الكبد وبدرجة أقل في الأمعاء، حيث يتم استقلابه من أنزيمات السيتوكروم p450 وبشكل خاص CYP 3A4.

وينتج عن الاستقلاب كلا من: phenylcyclohexyl glycolic acid الغير فعال دوائياً، بالإضافة لمستقلب فعال دوائياً هو: N-desethyloxybutynin (N-DEO) .

إن الإستقلاب الكبير للأوكسي بوتينين عند تناوله بالشكل الفموي يجعل توافره الحيوي قليل جداً، ويقدر عندها بحوالي 6% فقط. قمة التراكيز البلاسمية C_{Max} نصل إليها بعد حوالي الساعة وله نصف عمر حيوي حوالي 2-3 ساعات. [16]

وبالتالي فإن الأوكسي بوتينين (OXB) ومستقلبه الفعال دوائياً: ن-ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) يقومان بحجب المستقبلات المسكارينية في المثانة لنحصل على التأثير الدوائي المطلوب، و لكن بنفس الوقت فإنهما يقومان بحجب هذه المستقبلات المسكارينية في أنسجة أخرى من الجسم و لذلك فإننا نحصل على التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة. [17]

لقد وجد أن كلا المركبين الأوكسي بوتينين و ن- ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) يتواجدان تقريباً بنفس النسبة في العضلات الملساء في المثانة، بينما يكون تواجد ن-ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) أكبر بكثير من الأوكسي بوتينين في الغدد اللعابية و هذه الألفة العالية لمركب ن- ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) نحو المستقبلات المسكارينية في الغدد اللعابية يمكن أن تكون هي سبب التأثير الجانبي الغير مقبول (جفاف الفم) الملاحظ عند الإعطاء الفموي لمادة الأوكسي بوتينين.

كما وجد أن الآثار الجانبية ترتبط مع وجود تراكيز بلاسمية عالية من المستقلب الفعال ن-ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) و الذي تكون تراكيزه البلاسمية أكبر من تركيز الأوكسي بوتينين بنحو 4- 10 مرات. [18]

لذلك ومن أجل تقليل أو حتى إلغاء هذه التأثيرات الجانبية الجهازية الغير مرغوبة للأوكسي بوتينين فقد تم البحث عن طرق إعطاء أخرى تقلل من تأثير المرور الأول للأوكسي بوتينين و بالتالي تقلل من التراكيز البلازمية للمستقلب الفعال ن- ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) المسؤول عن ظهور تلك الآثار الجانبية الغير مقبولة.

وبالفعل فقد تمت دراسة الشكل مديد التحرر Extended release عند مرضى المثانة زائدة النشاط OAB، حيث أدى استخدام هذا الشكل الصيدلاني إلى ظهور معدلات أقل من تلك التأثيرات الجانبية و خاصة جفاف الفم و ذلك بالمقارنة مع الأشكال الفموية ذات التحرر المباشر. [19] لكن النتائج بقيت دون المستوى المطلوب ولذلك فقد استمر البحث عن نظم إيتاء أخرى للدواء ومنها الطريق عبر الجلد والذي يجنب استقلاب المرور الأول وبالتالي يقلل من تواجد المستقلب الفعال ن-ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO) وبنفس الوقت يزيد من التوافر الحيوي للأوكسي بوتينين. [20]

و بالفعل فقد قام بعض الباحثون بتطبيق اللصاقات الجلدية للأوكسي بوتينين على مرضى المثانة زائدة النشاط OAB و كانت النتائج كما هو متوقع حيث أنها جنبت استقلاب المرور الكبدي الأول وبالتالي قللت من تركيز المستقلب الفعال دوائياً المسؤول عن التأثيرات الجانبية، و أيضاً ازداد التوافر الحيوي للأوكسي بوتينين oxybutynin حيث تم تقليل الجرعة المستخدمة، بالإضافة لذلك فقد أعطت هذه اللصاقات ميزة التأثير المديد حيث أنها تستخدم مرتين بالأسبوع و بالتالي فإننا نحصل على تراكيز بلاسمية أكثر ثباتاً وتقل مشكلة تذبذب التراكيز البلاسمية fluctuation بين الجرعات. [21]

ولكن هذه اللصاقات نفسها كان لها تأثيرات جانبية أخرى مثل التصبغات الجلدية والطفح الجلدي والتخريش الموضعي وخاصة عند الاستخدام طويل الأمد. هذا التخريش قد يكون شديداً لدرجة قد تدفع بعض المرضى إلى ايقاف المعالجة. [22]

لذلك استمر البحث عن طريقة لإيصال الأوكسي بوتينين تقلل من الآثار السلبية لكل من المادة الدوائية واللصاقات الجلدية وبالتالي نتجت فكرة استخدام أشكال صيدلانية نصف صلبة موضعية تحقق الإيجابيات التالية: [23]

1. تزيد التوافر الحيوي للأوكسي بوتينين بسبب امتصاصه المباشر للدوران العام.
2. تقلل من التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة للأوكسي بوتينين والناتجة عن مستقلبه الفعال ن-ديسيتيل أوكسي بوتينين (N-DEO).
3. لها ميزة التأثير المديد.
4. مناسبة لكبار السن والمرضى الذين يعانون من صعوبة في البلع.
5. ليس لها تأثير على الكبد (مناسب لمرضى الكبد).
6. تقلل من التداخلات الدوائية.
7. تقلل التخريش الجلدي و ذلك بالمقارنة مع اللصاقات الجلدية. [24]

وطالما أن الدواء ينفذ عن طريق الجلد ليصل الى الدم بتراكيز علاجية، كان لا بد من دراسة هذا العضو والتركيز على العوامل المؤثرة في امتصاص ونفوذ الدواء عبره.

6. الجلد skin: [25]

يعتبر الجلد أكبر عضو في جسم الإنسان حيث أنه يشكل حوالي 16% من وزن الجسم.

6-1 وظائف الجلد: [26]

الجلد بنيته معقدة وله وظائف متعددة:

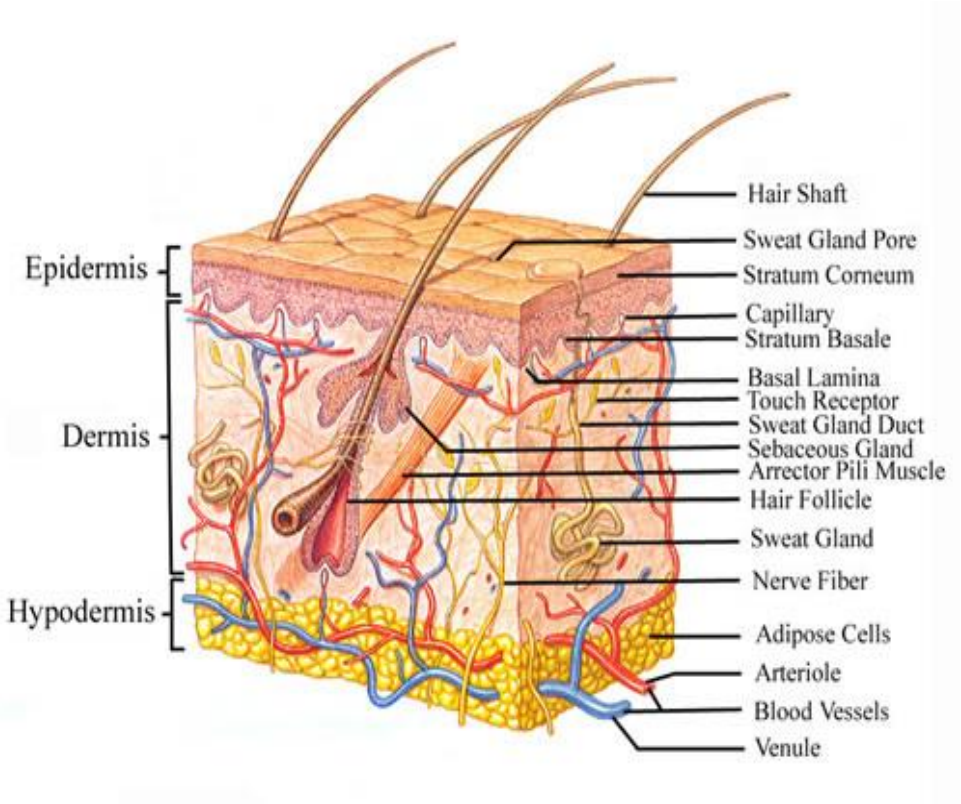
1. خط الدفاع الأول للجسم ضد الميكروبات.
2. تعمل الطبقة الدهنية في الجلد كعازل للحرارة. كما تحافظ الغدد العرقية على درجة حرارة الجسم من الارتفاع عن طريق إفراز العرق.
3. يعتقد أن الغدد الدهنية لها خواص مضادة للبكتيريا.

4. كما يحتوي الجلد على مستقبلات عصبية متنوعة للإحساس بالحرارة والبرودة والضغط واللمس.
5. يلعب الجلد دور أساسي في تكوين فيتامين (د): حيث أن الجلد يحتوي على نوع من طليعة فيتامين (د) الذي يتحول إلى فيتامين (د) وذلك عند التعرض لضوء الشمس.
6. إفراز الميلانين في البشرة يقي الجلد من الأشعة فوق البنفسجية ويقلل من احتمال الإصابة بسرطان الجلد.
7. كما أن الجلد هو أول جدار حماية ضد الفيروسات.

2-6 طبقات الجلد:

ويتألف الجلد من ثلاث طبقات رئيسية وهي: [27]

- ✓ البشرة Epidermis
- ✓ الأدمة Dermis
- ✓ النسيج تحت الجلد Subcutaneous tissue



الشكل (2) مقطع عرضي يوضح طبقات الجلد

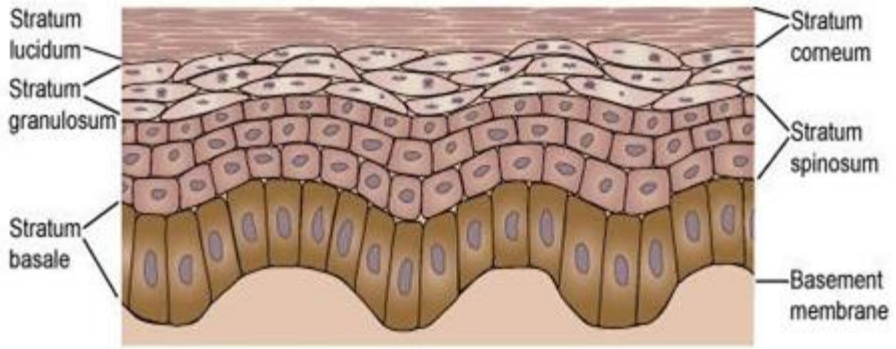
1-2-6 البشرة Epidermis:

هي الطبقة الخارجية من الجلد، تختلف سماكتها حسب المناطق المختلفة من الجسم حيث تكون أقل ما يمكن في الجفن 0.05 مم و أثخن ما يمكن في راحة اليد 1.5 مم.

توصف خلايا هذه الطبقة بأنها كيراتينية، ظهارية.

وتتألف بدورها من خمس طبقات هي من الأعلى إلى الأسفل:

1. الطبقة المتقرنة البشروية Stratum corneum
2. الطبقة البشروية الصافية Stratum licidum
3. الطبقة البشروية الحبيبية Stratum granulosum
4. الطبقة البشروية الشائكة Stratum spinosum
5. الطبقة البشروية القاعدية Stratum basale



الشكل (3) **مقطع عرضي للبشرة Epidermis**

الطبقة الأعمق في البشرة هي الطبقة البشروية القاعدية Stratum basale هي التي تنتج الخلايا الظهارية الجديدة والتي تكون بشكل أعمدة، وفي هذه الطبقة تنقسم الخلايا وتندفع الخلايا الجديدة باتجاه السطح، وتحدث هذه العملية باستمرار، وكلما تحركت الخلايا باتجاه السطح يتغير شكلها وخصائصها، حيث تصبح مسطحة وتفقد ماءها تدريجياً حتى تصل إلى

الطبقة السطحية من البشرة Stratum corneum المكونة من خلايا كيراتينية مسطحة وميتة وتتساقط هذه الطبقة كل أسبوعين تقريباً. [28]

توجد في البشرة ثلاث أنواع من الخلايا المتخصصة وهي:

a. خلايا ميلانينية Melanocytes: الخلايا الميلانية التي تنتج صباغ الميلانين، وكمية هذا الصباغ يتم تحديدها حسب المورثات وبمقدار التعرض لأشعة الشمس.
b. خلايا لانغرهانس Langerhans Cells: لها دور في التعرف على المواد الغريبة ولها دور في الدفاع عن الجسم ضد الانتانات حيث تعتبر خط الدفاع الأول في الجلد (جزء من الجهاز المناعي).
c. خلايا ميركل Merkel Cells: لها علاقة بالنهايات العصبية ولكن دورها الدقيق غير معروف بشكل واضح حتى الآن.

2-2-6 الأدمة Dermis:

هي الطبقة التي تصل بين البشرة وبقية أعضاء الجسم. وهي عبارة عن نسيج ضام سماكتها تختلف من مكان لآخر حيث تتراوح بين 0.1 سم في الجفن حتى 0.5 سم في الظهر وتشكل هذه الطبقة اجمالاً حوالي 90% من سماكة الجلد.

تحوي هذه الطبقة ثلاث أنواع من الأنسجة التي تظهر خلالها: [29]

i. كولاجين collagen
ii. النسيج اللدن Elastic tissue
iii. ألياف شبكية reticular fibres

هذه الأنسجة هي التي تعطي الجلد القوة والمرونة.

تحوي طبقة الأدمة العديد من الخلايا والملحقات مثل:

1. الجريبات الشعرية.
2. الغدد الدهنية المترافقة مع الجريبات الشعرية sebaceous glands.
3. الغدد العرقية: لها دور هام في تنظيم حرارة الجسم من خلال عملية التعرق.

4. الأوعية الدموية والأعصاب.

كما أنه يوجد العديد من الخلايا العصبية المتخصصة مثل:

i. جسيمات مايسنر Meissner’s corpuscle نهايات عصبية حسية.
ii. جسيمات باتشيني Pacinian corpuscle التي تنقل الإحساس بالضغط.
iii. جسيمات روفيني Ruffini corpuscle جسيمات حسية انتهائية.
iv. جسيمات كراوزه البصلية Krause’s end bulb.
v. نهايات عصبية حرة Free nerve ending.

بعض مناطق الجسم تحوي نهايات عصبية أكثر من غيرها مثل رؤوس الأصابع التي تحوي العديد من النهايات العصبية وبالتالي تكون شديدة الحساسية.

3-2-6 النسيج تحت الجلد Subcutaneous Tissue:

هو نسيج مكون من خلايا دسمة. يحوي الأوعية الدموية الكبيرة (الشرايين والأوردة) والأعصاب. وتكتسب هذه الطبقة أهميتها من خلال ما يلي:

لها دور هام في تنظيم درجة حرارة الجسم من خلال الأوعية الدموية الكبيرة. كما وأنها تعمل على حماية الأعضاء الداخلية من الصدمات الخارجية يعتبر النسيج تحت الجلد أيضاً مصدر هام للطاقة. ان حجم هذه الطبقة يختلف حسب المنطقة في جسم الانسان و يختلف أيضاً من شخص لآخر. [30]

3-6 أنواع الجلد: [31]

إجمالاً يكون للجلد ثلاث أنواع:

1-3-6 الجلد الجاف:

يتصف بمظهر مشدود ومسامات ضيقة وبملمس خشن ويميل للتجعد.

ويجف هذا النوع من الجلد الذي يكون إفراز غدده الدهنية قليلاً بسرعة وسهولة وهو حساس جداً للتغيرات الجوية.

2-3-6 الجلد الدهني:

جلد سميك لامع، يفرز الكثير من الدهون ويقاوم التغيرات الجوية بصورة أفضل ولكنه معرض للحبوب والبثور.

3-3-6 الجلد الطبيعي:

جلد ناعم ومرن، لا يظهر مشكلات خاصة، وعادة ما يكون دهني نوعاً ما في منطقة الذقن وقاعدة الأنف حيث تتركز الغدد الدهنية، ويكون أقل دهناً على الوجنتين والصدغين. الكثير من الأمراض قد تصيب الجلد في مناطق مختلفة منه، وعند استخدام أي دواء لابد من أن يصل إلى المكان الذي سيؤثر فيه. وباستثناء حالة التأثير على سطح الجلد فانه لابد للدواء من أن يعبر خلال الطبقة المتقرنة البشروية Stratum corneum أو أن يعبر خلال الجريبات الشعرية أو الغدد العرقية أي أن الجلد في هذه الحالة ليس هو العضو المستهدف.

7. امتصاص الأدوية عبر الجلد: [31]

a. طريق المرور عبر البشرة: تشكل الخلايا الكيراتينية طبقة تشبه الاسفنج قادرة على امتصاص كميات كبيرة من الماء والمواد القطبية.

b. الامتصاص بواسطة الغدد الدهنية والجريبات الشعرية: وهو ذو أهمية كبيرة بالنسبة للمواد المحبة للدسم، حيث أنها تنحل بالمفرز الدهني وتبلغ الأدمة حيث الأوعية الدموية. [32]

اجمالاً فان الأدوية بحسب طبيعتها إذا كانت قطبية فإنها تميل لأن تعبر خلال الطبقة المتقرنة البشروية بينما إذا كانت الأدوية مواد محبة للدسم فإنها تميل لأن تنحل في المفرز الدهني وتبلغ الأدمة حيث توجد الأوعية الدموية.

أو بتعبير آخر فان الأدوية القطبية تميل لعبور الحاجز الخلوي ويكون العبور داخل الخلايا intracellular، بينما تفضل المواد اللاقطبية الانتقال بين الخلايا intercellular.

ويجب الانتباه الى وجود الكثير من الأنزيمات الاستقلابية في الجلد والتي قد تعطل deactivate عمل بعض الأدوية.

من الجيد معرفة أن إحداث بعض التغيرات الفيزيولوجية في الجلد قد تؤدي إلى تغيرات مفيدة على مستوى امتصاص الأدوية ونذكر هنا بشكل خاص التحكم بالرطوبة الجلدية. حيث أن الجلد الطبيعي له رطوبة 10-25% في الطبقة المتقرنة البشروية Stratum corneum. هذه النسبة قد تقل كما في حالة الأكزيما أو تزداد كما في حالة التعطن Maceration.

فمثلاً: استخدام مستحضر اطباقي occlusive يؤدي إلى احتجاز الماء الجلدي الذي يغادر الجسم وبالتالي يزيد من محتوى الرطوبة.

8. العوامل المؤثرة على الامتصاص عبر الجلد: [33]

1-8 حالة الجلد ونوعه:

وتشمل العديد من النقاط الهامة، فمثلاً الجلد المحروق أو المرضوض أو المجروح يمتص المواد الدوائية بشكل أكبر من الجلد السليم. أما نوع الجلد فيختلف الامتصاص بين الجلد الجاف والجلد الدهني والجلد الطبيعي.

أيضاً عمر الجلد يؤثر على الامتصاص: حيث يجب الانتباه الى أن النفاذ عبر الجلد عند الأطفال والمسنين أكبر مما هو عليه عند البالغين.

كما أن جريان الدم والتروية الدموية لهما دور أيضاً: حيث تؤثر التغيرات في الدوران المحيطي على الامتصاص الجلدي.

2-8 شروط التطبيق ومكانه:

إن نفاذ الأدوية عبر الجلد يختلف حسب ثخانة الجلد وطبيعة الطبقة المتقرنة وكثافة الملحقات الجلدية.

بالإضافة إلى تأثير تركيز المواد الفعالة والإطالة في فترة التطبيق الجلدي حيث أنه كلما ازدادت فترة التماس بين الشكل الصيدلاني والجلد كلما ازداد الامتصاص الدوائي الكلي، وأيضاً استخدام الضمادات الجلدية المحكمة والتي تسهل اماهة الجلد وبالتالي الامتصاص عبر الجلد.

3-8 الخصائص الفيزيوكيميائية للمواد الفعالة:

الوزن الجزيئي وأبعاد الأجزاء والألفة للماء أو الدسم. حيث وجد أن المواد الدوائية ذات الأوزان الجزيئية بين 100-800 دالتون مع ذوبانية مائية وشحمية ملائمتين لها القدرة أن تجتاز الجلد. ويعتقد أن الوزن الجزيئي المثالي للدواء من أجل الامتصاص عبر الجلد هو 400 دالتون أو أقل.

4-8 خصائص السواغات:

a. أن تكون قادرة على الاختراق بسهولة لطبقات الجلد.
b. أن تكون قادرة على تحرير المادة الفعالة في مستوى المنطقة المصابة.

c. السواغات الدسمة القادرة على الامتزاج مع المفرزات الدهنية تحسن الامتصاص عبر الجلد للعديد من المواد الدوائية.
d. الأسس الاستحلابية: ز/م أو م/ز من أفضل السواغات المستخدمة لزيادة الامتصاص عبر الجلد للعديد من المواد الدوائية.
e. المواد المحبة للماء مثل الغليسيرول والبروبيلين غليكول تعمل على منع تجفاف المستحضر الصيدلاني وعلى اماهة الجلد وبذلك تحسن الامتصاص.

9. أنواع المستحضرات الجلدية: [34]

للمستحضرات الجلدية أنواع متعددة تختلف باختلاف السواغات الداخلة في تركيبها والهدف من الاستعمال، حيث أنها قد تكون أشكال صيدلانية صلبة أو سائلة أو نصف صلبة.

ويكون الهدف منها إما الحصول على التأثير الموضعي أو الجهازي أو النفاذ عبر الجلد، أو لتأثيرها المرطب أو الواقي.

10. الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة الموضعية:

الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة متعددة وأهمها: المراهم، الكريمات، المعاجين، الهلامات.

1-10 المراهم ointments:

أشكال صيدلانية نصف صلبة تتكون بالإضافة للمواد الدوائية الفعالة من أسس دسمة كارهة للماء (فازلين) أو محبة للماء (لانولين). تترك السواغات الدسمة طبقة رقيقة على الجلد غير غسولة بالماء. أما اللانولين فيتميز بقدرته على امتصاص الماء تبعا لتركيبه وبقدرته الاختراقية العالية.

2-10 الكريمات creams:

تتكون من أسس استحلابية نمط ز/م أو م/ز، اضافة للمواد الدوائية الفعالة والتي تتوضع في أحد الطورين حسب ذوبانها.

يمكن أن تستخدم الكريمات لتطبيق الدواء على الجلد أو عبر الجلد.

3-10 المعاجين pastes:

تتكون المعاجين بشكل عام من سواغات مائية أو زيتية يكون فيها تركيز عالي من المساحيق الصلبة، وهذه الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة تستخدم عادة لأجل تأثيرها الموضعي الامتصاصي.

4-10 الهلامات gels:

أشكال صيدلانية نصف صلبة تتكون من معلق من جزيئات لا عضوية صغيرة أو جزيئات عضوية كبيرة في وسط سائل. غالباً ما تكون شفافة transparent أو شافة translucent.

عندما تكون الهلامة مكونة من شبكة من الأجزاء الصغيرة المنفصلة (غير المترابطة) فان الهلامة تصنف على أنها نظام ثنائي الطور مثل هلامة هيدروكسيد الألمنيوم.

في هذه الهلامات الثنائية الطور: إذا كان حجم الأجزاء للطور المبعثر كبير نسبياً فان الهلامة تدعى أحياناً: magma مثل البنتونايت ماغما.

في الحالتين السابقتين: الهلامة و الماغما يمكن بأن تكونا ذات خاصة التمييع بالهز thixotropic أي أنها تكون بشكل نصف صلب في وضعية السكون و تصبح سائلة عند الهز أي يجب الرج قبل الاستعمال لضمان التجانس.

أما الهلامات أحادية الطور: single phase gels: فإنها تحوي جزيئات ضخمة عضوية موزعة بشكل منتظم خلال الطور السائل بدون وجود حد فاصل بين الجزيئات الضخمة المبعثرة والسائل.

يستخدم لتحضير الهلامات العديد من المواد المهلمة التي يمكن تصنيفها الى مواد مهلمة ذات منشأ طبيعي (الآغار، الألجينات، والصموغ الطبيعية)، المواد المهلمة ذات المنشأ نصف الصنعي (كاربوكسي ميتيل سيللوز CMC، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC)، والمواد المهلمة الصنعية (الكاربومير).

وقد تحوي الهلامات في تركيبها بالإضافة للعامل المهلم كلا من:

- مذيبات مساعدة كالكحول والبروبيلين غليكول.
- مواد حافظة مضادة للميكروبات مثل الميتيل بارابين والبروبيل بارابين.
- مثبتات أو مواد مُخلبة مثل ايتيل دي أمين تترا حمض الخل EDTA.
- معززات نفاذ مثل البروبيلين غليكول وبولي ايتيلين غليكول.

المتطلبات الدستورية لفحص الهلامات تتضمن فحص المحتوى الميكروبي بالنسبة للمستحضرات العينية، الملء الأدنى، التعبئة والتخزين.

إضافة إلى متطلبات دستور الأدوية الأمريكي، يقوم المصنعون عادة بإجراء اختبار فحص اللزوجة وفحص التحرر في الزجاج للمستحضرات نصف الصلبة.

القسم العملي

Practical section

1-الهدف من البحث (Aim of the Study):

سوف يتم في هذا البحث العمل على تطوير صيغة هلامة موضعية (جلدية) للأوكسي بوتينين (Oxybutynin (OXB، باستخدام نسب مختلفة من عدة عوامل مهلمة، وتقييم هذه الهلامات من ناحية تجانس المحتوى، وتحديد قيمة الباهاء، وقياس اللزوجة عند درجتي حرارة $25^{o}C$ و$37^{o}C$، ثم دراسة التحرر في الزجاج باستخدام خلية التعزيز Enhancer Cell، لأجل الوصول إلى الصيغة الأفضل التي تحقق التأثير العلاجي المطلوب مع تقليل الآثار الجانبية، ثم المقارنة مع المستحضر التجاري المبتكر (Brand (Gelnique® من انتاج شركة Watson.

