



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

تحضير ومراقبة معقدات السيكلودكسترين مع المينوكسيديل

لتحسين ثبات وانحلال المادة الدوائية

بحث أعد لنيل درجة الماجستير في الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

إعداد

الصيدلانية رهن الحاج اسماعيل اعرابي

1436 هـ - 2014 م



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

تحضير ومراقبة معقدات السيكلودكسترين مع المينوكسيديل لتحسين ثبات وانحلال المادة الدوائية

بحث أعد لنيل درجة الماجستير في الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

إعداد

الصيدلانية رهنف الحاج اسماعيل اعرابي

إشراف

الدكتور وسيم عبد الواحد

الدكتور ياسر بيطار

المدرس في قسم الصيدلانيات

المدرس في قسم الكيمياء الصيدلانية

والتكنولوجيا الصيدلانية

والمراقبة الدوائية

كلية الصيدلة - جامعة حلب

كلية الصيدلة - جامعة حلب

1436 هـ - 2014 م



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

تصريح

أصرح بأن هذا البحث بعنوان " تحضير ومراقبة معقدات المينوكسيديل مع السيكلودكسترين لتحسين ثبات وانحلال المادة الدوائية " لم يسبق أن قُبل للحصول على أية شهادة، ولا هو مقدّم حالياً للحصول على شهادة أخرى.

المرشحة

رهف الحاج اسماعيل اعرابي

DECLARATION

I hereby certify that this work has not been accepted for any degree or it is not submitted to any other degree.

Candidate

Rahaf Alhaj Ismael Arabi



جامعة حلب

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

شهادة

أشهد بأن العمل المقدم في هذه الرسالة هو نتيجة بحث علمي قامت به المرشحة رهاف الحاج اسماعيل اعرابي بإشراف الدكتور ياسر بيطار المدرس في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية ومشاركة الدكتور وسيم عبد الواحد المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية من كلية الصيدلة في جامعة حلب.

وأني رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع موثق في النص.

المشرف المشارك

المشرف الرئيسي

المرشحة

د.وسيم عبد الواحد

د.ياسر بيطار

رهاف الحاج اسماعيل اعرابي

حلب في 2014/12/14

TESTIMONY

We witness that the described work in this treatise is the result of scientific search conducted by the candidate **Rahaf Alhaj Ismael Arabi** under the supervision of **Dr.Yaser Bitar**, teacher in the department of pharmaceutical chemistry & quality control, Faculty of Pharmacy, University of Aleppo with the combination of **Dr.Wassim Abdel-Wahed**, teacher in the department of pharmaceuticals and pharmaceutical technology, Faculty of Pharmacy, University of Aleppo.

Any other references mentioned in this work are documented in the work of the treatise.

Candidate

Main supervisor

Assistant supervisor

Rahaf Alhaj Ismael Arabi

Dr. Y. BITAR

Dr. W. ABDELWAHED



أجري هذا البحث في كلية الصيدلة في جامعة حلب بإشراف الدكتور ياسر بيطار، المدرس في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية ومشاركة الدكتور وسيم عبد الواحد، المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية في كلية الصيدلة في جامعة حلب.

قدمت هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات نيل درجة الماجستير في الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية ونوقشت علناً في تمام الساعة العاشرة من يوم الأحد الواقع في 2014/12/14 وأجيزت.

أعضاء لجنة الحكم:

- الدكتور صالح طريقي، المدرس في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية باختصاص مراقبة الأدوية في كلية الصيدلة في جامعة حلب.
- الدكتور تميم شالاتي، المدرس في قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية باختصاص التكنولوجيا الصيدلانية في كلية الصيدلة في جامعة حلب.
- الدكتور ياسر بيطار، المدرس في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية باختصاص مراقبة الأدوية في كلية الصيدلة في جامعة حلب (الدكتور المشرف).



شكر

ولو أنني أوتيت كل بلاغة
لما كنت بعد القول إلا مقصراً
وأفنيت بحر النطق في النظم والنثر
ومعترفاً بالعجز عن واجب الشكر
بداية.. كل الحمد والشكر لله رب العالمين الذي وفقني لإتمام هذا العمل راجيةً من الله أن
يكون علماً يُنتفع به من بعدي...

خلق الله الإنسان، وفطره على حب من أحسن إليه وجعل ذلك من دلائل شكره، لذلك
وانطلاقاً من هذا المبدأ وتقديراً وشكراً لمن كانوا عوناً لي في هذا البحث وما بخلوا علي
بقوارب النجاة التي أنقذتني من التيه والغرق وأوصلتني إلى شاطئ الأمان بسلام، أتوجه
بالشكر الجزيل والعرفان بالجميل للدكتور ياسر بيطار الذي تكرم بالإشراف على هذا
البحث ولم يتوانى عن منح الوقت والجهد والعلم والتوجيهات الحكيمة لإتمام هذا العمل
بالشكل الأمثل.