2- المواد و الطرائق (Materials and Methods):

2-1- المواد (materials):

تم الحصول على المواد التالية:

- الأوكسي بوتينين كلورايد Oxybutynin chloride من شركة (Chempi Fine Chemicals-India)
- هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC USP substitution type 2208 من شركة (BASF global chemical-GERMANY)
- هيدروكسي ايتيل سيللوز HEC QP52000H من شركة (Hutong Global- China)
- البولوكسامير Poloxamer 407/ Lutrol F127 من شركة (Merck-Germany)
- الكاربوبول Carbopol ETD2020 من شركة (Shanghi Pengeteng Fine Chemical-China)
- الايتانول Ethanol من شركة (Merck-Germany)
- دي ايزو بروبانول أمين Diisopropanolamine من شركة (Merck-Germany)
- بروبيلين غليكول Propylene Glycol من شركة (Hutong Global-China)
- حمض البيكريك Picric Acid من شركة (Shanghi Hope Chem-China)
- أسيتات الصوديوم اللامائية Anhydrous Sodium Acetate من شركة (Merck-Germany)
- حمض الخل الثلجي Glacial Acetic Acid من شركة (Merck-Germany)

- فوسفات الصوديوم أحادية الأساس Monosodium Phosphate من شركة (Merck-Germany)
- فوسفات الصوديوم ثنائية الأساس Sodium Phosphate Di Basic من شركة (Merck-Germany)
- الكلوروفورم Chloroform من شركة (Merck-Germany)

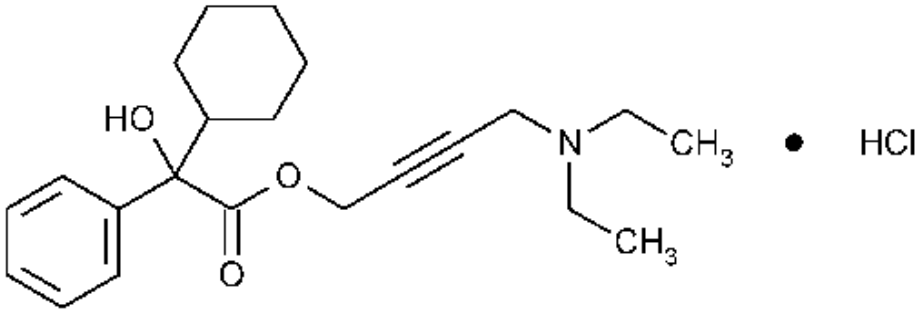
2-1-1-المادة الدوائية المستخدمة فى البحث:

الأوكسي بوتينين كلورايد Oxybutynin chloride:

- **الصيغة الكيميائية:**

الصيغة الكيميائية الإجمالية لمادة الأوكسي بوتينين $C_{22}H_{31}NO_3 \bullet HCl$

الصيغة البنيوية structural للأوكسي بوتينين كلورايد:



- **الاسم الكيميائي:**

Benzeneacetic acid,a-cyclohexyl-a-hydroxy-,4-(diethylamino)-2-butynyl ester hydrochloride,(±)-. 4-(Diethylamino)-2-butynyl (±)-a-phenylcyclohexaneglycolate hydrochloride

- **الذاتية:**

درجة الانصهار: بين 124° و 129° مئوية.

فقدان الوزن عند التجفيف: عند التجفيف لدرجة حرارة 105°C لمدة ساعتين، تفقد ما لا يزيد عن 3% من وزنها.

المتبقي بعد الاشتعال: لا يزيد عن 0.1% [35]

- **الخواص الفيزيائية والذوبانية:**

الأوكسي بوتينين كلورايد عبارة عن بودرة بللورية بيضاء، عديمة الرائحة تقريباً، منحلة بسهولة في الماء والكحول، منحلة في الأسيتون، منحلة جداً في الكلوروفورم والكحول الميتيلي، قليلة الانحلال في الايتر، قليلة الانحلال جداً في الهيكسان.

له تأثير مباشر كمرخي للعضلات الملساء في المثانة حيث يثبط التأثير المسكاريني للأستيل كولين.

استخدام الأوكسي بوتينين فموياً لا يتأثر بحالات الإطعام والصيام.

الوزن الجزيئي 393.9 دالتون.

ثابتة التفارق (التشرد) $pK_a=8.04$

معامل التقاسم أو التوزع (partition coefficient): $\log P = 2.8$

حجم التوزيع الظاهري 193 ليتر بعد الإعطاء الفموي أو الوريدي. [36]

- **الاستخدام والجرعة:**

عادة ما تكون الجرعة الفموية من الأوكسي بوتينين كلورايد 5 ملغ مرتين إلى ثلاث مرات باليوم وقد تزداد إلى أربع مرات باليوم تبعا للاستجابة.

عند كبار السن تكون الجرعة 2.5 - 3 ملغ مرتين باليوم وقد تزداد لتصبح 5 ملغ مرتين باليوم.

يتوافر أيضا الاوكسي بوتينين كلورايد بشكل مضغوطات مضبوطة التحرر حيث تكون الجرعة 5 ملغ مرة باليوم وقد تزداد الجرعة تبعاً للاستجابة.

أيضا يتوافر الأوكسي بوتينين كلورايد بشكل لصاقات جلدية موضعية Patches تحوي 3.9 ملغ من الأوكسي بوتينين كلورايد، يتم تطبيق اللصاقات على جلد سليم في منطقة البطن، الورك، أو الأرداف وتستبدل اللصاقة كل 3 - 4 أيام على ألا يتم تطبيق لصاقة جديدة بنفس الموضع إلا بعد مرور 7 أيام على الأقل.

عند الأطفال أكبر من 6 سنوات تكون الجرعة 2.5 - 3 ملغ مرتين باليوم من المضغوطات التقليدية و قد تزداد لتصبح 5 ملغ مرتين أو ثلاث مرات باليوم تبعاً للاستجابة.

بينما تكون الجرعة من المضغوطات المضبوطة التحرر 5 ملغ باليوم وقد تزداد تبعاً للاستجابة.

ينصح BNF بأن تكون الجرعة عند الأطفال الذين أعمارهم 2 - 5 سنوات 1.25- 2.5 ملغ مرتين إلى ثلاث مرات باليوم من المضغوطات التقليدية. [37]

- **التأثيرات الجانبية side effects:**

التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً تتضمن جفاف الفم، إمساك، رؤية ضبابية، نعاس والشعور بالدوار. وقد تسبب في بعض الحالات الشعور بالهذيان.

هذه التأثيرات الجانبية مترافقة مع الجرعة وقد تكون شديدة وخاصة فيما يتعلق بجفاف الفم الذي يدفع الكثير من المرضى إلى إيقاف العلاج. [38]

2-1-2- السواغات Excipients:

تم استخدام عدة سواغات كعوامل مهلمة لدراسة تأثير كل منها على التحرر في الزجاج.

سنتطرق في هذا القسم إلى هذه السواغات والتي تم استعمالها في التجارب المتنوعة والتي أدت إلى الحصول على نتائج ساعدت في الوصول إلى كيفية التنبؤ بحركيات التحرر من الصيغ المدروسة. ومن هذه السواغات نذكر:

* **كاربوبول Carbopol ETD2020:** [39]

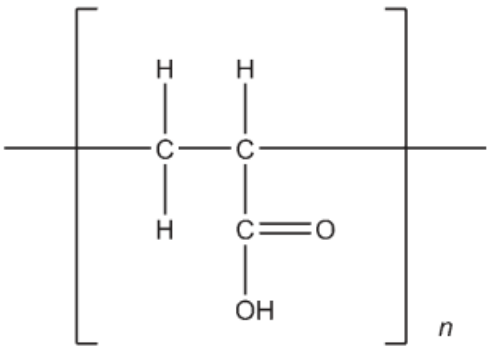
- **الأسماء المرادفة:**

الكاربومير carbomer ETD2020، كاربوكسي بولي ميتيلين.

مركبات الكاربوبول (الكاربومير) هي بلمرات صنعية عالية الوزن الجزيئي لحمض الأكريليك تكون متصالبة إما مع أللیل سكاروز أو مع أللیل ايترات بنتا اريثريتول.

تحوي ما بين 52% و68% من مجموعات حمض الكاربوكسيليك (COOH) محسوبة على الأساس الجاف.

- **الصيغة البنيوية structural formula:**



Acrylic acid monomer unit in carbomer polymers.

يتم تحضير الكاربوبول من خلال تكرار وحدة حمض الأكريليك الموضحة بالشكل السابق.

سلاسل البوليمير تتصالب مع أللیل سكاروز أو أللیل ایترات بنتا اریثریتول.

أنماط الكاربوبول المختلفة والمتوفرة تجارياً تختلف بالوزن الجزيئي، درجة التصالب، بنية البلمر، والمكونات المتبقية كما تختلف باللزوجة لمحاليلها المائية وبتصنيفها للاستخدام الفموي أو غير الفموي حيث تكون البلمرات المعرفة بالحرف (P) هي فقط الأنماط الصيدلانية من البلمر المقبولة للاستخدام الفموي.

- **التصنيف الوظيفي للكاربوبول واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يستخدم الكاربوبول كعامل لاصق حيوياً bioadhesive agent، كما يستعمل كعامل معدل للتحرر Release-modifiying agent، وفي تحضير الصيغ ذات التحرر المستديم Sustained-release formulations، عامل معلق Suspending agent، عامل رابط Binder agent، عامل رافع للزوجة Viscosity-increasing agent، عامل مشكل للهلامات Gelling agent.

جدول(1) نسب استخدام الكاربوبول في الصيغ الصيدلانية

الاستعمال	التركيز %
عامل مهلم (gelling agent)	2.0 - 0.5
عامل معلق (suspending agent)	1.0 - 0.5
عامل رابط في الأقراص (tablet binder)	3.0 - 0.7
عامل ضبط التحرر (controlled-release agent)	30.0 - 5.0

- **الوصف:**

مساحيق بيضاء اللون، حمضية، مسترطبة مع رائحة مميزة خفيفة.

يتم انتاج بلمرات الكاربوبول بشكل أجزاء جسيمات أولية تعادل 0.2 ميكرون (قطر وسطي)، و التي تشكل تكتلات متجمعة أبعاد أجزائها يتراوح ما بين 2 إلى 7 ميكرون، لا يمكن أن يتم تجزئتها إلى مكوناتها الأساسية بعد أن يتم إنتاجها. كل جزء أولي يمكن النظر

إليه على أنه بنية شبكية من سلاسل البلمر المتصلة والمتداخلة بالروابط التصالبية. جميع المنتجات التجارية من الكاربوبول متصالبة ولكن بدرجات مختلفة.

- **الذوبانية solubility:**

الكاربوبول غير منحل بالماء ولكنه ينتبج فيه إلى مدى ملحوظ حيث يعطي هلامة دقيقة متصالبة ثلاثية الأبعاد.

عندما يتم حله في محلات مثل الماء والكحول ثم يتم تعديل Neutralization باهاء الوسط بمادة قلوية فانه يعطي سائل متغير القوام بالرج (ظاهرة Thixotropy) شبيهة بالهلام، عالي اللزوجة وذو شفافية عالية أيضاً. التعديل يؤدي الى تمدد السلاسل الطويلة للكاربوبول نتيجة التنافر الشاردي ليعطي شبكة هلامية متشابكة.

الهلامات المائية من الكاربوبول تكون بأعلى قيم لزوجة عند قيم باهاء 6 الى 11، وتنخفض اللزوجة بشكل ملحوظ عند قيم باهاء أقل من 3 وأكثر من 12 أو في حال وجود كهرليتات قوية في الوسط، وتفقد الهلامات لزوجتها إذا تعرضت لضوء الشمس ولكن يمكن الحد من ذلك بإضافة مواد مضادة للأكسدة.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

يعد الكاربوبول ثابتا عندما يكون بالشكل الجاف ولا يعد وسطاً ملائماً لنمو العضويات الدقيقة إلا إذا كان مبعثرا في الماء، يحفظ بشكل بودرة في أوعية محكمة الإغلاق.

- **التنافرات:**

الكاربوبول يفقد لونه مع الريزورسينول ويتنافر مع الفينول والبلمرات المتشردة ايجابياً والحموض القوية والتراكيز العالية من الاليكتروليتات ويتأكسد بتعرضه للضوء.

الكاربوبول المنخفض اللزوجة Lower viscosity وذو درجة تصالب منخفضة نسبيا Lightly crosslinked carbopol، يعطي فاعلية أكبر من الكاربوبول عالي اللزوجة Higher viscosity وذو درجة تصالب مرتفعة Highly crosslinked carbopol في ضبط تحرر المادة الفعالة من الأشكال الصيدلانية.

* **هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز Hydroxypropyl methylcellulose HPMC:** [39]

- **الأسماء المرادفة:**

هيبروميللوز Hypromellose، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز hydroxypropyl methylcellulose، HPMC، ميتولوز Metolose.

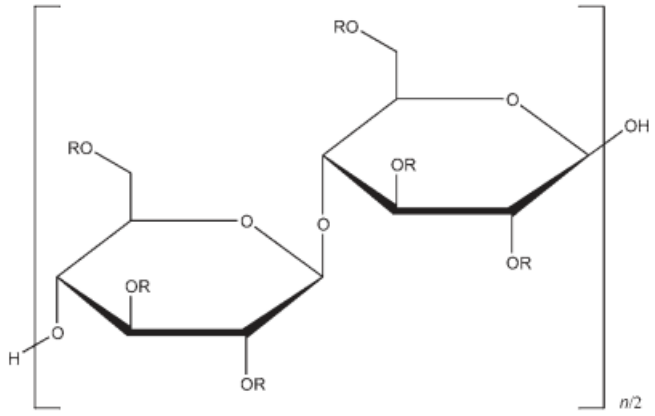
- **الصيغة المفصلة:**

هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز هو عبارة عن سيللوزمع متبادلات O-methylated ومتبادلات O-(2-hydroxypropylated). يتوافر هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بعدة درجات تختلف عن بعضها من حيث اللزوجة ودرجة التبادل.

في بعض الحالات يتم تمييز الأنواع المختلفة من هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز من خلال وضع رقم بجانب الاسم، يعبر هذا الرقم عن اللزوجة مقدرة ب mPa s لمحلول مائي بتركيز 2% w/w وذلك عند درجة حرارة 20 درجة مئوية.

في USP 32 يوضع 4 أرقام بعد الاسم، حيث يعبر أول رقمين عن النسبة المئوية لمجموعات الميتوكسي (OCH 3)، والرقمين الآخرين يعبران عن النسبة المئوية لمجموعات هيدروكسي بروبوكسي OCH 2 CH(OH)CH 3 محسوبة على أساس جاف.

- **صيغة HPMC البنيوية HPMC Structural Formula:**



- **التصنيف الوظيفي للهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

مادة ملتصقة حيوياً Bioadhesive material، مادة تلبيس coating agent، عامل لضبط التحرر controlled-release agent، عامل مستحلب emulsifying agent، عامل مشكل للفيلم film-forming agent، عامل معلق suspending agent، عامل رابط في المضغوطات tablet binder، عامل مثخن thickening agent، عامل رافع للزوجة viscosity-increasing agent.

هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز يستعمل بشكل واسع في تحضير العديد من الصيغ الصيدلانية الفموية والموضعية. استعماله في الصيغ الموضعية كعامل معلق ورافع للزوجة. بالمقارنة مع الميتيل سيللوز نجد أن هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز يعطي محاليل مائية أكثر صفاء. لذلك فهو المفضل وخصوصا في المستحضرات العينية

- **الوصف:**

هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بودرة بيضاء عديمة الرائحة والطعم.

- **الذوبانية Solubility:**

ينحل بالماء البارد مشكلا محلول غرويدي لزج. عمليا غير منحل بالماء الساخن، الكلوروفورم، الايتانول 95%، الايتر. بعض أنواع الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز تكون منحلة في المحاليل المائية للأسيتون وبعض المحلات العضوية. بعض أنواع الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز منحلة في الايتانول.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بشكل مسحوق هو مادة ثابتة بالرغم من أنها محبة للماء.

محاليل هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز ثابتة عند درجة باهاء بين 3 و11.

محاليل هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز تنتقل من حالة المحلول الى هلامة وبالعكس sol–gel transformation وذلك عند التبريد والتسخين.

محاليل هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز مقاومة للأنزيمات مما يعطيها ميزة الثبات عند الحفظ لفترات طويلة. لكنها تبقى عرضة للتخرب بالفعل الجرثومي.

مسحوق هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز يحفظ بأوعية محكمة الإغلاق وبمكان جاف.

- **التنافرات:**

هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز غير متوافق مع المواد المؤكسدة.

* **هيدروكسي إيتيل سيللوز Hydroxyethyl cellulose HEC:** [39]

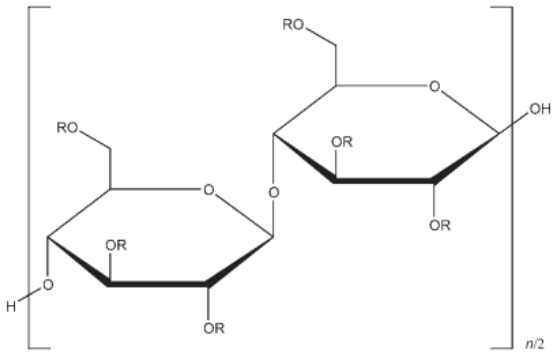
- **الأسماء المرادفة:**

سيللوز هيدروكسي ايتيل إيتر cellulose hydroxyethyl ether، سيللوز هيدروكسي ايتيلات cellulose hydroxyethylate، ايتيل هيدروكسي سيللوز ethylhydroxy cellulose.

- **الصيغة المفصلة:**

يصف USP32 مادة هيدروكسي ايتيل سيللوز على أنها تنتج من استبدال مجموعات هيدروكسي ايتيل على إيتر السيللوز. يتوافر هيدروكسي ايتيل سيللوز بعدة درجات تختلف عن بعضها من حيث اللزوجة ودرجة التبادل. يتم تمييز الأنواع المختلفة من هيدروكسي ايتيل سيللوز من خلال وضع رقم بجانب الاسم، يعبر هذا الرقم عن اللزوجة مقدرة بالميللي باسكال- ثانية (mPa-s) لمحلول مائي بتركيز 2% w/w وذلك عند درجة حرارة 20 درجة مئوية.

- **صيغة HEC البنيوية HEC Structural Formula:**



- **التصنيف الوظيفي للهيدروكسي ايتيل سيللوز واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

عامل تلبيس Coating agent، عامل معلق suspending agent، عامل رابط في صناعة المضغوطات tablet binder، عامل مثخن thickening agent، عامل رافع لزوجة viscosity-increasing agent.

- **الوصف:**

يتوفر هيدروكسي ايتيل سيللوز بشكل بودرة بيضاء أو بيضاء مصفرة، عديمة الرائحة وعديمة الطعم، محبة للماء.

- **الذوبانية Solubility:**

هيدروكسي ايتيل سيللوز منحل بالماء البارد والماء الحار. ويعطي بعد الانحلال محلول رائق.

غير منحل عمليا في الأسيتون، الإيتانول 95%، الإيتر، والمحلات العضوية.

هيدروكسي ايتيل سيللوز ينتبج أو ينحل بشكل نسبي في بعض المحلات العضوية المتشردة مثل الغليكولات .

- **الثباتية وشروط التخزين:**

عندما يكون هيدروكسي ايتيل سيللوز بشكل بودرة يكون ثابتاً. وعندما يكون هيدروكسي ايتيل سيللوز بشكل محلول مائي فانه يكون ثابتا الى حد كبير عند درجة باهاء بين 2 الى 12 ولا تتغير لزوجة المحلول ضمن هذا المجال من الباهاء.

لكن درجات الباهاء الأقل من 5 قد تعرض المحلول للهدرجة، بالمقابل فإن درجات الباهاء العالية تؤدي الى خطورة تأكسد المحلول.

عند الحفظ لفترات طويلة يجب إضافة مواد حافظة لمنع حدوث التخرب الجرثومي.

يحفظ هيدروكسي ايتيل سيللوز في أوعية محكمة الإغلاق ومكان جاف.

- **التنافرات:**

هيدروكسي ايتيل سيللوز غير متوافق بشكل جزئي مع الجيلاتين، ميتيل سيللوز، وعديد فينيل الكحول.

يستعمل هيدروكسي ايتيل سيللوز مع عدد كبير من المواد الحافظة، ولكن إضافة بنتاكلوروفينات الصوديوم sodium pentachlorophenate تؤدي لزيادة لزوجة محلول هيدروكسي ايتيل السيللوز بشكل ملحوظ.

* **البولوكسامير Poloxamer 407: [39]**

- **الأسماء المرادفة:**

لوترول Lutrol، بلورونيك Pluronic، بولي أوكسي ايتيلين-بولي أوكسي بروبيلين كوبولمير polyoxyethylene–polyoxypropylene copolymer

- **الصيغة المفصلة:**

عبارة عن سلسلة طويلة من وحدات أوكسيد الإيتيلين وأوكسيد البروبيلين، بحيث تكون الصيغة الإجمالية: $HO\ (C_2H_4O)_a\ (C_3H_6O)_b\ (C_2H_4O)_a\ H$

البولوكسامير له عدة درجات كما يوضح الجدول التالي:

جدول (2) درجات البولوكسامير

Typical poloxamer grades.

Poloxamer	Physical form	*a*	*b*	Average molecular weight
124	Liquid	12	20	2 090–2 360
188	Solid	80	27	7 680–9 510
237	Solid	64	37	6 840–8 830
338	Solid	141	44	12 700–17 400
407	Solid	101	56	9 840–14 600

يشار الى الأنواع المختلفة من البولوكسامير بوضع رقم بجانب الاسم مثل البولوكسامير 188. حيث يعبر أول رقمين عند ضربهما ب 100الى الوزن الجزيئي التقريبي لوحدات عديد أوكسيد البروبيلين. بينما الرقم الثالث عندما يضرب ب 10فإنه يعبر عن النسبة المئوية للوزن الجزيئي لوحدات عديد أوكسيد الإيتيلين في البوليمير.

كذلك هو الحال بالنسبة للأسماء التجارية للبولوكسامير، فمثلاً في حالة البلورونيك Pluronic F-68، يعبر الرقم الأول عن الوزن الجزيئي لوحدات عديد أوكسيد البروبيلين بينما يعبر الرقم الثاني عن النسبة المئوية لوزن وحدات عديد أوكسيد الايتيلين.

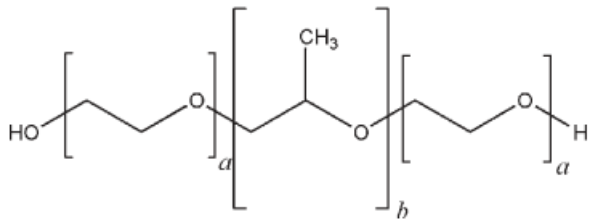
الجدول التالي يوضح الأنواع المتوفرة من البولوكسامير:

جدول (3) الأسماء التجارية للبولوكسامير والمقابل من البلورونيك

Table Nonproprietary name and corresponding commercial grade.

Nonproprietary name	Commercial grade
Poloxamer 124	L-44
Poloxamer 188	F-68
Poloxamer 237	F-87
Poloxamer 338	F-108
Poloxamer 407	F-127

- **الصيغة البنيوية للبولوكسامير Structural Formula:**



- **التصنيف الوظيفي للبولوكسامير واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

عامل مبعثر Dispersing agent، عامل مستحلب Emulsifying agent، عامل مساعد على الانحلال solubilizing agent، عامل مبلل wetting agent.

تستخدم بلمرات البولوكسامير في نظم إيصال الدواء والتحكم بالتحرر.

الجدول التالي يوضح أهم استعمالات البولوكسامير:

جدول (4) استعمالات البولوكسامير

Table Uses of poloxamer.

Use	Concentration (%)
Fat emulsifier	0.3
Flavor solubilizer	0.3
Fluorocarbon emulsifier	2.5
Gelling agent	15–50
Spreading agent	1
Stabilizing agent	1–5
Suppository base	4–6 or 90
Tablet coating	10
Tablet excipient	5–10
Wetting agent	0.01–5

- **الوصف:**

يكون البولوكسامير بشكل حثيرات بيضاء شمعية، عديمة الرائحة والطعم.

- **الذوبانية Solubility:**

تختلف الذوبانية باختلاف نوع البولوكسامير كما هو واضح في الجدول التالي:

جدول (5) ذوبانية البولوكسامير في المحلات المختلفة عند درجة حرارة 20 °C

Table V: Solubility at 20°C for various types of poloxamer in different solvents.

Type	Solvent				
	Ethanol (95%)	Propan-2-ol	Propylene glycol	Water	Xylene
Poloxamer 124	Freely soluble	Freely soluble	Freely soluble	Freely soluble	Freely soluble
Poloxamer 188	Freely soluble	—	—	Freely soluble	—
Poloxamer 237	Freely soluble	Sparingly soluble	—	Freely soluble	Sparingly soluble
Poloxamer 338	Freely soluble	—	Sparingly soluble	Freely soluble	—
Poloxamer 407	Freely soluble	Freely soluble	—	Freely soluble	—

- **الثباتية وشروط التخزين:**

مركبات البولوكسامير هي مركبات ثابتة، أيضا المحاليل المائية للبولوكسامير ثابتة حتى بوجود الحموض أو القلويات أو الشوارد المعدنية. مع ذلك تكون هذه المحاليل المائية عرضة للتعفن.

يحفظ البولوكسامير في أوعية محكمة الإغلاق وفي مكان جاف.

- **التنافرات:**

التنافرات تختلف تبعا لنوع البولوكسامير وتبعا للتركيز المستخدم.

فمثلا: البولوكسامير 188 غير متوافق مع الفينولات ومع البارابين.

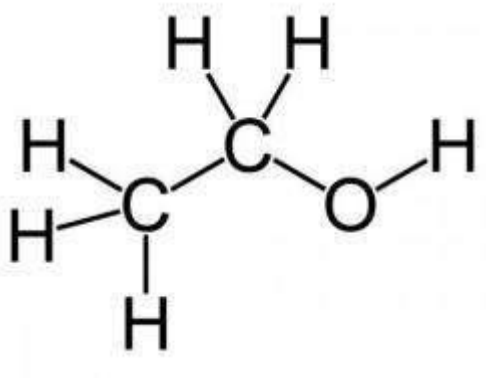
* **الايتانول Ethanol:** [39]

- **الأسماء المرادفة:**

الايتانول Ethanol، ايتيل الكحول Ethyl alcohol.

- **الصيغة المفصلة:**

الايتانول هو: C_2H_6OH وله البنية التالية:



- **التصنيف الوظيفي للإيتانول واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يستخدم الإيتانول بمختلف تراكيزه بكثرة في الصناعات الدوائية والتجميلية.

يستخدم الإيتانول بشكل أساسي كمحل ولكن له أيضا الكثير من الاستعمالات الأخرى ومنها معزز نفاذ في الأشكال الصيدلانية الموضعية الجلدية.

- **الوصف:**

الكحول سائل رائق، عديم اللون، طيار، له طعم واخذ ورائحة واخذة.

يعتبر دستور الأدوية الأوروبي Ph,Eur. 6.0 أن الكحول المطلق يحتوي على ما لا يقل عن 99.5% كنسبة وزن/وزن من C_2H_6O بدرجة حرارة 20° C.

بينما الكحول 96% يحتوي على C_2H_6O بنسبة 95.1%-96.9% كنسبة حجم/حجم بدرجة حرارة 20° C.

يعتبر مرجع السواغات Handbook of Pharmaceutical Excipients، أن مصطلح الكحول من دون ذكر النسبة، يعبر عن الايتانول بتركيز 95% أو 96% كنسبة حجم/حجم.

- **الذوبانية Solubility:**

الكحول يمتزج مع الكلوروفورم، الايتر، الغليسيرين والماء.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

المحاليل المائية من الايتانول تعقم بواسطة الصاد الموصد autoclave أو بالترشيح ويتم حفظها في أوعية محكمة الإغلاق وخالية من الهواء.

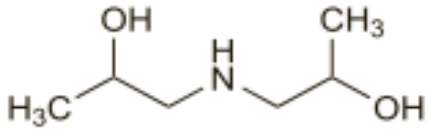
- **التنافرات:**

تحدث بعض التنافرات بين الايتانول والمواد المؤكسدة في الأوساط الحمضية.

محاليل الايتانول غير ثابتة في الأوعية المصنوعة من الألمنيوم.

* **ثنائي ايزو بروبانول أمين Diisopropanolamine:** [40]

- **الصيغة البنيوية Structural Formula:**



- **التصنيف الوظيفي واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يستعمل دي ايزو بروبانول أمين في العديد من الصيغ الصيدلانية كعامل معدل لدرجة الباهاءneutralising agent .

* **بروبيلين غليكول Propylene Glycol:** [39]

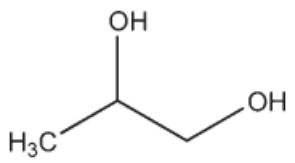
- **الأسماء المرادفة:**

بروبيلين غليكول Propylene Glycol، ميتيل ايتيلين غليكول methyl ethylene glycol.

- **الصيغة المفصلة:**

بروبيلين غليكول هو $C_3H_8O_2$

- **الصيغة البنيوية للبروبيلين غليكول Structural Formula:**



- **التصنيف الوظيفي للبروبيلين غليكول واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يستخدم البروبيلين غليكول بشكل واسع كمحل وكمادة حافظة، ومادة ملدنة plasticizer عند تحضير أفلام التلبيس film-coating، عامل استحلابي، ومادة منكهة.

الجدول التالي يوضح أهم استعمالات البروبيلين غليكول:

جدول (6) استخدامات البروبيلين غليكول

Table Uses of propylene glycol.

Use	Dosage form	Concentration (%)
Humectant	Topicals	≈15
Preservative	Solutions, semisolids	15–30
Solvent or cosolvent	Aerosol solutions	10–30
	Oral solutions	10–25
	Parenterals	10–60
	Topicals	5–80

- **الوصف:**

يكون البروبيلين غليكول بشكل سائل رائق، عديم اللون، لزج، وتقريباً عديم الرائحة وله طعم حلو لاذع قليلاً.

- **الذوبانية Solubility:**

البروبيلين غليكول مزوج مع الأسيتون، الكلوروفورم، الايتانول 95%، غليسيرين، الماء. ينحل بنسبة 1 الى 6 أجزاء في الايتر.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

البروبيلين غليكول ثابت عندما يكون محفوظ داخل أوعية محكمة الإغلاق وبدرجة حرارة الغرفة، ولكن مع ارتفاع درجات الحرارة قد يحدث تأكسد للبروبيلين غليكول.

يمكن تعقيم محاليل البروبيلين غليكول بواسطة الصاد الموصد autoclave.

- **التنافرات:**

يتنافر البروبيلين غليكول مع العوامل المؤكسدة مثل برمنغنات البوتاسيوم potassium permanganate.

* **حمض البيكريك Picric Acid:** [40]

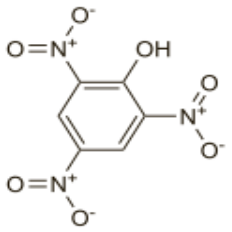
- **الأسماء المرادفة:**

تري نتروفينول Trinitrophenol.

- **الصيغة المفصلة:**

حمض البيكريك له الصيغة التالية $C_6H_3N_3O_7$

- **الصيغة البنيوية لحمض البيكريك Structural Formula:**



- **الثباتية وشروط التخزين:**

يجب الحذر عند استخدام حمض البيكريك لأنه يسبب التهابات جلدية، تخريش موضعي شديد، بالإضافة الى أنه يسبب حدوث تصبغات صفراء.

إضافة الى احتمال حدوث تسمم جهازي عند تناول هذه المادة عبر الجهاز الهضمي أو عند استنشاقها.

حمض البيكريك مادة قابلة للاشتعال وقد تنفجر عند وقوعها أو عند تعرضها للحرارة.

لذلك يجب حفظ حمض البيكريك في مكان بارد وبأوعية محكمة الإغلاق.

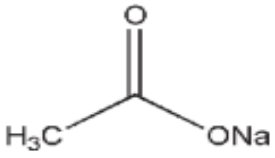
يتفاعل حمض البيكريك مع المعادن ليشكل أملاح، البعض من هذه الأملاح قد يكون مواد متفجرة.

* **خلات الصوديوم اللامائية Anhydrous Sodium Acetate:** [39]

- **الصيغة المفصلة:**

خلات الصوديوم اللامائية هي $C_2H_3O_2Na$

- **الصيغة البنيوية لخلات الصوديوم اللامائية Structural Formula:**



- **التصنيف الوظيفي لخلات الصوديوم اللامائية واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

خلات الصوديوم اللامائية جزء من تركيب أحد أنظمة الوقاء وذلك عند مزجها مع حمض الخل، تستعمل أيضاً لتقنيع الطعم المر لبعض المواد الداخلة في الصيغة، كما أن لها دور بتعزيز الفعل المضاد للبكتريا في بعض الصيغ.

- **الوصف:**

خلات الصوديوم اللامائية عبارة عن مسحوق أبيض يحوي بللورات عديمة اللون وله رائحة حمض الخل.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

تحفظ خلات الصوديوم اللامائية في أوعية محكمة الإغلاق.

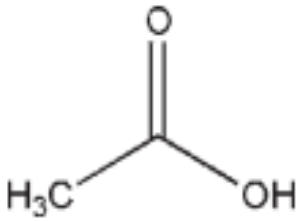
- **التنافرات:**

يحدث تفاعل عنيف بين خلات الصوديوم مع الفلور، أو خلات الصوديوم مع نترات البوتاسيوم.

* **حمض الخل الثلجي Glacial Acetic Acid:** [39]

- **الصيغة البنيوية Structural Formula:**

حمض الخل الثلجي هو $C_2H_4O_2$



- **التصنيف الوظيفي لحمض الخل الثلجي واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يستخدم حمض الخل الثلجي بشكل واسع في المجالات الصيدلانية بهدف تحميض الوسط acidifying agents.

- **الوصف:**

يتوافر حمض الخل الثلجي بشكل مسحوق بللوري، أو بشكل محلول رائق، عديم اللون، طيار وذو طعم لاذع.

- **الذوبانية Solubility:**

حمض الخل الثلجي مزوج مع الايتانول، الايتر، الغليسيرين، والماء.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

يحفظ في أوعية محكمة الإغلاق وبمكان جاف وبارد.

- **التنافرات:**

يتفاعل حمض الخل مع المواد القلوية.

* **فوسفات أحادية الصوديوم Monosodium Phosphate:** [39]

- **الصيغة المفصلة:**

تتواجد فوسفات أحادية الصوديوم بأحد ثلاث حالات وهي:

عديم الماء NaH 2 PO4

أحادي الماء NaH 2 PO4. H 2 O

ثنائي الماء NaH 2 PO4. 2H 2 O

- **التصنيف الوظيفي لفوسفات الصوديوم أحادية الأساس واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يستعمل فوسفات أحادية الصوديوم بشكل واسع جداً في المجالات الصيدلانية كعامل مشكل للوقاءات. ويستخدم علاجيا كملين ولتعويض نقص الفوسفات في الدم.

- **الوصف:**

الجزيئات الحاوية على ماء تكون بشكل بلورات عديمة الرائحة، عديمة اللون أو بيضاء.

بينما الجزيئات اللامائية تتوافر بشكل مسحوق أو حثيرات بيضاء.

- **الذوبانية Solubility:**

ينحل بالماء بنسبة 1:1. وقليل الانحلال جداً في الايتانول 95%.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

فوسفات أحادية الصوديوم ثابتة من الناحية الكيميائية.

محاليل الفوسفات أحادية الصوديوم ثابتة ويمكن تعقيمها بواسطة الصاد الموصد autoclave.

تحفظ الفوسفات أحادية الصوديوم في أوعية محكمة الإغلاق وبوسط جاف وبارد.

- **التنافرات:**

فوسفات أحادية الصوديوم عبارة عن ملح حمضي لذلك عادة ما تكون غير متوافقة مع المواد القلوية و الكاربونات.

لا تعطى الفوسفات أحادية الصوديوم بالتزامن مع الألمنيوم، الكالسيوم والمغنيزيوم لأنها ستؤثر على امتصاص هذه المواد من السبيل الهضمي.

* **فوسفات ثنائية الصوديوم Sodium Phosphate Di Basic:** [41]

- **الأسماء المرادفة:**

فوسفات الهيدروجين ثنائي الصوديوم disodium hydrogen phosphate، ملح ثنائي الصوديوم disodium salt، فوسفات الصوديوم الثانوي secondary sodium phosphate.

- **الصيغة المفصلة:**

يتواجد فوسفات ثنائي الصوديوم بأحد خمس حالات وهي:

لا مائي	Na 2 H PO4
أحادي الماء	Na 2 H PO4. H2O
ثنائي الماء	Na 2 H PO4. 2 H2O
سباعي الماء	Na 2 H PO4. 7 H2O
مع 12جزئ ماء	Na 2 H PO4.12 H2O

- **التصنيف الوظيفي واستعمالاته في الصيغ الصيدلانية:**

يتم استعمال الفوسفات ثنائية الصوديوم بشكل واسع في المجالات الصيدلانية في تحضير الوقاءات. وتستخدم علاجيا كملين خفيف ولتعويض نقص الفوسفات في الدم.

- **الوصف:**

فوسفات ثنائية الصوديوم اللامائية تتواجد بشكل مسحوق أبيض.

بينما الفوسفات ثنائية الصوديوم الحاوية على جزيئات مائية تكون بشكل مسحوق بللوري أبيض عديم الرائحة.

الفوسفات ثنائية الصوديوم الحاوية على 7 جزيئات ماء والحاوية على 12 تكون بشكل بللورات عديمة اللون.

- **الذوبانية Solubility:**

منحلة جداً في الماء، ويزداد الانحلال بزيادة درجة حرارة الماء.

عمليا غير منحلة بالايتانول 95%.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

الشكل اللامائي من الفوسفات ثنائية الصوديوم يكون شره جداً للماء.

المحاليل المائية من الفوسفات ثنائية الصوديوم ثابتة ويمكن تعقيمها باستخدام الصاد الموصد autoclave.

تحفظ الفوسفات ثنائية الصوديوم في أوعية محكمة الإغلاق وبوسط جاف وبارد.

- **التنافرات:**

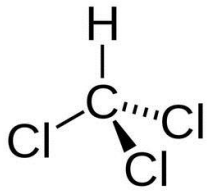
فوسفات ثنائية الصوديوم غير متوافقة مع القلويات، ريزورسينول، والسيبروفلوكساسين.

يمكن أن يتشكل راسب من تفاعل الفوسفات مع الكالسيوم لذلك يجب الحذر من الاستعمال المتزامن.

* **الكلوروفورم Chloroform:** [40]

- **الصيغة البنيوية Structural Formula:**

له البنية التالية CHCl 3



- **الوصف:**

هو سائل عديم اللون، طيار وله رائحة مميزة.

يضعف الكلوروفورم التنفس ويقلل ضغط الدم وأيضا قد يسبب حالات من اضطرابات في نظم القلب. و يعتبر الكلوروفورم السائل مهيجاً للجلد والأغشية المخاطية.

- **الذوبانية Solubility:**

ينحل نسبيا بالماء، مزوج مع الكحول المطلق، الايتر والزيوت الطيارة ومعظم المحلات العضوية.

- **الثباتية وشروط التخزين:**

يحفظ في أوعية محكمة الإغلاق بعيداً عن الضوء.

إضافة نسبة قليلة من الكحول للكلوروفورم يؤدي الى إبطاء تخرب الكلوروفورم عند تعرضه للضوء أو للهواء والذي يؤدي الى تشكل الفوسجين phosgene السام.

- **الاستعمال:**

الكلوروفوم مخدر استنشاقي. ويستعمل كمادة حافظة. ويستعمل أيضا كمحل وكمادة محمرة rubefacient.

3-1-2- الأجهزة Equipments:

تم استخدام الأجهزة التالية لإجراء التجارب في هذا البحث:

- جهاز الانحلال (ERWEKA Dissolution tester, Germany)
- مازج مغناطيسي ذو الصفيحة الساخنة (Clifton cerastir magnetic stirrer with hot plate MSH 420, UK)
- جهاز قياس اللزوجة (Brookfield DV2 ultra programmable rheometer, USA)
- جهاز قياس الباهاء إنتاج شركة SARTORIUS نموذج PB-11 ألماني الصنع مزود بمسرى زجاجي مدمج، ومزود بمجس حراري.
- جهاز الأمواج فوق الصوتية (Ultrasonic Bath Elma, Germany)
- ميزان تحليلي حساس ألماني الصنع SARTORIUS، نموذج ED224S
- جهاز الطيف الضوئي للأشعة فوق البنفسجية UV spectrophotometer ياباني الصنع، من إنتاج شركة JASCO طراز V-630
- جهاز الهزاز (VSOS-4P Programmable Orbital Shaker, USA)
- خلية التعزيز Enhancer Cell محلية الصنع
- أجريت كافة التجارب باستخدام أدوات زجاجية من الصنف class A
  - ممصات معايرة
  - أنابيب زجاجية
  - أنابيب الفحص الجرثومي
  - بالونات معايرة
  - بيشر سعة 250 مل، 500 مل.

* خلية التعزيز Enhancer Cell:

هو جهاز مصمم للبحث وضبط الجودة في مختبرات تطوير المنتجات.

يتألف الجهاز من حجرة يمكن ضبط حجمها تسمى حجرة المعطي donor compartment يوضع فيها الشكل الصيدلاني المراد دراسته، ويكون لهذه الحجرة سطح دائري له مساحة محددة 0.5 / 2 / 4 سم ^{2}. ونستخدم غشاء للنفوذ قد يكون جلد طبيعي أو غشاء صناعي أو نصف صناعي.

يمكن استخدام خلية التعزيز Enhancer Cell مع أي جهاز انحلال، كما يمكن أن نستخدم طريقة المجداف فوق خلية التعزيز paddle – over – Enhancer Cell والذي يؤمن تحرر مناسب ويعطي نتائج مشابهة للنتائج التي تعطيها خلية فرانز Franz Cell.

وأمكن استخدام أجهزة انحلال ذات أوعية بسعة 200مل أو 900مل التقليدية.

عناصر الخلية:

- حلقة التثبيت Retaining ring: هذه الحلقة تثبت الجلد أو الغشاء على جسم الخلية ويضمن التماس الكامل مع العينة.
- حلقة مطاطية تدعى washer تستخدم لضمان عدم حدوث تسريب ويكون بين الغشاء وجسم الخلية وحلقة التثبيت.
- الغشاء Membrane: يحفظ العينة ضمن حجرة العينة، غالباً ما يكون غشاء صناعي وفي بعض التجارب نستخدم الجلد الطبيعي.
- طبق التقويم أو الضبط adjustment plate: من أجل التحكم بحجم الحجرة ضمن الخلية، هذا الجزء يمكن ضبط ارتفاعه في كل تجربة.
- جسم الخلية cell body: يؤمن حجرات ذات أعماق مختلفة من أجل العينات المفحوصة (نصف صلبة، سائلة، معلقات، مستحلبات).

هذه هي العناصر الرئيسية في خلية التعزيز، يوجد بالإضافة لذلك مكونان إضافيان قد يتم استخدامهما وهما:

- أداة الضبط Adjustment tool: من أجل تحريك طبق الضبط adjustment plate.
- أداة الترصيف Alignment tool: تفيد في التأكد من وجود تماس جيد بين الغشاء والعينة المدروسة، ومن أن الحلقة المطاطية مثبتة في مكانها المناسب.

يوضح الشكل التالي عناصر خلية التعزيز الأساسية و الإضافية.

الشكل (4) عناصر خلية التعزيز Enhancer Cell

طريقة العمل:

- نستخدم جهاز الانحلال رقم (5) المجداف فوق القرص Paddle Over Disk.
- يتم ملء أوعية جهاز الانحلال (900 مل) بالوقاء الفوسفاتي، له درجة pH بين 5-6 لتعكس شروط الجلد الفيزيولوجية، ولنفس السبب نحدد درجة الحرارة 32° مئوية
- تحدد عدد دورات المجداف ب 100 دورة/دقيقة.
- المسافة المنصوح بها بين سطح الخلية وأسفل المجداف paddle هو 25 ميلي متر.
- التأكد من وجود الحلقة المطاطية في أسفل طبق التقويم adjustment plate لضمان عدم الترشيح.
- يوضع طبق التقويم adjustment plate في جسم الخلية ونضبط حجم الحجرة.
- تملأ حجرة المعطي في خلية التعزيز بالعينة المفحوصة (1 gram) ويتم التأكد من تمام الملء لضمان عدم بقاء هواء بين العينة المفحوصة والغشاء.
- يستخدم غشاء أسيتات السيللوز 0.45 µm بعد غمسه بالوسط المستقبل لمدة 24 ساعة قبل بدء التجربة.
- يوضع الغشاء فوق جسم الخلية ويجب أن يكون الغشاء كبير بشكل كافي لتكون حوافه أكبر بقليل من جسم الخلية كما يجب التأكد من عدم حدوث التجاعيد في الغشاء والتي يمكن أن تحدث إذا كان الغشاء كبير جداً.
- توضع الحلقة المطاطية فوق الغشاء بحيث تكون فوق حواف جسم الخلية، ثم توضع حلقة التثبيت retaining ring على جسم الخلية ونثبتها بحيث تلامس الحلقة المطاطية.
- توضع خلية التعزيز Enhancer Cell بحذر في قعر وعاء جهاز الانحلال بحيث يكون الغشاء نحو الأعلى. ثم يضاف الوسط الملائم لوعاء جهاز الانحلال وتبدأ التجربة.

الأغشية المستخدمة في خلية التعزيز Enhancer Cell:

أفضل الأغشية الصنعية المستخدمة عند إجراء الدراسة بواسطة خلية التعزيز Enhancer cell يجب أن تتصف بما يلي:

- مسامية عالية.
- قليل الثخانة.
- قليل المقاومة لعبور الدواء عبر الغشاء.
- لا يرتبط أو يتفاعل مع الدواء النافذ عبره أي يجب أن يكون خاملاً تجاه المادة الدوائية.

ومن أكثر الأغشية الصنعية المستخدمة عند إجراء دراسات التحرر في الزجاج باستخدام خلية التعزيز نذكر:

السللوز المجدد	Regenerated cellulose
أسيتات السيللوز	cellulose acetate
نترات السيللوز	cellulose nitrate
ايثيلين فينيل أسيتات	Ethylene vinyl acetate
بولي سلفون	Polysulfone

2-2- الطرائق Methods:

معايرة الأوكسي بوتينين:[42]

عند معايرة مادة الأوكسي بوتينين بواسطة مقياس الطيف الضوئي (سبيكتروفوتوميتر) spectrophotometer (UV) نجد قمة الامتصاص عند طول الموجة 196 نانومتر حيث يمكن لأي سواغ أو محل أن يتداخل في القراءة.

الامتصاص القليل وتداخل السواغات عند طول الموجة 196 نانو متر، كانا سببان أساسيان لعدم اعتماد هذه الطريقة من المعايرة عند معايرة مادة الأوكسي بوتينين.

أوجد Manthena ورفاقه حلا لهذه المشكلة وذلك من خلال تشكيل معقد بين الأوكسي بوتينين مع حمض البيكريك لتشكيل ملح البيكرات والذي يستخلص بالكلوروفورم حيث يكون لهذا المعقد امتصاص جيد عند طول الموجة 344 نانومتر.

وتأكد Manthena ورفاقه من أن معايرة الأوكسي بوتينين سواء باستخدام UV spectrophotometer أو HPLC أعطت نتائج جيدة من حيث النوعية، الانتقائية، الدقة والخطية كما لم تظهر اختلافات خلال اليوم أو بين الأيام intra-day and inter-day variability.

وبالتالي كانت النتيجة التي توصل إليها Manthena ورفاقه أن الطريقة المدروسة للمعايرة باستخدام spectrophotometer هي طريقة بسيطة، دقيقة وقابلة للإعادة من أجل التحديد الكمي للأوكسي بوتينين في دراسات التحرر. وهذه الطريقة أيضا تتوافق مع معايير المؤتمر الدولي للمواءمة ICH International Conference of Harmonization

وتتميز المعايرة باستخدام مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer أيضاً بالسهولة والتوفير ويمكن استخدامها خلال دراسات تطوير الصيغ مضبوطة التحرر.

طريقة المعايرة:

تعتمد المعايرة على قياس المعقد الشاردي لحمض البيكريك مع مجموعة الأمين الثالثية في الأوكسي بوتينين.

يتم تحضير محلول حمض البيكريك picric acid solution (PAS) كالتالي:

- ✓ 100 ملغ حمض البيكريك
- ✓ 14.5 ملغ أسيتات الصوديوم اللامائية
- ✓ 20 مل حمض الخل الثلجي
- ✓ 480 مل ماء منزوع الشوارد

يضاف 5 مل محلول حمض البيكريك (PAS) و10مل كلوروفورم، لكل عينة بحجم (15 مل). ثم يهز المزيج لمدة دقيقتين بسرعة 50هزة/دقيقة. ثم تؤخذ طبقة الكلوروفورم وتفحص بواسطة جهاز الطيف الضوئي UV spectrophotometer ضمن المجال 200-500 نانومتر لتحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي. فتكون القمة عند 344 نانو متر. هذه القمة تعبر عن تركيز الأوكسي بوتينين في العينة المدروسة.

ضبط مصدوقية الطريقة (Method Validation) :

الخطية (Linearity):

خطية طريقة تحليلية هي قابليتها لإعطاء نتائج متناسبة طرداً مع تركيز المادة المحللة في العينة ضمن المجال المعطى لها، إما بشكل مباشر، أو بعد إجراء بعض التحويلات الرياضية المعروفة (لوغاريتم، جذر تربيعي، .....).

تحدد الخطية باستخدام ستة محاليل عيارية كحد أدنى في مجال 10-110%، ويجري التقويم بالكشف البصري للرسم البياني التابع لتغير الإشارة المعطاة من قبل الجهاز بتغير التركيز. [43، 44، 45]

عند وجود خطية واضحة للطريقة يجب إجراء تقييم للخطية بطريقة إحصائية مناسبة، كحساب Regression line بطريقة Least square أو معامل الارتباط Correlation Coefficient بطريقة معامل بيرسون.

يتم حساب معامل بيرسون للارتباط باستخدام معادلات برنامج اكسل أو من العلاقة التالية:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} \left(Xi - \bar{X}\right)\left(Yi - \bar{Y}\right)}{n\,\sigma x\,\sigma y}$$

على اعتبار أن: $\bar{X}$ هو الوسط الحسابي للبيانات $x_1, x_2, \ldots, x_n$

و $\bar{Y}$ الوسط الحسابي للبيانات $y_1, y_2, \ldots, y_n$

و σx الانحراف المعياري للبيانات $x_1, x_2, \ldots, x_n$

و σy الانحراف المعياري للبيانات $y_1, y_2, \ldots, y_n$

تحديد الدقة (Precision):

الدقة هي تعبير عن مدى توافق (Closeness of Agreement) نتائج الاختبارات الإفرادية فيما بينها عند تطبيق عدد من المرات على المادة وباعتيان متكرر للعينة نفسها، ويمكن أن يعد معياراً لدرجة التبعثر (Degree of Scatter) لهذه القياسات. [46، 47]

يعبَّر عن الدقة في المفاهيم الرياضية والإحصائية بالانحراف المعياري (Standard Deviation) أو الانحراف المعياري النسبي (Relative Standard Deviation) لسلسلة من القياسات. [48، 49]

لتعيين دقة طريقة تحليلية يوصي المؤتمر الدولي للمواءمة بإجراء مقايسة لست مكررات على الأقل عند تركيز 100% أو تسعة مكررات على الأقل تغطي كامل المجال ثم حساب الانحراف المعياري النسبي.

تحضير هلامات الأوكسي بوتينين:

تم تحضير جميع هلامات الأوكسي بوتينين بتركيز 9% (وزن/وزن). وتم استخدام البلمرات التالية كعوامل مهلمة: الكاربوبول ETD2020 بتركيز0.5% (وزن/وزن) في الصيغة F1، الكاربوبول ETD2020 بتركيز1% (وزن/وزن) في الصيغة F2، بولوكسامير poloxamer 407 بتركيز 2% (وزن/وزن) في الصيغة F3، هيدروكسي ايتيل سيللوزHEC بتركيز 1% (وزن/وزن) في الصيغة F4، هيدروكسي ايتيل سيللوزHEC بتركيز2% (وزن/وزن) في الصيغة F5، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوزHPMC بتركيز2% (وزن/وزن) في الصيغة F6، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوزHPMC بتركيز4% (وزن/وزن) في الصيغة F7. يوضح الجدول (7) نسب المواد الداخلة في تحضير الهلامات المدروسة.