كما أتوجه بالشكر والامتنان من أعماق قلبي للدكتور وسيم عبد الواحد لمشاركته في
الإشراف على هذا البحث وتقديمه الدعم المعنوي والجهد العلمي والنصائح السديدة لحل
المشاكل التي اعترضت هذا العمل في جميع مراحلها... له مني جزيل الشكر والاحترام.
وأشكر الدكتور صالح طريفي والدكتور تميم شالاتي لتكرمهم ومشاركتهم في تحكيم هذا
البحث..

كما أشكر إدارة كلية الصيدلة في جامعة حلب ممثلة بالعميد الأستاذ الدكتور وريد خياطة
والدكتور وسيم عبد الواحد نائب عميد كلية الصيدلة للشؤون العلمية والدكتور ياسر
بيطار رئيس قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية ومخبر الأبحاث.. لتقديمهم الدعم
والتسهيلات اللازمة لإتمام هذا البحث..

أخيراً.. أشكر كل من مدّ لي يد العون والمساعدة ومنحني من حصيلة علمه وتجاربه لإنجاز
هذا العمل.. جزاهم الله عني كل خير.



الإهداء

إلى أنيسي في خلوتي وحببي في جلوتي ومعيني في شدتي ومقيلي في عثرتي، إلى خالقي وبارئي ومصوري غافر الذنب وقابل التوب .

إلى طب القلوب ودوائها وعافية الأبدان وشفائها ونور الأبصار وضيائها، إلى الصادق الأمين، سيد المرسلين، إمام المتقين وخاتم النبيين أهدي هذا العمل المتواضع .

إلى من على بساط الأوجاع ولدتني . . وبأيدي الآلام ربّتي وبعيون الأتعاب رعيتني . . وبصدر المشقات حمّيتني . . إلى من كرّمها الله تكريماً عظيماً وجعل الجنة تحت قدميها وفي رضاها . . إلى أغلى إنسان على قلبي . . إلى من نست نفسها أمام تربيتي ودراستي أهدي عملي المتواضع راجية من الله أن أكون سبباً لرسم البسمة على ثغرها وغرس السعادة في قلبها ومفخرة لها في كل وقت . .

أمي الحبيبة

إلى من رأى سعادته في سعادتني . . وقضى حياته تعباً وكداً الأهنأ . . وليكحل ناظره بمراي كبيرة ناجحة . . إلى من كرّمه الله تكريماً عظيماً وجعل برّه وطاعته من أعظم القرب إليه سبحانه . . إلى القلب الكبير الذي شملني بعطفه وداوم على تشجيعي في أشدّ ساعات العسر وأحلكها سوادا . . أقدم هذا العمل راجية من الله أن يحفظه ويحميه فيقبل مني هذا الكتاب هدية تعبيراً عن محبّتي ووفائي له . .

أبي الحبيب

إلى رفيق دربي . . إلى شمعة متقدة تدير حياتي . . إلى من بوجوده أكتسب قوة ومحبة لا حدود لها . . إلى من تطلع لنجاحي بنظرات الأمل وسقى بذور أحلامي وشجعني في كل خطوة . . إلى من كان لي السند والأنيس في الكرب . . وعلمني معنى العزيمة والإصرار . .

زوجي الغالي



إلى إخوتي الذين دمهم دمي . . وهمهم همي . . وسعادتهم فرحي وبشري . . إلى الذين كبرنا
معا وثقاسمنا أفراح الحياة وأحزانها . . وسنبقى مهما باعدت المسافات بيننا يداً واحدة وقلباً
واحداً . . ولهم أبداً ودائماً في قلبي حبٌ وشوقٌ وفي دعائي قسمة ونصيب . .

إخوتي الأعزاء

إلى من كانوا سنداً ومعونة لي خلال حياتي وملجأ لي في كل مأزق . . إلى كل من شاركني في تحقيق
حلمي . . إلى كل من شجّعني وكان تشجيعه الكريم هدية كبرى أثلجت صدري وحققت
طموحي . . إلى من عاش معي هذه الحياة بما فيها من خيرٍ وشرٍ ومن حبٍ وعطاءٍ حتى استطعت
الوصول بفضل الله إلى ما أنا عليه الآن . .

أقربائي الأعزاء

إلى الذين نهلت من مجور علمهم ومناهل معرفتهم فما بخلوا عليّ بالنصح والإرشاد . . فأظهروا
بسماحتهم تواضع العلماء وبرحابتهم سماحة العارفين . . إلى جواهر الأرض . . ونجوم السماء
المضيئة . . إلى من أحبهم وأجلهم . . .

أساتذتي الأفاضل

إلى أخواتٍ لم تدهنن أمي ورفيقات عمري اللواتي ارتقيننا معاً . . حزننا معاً وفرحنا معاً . . وصار
اسم كل واحدةٍ منهنّ نعمة حلوة في أذني . .