جدول (7) تركيب الصيغ المدروسة في هذا البحث

F7 HPMC 4%	F6 HPMC 2%	F5 HEC 2%	F4 HEC 1%	F3 Lutrol F	F2 car 1%	F1 car 0.5%	
9	9	9	9	9	9	9	OXB chloride
15	15	15	15	15	15	15	Propylene glycol
					1	0.5	Car ETD 2020
					1.2	0.5	Diisopropanol amine
				2			Lutrol F
		2	1				HEC
4	2						HPMC
10	10	10	10	10	10	10	Ethanol
Q.S (100g)	Q.S (100g)	Q.S (100g)	Q.S (100g)	Q.S (100g)	Q.S (100g)	Q.S (100g)	Distilled water

حيث يذاب الأوكسي بوتينين هيدروكلورايد OXB chloride في الماء، و يمزج الايتانول مع البروبيلين غليكول، ثم يضاف هذا المحلول الأخير لمحلول الأوكسي بوتينين مع التحريك المستمر بواسطة المحرك المغناطيسي magnetic stirrer. ثم يضاف الكاربوبول Carbopol ETD2020 مع التحريك المستمر حتى تمام الانتباج ثم يضاف دي ايزوبروبانول امين قطرة فقطرة حتى الحصول على القوام المناسب.

لتحضير هلامات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC وهيدروكسي ايتيل سيللوز HEC: تضاف الكمية المحددة والموزونة بدقة من البلمر لمزيج الأوكسي بوتينين، بروبيلين غليكول، ماء والايتانول مع التحريك المستمر حتى تمام الانحلال.

أما بالنسبة لهلامات البولوكسامير فلقد تم تحضيرها بدرجة حرارة الغرفة حيث تؤخذ الكمية الموزونة بدقة من البولوكسامير وتضاف تدريجيا إلى مزيج أوكسي بوتينين، ماء، ايتانول والبروبيلين غليكول مع التحريك المستمر حتى الحصول على القوام المناسب.

تقييم الهلامات:

- تم في البداية تقييم الهلامات عيانياً visually من ناحية اللون والتجانس.
- تم قياس باهاء pH الهلامات المحضرة مباشرة بعد التحضير باستخدام Sartorius PB-11
- تم قياس اللزوجة باستخدام Brookfield DV2 ultra programmable rheometer وتم قياس اللزوجة عند درجتي الحرارة 25° مئوية و 37° مئوية، لدراسة تأثير الحرارة على اللزوجة .

المحتوى الدوائي Drug Content:

يتم حساب المحتوى الدوائي من خلال حل وزن 1 غرام من كل هلامة موزونة بدقة في محلول الوقاء الفوسفاتي pH=5.5، باستخدام المازج المغناطيسي magnatic stirrer حتى تمام الانحلال ثم يتم الترشيح عبر مراشح 0.45 مكرومتر ثم يتم القياس باستخدام مقياس الطيف الضوئي للأشعة فوق البنفسجية UV عند طول الموجة 344 نانو متر.

دراسة التحرر في الزجاج in-vitro drug release:

لا يوجد حتى الآن في دساتير الأدوية جهاز أو طريقة محددة من أجل إجراء اختبار التحرر في الزجاج من الأشكال نصف الصلبة الموضعية.
لكن دليل منظمة الغذاء والدواء الأمريكية للصناعات ومتابعة التغيرات للأشكال الصيدلانية النصف صلبة FDA's guidance for industry on Scale Up and Post

Approval Changes for Semisolid (SUPAC-SS) dosage forms تنصح باستخدام خلية فرانز Franz cell. [50، 51]

أثبتت جميع الدراسات التي أجريت في مختلف الأبحاث بهدف المقارنة بين Franz Cell، Enhancer Cell أنهما يعطيان نتائج متشابهة. [52]

الأنماط الحركية لتحرر الدواء في الزجاج:

إن الوصف الرياضي لعملية تحرر الدواء الكلية هو أمر بالغ الصعوبة بسبب التغيرات الكمية والنوعية لتحرر الأدوية من الصيغ المصنعة. لذلك فإن تطوير أدوات مثل النماذج الرياضية الحركية Kinetic Model، والتي تستخدم معلومات ونتائج تحرر الأدوية في الزجاج لوصف تحرر الأدوية من الأشكال المدروسة وبالتالي التنبؤ بسلوكها وفعاليتها في العضوية، هو أمر ضروري لتطوير الأشكال الصيدلانية. [53]

تستخدم عدة نماذج لدراسة نمط حركية تحرر الدواء من الأشكال الصيدلانية المدروسة ومنها:

- نمط التحرر من الرتبة صفر Zero Order Release Model [54]
- نمط التحرر من الرتبة الأولى First Order Release Model [55]
- نمط التحرر هيكسون كرول Hixson – Crowell [56]
- نمط التحرر هيغوشي Higuchi Release [57، 58،59]
- نمط التحرر كروس ماير بيباس Krosmeyer – Peppas [19، 20، 60، 61]

تم حساب ثابتة التحرر K ومعامل الارتباط r^2 لأنماط التحرر المختلفة.

إن النمط الذي يمتاز بقيمة معامل ارتباط عالية r^2 مقارنة مع بقية أنماط التحرر يعتبر هو الأفضل. [62]

بعد ذلك يتم حساب ثابتة التحرر n في معادلة كروس ماير بيباس من أجل معرفة الآلية التي يتم من خلالها تحرر الدواء من الهلامة.

نمط التحرر من الرتبة صفر Zero Order Release Model

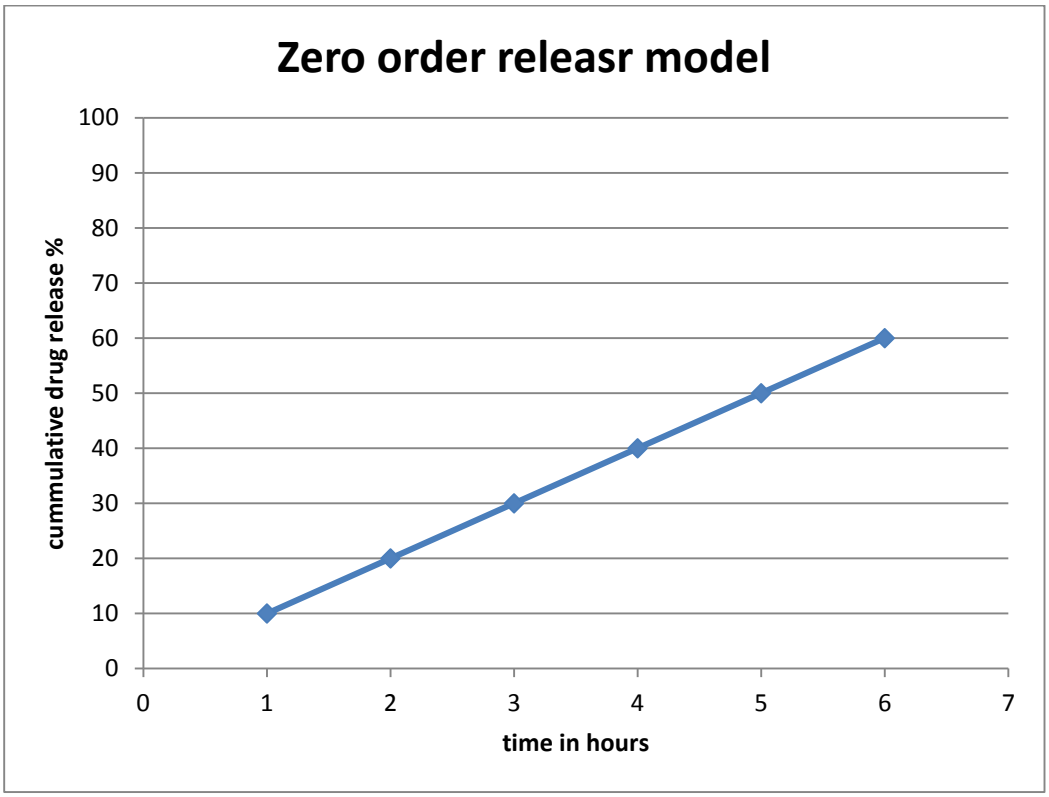
في هذا النمط تكون سرعة تحرر الدواء ثابتة وغير معتمدة على التركيز البدئي للدواء ويعطى بالعلاقة:

$$Q = K * t$$

حيث أن:

Q النسبة المئوية المتحررة من الدواء عند اللحظة t

K ثابتة التحرر من الرتبة صفر



الشكل (5) نموذج التحرر من الرتبة صفر

نمط التحرر من الرتبة الأولى First Order Release Model:

في هذا النمط ترتبط سرعة التحرر مع التركيز (النسبة المئوية المتبقية من الدواء في الشكل الصيدلاني).

ويعطى بالعلاقة:

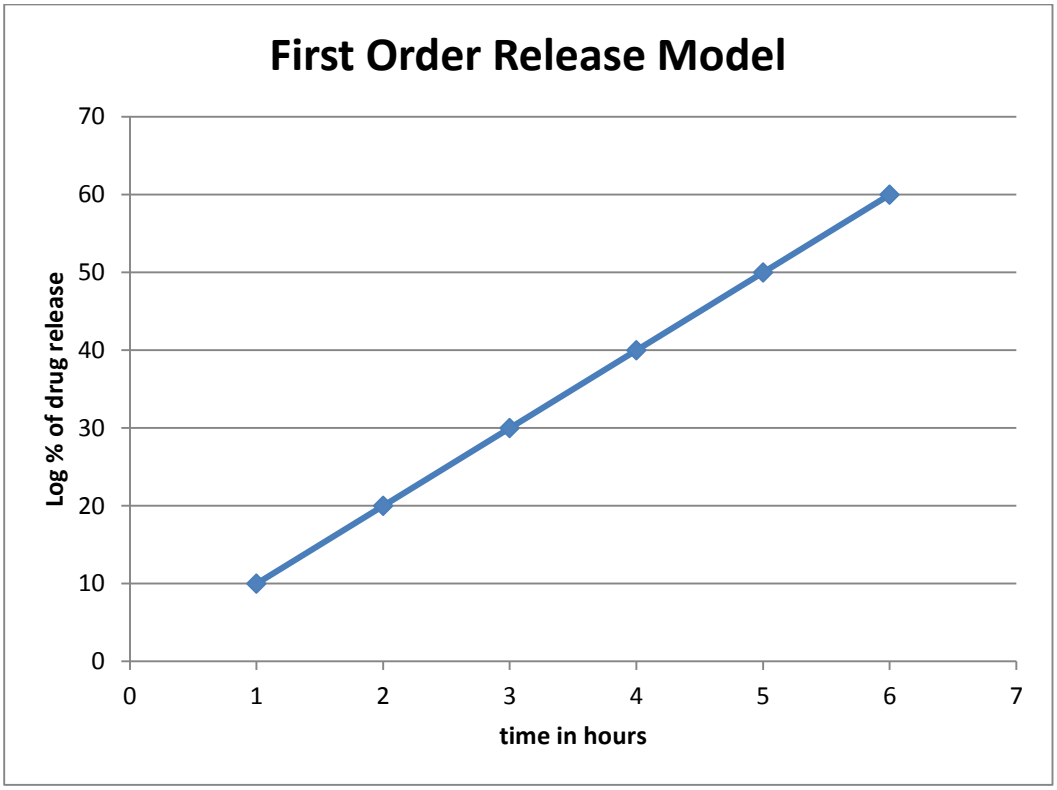
$$\text{Log } Q = \text{Log } Qo - K\,t / 2.303$$

حيث أن: Q_o كمية الدواء الكلية

Q كمية الدواء المتحررة عند اللحظة t

K ثابتة التحرر من الرتبة واحد

t الزمن (ساعة)



الشكل (6) نموذج التحرر من الرتبة واحد

نمط التحرر هيكسون كرول Hixson – Crowell:

يبين هذا النمط من التحرر أن سرعة تحرر الدواء تتناسب مع الجذر التكعيبي للتركيز البدئي من الدواء.

ويحدث هذا النمط عندما يعتمد التحرر على التغير في مساحة السطح الخارجية مع الزمن.

أي أن هذا النمط يعبر غالبا عن الأنظمة التي تتآكل مع الزمن.

ويعطى بالعلاقة:

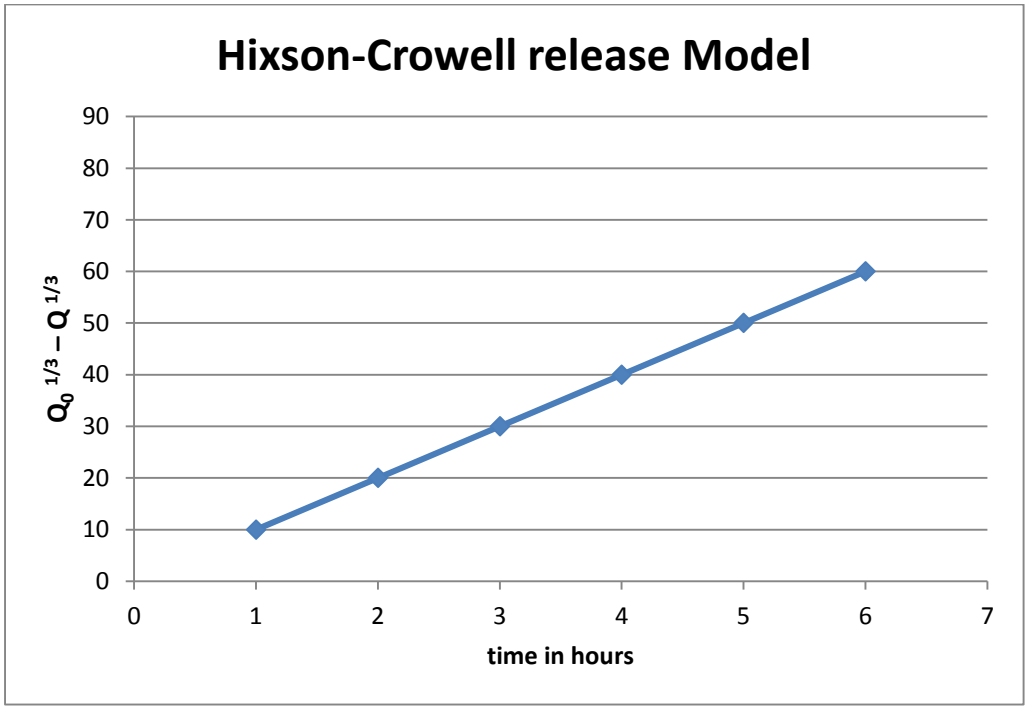
$$Q_o^{1/3} - Q^{1/3} = K\,t$$

حيث أن: Q_o كمية الدواء الكلية

Q كمية الدواء المتحررة عند اللحظة t

K ثابتة التحرر من النمط هيكسون كرول

t الزمن (ساعة)



الشكل (7) نموذج التحرر وفق هيكسون كرول

نمط التحرر هيغوشي Higuchi Release:

في هذا النمط من التحرر تتناسب سرعة تحرر الدواء مع الجذر التربيعي للزمن ويعتمد تحرر الدواء على قانون فيك للانتشار Fickian Diffusion.

ويعطى بالعلاقة:

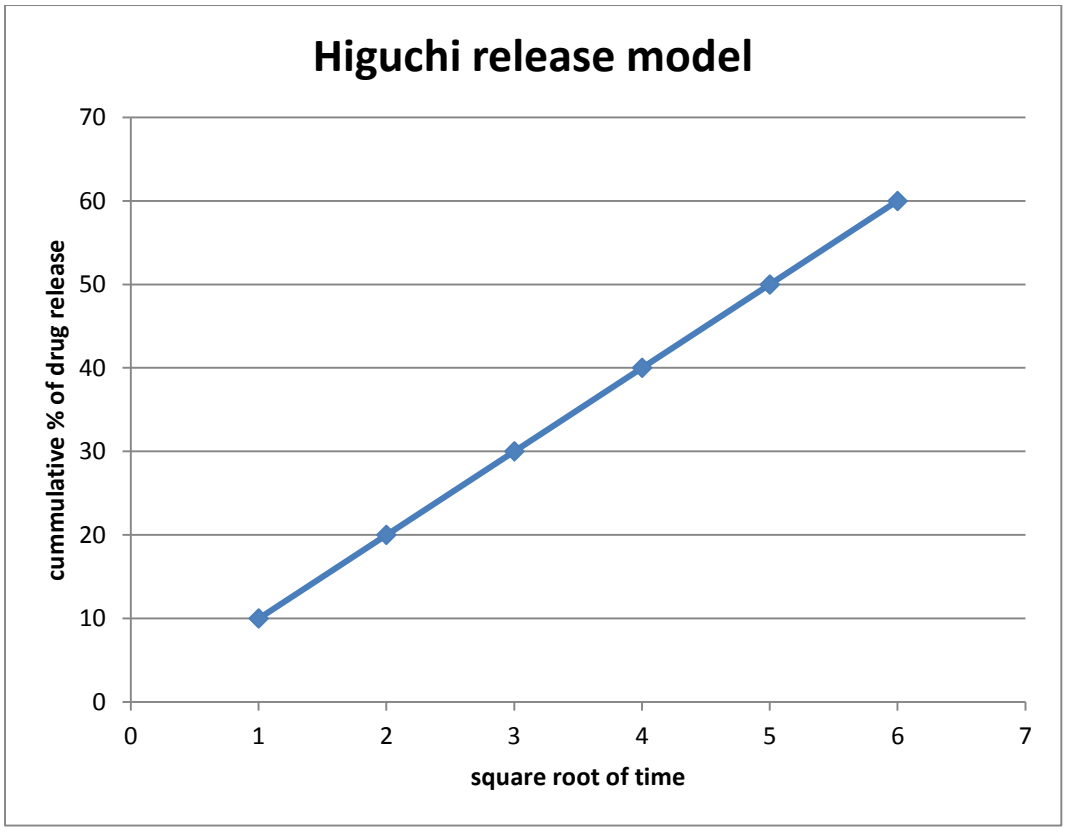
$$Q = K\, t^{1/2}$$

حيث أن:

Q كمية الدواء المتحررة في الزمن t

K ثابت التحرر من نمط هيغوشي

T الزمن (ساعة)



الشكل (8) نموذج التحرر وفق هيغوشي

نمط التحرر كروس ماير بيباس Krosmeyer – Peppas:

يشرح قانون كروس ماير بيباس علاقة تحرر الدواء مع آلية تحرره وفق المعادلة التالية:

$$F = (M_t/M) = K\ t^n$$

حيث أن:

F نسبة الدواء المتحررة عند الزمن t

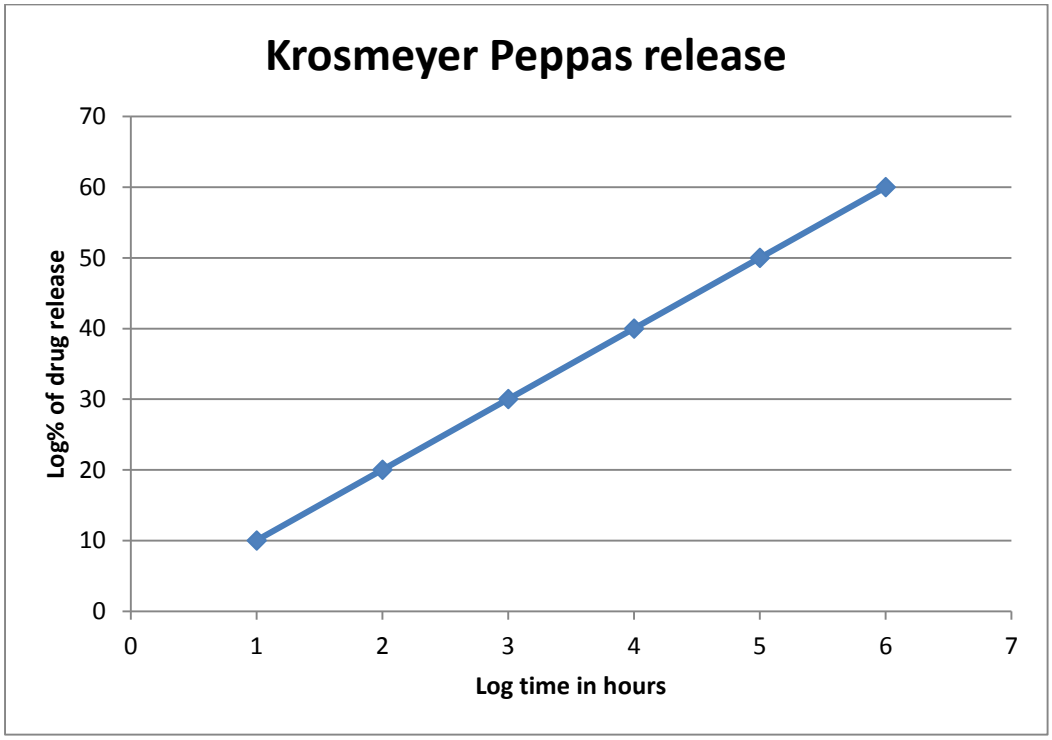
Mt كمية الدواء المتحررة عند الزمن t

M كمية الدواء الكلية

K ثابت الحركة (يعبر عن الخواص الهندسية Geometric و البنيوية Structural لنظام إيتاء الدواء المستخدم).

n أس التحرر أو الانتشار

T الزمن (ساعة)



الشكل (9) نموذج التحرر وفق كروس ماير -بيباس

يتم تحديد قيمة n من الخط البياني ل $Log\ M_t/M$ مقابل Log t. وتدل قيمة n على نمط التحرر، فإذا كانت قيمة $n \leq 0.5$ كان التحرر حسب قانون فيك الأول Fickian Diffusion أي أن آلية الانتشار هي العملية التي تضبط تحرر الأدوية عبر البلمر المستخدم.

أما إذا كانت قيمة n: $0.5 < n < 1$ كان الانتشار شاذ أو لا يتبع قانون فيك non-fickian (anomalous diffusion) mechanism. ويكون التحرر من الدرجة الأولى. أي أن تحرر الدواء يعتمد وبشكل مستمر على ظاهرة الانتشار عبر البلمر والانتباج والتآكل.

وإذا كانت قيمة $n \geq 1$ كان التحرر حسب قانون فيك الثاني (تحرر من الدرجة صفر) zero order mechanism أي أن تحرر الدواء يكون مضبوطا بظاهرة انتباج البلمر المستخدم فقط.

الدراسة الإحصائية statistical analysis:

تم اجراء كل تجربة 3 مرات وتم التعبير عن النتائج بالمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري mean± SD.

وطبق اختبار student t-test عند مستوى دلالة p=0.05 لأجل تحديد ما إذا كانت الفروقات ذات دلالة احصائية أم لا.

3- النتائج والمناقشة:

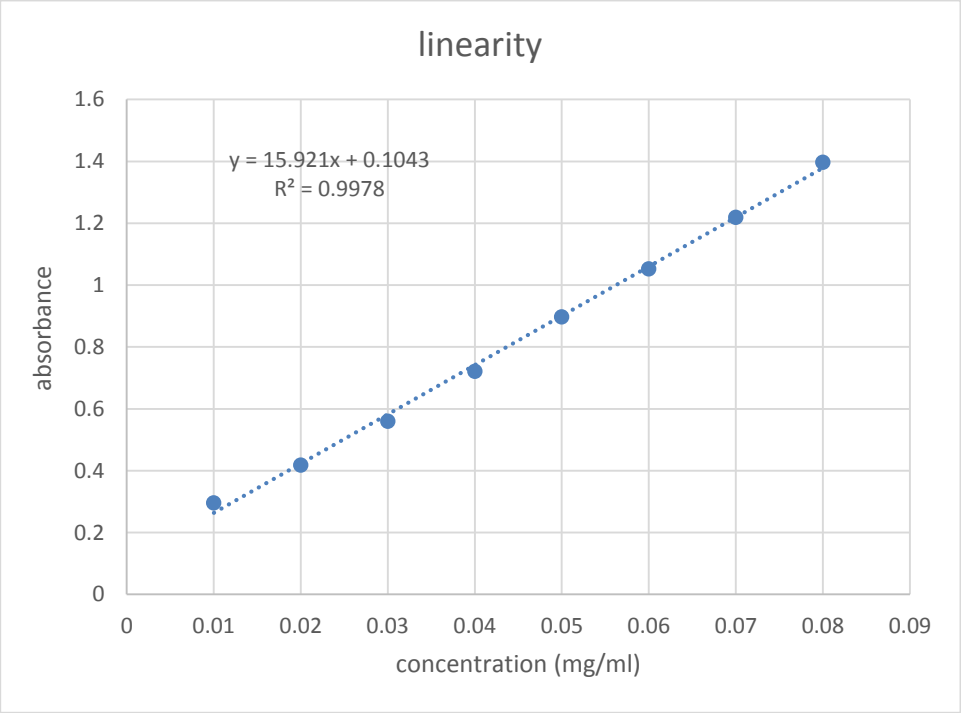
المظهر الفيزيائي:

بالفحص العياني ظهر أن جميع الصيغ المحضرة كانت متجانسة homogenous، وتميزت هلامات الكاربوبول والبولوكسامير بالشفافية والصفاء. بينما كانت هلامات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز وهيدروكسي ايتيل سيللوز أقل شفافية من السابقة.

ضبط طريقة المعايرة:

الخطية:

يظهر الشكل (10) أن الطريقة تتمتع بخطية جيدة وملاءمة للعمل التحليلي، حيث أن معامل الارتباط $r^2=0.997$ ومعادلة الخط البياني $y=15.921x+0.1043$



الشكل (10) ضبط خطية طريقة المعايرة

تحديد الدقة (Precision):

يبين الجدول(8) نتائج دقة طريقة المعايرة حيث أن الانحراف المعياري النسبي لم يتجاوز (0.94%) وبالتالي الطريقة تتمتع بدقة جيدة.

جدول (8) تحديد دقة طريقة المعايرة

Concentration(mcg/ml)	No. of assay
33.703	1
33.272	2
33.641	3
33.949	4
34.196	5
33.58	6
33.724	Average
0.94	RSD%

تحديد قيم الباهاء pH:

يظهر الجدول(9) أن قيم ال pH للهلامات المحضرة تتراوح بين (5.8 – 6.8) وهي قيم مناسبة حيث أنها تقع ضمن المجال الذي يسمح بتطبيقها على الجلد دون حدوث تخريش موضعي.