أصدقائي الأعزاء



فهرس المحتويات

رقم الصفحة	الفقرة
1	الدراسة النظرية
1	لمحة عن المينوكسيديل
1	البنية والخصائص الفيزيائية للمينوكسيديل
2	الأشكال الصيدلانية
2	الحرائك الدوائية
2	الاستخدام وطريقة الإعطاء
4	آلية تأثير المينوكسيديل
5	التأثيرات الجانبية
6	التداخلات الدوائية
6	التحذيرات
7	معلومات للمريض
8	السيكلودكستريينات
8	مقدمة
8	بنية السيكلودكستريينات
9	مواصفات السيكلودكستريينات كحوامل للدواء
9	الخواص الفيزيوكيميائية للسيكلودكستريينات
9	الانحلالية
10	الثبات
12	المواصفات الحيوية للسيكلودكستريينات
12	قابلية التكيف الحيوي
13	الامتصاص
13	مشتقات السيكلودكسترين الهامة صيدلانياً
13	المشتقات الميتيلية للسيكلودكسترين
14	هيدروكسي بروبييل - β - سيكلودكسترين



15	تحسين خواص الدواء عن طريق تشكيل معقد مع السيكلودكسترين
15	تحسين الانحلالية
18	تحسين الثبات
20	تحسين الامتصاص
23	تخفيف السمية الجهازية والموضعية
24	التعقيد وآلية تحرير الدواء من معقدات السيكلودكسترين
27	طرق إثبات تشكل المعقدات مع السيكلودكسترين
27	تقنية المسح الحراري المقارن
28	تقنية الرنين المغناطيسي النووي
28	التحليل باستخدام جهاز قياس انحراف أشعة X
29	التحليل باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء
30	أهمية البحث
31	الدراسة العملية
31	الأجهزة والأدوات
32	المواد
32	طرائق العمل
32	التحقق من صلاحية طريقة الامتصاص الضوئي لأشعة UV المستخدمة في المعايرة
35	دراسات الانحلالية Solubility studies
37	دراسة تأثير الـ pH على مخططات الانحلالية بوجود HP-β-CD
38	تحديد النسبة المولية للارتباط الجزيئي بين المينوكسيديل والسيكلودكسترين
39	إثبات تشكل المعقدات الانضمامية مع السيكلودكسترين
40	إثبات تشكل المعقدات الانضمامية باستخدام جهاز الـ DSC
41	إثبات تشكل المعقدات الانضمامية باستخدام جهاز الـ IR
41	تحضير غسولات المينوكسيديل (الصياغة)
42	دراسة توافق السواغات الصلبة مع المادة الفعالة أثناء الصياغة
42	دراسات الثبات



42	معايرة المينوكسيديل باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC خلال دراسات الثبات
44	التحقق من نوعية الطريقة التحليلية
45	دراسة الثبات الضوئي
45	دراسة الثبات المسرع
47	النتائج والمناقشة
47	التحقق من صلاحية طريقة الامتصاص الضوئي لأشعة UV المستخدمة في معايرة المينوكسيديل
52	دراسات الانحلالية
52	مخطط الانحلالية بوجود β -CD
53	مخطط الانحلالية بوجود HP- β -CD
54	مخطط الانحلالية بوجود M- β -CD
55	مخطط الانحلالية بوجود DM- β -CD
56	مخطط الانحلالية بوجود γ -CD
59	دراسة تأثير الـ pH على مخططات الانحلالية بوجود HP- β -CD
62	تحديد النسب المولية للارتباط الجزيئي
64	إثبات تشكل المعقدات الانضمامية
64	تقنية الـ DSC
66	تقنية الـ IR
67	دراسة توافق السواغات الصلبة مع المادة الفعالة أثناء الصياغة
68	دراسات الثبات
68	التحقق من نوعية الطريقة التحليلية
73	ملاءمة النظام الكروماتوغرافي
73	دراسات الثبات الضوئي
75	دراسات الثبات المسرع
81	الاستنتاجات
82	التوصيات



83	الأبحاث المنشورة
84	المراجع
90	ملخص البحث باللغة الإنكليزية



قائمة الأشكال

LIST OF FIGURES

رقم الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
1	البنية الكيميائية للمينوكسيديل	1
9	البنية الكيميائية لثمالة الغلوكوبيرانوز وجزيئة السيكلودكسترين	2
14	بنية حلقة الغلوكوبيرانوز	3
15	أنماط مخططات الانحلال	4
21	تمثيل تخطيطي يوضح الامتصاص الجهازي للدواء من معقده مع السيكلودكسترين عبر الأغشية الحيوية بوجود عامل تنافسي	5
35	صورة جهاز الامتصاصية لأشعة UV المستخدم	6
39	صورة الجفادات الناتجة	7
40	صورة جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن المستخدم	8
41	صورة جهاز امتصاص الأشعة تحت الحمراء المستخدم	9
42	صورة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء المستخدم	10
47	(A) طيف الامتصاص الضوئي لمحول المعقد (سيكلودكسترين:مينوكسيديل)، (B) طيف الامتصاص الضوئي لمحول السيكلودكسترين	11
48	منحنٍ يبين العلاقة بين قيم الامتصاص الضوئي لمحاليل السلسلة العيارية والتركيز	12
52	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود β -CD	13
53	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HB- β -CD	14
54	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود M- β -CD	15
55	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود DM- β -CD	16
56	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود γ -CD	17
59	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP- β -CD في وقاء pH=6	18
60	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP- β -CD في وقاء pH=7.4	19
61	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP- β -CD في وقاء pH=8	20
61	مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP- β -CD في وقاء pH=9	21
63	المخطط البياني الممثل لنتائج طريقة النسب المولية (A) المعقد المتشكل	22



	بوجود HP- β -CD (B) المعقد المتشكل بوجود DM- β -CD	
63	مخطط النسب المولية لتحديد نسبة الارتباط الجزيئي في تفاعل تشكل المعقد	23
64	مخططات الـ DSC للمينوكتسيديل، المعقد الانضمامي، HP- β -CD، المزيج الفيزيائي (PM) على الترتيب	24
65	مخططات الـ DSC للمينوكتسيديل، DM- β -CD، المزيج الفيزيائي (PM)، المعقد الانضمامي على الترتيب	25
66	طيوف الـ IR لـ HP- β -CD، المينوكتسيديل، المزيج الفيزيائي (PM)، المعقد الانضمامي على الترتيب	26
67	طيوف الـ IR لـ DM- β -CD، المينوكتسيديل، المزيج الفيزيائي (PM)، المعقد الانضمامي على الترتيب	27
67	مخططات الـ DSC لمركب الميتيل بارابين ولمزيجه الفيزيائي مع المينوكتسيديل	28
68	مخططات الـ DSC لمركب بوتيل هيدروكسي أنيسول ولمزيجه الفيزيائي مع المينوكتسيديل	29
69	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي قبل التخریب	30
69	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي مخرب بالضوء	31
69	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي مخرب بالحرارة	32
70	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي مخرب بالـ H ₂ O ₂	33
70	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي بوجود HP- β -CD قبل التخریب	34
70	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي مخرب بالضوء	35
71	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي مخرب بالحرارة	36
71	الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي مخرب بالـ H ₂ O ₂	37
72	نقاوة قمة المينوكتسيديل بعد التخریب	38
74	تناقص تركيز المينوكتسيديل في المستحضرات المائية بوجود HP- β -CD وبوجود DM- β -CD والمستحضر الكحولي خلال دراسات الثبات الضوئي	39
80	البنية الكيميائية للمينوكتسيديل ومركباته المرافقة	40
80	مخطط توضيحي يمثل الطريقة المفترضة لارتباط المينوكتسيديل مع نوعي السيكلودكسترين	41



قائمة الجداول

LIST OF TABLES

رقم الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
14	البنية الكيميائية لبعض مشتقات السيكلودكسترين	1
33	تراكيز السلسلة العيارية للمينوكسيديل والحجوم المستخدمة لتحضيرها من أجل دراسة الخطية	2
36	الأوزان الجزئية للسيكلودكستريانات المستخدمة	3
36	التراكيز والكميات المطلوبة من أنواع السيكلودكستريانات لإجراء دراسات الانحلالية	4
38	كميات المينوكسيديل والسيكلودكسترين اللازمة لتحديد النسبة المولية للارتباط المعقد (مينوكسيديل: HP- β -CD)	5
38	كميات المينوكسيديل والسيكلودكسترين اللازمة لتحديد النسبة المولية للارتباط المعقد (مينوكسيديل: DM- β -CD)	6
40	الكميات الموزونة لإجراء التحاليل الحرارية	7
42	السواغات المستخدمة في الصياغة	8
48	متوسط قيم الامتصاص الضوئي لمحاليل السلسلة العيارية للمينوكسيديل	9
49	قيم المردود الواسطي الناتجة عن تقييم صحة الطريقة التحليلية	10
50	دراسة تكرارية الطريقة التحليلية المتبعة	11
51	دراسة الدقة المتوسطة للطريقة التحليلية المتبعة	12
51	قيمة الانحراف المعياري لنقاط التقاطع مع محور الامتصاصية	13
52	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز β -CD	14
53	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP- β -CD	15
54	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز M- β -CD	16
55	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز DM- β -CD	17
56	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز γ -CD	18
57	مقارنة بين أنواع السيكلودكستريانات الخمسة اعتماداً على المعلومات الناتجة من مخططات الانحلال	19
58	الخواص الجزئية للسيكلودكستريانات	20