جدول (9) قيم باهاء pH الصيغ المحضرة

pH	Formulation
6.5±0.3	F1
6.8±0.2	F2
5.9±0.4	F3
6±0.1	F4
6.5±0.3	F5
6.5±0.3	F6
5.8±0.3	F7

المحتوى الدوائي drug content:

كما يظهر في الجدول (10) فإن جميع قيم المحتوى الدوائي للصيغ المحضرة تتراوح بين 98.9% و100.6%. مما يدل على تجانس المحتوى بين الصيغ المحضرة باختلاف تركيز المواد المهلمة المستعملة.

جدول (10) دراسة قيم المحتوى الدوائي للصيغ المدروسة

Drug Content %	Formulation
99.4 ± 0.02 %	F1
98.9 ± 0.03 %	F2
100.6 ± 0.01 %	F3
100.2 ± 0.05 %	F4
99.8 ± 0.02 %	F5
99.5 ± 0.1 %	F6
99 ± 0.01 %	F7

قياس اللزوجة Viscosity determination:

يظهر الجدول (11) أن هناك اختلافات واضحة في قيم اللزوجة عند تغيير درجة الحرارة بالنسبة لجميع الصيغ المدروسة، فقد انخفضت لزوجة الصيغ المحضرة باستخدام الكاربوبول ETD2020 بتركيز 0.5% من 15167±12 إلى 13475±14 سنتيبواز عند رفع درجة الحرارة من 25° مئوية الى 37° مئوية على الترتيب. وأيضا عند استخدام تركيز1% من الكاربوبول ETD2020 انخفضت اللزوجة من 20671±25 الى 18923±18 سنتيبواز عند رفع درجة الحرارة من 25° مئوية إلى 37° مئوية على الترتيب. كذلك الحال بالنسبة للهلامات المحضرة باستخدام المشتقات السيللوزية (هيدروكسي ايتيل سيللوز HEC، وهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC) حيث انخفضت اللزوجة بالنسبة لهلامات HEC المحضرة بتركيز 1% من 9278 ±112 الى 7677±22 سنتيبواز، وبتركيز 2%

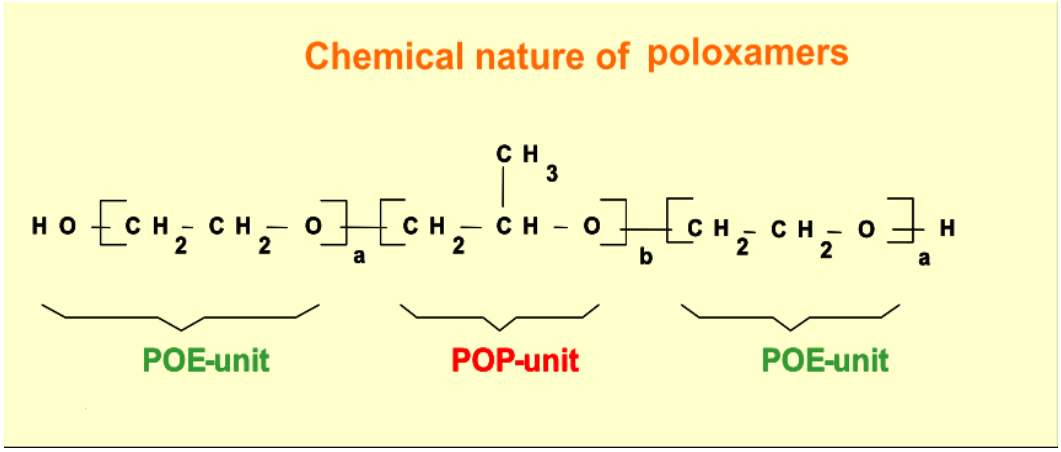
من28500±109 الى 23204±85 سنتيبواز عند رفع درجة الحرارة من 25° مئوية إلى 37° مئوية على الترتيب. وانخفضت اللزوجة في هلامات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC المحضرة بتركيز 2% من 5244±33 الى 4932 ±50 سنتيبواز، وبتركيز 4% من 22683 ±41 الى 19452 ±167 سنتيبواز عند رفع درجة الحرارة من 25° مئوية إلى 37° مئوية على الترتيب.

جدول (11) لزوجة الصيغ المدروسة عند درجتي حرارة C°25 و C°37

Formulation	Viscosity (cps) at 25°C	Viscosity (cps) at 37°C
F1	15167±12	13475±14
F2	20671±25	18923±18
F3	37365±74	39784±61
F4	9278±112	7677±22
F5	28500±109	23204±85
F6	5244±33	4932±50
F7	22683±41	19452±167

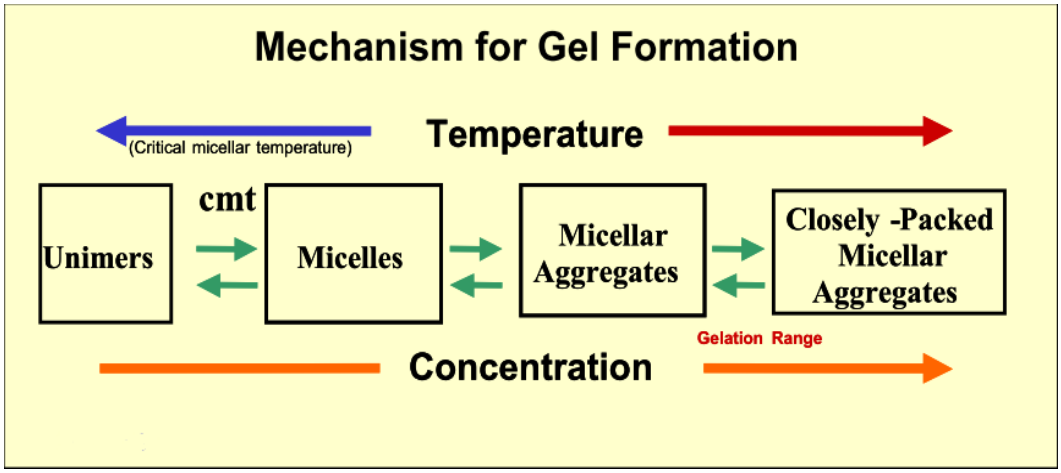
أي أن العلاقة بين الحرارة واللزوجة علاقة عكسية عند جميع العوامل المهلمة أي أن زيادة الحرارة تقلل من اللزوجة، باستثناء الهلامات الحاوية على البولوكسامير poloxamer407 حيث لاحظنا زيادة اللزوجة مع ازدياد درجة الحرارة، ففي درجة حرارة C°25 كانت لزوجة هلامة البولوكسامير (2% و/و) 37365 ±74 سنتيبواز في حين ارتفعت لزوجة الهلامة عند درجة الحرارة 37° مئوية لتصبح 39784 ±61 سنتيبواز. لتفسير ذلك لابد من توضيح بنية وطريقة تشكل الهلامات عند استخدام هذا البلمر. البولوكسامير407 أو Lutrol F127

يتكون من عديد أوكسيد الاتيلين POE و عديد أوكسيد البروبيلين POP اللذان يمثلان الجزء المحب للماء و الجزء الكاره للماء على الترتيب. [63، 64]



الشكل (11) بنية البولوكسامير [76]

عند اضافة البلمر الى الوسط تتشكل المذيلات ثم بزيادة التركيز تتجمع هذه المذيلات، وبزيادة تركيز البلمر تتشكل الهلامة.

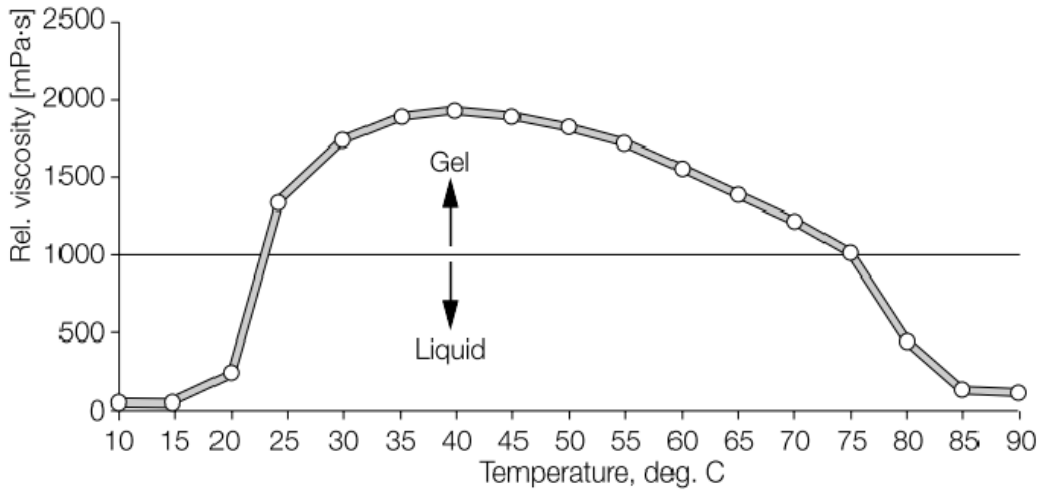


الشكل (12) آلية تشكل هلامات البولوكسامير [78]

فإذاً حتى تتشكل الهلامة يجب أن يكون تركيز البولوكسامير أكبر من التركيز اللازم لتجمع المذيلات. عندما يتم التحضير بالماء البارد تحافظ الروابط الهيدروجينية على الأجزاء الكارهة للماء (عديد أوكسيد البروبيلين) متباعدة. [65]

عند رفع درجة الحرارة سيتعطل عمل الروابط الهيدروجينية the hydrogen bonding is disrupted وبالتالي يحصل التفاعل بين الأجزاء الكارهة للماء وتتشكل الهلامة. وهذا ما يفسر أن زيادة درجة الحرارة أدت إلى زيادة اللزوجة في هلامات Lutrol F127.

الشكل التالي يوضح العلاقة بين الحرارة واللزوجة في الهلامات المحضرة باستخدام البولوكسامير 407.



الشكل (13) تأثير الحرارة على لزوجة هلامات البولوكسامير[66]

فإذا يبدي متماثر البولوكسامير 407 يبدي صفات التغير الحراري للزوجة sol-gel transition عند الانتقال من درجة حرارة الغرفة الى درجة حرارة الجسم، مما يتيح الاستفادة من هذه الصفات للوصول الى إطالة زمن تحرر الدواء عند التطبيق على سطح الجلد.

أيضا لاحظنا من الجدول (11) زيادة اللزوجة مع زيادة تركيز العامل المهلم مهما كان نوع العامل المهلم المستعمل.

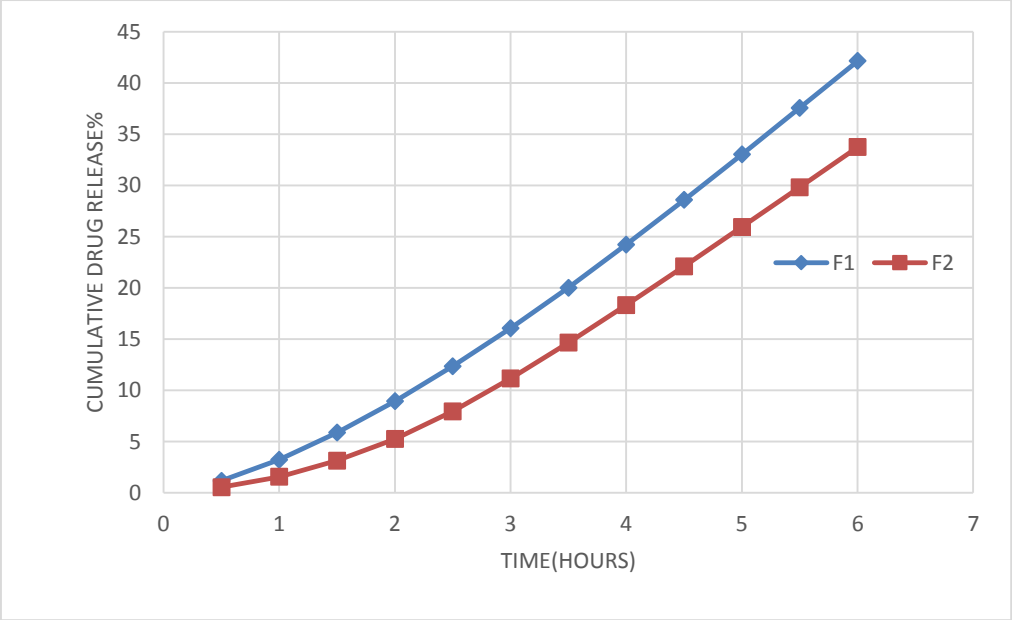
أثبت Meshali [67] أن زيادة اللزوجة مع زيادة تركيز هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC يكون بسبب تشكل شبكة كثيفة من خلال التشابك entanglement والجذب

attraction بين جزيئات HPMC نفسها، من خلال الروابط الهيدروجينية وقوى فاندر-فال. حيث أن هذه القوى تزداد مع زيادة تركيز العامل المهلم وبالتالي تزداد اللزوجة.

دراسة التحرر في الزجاج in-vitro drug release:

لقد بينت نتائج دراسات التحرر في الزجاج أنه كلما ازداد تركيز العامل المهلم ازدادت لزوجة الهلامة وانخفضت الكمية المتحررة من الأوكسي بوتينين.

يظهر في الشكل (14) النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F1 و F2 المحضرة باستخدام 0.5% و 1% من الكاربوبول Carbopol ETD2020 على الترتيب. حيث وجد أن النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة بعد مرور ست ساعات من الصيغتين F1، F2 كانت 42.1±0.1%، 33.7±0.1% على الترتيب. ولكن عند تطبيق اختبار t-test عند جميع الفواصل الزمنية لم يكن الفارق في التحرر من الهلامتين فارق جوهري عند مستوى دلالة (p=0.05).



الشكل (14) النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F1 & F2 في الوقاء الفوسفاتي pH=5.5

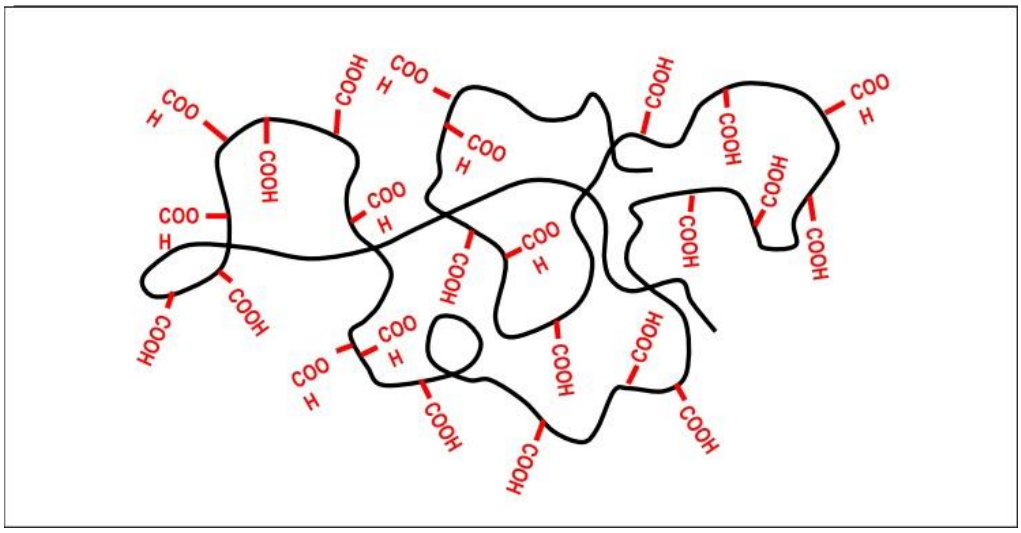
إن زيادة نسبة الكاربوبول تؤدي إلى كثافة تصالب أكبر وبالتالي نحصل على هلامة أكثر تجعداً tortuosity، ومن هذه الهلامة سيتحرر الأوكسي بوتينين من خلال شبكة

الهيدروجيل.[68] تتوافق هذه النتائج مع ما وجده Macedo، الذي أثبت أن زيادة نسبة الكاربوبول من 1% الى 2% أدت الى انخفاض قليل و لا يعتد به احصائياً في نسبة تحرر مادة tolmetin المحضرة بشكل هلامة. [69]

بينما لا تتوافق مع ما وجده songkro الذي أثبت أن زيادة تركيز الكاربوبول له تأثير واضح وذو دلالة احصائية على تحرر المادة المحضرة بشكل هلامة. [69]

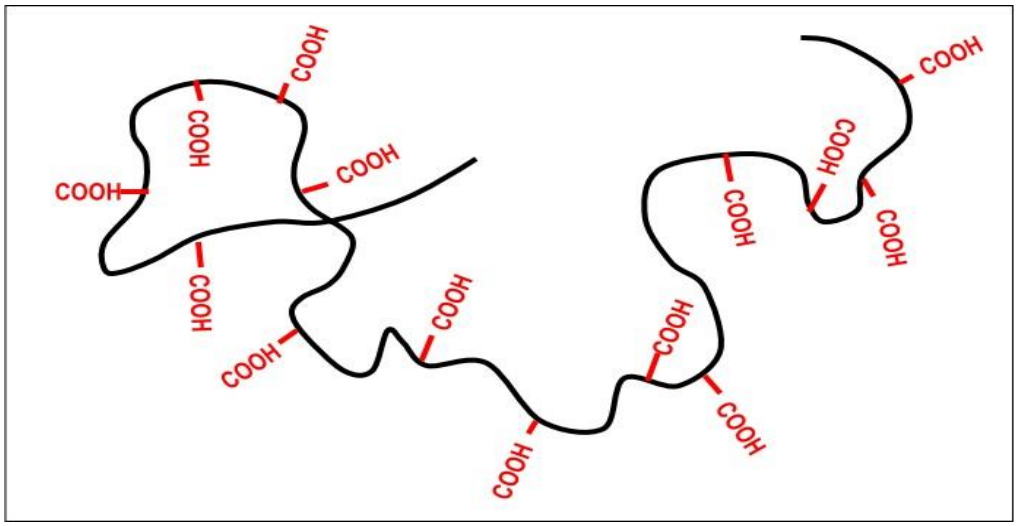
بنية الكاربوبول لها دور كبير في التحرر، حيث أن الحاجز الأساسي في التحرر من هلامات الكاربوبول المائية هو طبقة ميكانيكية تتشكل بواسطة شبكة مختلفة من جزيئات البلمر التي ترتبط مع بعضها وتحجز الماء المحيط بها، وهذا الطور المائي قد يكون منطقة عبور الدواء من الهلامة. [70]

حتى تتشكل هلامات الكاربوبول، يكون لدينا سلاسل متصالبة من عديد حمض الأكريليك. كما هو موضح بالشكل التالي: [71]



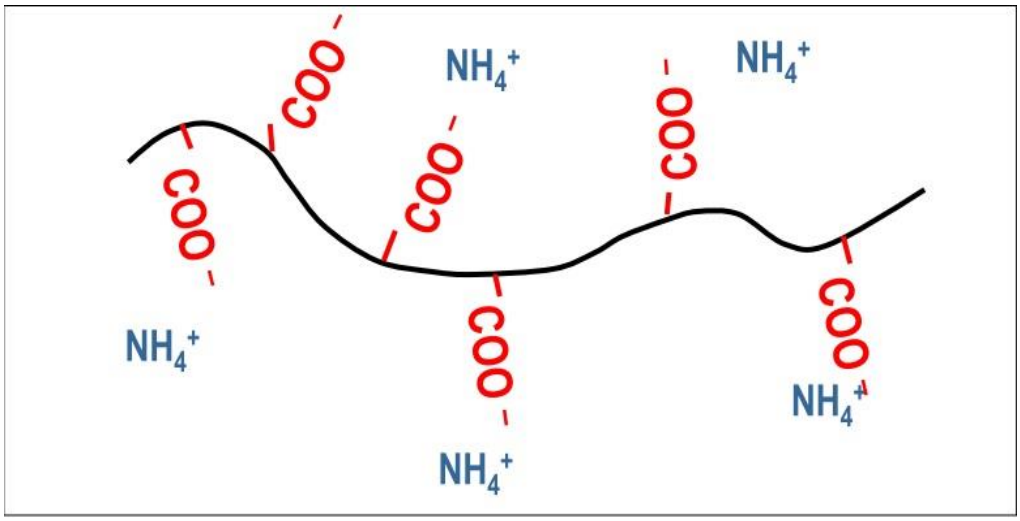
الشكل (15) بنية الكاربوبول بالحالة الجافة

عندما تصبح سلاسل الكاربوبول على تماس مع الماء تحدث الإماهة، (شكل16).



الشكل (16) بنية الكاربوبول عند حدوث الإماهة

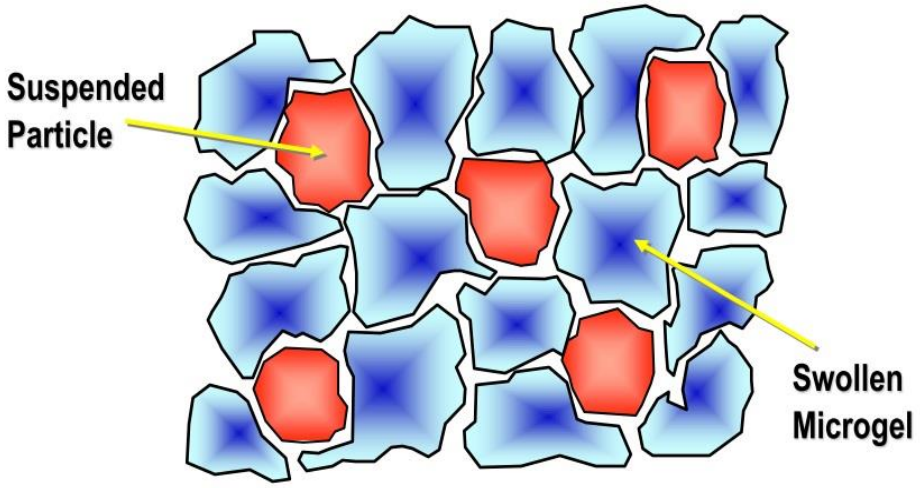
وعند تعديل الوسط المائي الحاوي على الكاربوبول بالمادة القلوية، تنتشر الشحنات السلبية على طول سلاسل الكاربوبول، هذه الشحنات تؤدي إلى تمدد السلاسل والحصول على هلامات الكاربوبول، (شكل17).



الشكل (17) بنية الكاربوبول بعد تعديل الوسط وتشكل لهلامة

بالتالي عندما تحدث إماهة البلمرات في الوسط يحصل الانتباج، وعندها يكون الضغط الحلولي الحاصل داخل الهيدروجيل هو العامل الأساسي لحدوث كسر بنية الهيدروجيل وحدوث التحرر.

زيادة تركيز الكاربوبول يؤدي لرفع قوام الهلامة الحاوية على الدواء، وبالتالي تصبح شبكة البلمر أقوى ويكون التحرر أصعب وتكون المسافات بين الأجزاء أقل.



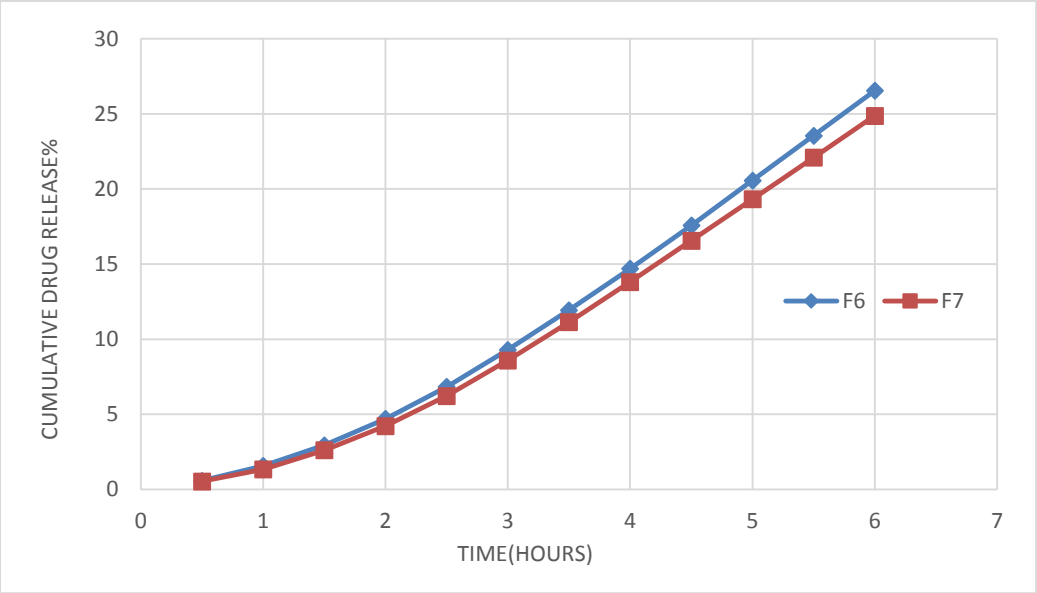
الشكل (18) توزع الجسيمات المبعثرة ضمن هلامة الكاربوبول [72]

يعتمد انتباج الكاربوبول على باهاء الوسط، وايضاً القنوات channels بين البلمرات المتصالبة تتأثر بتركيز البلمر المستخدم وبدرجة الانتباج. أي أن زيادة تركيز البلمر تقلل من حجم الأقنية كما هو الحال عند زيادة الانتباج. وهذا يفسر انخفاض معدل تحرر الأوكسي بوتينين مع زيادة تركيز الكاربوبول. [73]

بالنسبة لهلامات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC، أظهرت النتائج أن زيادة نسبة البلمر تؤدي الى تحرر أقل للمادة الفعالة وذلك بسبب أن زيادة تركيز البلمر في

الهلامة يؤدي إلى زيادة كمية الماء المسحوبة الى داخل الهلامة وبالتالي حدوث انتباج أكبر وزيادة ثخانة الهلامة وعندها تصبح ممرات العبور أطول وتتباطأ سرعة التحرر. [74]

يبين الشكل (19) منحني تحرر مادة أوكسي بوتينين من الصيغتين F6 و F7 المحضرتين باستخدام هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC بتركيز 2% وبتركيز4% على الترتيب، حيث كانت النسبة المئوية المتحررة من أوكسي بوتينين بعد مرور ست ساعات 26.5±0.2%، 24.8±0.1% على الترتيب.