59	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازياد تركيز HP- β -CD في وقاء pH=6	21
60	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازياد تركيز HP- β -CD في وقاء pH=7.4	22
60	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازياد تركيز HP- β -CD في وقاء pH=8	23
61	ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازياد تركيز HP- β -CD في وقاء pH=9	24
62	تأثير ازدياد الـ pH على ثابت ارتباط المعقد المتشكل بين المينوكسيديل و HP- β -CD	25
62	نتائج طريقة النسب المولية للمعقد (مينوكسيديل:HP- β -CD)	26
62	نتائج طريقة النسب المولية للمعقد (مينوكسيديل:DM- β -CD)	27
72	قيم عامل الفصل (Rs) لقمم المواد بعد التخریب	28
73	نقاوة قمة المينوكسيديل بعد التخریب	29
73	قيم الانحراف المعياري النسبي لمعايير ملاءمة النظام الكروماتوغرافي	30
74	تناقص تركيز المينوكسيديل خلال دراسات الثبات الضوئي	31
75	قيم ثوابت التخریب الضوئي لمحاليل المينوكسيديل	32
76	نتائج الفحص اللوني المطبق على المستحضرات خلال دراسة الثبات المسرع	33
77	نتائج فحص الـ pH أثناء دراسة الثبات المسرع	34
78	نتائج المعايرة الكمية للمينوكسيديل خلال دراسة الثبات المسرع	35
79	النسبة المئوية للتناقص الكمي للمينوكسيديل خلال دراسة الثبات المسرع	36



ملخص البحث

- تمّ في هذا البحث تشكيل مركبات انضمامية بين دواء المينوكسيديل وخمسة أنواع مختلفة من السيكلودكستريانات بهدف الحصول على صياغة صيدلانية مائية مثلى للمينوكسيديل ثم تمّت دراسة الثبات الضوئي والمسرّع للمستحضرات النهائية.

- بدايةً تمّ التأكد من صلاحية طريقة الـ UV المستخدمة في معايرة المينوكسيديل عند دراسات تحسين الانحلالية باستخدام السيكلودكستريين من خلال دراسة عدة معايير هي النوعية والخطية والصحة والدقة وحد الكشف والمعايرة وأكدت النتائج أن جميع القيم كانت ضمن الحدود المرجعية المقبولة.

- طبقت دراسات الانحلالية بإضافة كميات متزايدة من السيكلودكستريين إلى كمية ثابتة من المينوكسيديل ورسم المخططات البيانية الممثلة للعلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز السيكلودكستريين والاعتماد عليها في حساب ثوابت الارتباط للمعدّات الناتجة وفعالية التعقيد وعوامل تحسين الانحلالية، أظهرت النتائج أن DM-β-CD و HP-β-CD أعطيا أعلى القيم للمعايير المحسوبة لذلك تم اختيارهما كسواغات عند صياغة الغسولات المائية للمينوكسيديل.

- تمّ استخدام طريقة النسب المولية لتحديد نسبة الارتباط الجزيئي في المعدّات المتشكلة حيث لوحظ أن هذه النسبة كانت (1:1) بين المينوكسيديل و HP-β-CD و (1:2) بين المينوكسيديل و DM-β-CD.

- طبقت تقنيتين مختلفتين لإثبات تشكل المركبات الانضمامية هما DSC و IR وتمّ التأكد من أن المينوكسيديل قد تحول من الحالة البلورية إلى غير البلورية عند تشكيل المعقد الانضمامي.

- تمت معايرة المينوكسيديل خلال دراسات الثبات باستخدام طريقة HPLC وفقاً لتعليمات USP، وتم التحقق من صحة الطريقة التحليلية حيث أثبتت النتائج نوعية الطريقة وتوافقية جيدة للجهاز مع الطريقة.

- تمّ في المرحلة التالية من البحث دراسة الثبات الضوئي لثلاثة مستحضرات مختلفة للمينوكسيديل مائية وكحولية وحساب ثابت التخرب الضوئي، أظهرت النتائج أن ثابت التخرب الضوئي للمستحضر الحاوي على معدّات المينوكسيديل مع DM-β-CD كان أقل من ثابت تخرب المستحضر الحاوي على HP-β-CD.

- أخيراً أجريت دراسات الثبات المسرّع للغسولات المحضرة في قيم pH مختلفة. أثبتت النتائج ثبات الأشكال الصيدلانية المائية خلال فترة الدراسة حيث كانت معدلات التخرب ضمن الحدود الدستورية المقبولة باستثناء المستحضر الحاوي على الغليسرين الذي تخرب بنسبة حوالي 15% مما يدل على أن هذا السواغ غير متوافق مع الصياغة الصيدلانية المستخدمة، كما لوحظ أن المستحضر الحاوي على DM-β-CD كان أكثر المستحضرات المائية ثباتاً.