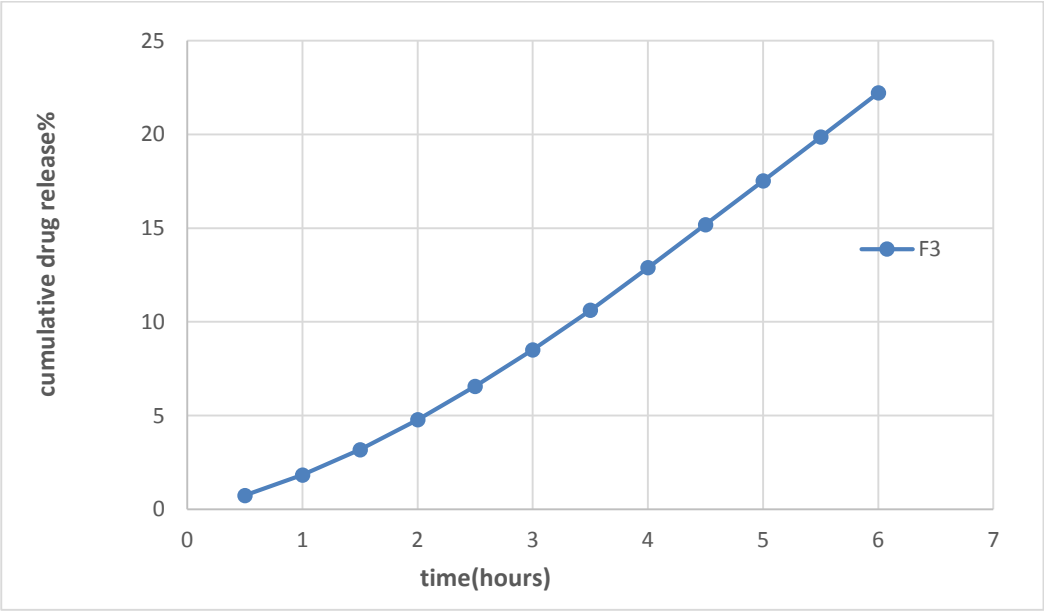


الشكل (19) النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F6 & F7 في الوقاء الفوسفاتي pH=5.5

عند دراسة النسبة المئوية المتحررة من OXB من هلامتي هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC المحضرتين بتركيز 2% و 4% تبين أن الفروقات في نسب التحرر ليست جوهرية و ذلك عند جميع النقاط الزمنية المدروسة (كل نصف ساعة لمدة ست ساعات) عند مستوى دلالة (p=0.05)، الا أن Songkro و زملاؤه وجدوا أن زيادة تركيز HPMC من4% إلى 10% تقلل بشكل ملحوظ من تحرر nicotinamide المحضر بشكل هلامة. لذلك يمكن القول إن زيادة نسبة HPMC بمقدار 2% فقط لم يكن له تأثير واضح على النسبة المتحررة من الأوكسي بوتينين.

بالفعل فقد وجد Songkro أن زيادة تركيز البوليمير من 4% - 7% لم يكن له تأثير واضح على التحرر بينما زيادة التركيز من 4% - 10% أدى الى اختلاف التحرر.

وعند دراسة النسبة المئوية المتحررة من المادة الفعالة من الصيغة F3 الحاوية على البولوكسامير 407 بتركيز 2% وجد أنها بلغت 22.2±0.1% بعد مرور ست ساعات، كما يظهر في الشكل(20).

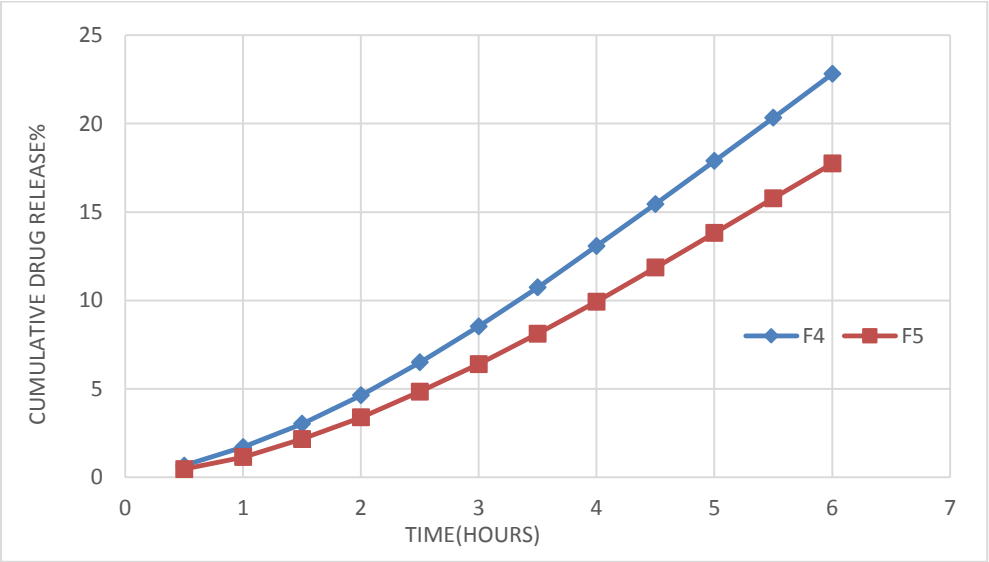


الشكل (20) النسب المئوية المتحررة من OXB من الصيغة F3 في الوقاء الفوسفاتي pH=5.5

وجد Moore و رفاقه أن التحرر من الهلامات المحضرة باستخدام البولوكسامير يعتمد على عدد و حجم المذيلات لذلك زيادة تركيز lutrol F تؤدي إلى زيادة عدد المذيلات مما يؤدي إلى الحصول على نظام متشابك أكثر more entangled system وبالتالي نحصل على هلامة أكثر صلابة أو قساوة more rigid gel.[75]

ولدى مقارنة منحنيي تحرر مادة OXB من هلامتي هيدروكسي ايتيل سيللوز HEC المحضرتين بنسبة 1% و 2%، الشكل(21)، وجد أن هذه الزيادة في نسبة العامل المهلم لم تؤثر بشكل يعتد به احصائيا (p=0.05) على النسبة المئوية المتحررة من مادة OXB عند جميع الفواصل الزمنية المدروسة، حيث انخفضت النسبة المئوية المتحررة من

الأوكسي بوتينين من 22.8±0.12% الى 17.7±0.1% بعد مرور ست ساعات عندما ازداد تركيز هيدروكسي ايتيل سيللوز من 1% الى 2%.



الشكل (21) النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغ F4 & F5 في الوقاء الفوسفاتي pH=5.5

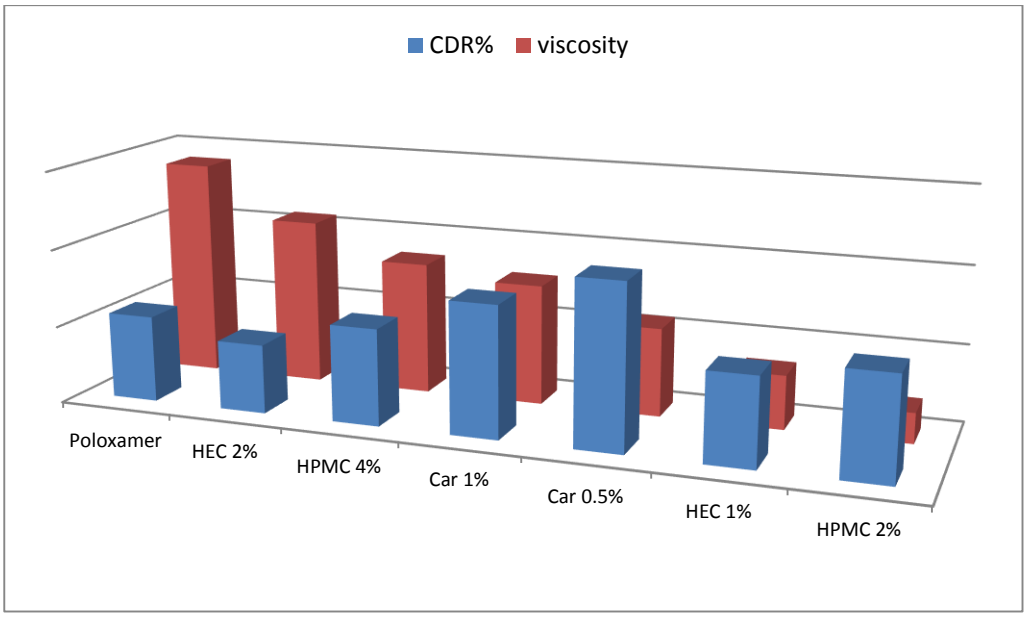
كما أظهرت النتائج أن تحرر أوكسي بوتينين OXB من هلامات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز كان بمعدل أكبر منه في هلامات هيدروكسي ايتيل سيللوز، وقد يكون السبب في ذلك هو اللزوجة المنخفضة لهلامات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز بالمقارنة مع هلامات هيدروكسي ايتيل سيللوز، بالاضافة الى أن هلامات الهيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز أكثر حباً للماء. [74،76]

ولقد أكد Cheong أن جزيئات هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز هي جزيئات ضخمة، مقارنة مع جزيئات الدواء والماء، فهي مؤلفة من المئات من السلاسل المترابطة مع بعضها بقوة بالروابط الهيدروجينية. عندما يصبح هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز على تماس مع الماء، ونظرا لكونه محب جدا للماء فإن تفاعل بلمر-ماء يحل مكان تفاعل بلمر-بلمر وبالتالي يسمح للدواء بالمرور من الهلامة الى الوسط المحيط. [77]

العديد من الأبحاث أكدت العلاقة العكسية بين تركيز العامل المهلم والتحرر الناتج وذلك باستخدام مواد فعالة مختلفة وباستخدام عوامل مهلمة مختلفة. [78، 79، 80]

توافقت النتائج في هذا البحث مع نظرية (لوفر) Lauffer's theory التي تؤكد أن تحرر المادة الفعالة تابع عكسي لنسبة الحجم المشغول من العامل المهلم. [81]

يمثل الشكل(22) العلاقة بين اللزوجة والتحرر في الزجاج لمادة أوكسي بوتينين في جميع الصيغ المدروسة حيث يظهر أن العلاقة لم تكن عكسية دائما، أي أن العلاقة بين اللزوجة والتحرر لم تكن علاقة عكسية واضحة.



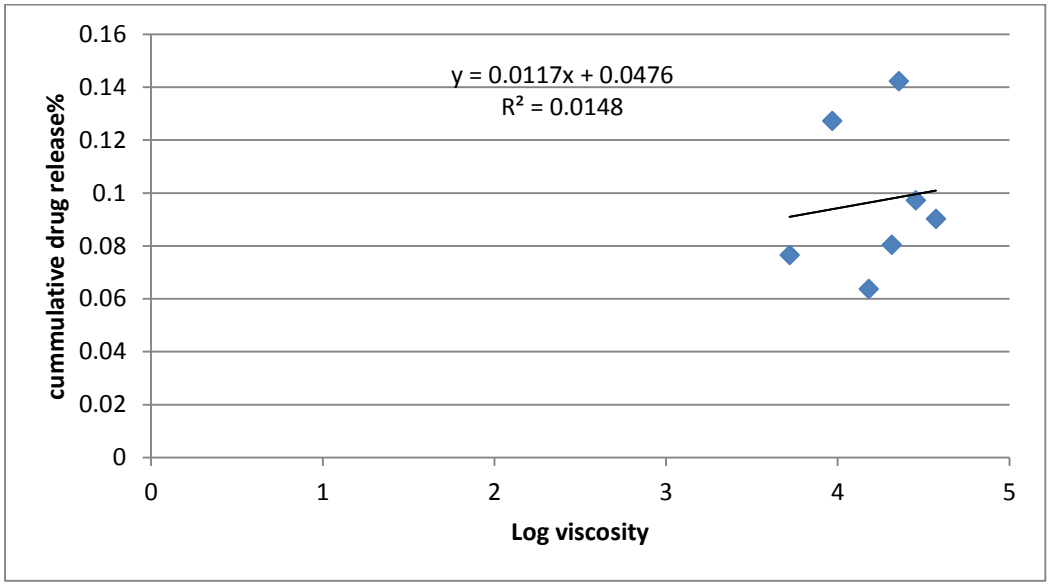
الشكل (22) علاقة اللزوجة مع التحرر في الصيغ المدروسة

هذا النقص في العلاقة يؤكد أن اللزوجة ليس هو العامل الأساسي الذي يؤثر على التحرر وإنما يعتمد أيضا على طبيعة العامل المهلم المستعمل.

فمثلا بالنسبة لهلامات الكاربوبول carbopol والتي تتشكل من خلال تصالب سلاسل البلمر، وبالتالي فان الكاربوبول قادر على تشكيل هلامات بتراكيز منخفضة وبالتالي يكون التحرر تابع لبنية البلمر (كثافة التصالب) أكثر من اللزوجة. هذا يعني أن اللزوجة الأعلى لا تسبب بالضرورة حدوث تحرر أقل للأوكسي بوتينين من الهلامة كما في حالة الكاربوبول 971 NF (لزوجة منخفضة) الذي يكون عادة أكثر قدرة على ضبط التحرر من الكاربوبول974 NF (لزوجة عالية). [82]

تتوافق هذه النتائج مع ما وجده El Gendy الذي وجد اختلاف واضح في تحرر Flubiprofen من هلامات الكاربوبول والبولوكسامير والذي يعود الى اختلاف طبيعة العامل المهلم. [83]

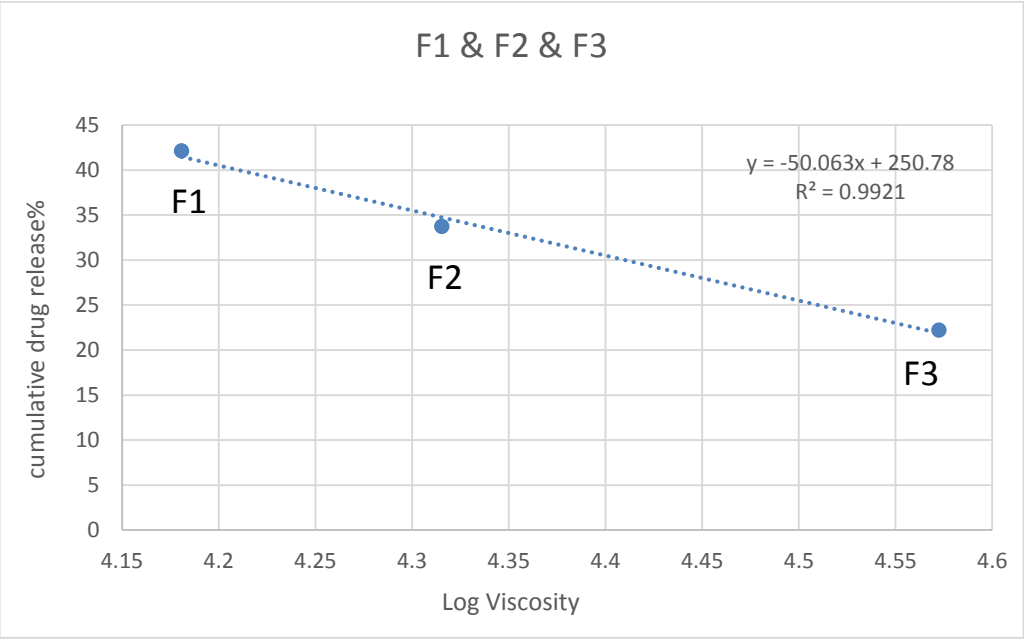
هذا الاستنتاج تم التأكد منه عند رسم الخط البياني بين النسبة المئوية المتحررة ولوغاريتم اللزوجةLog viscosity. حيث كانت العلاقة ضعيفة جداً، (شكل23).



الشكل (23) دراسة العلاقة بين اللزوجة والتحرر من جميع الصيغ المدروسة

لكننا نلاحظ في الشكل(24) وجود علاقة قوية بين اللزوجة والنسبة المئوية المتحررة في الهلامات F1 & F2 & F3 المحضرة باستخدام الكاربوبول 0.5% والكاربوبول 1% والبولوكسامير 2% حيث كانت قيمة معامل الارتباط r^2=0.992. مما يدل على وجود علاقة عكسية قوية بين التحرر واللزوجة في هذه الصيغ. بينما الصيغ المحضرة باستخدام المشتقات السيللوزية HPMC & HEC لا تظهر هذه العلاقة العكسية.

أي أننا نستطيع التنبؤ عن تحرر المادة الدوائية من خلال لزوجة الهلامات المحضرة باستخدام الكاربوبول والبولوكسامير.



الشكل (24) علاقة اللزوجة مع النسبة المئوية المتحررة من OXB في الصيغ F1 & F2 & F3

النتائج السابقة تؤكد أن تحرر أي دواء من خلال هلامات محضرة باستخدام عوامل مهلمة مختلفة يعتمد على طبيعة وتركيز البلمر المستخدم، والتحرر قد يتم تعديله من خلال تغيير طبيعة أو تركيز البلمر. أي أن اختيار البلمر المناسب لتحضير الهلامة له دور كبير في الحصول على نمط تحرر دوائي معين.

تحليل بيانات التحرر:

الأنماط الحركية لتحرر الدواء في الزجاج:

بعد إجراء دراسات التحرر في الزجاج in vitro من مختلف الصيغ المحضرة، تمت دراسة أنماط حركية التحرر من هذه الصيغ حيث تم حساب قيم معامل الارتباط r^2 (Correlation Coefficient) للأنماط التالية: Zero order – First Orde – Higuchi – Hixson Crowell – Krosmeyer peppas

جدول (12) قيم معامل الارتباط r^2 لتحرر الأوكسي بوتينين من الهلامات المحضرة

الصيغة	zero order		first order		higuchi		hixson-crowell	
	K	R^2	K	R^2	K	R^2	K	R^2
F1	1.326	0.9904	1.954	0.8879	2.03	0.938	1.652	0.9702
F2	0.936	0.9796	2.214	0.8952	1.548	0.9145	1.743	0.9784
F3	0.716	0.9902	2.261	0.9009	1.081	0.9376	1.771	0.974
F4	0.714	0.9888	2.273	0.8988	1.097	0.9341	1.775	0.9745
F5	0.538	0.986	2.434	0.9018	0.841	0.928	1.827	0.9767
F6	0.778	0.9837	2.264	0.8992	1.243	0.9229	1.767	0.9775
F7	0.72	0.9827	2.312	0.9036	1.159	0.9209	1.783	0.9786

جدول (13) قيم ثابتة التحرر n من معادلة كروس ماير بيباس لتحرر الأوكسي بوتينين من الهلامات المحضرة

الصيغة	Krosmeyer-peppas			نمط التحرر
	K	n	R2	
F1	0.0016	0.601	0.982	non fickian (anomalous diffusion)
F2	0.009	0.963	0.995	non fickian (anomalous diffusion)
F3	0.00025	0.539	0.999	non fickian (anomalous diffusion)
F4	0.00058	0.613	0.997	non fickian (anomalous diffusion)
F5	0.0007	0.681	0.991	non fickian (anomalous diffusion)
F6	0.0027	0.778	0.995	non fickian (anomalous diffusion)
F7	0.0033	0.872	0.989	non fickian (anomalous diffusion)

من قيمة معامل الارتباط r^2 نجد أن تحرر OXB من الهلامات المحضرة يكون من النمط صفرZero Order release kinetic.

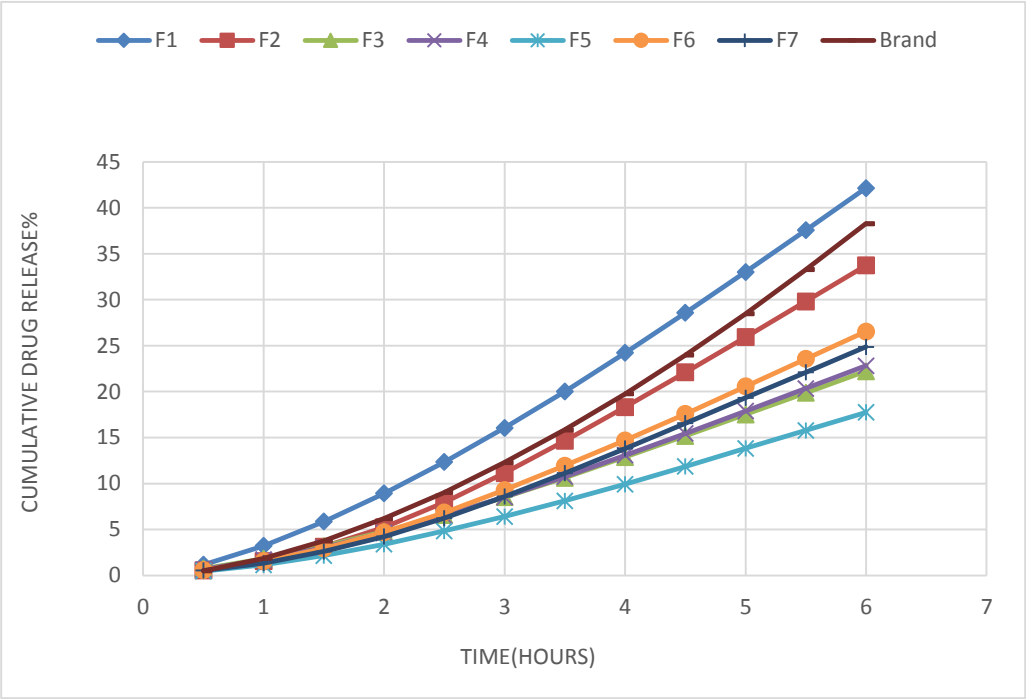
التحرر من النمط صفر يعني أن العامل الأساسي الذي يتحكم بتحرر الدواء من الهلامة هو انحلال الهلامةgel dissolution أكثر من نفوذ الدواء drug diffusion.

توافقت هذه النتائج مع ما وجده كل من Moore, houssieny, Paavola, Wang الذين أثبتوا أن التحرر من هلامات البولوكسامير يتبع للنمط صفر. (84، 85، 86، 87)

تم حساب قيمة n حسب معادلة كروس ماير بيباس، وكانت $0.5 < n < 1$ لجميع الصيغ المحضرة الذي يدل على أن الدواء ينتقل لوسط الانحلال بشكل شاذ و هو ما يعرف بنمط تحرر غير خاضع لقانون فيك non-fickian diffusion أي أن عملية الانتشار و التآكل هي الآلية الرئيسية التي تضبط معدل التحرر.

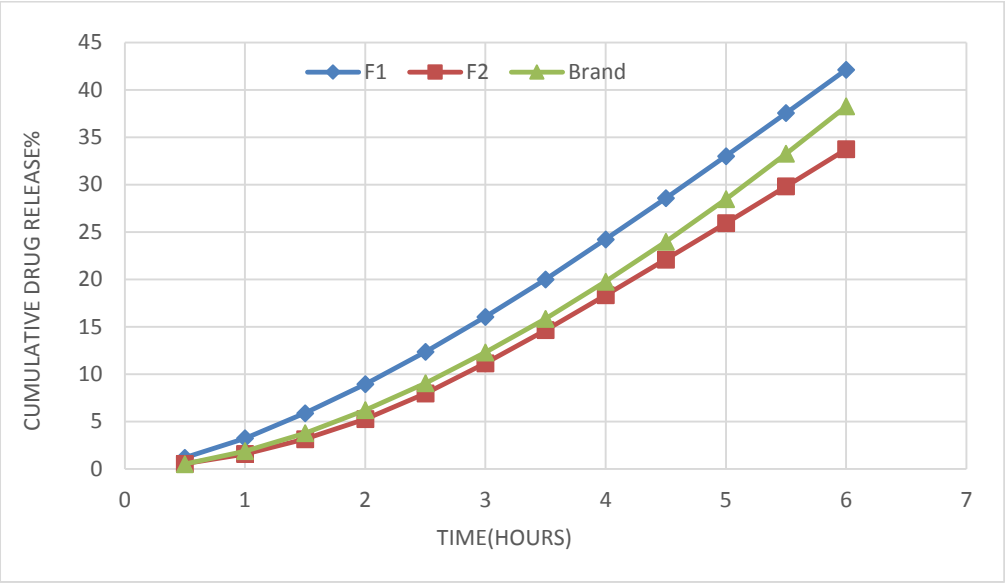
المستحضر التجاري (Gelnique) BRAND:

تمت دراسة منحني تحرر OXB من المستحضر العالمي Gelnique و ذلك بنفس شروط التجربة المطبقة على الصيغ المحضرة في هذا البحث، و تمت مقارنته مع منحنيات التحرر في الزجاج الناتجة عن الصيغ المحضرة فوجد أن النسبة المئوية المتحررة من OXB من المستحضر العالمي كانت أعلى منها في الصيغ F3, F4, F5, F6 و F7 ذلك عند جميع النقاط الزمنية المدروسة (مدة الدراسة 6 ساعات و الفواصل الزمنية كل نصف ساعة)، كما يظهر في الشكل (25).



الشكل (25) التحرر في الزجاج من المستحضر التجاري Brand و بقية الصيغ المحضرة

ولدى مقارنة النسبة المئوية المتحررة من OXB من الصيغة F1 (كاربوبول 0.5%) وكذلك من الصيغة F2 (كاربوبول 1%) مع المستحضر العالمي Gelnique وجد أنه لا يوجد أي فارق يعتد به احصائيا عند جميع النقاط الزمنية المدروسة وذلك عند مستوى دلالة p=0.05، الشكل(26). هذا يشير الى أن الصيغة F1 والصيغة F2 والمستحضر Gelnique متكافئين حيويا في الزجاج in-vitro bioequivalent.



الشكل (26) مقارنة تحرر الأوكسي بوتينين OXB من المستحضر التجاري و من الصيغتين F1 و F2

وعند تطبيق بيانات التحرر في الزجاج للمستحضر العالمي Gelnique على معادلات أنماط التحرر. كانت النتائج كما في الجدول التالي (جدول14):

جدول (14)قيم معامل الارتباط r^2 لتحرر الأوكسي بوتينين من المستحضر التجاري Gelnique

	Zero order		First order		Higuchi		Hixson-crowell	
	K	r^2	K	r^2	K	r^2	K	r^2
Gelnique	1.049	0.977	2.116	0.878	1.743	0.908	1.703	0.976

وجد من قيمة r^2 أن النمط الأفضل للتعبير عن التحرر هو نمط التحرر من الرتبة صفر حيث أعطى قيمة $r^2=0.977$. التحرر من النمط صفر يعني أن العامل الأساسي الذي يتحكم بتحرر الدواء من الهلامة هو انحلال الهلامة gel dissolution أكثر من انتشار الدواء drug diffusion.

ثم تم اجراء تطبيق بيانات التحرر في الزجاج الناتجة عند دراسة المستحضر التجاري العالمي Gelnique على معادلة كروس ماير بيباس، وجد أن قيمة n تقع ضمن المجال $(0.5 < n < 1)$ حيث أن $n=0.663$ أي أن تحرر الدواء يعتمد وبشكل مستمر على ظاهرة الانتشار عبر البلمر والانتباج والتآكل، الجدول (15).

جدول (15) قيم ثابتة التحرر n من معادلة كروس ماير بيباس لتحرر الأوكسي بوتينين من المستحضر التجاري Gelnique

الصيغة	Krosmeyer-peppas			نمط التحرر
	K	n	R^2	
Gelnique	0.0022	0.663	0.999	non fickian (anomalous diffusion)

4- الاستنتاجات:

- ✓ الهلامات المحضرة في البحث لها صفات فيزيائية جيدة وتحرر جيد.
- ✓ التحرر من خلال هلامات محضرة باستخدام عوامل مهلمة مختلفة يعتمد على طبيعة وتركيز البلمر المستخدم. أي أن اختيار البلمر المناسب لتحضير الهلامة له دور كبير في الحصول على نمط تحرر دوائي معين.
- ✓ الهلامتين F1 وF2 المحضرتين باستخدام الكاربوبول ETD2020 بتركيز 0.5% و1% على الترتيب أعطتا أعلى قيم تحرر في الزجاج بالمقارنة مع بقية الصيغ المدروسة.
- ✓ لم يكن هناك فارق احصائي في تحرر الأوكسي بوتينين OXB من المستحضر العالمي ®Gelnique و الصيغتين F1 و F2 المحضرة باستخدام الكاربوبول 0.5% و1% مما يدل على تكافؤهم حيوياً في الزجاج.

5- التوصيات و المقترحات:

- يوصى بإجراء دراسات تحرر في العضوية In-vivo لمقارنة النتائج الحاصلة في الزجاج In-vitro مع نتائج الدراسة الحيوية In-vivo
- يوصى بإجراء دراسات ثبات على الصيغ المدروسة لمعرفة التغيرات الحاصلة على التحرر بعد التخزين.

الملخص باللغة العربية Arabic abstract:

يعد الأوكسي بوتينين (Oxybutynin (OXB من أكثر الأدوية استعمالاً لعلاج السلس البولي وخاصة عند كبار السن، و لكنه يخضع لتأثير المرور الكبدي الأول و يستقلب إلى (ن-ديسيتيل أوكسي بوتينين N-desethyl-oxybutynin) المسؤول عن الآثار الجانبية و خاصة جفاف الفم لذلك فقد تم العمل على تطوير صيغ هلامات موضعية (جلدية) للأوكسي بوتينين باستخدام الكاربوبول ETD2020 بتراكيز(0.5%, 1%)، البولوكسامير 407 بتركيز(2%)، هيدروكسي ايتيل سيللوز HEC بتراكيز(1%, 2%)، هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز HPMC بتراكيز(2%, 4%)، و تم تقييم هذه الهلامات من ناحية تجانس المحتوى، و تحديد قيم الباهاء، و قياس اللزوجة عند درجتي حرارة 25° مئوية و 37° مئوية، ثم تمت دراسة التحرر في الزجاج باستخدام خلية التعزيز Enhancer Cell لأجل الوصول إلى الصيغة الأفضل التي تحقق التأثير العلاجي المطلوب مع تقليل الآثار الجانبية، ثم تمت المقارنة مع المستحضر التجاري المبتكر (® Brand (Gelnique. من بين الصيغ المدروسة فقد وُجد أن الصيغتين F1 و F2 المحضرتين باستخدام الكاربوبول بتركيز 0.5 % و 1 % على الترتيب كانتا الأفضل حيث أنهما أعطتا تحررا أفضل للأوكسي بوتينين من بقية الصيغ المدروسة، ولم يكن هناك فارق احصائي في التحرر من هاتين الصيغتين F1 و F2 و المستحضر التجاري المبتكر (Gelnique).

الكلمات المفتاحية: أوكسي بوتينين، السلس البولي، خلية التعزيز.

الملخص باللغة الأجنبية English abstract:

Oxybutynin (OXB) is one of the most used medications to treat urinary incontinence, especially in older population. Because of the first hepatic pass metabolism which produce the active metabolite N-Desethyl-Oxybutynin, the reason for adverse side effects especially dry mouth, topical gel formulations were developed by using Carbopol ETD2020 (0.5%, 1%), Poloxamer 407 (2%) , Hydroxy Ethyl Cellulose HEC (1%, 2%), Hydroxy Propyl Methyl Cellulose HPMC (2%, 4%). These formulations were evaluated for drug content, pH determination, viscosity measurement at 25°C and 37°C, and for in-vitro drug release using Enhancer Cell, In order to reach the best formulation, which is effective and can reduce the adverse side effects. Then a comparison was made with the brand product (Gelnique®). Among all the prepared formulations, F1 and F2 formulations prepared by using 0.5% and 1% Carbopol ETD2020 respectively, were the best, because they exhibited the best in-vitro drug release, and there were no statistical differences in the drug release from F1 and F2 formulations and the drug release from the brand product.

Key words: Oxybutynin, urinary incontinence, Enhancer cell.

References:

[1] Khurana I. *Essentials of Medical Physiology*, 2008; 337-344
[2] Rebecca L. Jojnson*. Ultraorganized cell systems*, 2007; 36-39
[3] Karl-Erik A, Martin C. M. *Handbook of experimental pharmacology202*, 2011; 82-86
[4] Irwin DE, Milsom I, Kopp Z I. et al. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional wellbeing in six European countries. *British Journal of Urology International*: 2006 Jan; 97(1):96-100
[5] Ross A. Rames J. Resourse guide of the national association for continence NAFC, 2008 oct8; 24-25
[6] Pandey S, Shukla P, Patel S. Formulation and Evaluation of Osmotic Pump delivery of oxybutynin. *International Journal of PharmTech Research*, 2009, Vol.1, No.4, page 1638-1643
[7] Wagner TH, Hu TW. Economic costs of urinary incontinence. *Urology*. 1998; 51:355–61
[8] Resnick NM. Improving treatment of urinary incontinence. *JAMA*. 1998; 280: 2034–2035
[9] Alan J.W, Chapple R.C. Overactive Bladder in Clinical Practice, 2011; 101-103, 104-107, 185-195.
[10] Hashim H, Paul A. Overactive Bladder Syndrome and Urinary Incontinence, 2011; 35-55
[11] Woodhouse, JBP. Patki, K. Patil, J. Shah. Botulinum Toxin and the Overactive Bladder. *Br J Hosp Med.* 2006; 67(9): 460-464
[12] Karl K, Roger D. The Overactivebladder Evaluation and Management, 2007; 405-408
[13] Versi E, Appell R, Mobley D. Dry mouth with conventional and controlled released oxybutynin in urinary incontinence: the ditropan XL study group. *Obstet. Gynecol*, 2000; (95): 718-721
[14] Dmochowski R, Sand K, Zinner R. Comparative efficacy and safety of transdermal Oxybutynin and oral Tolterodine versus placebo in previously treated patients with urge and mixed urinary incontinence. *UROLOGY, 2003; (62)*: 237–242
[15] Nitti W, Sanders S, Staskin R. Transdermal delivery of drugs for urologic applications: basic principles and applications. *UROLOGY*, 2006; (67): 657–664
[16] Sathyan G, Chancellor M, Gupta S. Effect of OROS controlled release delivery on pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutyninchloride. *British Pharmacological Society*, 2001; 52(4): 409–417.
[17] Howard R, Quan D, Thomas M. Pharmacokinetics and metabolism of transdermal oxybutynin: in vitro and in vivo performance of a novel delivery system*. Pharmaceutical research*, 2003 Jan; 20(1):103-9
[18] Michael J. Kennelly, MD. A Comparative review of oxybutynin chloride formulations, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in overactive bladder, *Review in Urology*, 2010; 12(1): 12–19.

[19] Oki T, Toma-okura A, Yamada S. Advantages for transdermal over oral oxybutynin to treat overactive bladder: muscarinic receptor binding, plasma drug concentration and salivary secretion. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2006; 316:1137-1145
[20] Preik M, Albrecht D, O'Connell M, et al: Effect of controlled-release delivery on the pharmacokinetics of oxybutynin at different dosages: severity-dependent treatment of the overactive bladder. *BJU Int*, 2004; (94): 821–827
[21] Zobrist R, Schmid B, Feick A. Pharmacokinetics of R and S enantiomers of oxybutynin and N- desethyloxybutynin following oral and transdermal application of the racemate in healthy volunteers. *Pharm. Res*, 2001; (18):1029-1034
[22] Guay DR: Clinical pharmacokinetics of drugs used to treat urge incontinence*. Clin pharmacokinet,* 2003; (42): 1243–1285
[23] International application published under the patent corporation treaty (PCT). PCT/US2004/028520
[24] Patent application publication. Transdermal delivery of oxybutynin in gel formulation. Mar 2005: Pub.No: US 2005/0064037 A1,
[25] Fritsch H, Kuehnel W. Color Atlas of Human Anatomy. 2011; Volume2: 5th edition: 308
[26] Proksch E, Brandner J, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatology*, 2008; (17), 1063–1072
[27] Kenneth A, Roberts M. Dermatological and Transdermal Formulations. 2002: 11-25
[28] Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions: incidence and management. *Am J Clin Dermatol*, 2000; (1): 361–368
[29] Basak SC, Vellaiyan K. Transdermal drug delivery systems. *Eastern Pharmacist*. 1997; (40): 63-67
[30] Erin M, Amy S, Joseph F. Practical management of cutaneous reactions to the methylphenidate transdermal system: Recommendations from a dermatology expert panel consensus meeting. Feb 2008; Volume 30, Issue 2: Pages 326–337
[31] Kenneth A, Roberts M, Dermatological and Transdermal Formulations, 2002: 318-365, 102-106
[32] Henzl MR, Loomba PK. Transdermal delivery of sex steroids for hormone replacement therapy and contraception: a review of principles and practice. *J Reprod Med*, 2003; (48): 525–540
[33] Enviromental Hhealth Criteria235, Dermal Absorption. World Health Organization. 2006: 23-32
[34] Rees A, Smith I, Watson J. Pharmaceutical Practice, 5th Edition, 2014: 340-392
[35] The United States Pharmacopeia USP34–National Formulary29 (USP34-NF29), USP convention Inc., 2011: Page 2876
[36] Physician drug references PDR, page 376
[37] Sweetman SC. Martindale the complete drug reference, 36th Edition. 2009: page 2205
[38] Ryan R, Jordan B, Martin J. British National Formulary 65; Page 530

[39] Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of pharmaceutical excipients, 6th edition. *Pharmaceutical press and American pharmaceutical association*. 2009: pages 110-114, 326-329, 311-314, 506-509, 17-19, 592-594, 620-621, 5-7, 659-660, 656-658.
[40] Sweetman SC. Martindale the complete drug reference, 36th Edition. 2009: page 2293, 2404, 1781.
[41] Dheeraj T, Yogeshkumar A, Kapil R. In Vitro and In Vivo Evaluation of Diclofenac Sodium Gel Prepared with Cellulose Ether and Carbopol 934P. Tropical Journal of Pharmaceutical Research August 2013; 12 (4): 489-494
[42] Manthena V.S. Varma, Aditya M. Kaushal. Rapid and selective UV spectrophotometric and RP-HPLC methods for dissolution studies of oxybutynin immediate-release and controlled-release formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2004: 36; 669–674
[43] Guidance for Industry Analytical Procedures and Methods Validation, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), August 2000.
[44] Meller J. Guidelines for the validation of analytical methods for active constituent, agricultural and veterinary chemical products, Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority. *Kingston australian*, October 2004
[45] Green J M. A Practical Guide to Analytical Method Validation. *Analytical Chemistry*. 1996; (68): 305A-309A.
[46] مارديني.محمد عامر، المراقبة الدوائية، منشورات جامعة دمشق، 2008
[47] ICH Topic Q 2 B, Note for guidance on validation of analytical procedures: Methdology (CPMP, ICH, 281, 95), London, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, 1996.
[48] Meier P, Zund R. Statistical Methods in Analytical Chemistry, 2000; 137-140
[49] Ermer J, Miller J H. Method Validation in Pharmaceutical Analysis, 2005; Page 21
[50] FDA Guidance for Industry: SUPAC-SS Nonsterile Semisolid Dosage Forms. Scale-Up and Post Approval Changes: Chemistry ‹Manufacturing, and Controls; in Vitro Release Testing and in Vivo Bioequivalence Documentation. May 1997; 2-12
[51] Cynthia K, horst D, amy R. FIP/AAPS Joint Workshop Report: Dissolution/ In Vitro Release Testing of Novel/Special Dosage Forms; 27 april 2011
[52] Fares HM, Zatz JL. Measurement of drug release from topical gels using two types of apparatus. Pharm Tech. 1995; 19(1):52-58.
[53] Ozturk S.S., Palsson B.O., Donohoe B., et al., Kinetics of release from enteric-coated tablets. Pharmaceutical Research, 1988; 5(9), p: 550-565
[54] Dressman J.B., Fleisher D., Amidon G.L., Physicochemical model for dose dependent drug absorption. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1984; p: 1274-1279.

[55] Shoaib M.H., Tazeen J., Merchant H.A., et al., Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006; 19(2), p: 119-124.
[56] Costa P, Sousa J.M., Modeling and comparison of dissolution profiles *: Review. European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001; 13, p: 123-133.
[57] Maderuelo C، Zarzuelo A، Lanao J.M، Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices: *Review. Journal of Controlled Release*, 2011; 154, p: 2-19.
[58] Siepmann J., Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery: *Review.International Journal of Pharmaceutics*, 2008; (364): p 328-343.
[59] Higuchi T. Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments*. Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. 1969: p: 85-97.
[60] Peppas N.A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 1985; (60): p 110-111
[61] Peppas N.A. Sahlin J.J. A simple equation for the description of solute release.III. Coupling of diffusion and relaxation*. International Journal of Pharmaceutics*. 1989; (57): p 169-172.
[62] Singh I, Kumar P, Rani N, et al. Investigation of different lipid based materials as matrices designed to control the release of a hydrophobic drug. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2009; (3)1: p 158-163.
[63] Quadir M, ware T.L. narayan B. Evaluation of Lutrol F Grades (Prill vs. Micronized) as an otential drug delivery system. BASF Corporation. 2002
[64] Fetih GNH. Formulation and evaluation studies on buccal gels containing piroxicam. *Pharmaceutics*. 2000; Vol. (19) MSc-Thesis, Assuit University, Assiut, Egypt.
[65]Majithiya RJ, Ghosh PK, Umrethia ML, Murthy RSR.Thermoreversible-mucoadhesive Gel for Nasal Delivery of Sumatriptan. *AAPS Pharm* SciTech. 2006 Aug; 7(3): 67
[66] BASF Pharma Ingredients Generic Drug Formulations. Semi-solid drugs (gels, creams, suppositories and ovula) 2004
67 Meshali M, Abdel Aleem H, Sakr F, Nazzal S, El-Malah Y. Effect of gel composition and phonophoresis on the transdemal delivery of ibuprofen: in vitro and in vivo evaluation. *Pharm Dev Technol*. 2011; 16:93-101.
[68] Songkro S, Rajatasereekul N, Cheewasrirungrueng N. In vitro studies of mucoadhesiveness and release of nicotinamide oral gels prepared from bioadhesive polymers. *World Academy of Science, Engineering and Technology (WASET)*, 2009; 55-120
[69] Macedo T, Block LH, Shukla AJ. Release of tolmetin from carbomer gel systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 1993; 19:887-902.
[70] Patel J, Patel B, Banwait H, Parmar K, Patel M. Formulation and evaluation of topical aceclofenac gel using different gelling agent. Int J Drug Dev Res. 2011; 3:156-164.
[71] Katdare A, Chaubal M. Exipient development for pharmaceutical, biotechnology and drug delivery systems. 2006; 204-208

[72] Lubrizol Advanced Materials, Inc. The Lubrizol Corporation 2008
[73] Rafiee-Tehrani M, Mehramizi A, In vitro release studies of piroxicam from oil-in-water creams and hydroalcoholic gel topical formulations. *Drug Dev.Ind.Pharm*, 2000; 26(4), 409-414
[74] Velmurugan S, deepika B, nagaraju K, Formulation and in-vitro Evaluation of Buccal Tablets of Piroxicam, *International Journal of PharmTech Research*; 2010
[75] Moore T, Croy S, Mallapragada S, Pandit N. Experimental investigation and mathematical modeling of pluronic F127 gel dissolution: drug release in stirred systems. J Controlled Release. 2000; 67:191-202.
[76] Ahuja N, Saini V, Bishnoi V K, Garg A, Hisoria M, Sharma J, Nepali K. Formulation and evaluation of diclofenac sodium gel by using natural polymer. Rasāyan J chem. 2008; 556-1: 564.
[77] Cheong LWS, Heng PWS, Wong LF. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system. *Pharm Res*. 1992; (9):1510-1514.
[78] Mohammed FA. Topical permeation characteristics of diclofenac sodium from NaCMC gels in comparison with conventional gel formulations*. Drug Dev Ind Pharm*. 2001; 27: 1083-1097
[79] Saini V, Bishnoi V K, Garg A, Hisoria M, Sharma J, Nepali K. Formulation and evaluation of diclofenac sodium gel by using natural polymer. Rasāyan J Chem .2008; 564-566
[80] Kubati SSF. Formulation and evaluation of nimesulide in some topical Pharmaceutical dosage form, Vol. PhD-Thesis, Assuit University, Assuit, Egypt; 2011.
[81] Lauffer, M.A. Theory of Diffusion in Gels. *Biophysical journal.* 1961; (1): 205-213
[82] Mariageraldrajan, N., Novel carbopol-wax blends for controlled release oral dosage forms. Ph. D thesis The Graduate Studies Council. A Dissertation the University of Tennessee Health Science Centre, USA, 2007; p:14-30.
[83] El Gendy AM, Jun HW, Kassem AA. In vitro release studies of flurbiprofen from different topical formulations. Drug Dev Ind Pharm. 2002; 28:823-831.
[84] Moore T, Croy S, Mallapragada S. Experimental investigation and mathematical modeling of pluronic F127 gel dissolution: drug release in stirred systems. J Controlled Release. 2000; 67:191-202.
[85] El-Houssieny BM, Hamouda HM. Formulation and evaluation of clotrimazole from pluronic F127 gels. Drug Discovery *and Therapeutics*. 2010; 4:33-43.
[86] Paavola A, Yliruusi J, Rosenberg P. Controlled release and dura mater permeability of lidocaine and ibuprofen from injectable polaxamer-based gels. *J Controlled Release*.1998; 52:169-178
[87] Wang YY, Hong CT, Chiu WT, Fang JY. In vitro and in vivo evaluation of topically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels. *Int J Pharm*. 2001; 224:89-104.

الملحق 1 (Appendix 1)
موافقة نشر في مجلة محكمة محلية بتاريخ 2015/6/9

SYRIAN ARAB REPUBLIC
DAMASCUS UNIVERSITY
Damascus University Journal
for Medical Sciences
/ISSN 2072-2265/

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية

الرقم: ٨٣٥/ ص
التاريخ : ٢٠١٥/٦/٩

السيد الأستاذ الدكتور نائب رئيس جامعة دمشق لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

تقدم السيد عبد الله مراد طالب الماجستير في كلية الصيدلة بجامعة دمشق ببحث للنشر في مجلة جامعة دمشق بعنوان:

دراسة في الزجاج لتحرر الأوكسي بوتينين من صيغ هلامات مصممة للتطبيق بطريق الأدمة

بإشراف الأستاذة الدكتورة هند الزين ومشاركة الأستاذ الدكتور عيسى حسن

وتم تحكيمه وقبوله للنشر.

رئيس تحرير
مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية
الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي

ملاحظة : لا تعتبر هذه الوثيقة صالحة ما لم تكن ممهورة بخاتم المجلة.

دمشق – سورية – ص.ب ٥٧٣٥ – هاتف: ٣٣٩٢٣٥٠٠ فاكس : ٢١٢٩٨٠٧

الملحق (Appindex2)
النشر في مجلة محكمة عالمية بتاريخ 2015/4/30

Available online www.jocpr.com

Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(4):1565-1574

Research Article

ISSN : 0975-7384
CODEN(USA) : JCPRC5

Preparation and *in vitro* evaluation of oxybutynin transdermal gel formulations

Abdullah Mrad, Hind El-Zein and Issa Hassan

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria

ABSTRACT

Oxybutynin (OXB) is one of the most used medications to treat urinary incontinence especially in older population. Because of the first pass metabolism which produce the active metabolite N-Desethyl-Oxybutynin the reason for adverse side effects especially dry mouth, topical gel formulations were developed using Carbopol ETD2020 (0.5%, 1%), Poloxamer 407 (2%) , Hydroxy Ethyl Cellulose HEC (1%, 2%), Hydroxy Propyl Methyl Cellulose HPMC (2%, 4%). These formulations were evaluated for drug content, pH determination, viscosity measurement at 25°C and 37°C, and for in-vitro drug release using Enhancer Cell, In order to reach the best formulation, which is effective, and can reduces the adverse side effects. Then a comparison was made with the brand product. Among all the prepared formulations, F1 and F2 formulations prepared by using 0.5% and 1% Carbopol ETD2020 respectively, were the best because they exhibited the best in-vitro drug release, and there were no statistical differences in the drug release from F1 and F2 formulations and the drug release from the brand product

Key words: Carbopol ETD2020, Oxybutynin, transdermal, Urinary disorders.

INTRODUCTION

Oxybutynin (OXB) is a tertiary amine that has anticholinergic and direct spasmolytic effects on the bladder smooth muscle. It is widely used in the treatment of various forms of urinary incontinence and overactive bladder. Particularly, Oxybutynin (OXB) effectively treats neurologically caused bladder disorders.(1)

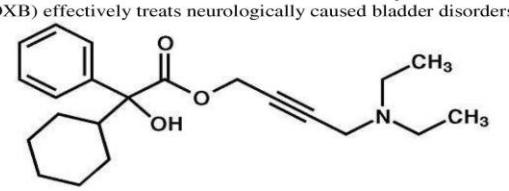


Figure (1) structural formula of oxybutynin

However, after oral administration of Oxybutynin (OXB), many patients discontinue its use because of unacceptable anticholinergic side effects such as dry mouth, dizziness, blurred vision, and constipation. In some cases, the adverse side effects are severe enough to persuade the patient to discontinue treatment.(2)These side effects have been associated with the presence of active metabolite of Oxybutynin, *N-desethyloxybutynin (N-DEO)*,which circulates in

1565

concentrations approximately 4 to 10 times those of the parent compound. Presystemic metabolism of Oxybutynin (OXB) occurs primary because of extensive hepatic first-pass metabolism with a small contribution by intraluminal gastrointestinal metabolism, resulting in oral bioavailability of approximately 6% of the oral dose.(3)To reduce or even eliminate systemic anticholinergic adverse effects of Oxybutynin, novel anticholinergic agents and dosage forms have been currently developed that may avoid the hepatic first-pass metabolism so they exhibit the pharmacological effects. In fact, it has been shown that transdermal adhesive matrix patches of Oxybutynin (OXB) avoids that extensive presystemic metabolism, and directly introduces the drug into blood stream, and consequently enhances the bioavailability.(4) However, the skin irritation caused by the transdermal adhesive matrix patches remain to be a problem. Sometimes the irritation may discourage patients to discontinue the treatment, particularly for the long-term users.(5)Thus, the needs still remain for the improved formulations of Oxybutynin (OXB), which may significantly reduce the adverse side effects and skin irritation. Therefore, in the present study, gel formulations of Oxybutynin (OXB) using different gelling agents will be formed and evaluated for drug content, pH determination, Viscosity measurement at 25°C and 37°C, and for in-vitro drug release using Enhancer cell with cellulose acetate membrane (0.45 µm).Then a comparison between the prepared formulations and the brand product (Gelnique) was made in the same analytical conditions.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials:

Oxybutynin chloride was obtained from Chempi Fine Chemicals-India. Hydroxypropylmethyl cellulose HPMC USP substitution type 2208was supplied from BASF global chemical-Germany. Hydroxyethyl cellulose HEC QP52000H, Propylene Glycol were obtained from Hutong Global-China. Carbopol ETD2020, Picric Acid were supplied from Shanghi Hope Chem-China. While Poloxamer407, Ethanol, Diisopropanolamine, Anhydrous Sodium Acetate, Glacial Acetic Acid, Monosodium Phosphate, Sodium Phosphate Di Basic, Chloroform were obtained from Merck-Germany. All chemicals are of analytical grades.

Methods:

Preparation of Oxybutynin Gel Formulations:

Oxybutynin concentration was 9% w/w in all the prepared formulations. Oxybutynin gels were prepared by dissolving an accurately weighed amount of Oxybutynin powder in water. In another beaker, a mixture of ethanol and propylene glycol was prepared. Then the mixture of ethanol and propylene glycol was added to the Oxybutynin solution using magnetic stirring bar. CarbopolETD2020 gels (0.5& 1% w/w), were prepared by dispersing the specified amount of Carbopol ETD2020, on drug, ethanol, propylene glycol and water mixture prepared as previously mentioned using magnetic stirring bar. The dispersion was left overnight to ensure complete swelling of the polymer. Carbopol gels were spontaneously formed by the addition of Diisopropanolamine dropwise until neutralization. For Hydroxypropylmethyl cellulose HPMC, and Hydroxyethyl cellulose HEC gel preparation, The specified amounts of the gelling polymers; HEC (1&2% w/w), HPMC (2&4% w/w), were added slowly to the drug, ethanol, propylene glycol and water mixture and allowed to soak overnight for Complete polymer solvation. The mixture was continuously stirred to get the required gels. For Poloxamer407 gels (2% w/w) preparation, the specified amount of poloxamer407 were added to the drug, ethanol, propylene glycol and water mixture. The mixture was continuously stirred using magnetic stirring bar to get the required gels, a clear transparent gel was obtained when the solution was left at room temperature. Table (1) shows the composition of the prepared formulations.