1 - الدراسة النظرية Theoretical study

1-1 لمحة عن المينوكسيديل Minoxidil

1-1-1 البنية والخصائص الفيزيائية للمينوكسيديل Structure and physical properties of minoxidil

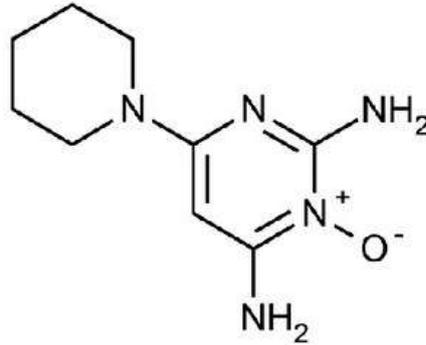
• الوصف:

الاسم العلمي (2,4-diamino-6-piperidinopyrimidine 3-oxide).

الصيغة الجزيئية: $[C_9H_{15}N_5O]$

الوزن الجزيئي: 209.25.

يحتوي المينوكسيديل ليس أقل من 97.0% وليس أكثر من 103.0% من $[C_9H_{15}N_5O]$ محسوباً بالنسبة للأساس الجاف [1].



الشكل (1). البنية الكيميائية للمينوكسيديل.

• الخواص الفيزيائية:

بودرة بيضاء بلورية ذات لون أبيض إلى أبيض شاحب تتصهر في مجال تقريبي بين (248 - 268) م° مع حدوث تخرب (Decomposition).

ينحل في الكحول والبروبيلين غليكول، قليل الانحلال (sparingly) في الميثانول، ضعيف الانحلال (slightly) في الماء، غير منحل عملياً في الكلورفورم والأسيتون وإيثيل أسيتات والهكسان [1]. يجب حمايته من الضوء [2].



• البنية البلورية للمينوكسيديل عند درجة حرارة منخفضة والأشكال المتعددة المتوقعة:

تم البحث والتقصي النظري والتجريبي عن الأشكال البلورية للمينوكسيديل المستخدم صيدلانياً باستخدام طريقة جديدة لبلورة المينوكسيديل في الإبتانول - بولي إيثيلين غليكول وكانت البلورات الناتجة ذات نوعية جيدة كما حددت البنية البلورية عند درجة حرارة منخفضة.

أظهرت التوقعات النظرية للبنية البلورية للمينوكسيديل عدة أشكال بلورية ممكنة وتمت مقارنة هذه البنى البلورية المتوقعة بالمعلومات التجريبية الناتجة عن انحراف أشعة X (X-Ray diffraction) وكان الشكل الموجود تجريبياً هو أحد الأشكال البلورية ذات الطاقة الأخفض [3].

1-1-2 الأشكال الصيدلانية Preparations [4]:

مضغوطات المينوكسيديل Minoxidil tablets

محلول المينوكسيديل الموضعي Minoxidil Topical Solution

1-1-3 الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

حوالي 90% من الجرعة الفموية للمينوكسيديل تمتص من السبيل المعدي المعوي، ونصف العمر البلازمي هو حوالي 4.2 ساعة على الرغم من أن التأثير يمكن أن يستمر حتى 75 ساعة حيث يفترض أن ذلك يعود إلى تراكم الدواء في موقع التأثير.

لا يرتبط المينوكسيديل مع بروتينات البلازما ويفرز في حليب الثدي، كما يستقلب بشكل شديد في الكبد والمستقلب الرئيسي هو الناتج عن الاقتران الغلوكورونيدي. يفرز المينوكسيديل بشكل أساسي في البول على شكل مستقلبات.

يتمص حوالي (0.3-4.5%) من الجرعة الموضعية للمينوكسيديل عبر فروة الرأس السليمة [4].

1-1-4 الاستخدام وطريقة الإعطاء Uses and Administration:

المينوكسيديل عبارة عن دواء خافض للضغط يعمل بشكل رئيسي عن طريق توسيع الشريانات المحيطية بشكل مباشر وهو يحدث تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي مشابهة لتلك التي يحدثها الهيدرالازين.

يُعطى المينوكسيديل فمويًا لمعالجة التوتر الشرياني الشديد المعند على المعالجة الأساسية وعندما يتم تطبيقه موضعياً على الفروة فإنه يحفز نمو الشعر ويستخدم لعلاج الصلع (alopecia).

يعطى المينوكسيديل في علاج فرط التوتر الشرياني مع حاصرات بيتا أو مع الميتيل دوبا للتخفيف من التأثيرات المسرعة للقلب، ويعطى مع المدرات، عادةً مدرات العروة، للسيطرة على الوذمة.



يحدث التأثير الأعظمي الخافض للضغط بعد إعطاء جرعة فموية وحيدة بعد (2-3) ساعة على الرغم من أن التأثيرات الكاملة يمكن ألا تحدث إلا بعد (3-7) أيام من العلاج المستمر.