Table (1) composition of the prepared gel formulations

Ingredients	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Oxybutynin chloride	9	9	9	9	9	9	9
Propylene glycol	15	15	15	15	15	15	15
Car ETD 2020	0.5	1					
Diisopropanolamine	0.5	1.2					
Poloxamer407			2				
HEC				1	2		
HPMC						2	4
Ethanol	10	10	10	10	10	10	10
Distilled water	Q.S	Q.S	Q.S	Q.S	Q.S	Q.S	Q.S

UV spectrophotometric method for quantitatively estimation of Oxybutynin(OXB):
UV spectrometric method was based on ion-pair complexation of picric acid with tertiary-amine group of OXB to form an UV active complex (picrate). Which was extracted to chloroform. In the analytical procedure, picric acid solution (PAS) was prepared; this solution consisted of 100 mg picric acid, 14.5 mg of anhydrous sodium acetate and 20 ml of glacial acetic acid in 480 ml of demineralized water. To each standard/sample solution (15 ml), 5 ml of picric acid solution (PAS) and 10 ml of chloroform were added in 60 ml separators and shaken for 2 min on a mechanical shaker operated at 50 motions/min. Chloroform layer was collected and scanned for UV spectrum in the range 200–500 nm on UV spectrophotometer. λ max was traced and calibration curve of absorbance versus concentration of standard solutions was constructed. The picrate complex showed quantifiable absorbance at 344 nm.(6)

Method validation:
The proposed method was validated for drug linearity, and precision. For Linearity determination, six standard solutions with concentrations evenly distributed across the range 10–110% on drug assay in the dissolution medium was established. (7) Precision was assessed using six replicates of solutions with 100% of drug concentration. The results were expressed as RSD%. (8)

Physical appearance, pH and actual drug content:
The prepared formulations were inspected visually for their color and homogeneity. The pH of the prepared medicated gel formulations was determined directly after preparation using a Sartorius PB-11, (Germany). The drug content was determined by dissolving accurately weighed 1 g of each prepared formulation in phosphate buffer pH 5.5 using magnetic stirrer in order to get complete solubility of the drug. These solutions were filtered through0.45 µm filters and analyzed by using UV-spectrophotometer at 344 nm.

Viscosity estimation:
The viscosity of the prepared gel formulations was determined using Brookfield DV-II ultra-programmable rheometer. The viscosity was measured at temperature 25°C and 37°C to study the effect of temperature on the gel viscosity.

In vitro drug release studies:
The in vitro release of Oxybutynin (OXB) from prepared formulations was studied using Enhancer cell, which is a Teflon cell with adjustable volume and a screw cap to retain the skin or artificial membrane. The paddle over disk method (USP apparatus 5) with Enhancer cell was used in this study, the vessels of the dissolution tester was filled with 900 ml phosphate buffer of pH (5-6) reflecting physiological skin conditions. For the same reason, the medium temperature was typically set at 32°C, and 100rpm was the typical agitation rate. A one-gram sample of each prepared formulation was accurately weighed and placed in the Enhancer cell with a semi permeable cellulose acetate membrane (previously immersed in phosphate buffer pH 5.5 for 24 hours). The study was carried out for 6 hours, Samples of 5 ml were withdrawn at 30 min interval and absorbance was measured spectrophotometrically at 344 nm. The volume of each sample was replaced by the same volume of fresh buffer (kept at the same temperature) to maintain constant volume. (9)

Analysis of the release data:
The release mechanisms of Oxybutynin from gel formulations prepared in this study were elucidated by fitting the in-vitro drug release data to some kinetic models. Regression analysis was adopted to compute the constants and correlation of data (r^2).(10,11,12)

Zero order kinetics:
$Q = k_* t$
Where Q is the cumulative drug release at time t, k is the zero order release constant, and t is the time(hours).

First order kinetics:
$\text{Log } Q_t = \text{Log } Q_o - k_* t/2.303$

Where Q_o is the initial amount of the active drug, $Q_t$is the released amount of the active drug at time t, k is the first order release constant, and t is the time (hours).

Hixson-Crowell kinetics:
$Q_O^{1/3} - Q_t^{1/3} = K_{h.c} * t$
Where Q_O is the initial amount of the active drug, Q_t is the released amount of the active drug at time t, $K_{h.c}$ is the Hixson-Crowell release constant, and t is the time (hours).

Higuchi kinetics:
$Q = k_h * t^{1/2}$
Where Q is the amount of drug released at time t, k_h is the Higuchi release rate constant, and t is the time (hours).

Korsmeyerpeppas equation:
$F = Mt/M = k * t^n$
Where Mt/M is the fraction of released drug at time t, n is the release exponent.

n value is indicative for the drug release mechanism; If $n \leq 0.5$ it is a fickian diffusion mechanism, $0.5 < n < 1$ it is a non-fickian mechanism (anomalous diffusion), and if $n = 1$ means that the release mechanism from the formulation follows a zero order mechanism (case-2 relaxation). In case of $n > 1$, it indicates a super case-2 transport. Anomalous diffusion or non-fickian diffusion refers to combination of both diffusion and erosion controlled release rate while case-2 relaxation and super case-2 transport refer to erosion of the polymeric chain.

Statistical analysis:
All studies were performed in triplicate, and the values were expressed as mean ± S.D. The data were analyzed by Student T-test at a significance level of 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

Method validation (linearity):
Linearity of the method was observed in expected concentration range 0.01-0.11 mg/ml (10–110%) in pH 5.5 phosphate buffer, as seen in figure(2). Statistical analysis of the calibration curve was done. Correlation coefficient ($r^2 = 0.997$) shows the validity of Beer's law. Indicating functional linearity between the concentration and the absorbance.

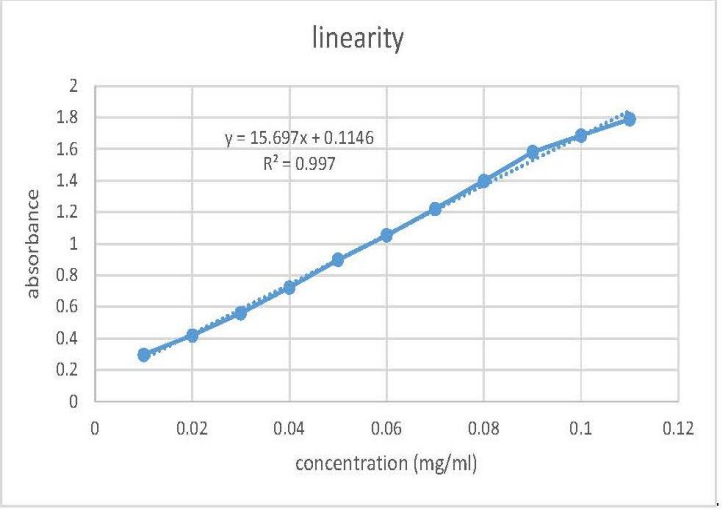


Figure (2) linearity determination of analytical procedure

Precision:
Precision is demonstrated by RSD% of six replicates of 0.1 mg/ml (100%) solutions. The relative standard deviation is 0.94 that proves the precision of the analytical method. As shown in table(2).

Table(2) precision of analytical procedure

No. of assay	Concentration(mcg/ml)
1	33.703
2	33.272
3	33.641
4	33.949
5	34.196
6	33.58
Average	33.724
RSD%	0.94

Physical appearance, pH and actual drug content:

All the tested formulations were homogenous. Formulations prepared with carbopol and poloxamer were much clear and transparent. Table (3) shows that the pH range of the prepared formulations is 5.8-6.8, which is safe to use on the human skin without causing irritation. Also, Table (3) shows that the Drug content range is 98.9–100.6%, which indicates the homogeneity in composition between the different prepared formulations.

Table (3) pH values and drug content of the prepared formulations

Formulation	pH	Drug Content %
F1	6.5±0.264	99.4 ± 0.02 %
F2	6.8±0.173	98.9 ± 0.03 %
F3	5.9±0.360	100.6 ± 0.01 %
F4	6±0.115	100.2 ± 0.05 %
F5	6.5±0.321	99.8 ± 0.02 %
F6	6.5±0.289	99.5 ± 0.1 %
F7	5.8±0.305	99 ± 0.01 %

Viscosity determination:

The changes in viscosity of the prepared gel formulations of Oxybutynin (OXB)due to the differences in type of the gelling agents, concentration of the gelling agents and the temperature are illustrated in table (4).

Table(4) viscosity of the prepared formulations at 25°C and 37°C

Formulation	Viscosity (cps) at 25°C	Viscosity (cps) at 37°C
F1	15167±12	13475±14
F2	20671±25	18923±18
F3	37365±74	39784±61
F4	9278±112	7677±22
F5	28500±109	23204±85
F6	5244±33	4932±50
F7	22683±41	19452±167

The viscosity has an inverse relationship with the temperature in all prepared gel formulations except for poloxamer formulations, as the viscosity increases in F3 formulations from 37365±74 cps at 25°C to 39784±61 cps at 37°C. That is because the poloxamer polymers consist of polyoxyethylene (POE) and polyoxypropylene (POP) units, representing hydrophilic and hydrophobic parts respectively. When the polymer is in cold water, hydrogen bonding keeps the hydrophobic portions of the poloxamer separate. When the temperature is increased, the hydrogen bonding is disrupted, and hydrophobic interactions cause a gel to be formed and viscosity to be increased. (13,14)Similar observations were obtained by Fetih. (15)

The viscosity increases upon increasing the polymer concentration for all the used polymers. Meshali et al.(16) reported that the increase in gel-viscosity with increasing HPMC concentration was due to the formation of dense network by entanglement or attraction between HPMC molecules through hydrogen bonds or van-der Waal forces. These forces increase as increasing the polymer concentration leading to aggregation that is manifested by increasing viscosity.

In vitro release studies:
Release of Oxybutynin (OXB) from carbopol gel formulations was inversely related with the polymer concentration. Formulation F1 prepared with carbopol (0.5% w/w) showed a higher Oxybutynin (OXB) release than formulation F2 prepared with carbopol 1% w/w (Fig.3), but the differences were not significant (P = 0.05).

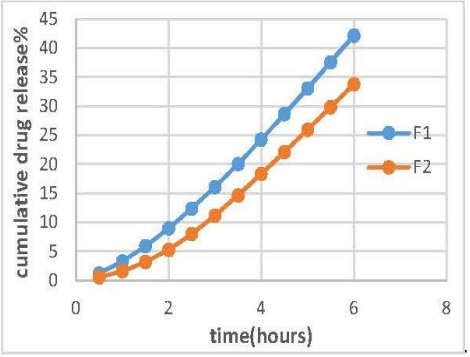
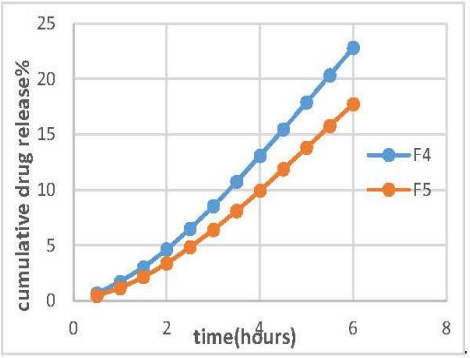


Figure (3) cumulative drug release of OXB from F1&F2 in phosphate buffer pH=5.5

The increase in carbopol concentration will increase the crosslink density which increase the tortuosity of the gel from which the drug release occur within the hydrogel network. These findings are in agreement with the data obtained by Macedo et al,(17)who studied the effect of increasing Carbopol concentration from 1 % to 2 % w/w. He found that the increase in polymer concentration had no significant effect on tolmetin release from gel formulations.

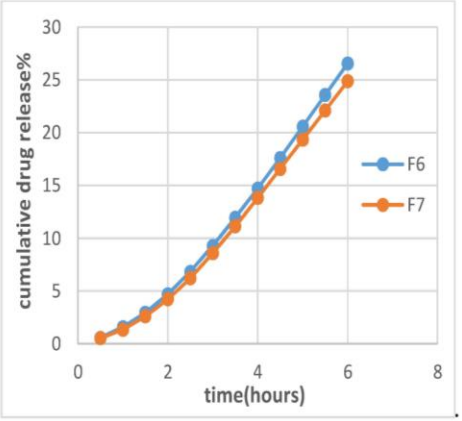
The structure of carbopol plays an important role in drug release, the main barrier for drug release from the aqueous Carbopol polymer gels is a mechanical layer formed by the random network of the polymer molecules that bind and entrap the surrounding water, and this aqueous phase may be the region for drug diffusion from the gel.

The percent of Oxybutynin (OXB) released from HEC gel formulations was found to decrease insignificantly (p= 0.05) with increasing the polymer concentration from 1% to 2% (Fig. 4).



Figure(4) cumulative drug release of OXB from F4& F5 in phosphate buffer pH=5.5

Figure (5) shows that Oxybutynin(OXB) release from HPMC formulations decreases when the concentration of the gelling agent increases, This is because as the proportion of these polymers in the matrix increased, there was an increase in the amount of water uptake and proportionally greater swelling leading to a thicker gel layer with longer diffusional paths.(18)



Figure(5) cumulative drug release of OXB from F6 &F7 in phosphate buffer pH=5.5

The percent of Oxybutynin (OXB) release from HPMC gel formulations didn't differ significantly (p = 0.05) upon changing the concentration of the polymer from 2 to 4 % w/w in spite of the increase in viscosity, as shown in figure (4). while, Songkro et al. (19) has found that increasing HPMC concentration from 4% to 10% w/w decreases the percent of nicotinamide released from the prepared gel formulations. So the results in this study may be explained by the low percent modification in the polymer concentration.

The results show that HPMC gel formulations exhibit higher drug release than HEC gel formulations. This result may be due to the low viscosity of HPMC gel formulations comparing to HEC gel formulations, and the greater hydrophilicity of HPMC. Cheong et al.(20) reported that the HPMC molecules are giant macromolecules compared to drug and water molecules. They are composed of hundreds of chain segments in random coils held tightly by hydrogen bonding. HPMC being a hydrophilic has a great affinity for water so when the polymer chain comes in contact with water, polymer-water interaction replaces the polymer-polymer attraction.

In general, the inverse relation between polymer concentration and Oxybutynin (OXB) release is in agreement with lauffer molecular diffusion theory of polymer gels. (21)The theory states that the diffusion of a solute is inversely proportional to the volume fraction occupied by the gel-forming agent.

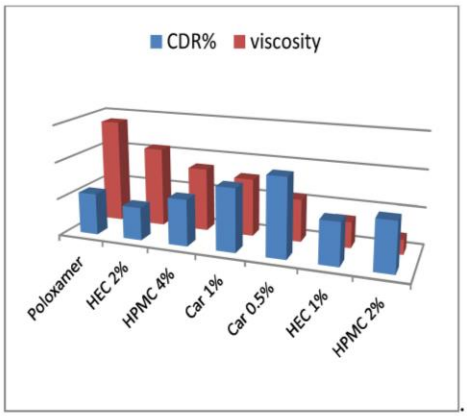


Figure (4) the relation between viscosity and CDR% from the prepared formulations

Figure (6) exhibits the relation between viscosity and cumulative drug release CDR % of Oxybutynin (OXB) from all the prepared formulations, It is obvious that they do not follow the expected behavior in which - when the viscosity of the gel increases then the drug release will decrease, so this lack of correlation indicates that the

viscosity is not the only factor that affects the drug release, and release mostly depends also on another factor which is the nature of the polymer.

These findings are in agreement with data of El Gendy et al.(22)who found a significant difference in flubiprofen release from Carbopol and Pluronic gels indicating that the drug release is influenced by the nature of each individual polymer. In addition, this result is in agreement with Patel et al.(23)

These observations are confirmed by the relationship of log viscosity and the percent of Oxybutynin (OXB) released after 6 hours from the prepared formulations. It was appeared that there is a weak correlation between the log viscosity and the percent of Oxybutynin (OXB) released from the prepared formulations. On the contrary, there was a good relationship between log viscosity and the drug release form F1&F2&F3 prepared by using carbopol 0.5%, carbopol1%, and poloxamer 2%, respectively (r^2 = 0.992), as seen in figure 7, this means that the drug release from the gel formulations prepared by using carbopol and poloxamer can be predicted through viscosity of these formulations. This result is in agreement with those obtained by Songkro et al. who stated that there is a high correlation between the log viscosity and cumulative drug release of nicotinamide from the prepared gels (r2 =0.7289).

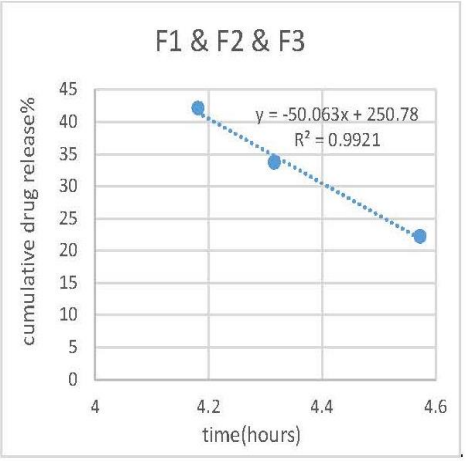


Figure (5) relationship between log viscosity and the cumulative drug release form F1 & F2 & F3

Previous results exhibit that the drug release from gel formulations prepared with different gelling agents depends on the nature and concentration of the gelling agents, and the drug release can be altered by changing either the nature, or the concentration of the gelling agents. Which means that an appropriate choice of the polymer used in preparing gel formulations is very important for achieving the desired drug release profile.

Analysis of the release data:

After in-vitro release study of Oxybutynin (OXB) from the prepared formulations, the data have been fitted to different kinetic models, in order to elucidate the release mechanisms of Oxybutynin from the prepared gel formulations, by determine the coefficient of regressionr^2 and the release exponent (n) of korsmeyer-Peppas equation.

The in-vitro release data of Oxybutynin (OXB) from all the prepared gel formulations are best fitted to Zero order kinetics, this means that the drug release from gel formulations is controlled by gel dissolution rather than the drug diffusion. This result is in good agreement with El-Houssieny(24), Moore et al. (25) , Paavola et al. (26) and Wang et al. (27) who found that the release of the studied drugs from poloxamer gels follows Zero order process and the drug release is controlled by gel dissolution rather than by drug diffusion. In addition, the release exponent (n) of korsmeyer-Peppas equation was found to be > 0.5 and < 1. This indicates that non-fickian diffusion or Anomalous diffusion controls the drug release from the gels, which means that the release rate is controlled by both; erosion and diffusion mechanisms.

Statistical analysis:
In vitro release study of Oxybutynin (OXB) from the brand product (Gelnique) was done in the same analytical conditions, and the obtained data was compared to the release data of Oxybutynin (OXB) from the prepared formulations. The in-vitro release data of Oxybutynin (OXB) from the brand product (Gelnique) have been fitted to different kinetic models, and it was appeared to be in favor of Zero order kinetic, this means that the drug release is controlled by gel dissolution rather than the drug diffusion. Moreover, when the drug release data from the brand product was fitted to korsmeyer-Peppas equation to compute the (n) value it was 0.663 ($1< n < 0.5$), which means that the release rate from the studied formulation is always controlled by erosion and diffusion mechanisms.

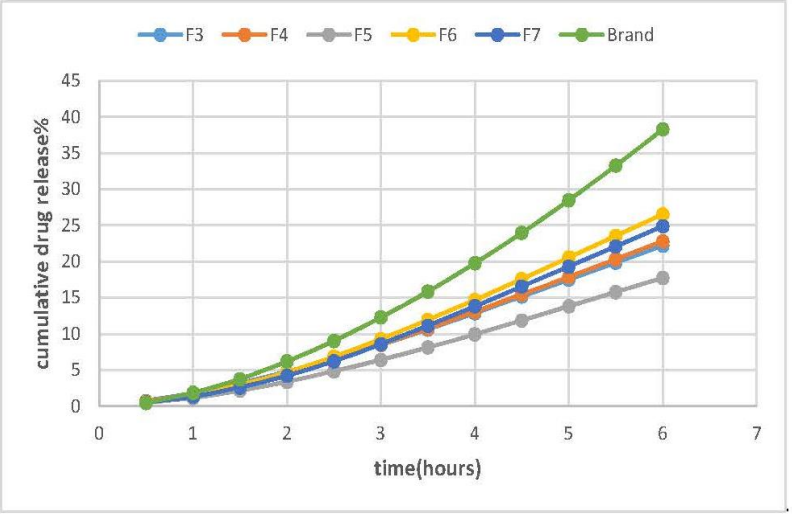


Figure (6) cumulative drug release of OXB from F3, F4, F5, F6, F7 and Brand product

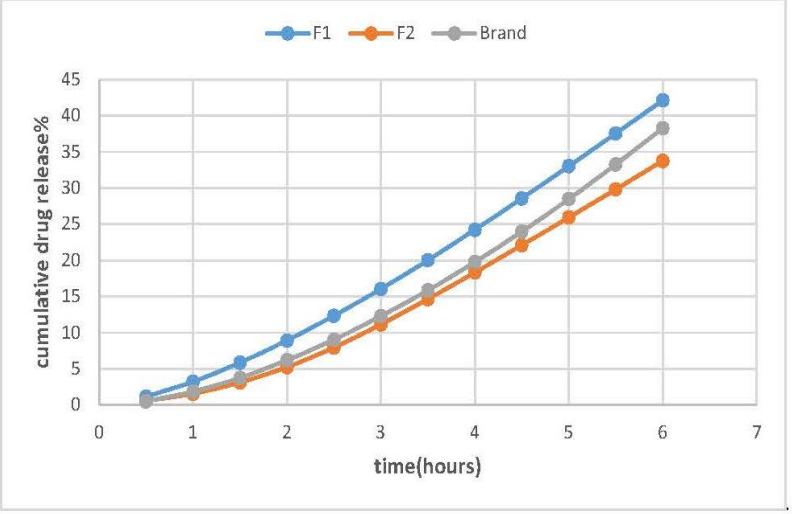


Figure (7) cumulative drug release of OXB from F1, F2, and Brand product

The brand product (Gelnique) showed a significantly ($p = 0.05$) higher Oxybutynin(OXB) release than F3, F4, F5, F6, and F7(Fig.8).While, there were no statistical differences ($p = 0.05$) in the percentage of drug release of OXB from the brand product and from F1(carbopol 0.5%), and F2(carbopol 1%) formulations at all-time intervals, (fig.9). All of that indicate to the in vitro bioequivalent between those formulations (F1, F2, and the brand product).

CONCLUSION

*All prepared gel formulations have good physical characteristics.
*In vitro drug release from gel formulations prepared with different gelling agents depends on the nature, and the concentration of the gelling agent. Which means that an appropriate choice of the polymer used in preparing gel formulation is very important in achieving the desired drug release profile.
*F1 and F2 formulations prepared by using 0.5% and 1% Carbopol ETD2020 respectively, were the best because they exhibited the highest in-vitro drug release of OXB after 6 hours.
*The in-vitro release data of OXB from the prepared gel formulations and from the brand product (Gelnique) are in favor of Zero order kinetics
*There were no statistical differences ($p = 0.05$) in the drug release from F1, F2 formulations prepared with carbopol ETD 0.5%, 1% respectively and the drug release from the brand product (Gelnique) at all time-intervals. Besides, The drug release from F1, F2 and brand product (Gelnique) was in favor of Zero order kinetics. Which indicate to the in vitro bioequivalence between these formulations.

REFERENCES

[1] W Nitti, S Sandres, R Staskin. *Urology*; **2006**, 664–657 :67
[2] E Versi, R Appell, D Mobley. *Obstet. Gynecol*, **2000**; 95:718-721
[3] GW Davila, CA Daugherty, SW Sanders. *J Urol*, **2001**; 166:140-145
[4] O Tomomi, T Ayako, Y Shizau. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2005**; 316:1137-1145
[5] DR Guay: *Clinpharmacokinet,* **2003***;* 42: 1243–1285
[6] V.S Manthena, M Aditya, S Garg. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 36, **2004**; 669–674
[7] J Meller. Guideline for the validation of analytical methods for active constituent, agricultural and veterinary chemical products, Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, Kingston Australia, October **2004**
[8] ICH Topic Q 2 B, Note for guidance on validation of analytical procedures: Methodology (CPMP, ICH, 281, 95), London, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, **1996**.
[9] K Cynthia, H Friedel, A Barker. *harmSciTech,***2001***;*Vol. 12, No. 2
[10] J. B. Dressman, D. Fleisher, G. L. Amidon. *Journal of pharmaceutical science*, **1984**; 73(9), p: 1274-1279
[11] M. H. Shoaib, J. Tazeen, H. A. Merchant. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2006**; 19(2), p:119-124.
[12] C Maderuelo, A Zarzuelo, J. M Lanao. *Journal of Controlled Release*, **2011**; 154, p: 2-19.
[13] M Quadir, T.L. ware. Bnarayan. Evaluation of Lutrol F Grades (Prill vs. Micronized) as a potential drug delivery system. BASF corporation; **2002**
[14] R J Majithiya, P K Ghosh, M L Umrethia, R S R Murthy. *AAPS pharm Sci Tech*. **2006** :(3)7;article 67
[15] G N H Fetih, *Pharmaceutics*, Vol. MSc-Thesis, Assuit University, Assiut, Egypt; **2000**.
[16] M Meshali, H Abdelaeem, F Sakr. *Pharm Dev Technol*. **2011**; 16:93-101
[17] T Macedo, L H Block, A J Shukla. *Drug Dev Ind Pharm*. **1993**; 19:887-902.
[18] S Velmurugan, B Deepika, K nagaraju. *International Journal of Pharm Tech Research*; **2010**
[19] S Songkro, N Rajatasereekul, N Cheewasrirungrueng. *World Academy of Science, Engineering and technology* (WASET). **2009**;55: 113-120
[20] LWS Cheong, PWS Heng, LF Wong. *Pharm Res*. **1992**; 9:1510-1514.
[21] M A Lauffer. *Biophys J*. **1961**; 1:205-213.
[22] A M El Gendy, H W Jun, A A Kassem. *Drug Dev Ind Pharm*. **2002**; 28:823-831.
[23] J Patel, B Patel, H Banwait. *Int J Drug Dev Res*. **2011**; 3:156-164.
[24] B M El-Houssieny, H M Hamouda. *Drug Discov Ther*. **2010**; 4:33-43.
[25] T Moore, S Croy, S Mallapragada. *J Controlled Release*. **2000**; 67:191-202.
[26] A Paavola, J Yliruusi, P Rosenberg. *J Controlled Release*, **1998**; 52, 169-187
[27] Y Y Wang, C T Hong, WT Chiu. *Int J Pharm*. **2001**; 224:89-104.