يُعطى المينوكسيديل بجرعة بدئية 5 ملغ يومياً وتُزاد تدريجياً بفواصل لا تقل عن ثلاثة أيام حتى تصل إلى (40-50) ملغ يومياً حسب الاستجابة، وفي ظروف استثنائية يمكن أن تصل الجرعة إلى 100 ملغ يومياً. يمكن أخذ الجرعة اليومية بشكل جرعة وحيدة أو مقسمة إلى جرعتين وقد نحتاج إلى إنقاص الجرعات عند مرضى الفشل الكلوي.

في معالجة الصلع الأندروجيني يطبق 1 مل من محلول المينوكسيديل ذو التركيز 2% أو 5% مرتان يومياً على فروة الرأس ولا ينصح باستخدام المحلول ذو التركيز 5% عند النساء [4].

• الصلع (الخاصة) Alopecia:

يستخدم المينوكسيديل موضعياً ليعزز نمو الشعر في حالات الصلع [5]. إن الزيادة في الشعر المصطبغ اللانزغابي يمكن أن تكون نتيجة تسمك واصطبغ الزغابات الموجودة أكثر من نمو أشعار جديدة [6].

أظهرت الدراسات خلال 96 أسبوع من المعالجة أن محاليل المينوكسيديل بتركيز 2% أو 5% لها تأثير على وزن الشعر أكبر من تأثيرها على عدد الأشعار عند الرجال المصابين بالصلع الأندروجيني وكان المحلول 5% أكثر فعالية، وبعد إيقاف المعالجة لمدة 24 أسبوع عادت القياسات إلى حدها الطبيعي [7].

وأظهرت دراسة أخرى أن محلول المينوكسيديل 5% له تأثير أكبر من المحلول 2% وأعطى استجابة مبكرة [8] ولكن حتى مع الاستخدام المستمر فقد كان هناك تناقص في فعالية المينوكسيديل [9,10].

يمكن أن يكون المينوكسيديل أكثر فعالية في تأخير تطور الصلع الأندروجيني أكثر من معاكسة حدوثه [6] ويُصحح المرضى بترك المعالجة عند عدم الاستعادة الكافية بعد سنة [11].

يستخدم المينوكسيديل أيضاً عند النساء اللاتي يعانين من تساقط الشعر أنثوي النمط وكما عند الرجال فقد لوحظ أن محلول المينوكسيديل 5% أكثر فعالية من المحلول 2% [12].

يعتبر المينوكسيديل 2% أكثر فعالية من السيبروتيرون الفموي عند النساء في حال عدم وجود دليل على وجود فرط أندروجيني أما عند وجوده يكون السيبروتيرون هو المفضل [13].

أظهرت دراسة ضخمة أمان الاستخدام الموضعي للمينوكسيديل عند الرجال والنساء المصابين بالصلع الأندروجيني [14].

لقد تبين أن المينوكسيديل ليس له تأثير مفيد في معالجة الحاصة المنطقية (alopecia areata) [15] على الرغم من أن إحدى الدراسات أظهرت أن الاستخدام الموضعي للمينوكسيديل مع كريم ديثرانول (dithranol) 0.5% كان أكثر فعالية من استخدام أحد العلاجين لوحده [16].



• الصلع المحدث بالمعالجة الكيميائية chemotherapy – induced alopecia

عند تطبيق محلول المينوكسيديل 2% يومياً على فروة الطفل المصاب بابيضاض الدم اللمفاوي الحاد والذي لم ينمو شعره بشكل مرضي بعد المعالجة الكيميائية الشديدة، نلاحظ نمو في الشعر بعد فترة 9 أشهر يُعزى إلى استخدام المينوكسيديل [17].

أظهرت الدراسة عند النساء الخاضعات لمعالجة كيميائية مختلطة تتضمن الدوكسوروبيسين (Doxorubicin) أن التطبيق الموضعي للمينوكسيديل خلال المعالجة وحتى 4 أشهر بعد ذلك قد أنقص مدة الصلع بمعدل 50 يوم [18].

1-1-5 آلية تأثير المينوكسيديل Action [19]:

ينظم المينوكسيديل التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي في خلايا الحليمة الجلدية الشعرية. تتميز الحليمة الجلدية للجريب الشعري أنها تتحكم في نمو الشعر في طور التجدد النسيجي عن طريق شبكة وعائية متطورة للغاية.

تم الإثبات في دراسة سابقة [19] أن التعبير عن عامل النمو الوعائي المدعو عامل النمو البطاني الوعائي mRNA (VEGF) يختلف خلال دورة الشعر، حيث يتم التعبير عنه بشدة في الخلايا الحليمية الجلدية dermal papilla cells (DPC) في طور التجدد النسيجي بينما في طور التردّي والطور الانتهائي يُعبّر عنه بشكل أقل.

إن دور VEGF خلال دورة الشعر سمح لنا بتحديد فيما إذا كان التعبير عن VEGF mRNA من قبل الخلايا الحليمية الجلدية يتم تنظيمه بواسطة المينوكسيديل.

تم التقصي عن تأثير المينوكسيديل على اصطناع بروتين VEGF في كل من الخلاصات الخلوية والأوساط المكيفة للخلايا الحليمية الجلدية بالطرق الانزيمية المناعية حيث ارتفع كل من VEGF mRNA والبروتين بشكل هام في الخلايا DPC المعالجة بالمينوكسيديل مقارنة مع الشاهدة كما أحدثت الخلايا DPC التي حُضنت مع تراكيز متزايدة من المينوكسيديل (0.2، 2، 6، 12، 24 ميكرومول/ليتر) تعبيراً عن VEGF mRNA معتمداً على الجرعة.

أظهر التعبير الكمي للانتساخ أن خلايا الـ DPC المحفزة بوجود 24 ميكرومول/ليتر من المينوكسيديل يتم التعبير فيها عن VEGF mRNA بمقدار ستة أضعاف عن الخلايا الشاهدة، وبشكل مشابه يزداد إنتاج البروتين VEGF في الخلاصات الخلوية والأوساط المكيفة نتيجة التحفيز بالمينوكسيديل.

هذه الدراسات تدعم بقوة الدور المحتمل للمينوكسيديل في تحسين التروية الوعائية للحليمات الجلدية عن طريق تحفيز التعبير عن VEGF وتؤيد فرضية أن المينوكسيديل يملك دور فيزيولوجي في المحافظة على التروية الوعائية الجيدة للجريبات الشعرية في الصلع الأندروجيني.

ملاحظة: VEGF = vascular endothelial growth factor



1-1-6- التأثيرات الجانبية Side effects [4]:

تتضمن التأثيرات الجانبية الشائعة المسببة بالمينوكسيديل تسرع قلب انعكاسي، احتباس سوائل مترافق بزيادة في الوزن ووذمة وفي بعض الأحيان يسبب تضرر عند مرضى قصور القلب وتغيرات في تخطيط القلب (ECG). يتطور فرط نمو الشعر عند عدد من المرضى المعالجين بالمينوكسيديل بعد (3-6) أسابيع من بداية العلاج بنسبة تصل حتى (80%) ولكن يتراجع بشكل بطيء عند قطع العلاج. سجلت حالات حدوث الانصباب التاموري المترافق أحياناً مع السطام القلبي عند حوالي (3%) من المرضى، وقد يحدث التهاب التامور أحياناً. تتضمن بعض التأثيرات الجانبية الأخرى الأقل حدوثاً: الصداع - الغثيان - التثدي - الطمث المتعدد - اندفاعات جلدية تحسسية - متلازمة ستيفن جونسون ونقص الصفائح. قد يترافق التطبيق الموضعي للمينوكسيديل بحدوث التهاب الجلد التماسي والحكة والحروق الموضعية والتوهج، وقد يكون هذا التطبيق كافياً ليُمتص ويحدث التأثيرات الجانبية الجهازية، كما يمكن أن تحدث تغيرات في لون وتركيب الشعر.

• التأثيرات على الشعر:

إن حدوث فرط الإشعار المترافق مع العلاج الفموي بالمينوكسيديل يجعله غير مرغوب بشكل عام عند النساء، وقد سجلت تقارير عن حدوث تغيرات في لون الشعر [4]. بالإضافة لحدوث حالة لزيادة في تساقط الشعر متبوعة بإعادة نمو أشعار مختلفة الألوان [20]، وحالة تساقط شعر معند عند امرأة بعد سحب العلاج بالمينوكسيديل [21].

كما حدث فرط إشعار شديد عند 5 سيدات من أصل 56 سيدة عولجن موضعياً بمحلول المينوكسيديل (5%) لعلاج الحاصة الأندروجينية [22]، وقد سجل حدوث حالات فرط إشعار للوجه والذراع والقدم بعد (2-3) أشهر من بدء العلاج واختفت الشعرانية بعد 5 أشهر من إيقاف العلاج بالمينوكسيديل.

• التأثيرات على الجهاز العضلي الهيكلي:

لوحظ حدوث متلازمة الألم العضلي المتعدد التي تتظاهر بالتعب والقهم ونقص الوزن وألم شديد في منطقة الكتفين والزنار الحوضي لدى 4 رجال استخدموا المينوكسيديل موضعياً، كل الأعراض تحسنت خلال (2-4) أسابيع من إيقاف الدواء [23].

• التأثيرات على الجلد:

على الرغم من أن الارتكاسات الجلدية عند الاستخدام الجهازية للمينوكسيديل ليست شائعة إلا أنه سجل حدوث عدة حالات من متلازمة ستيفن جونسون التقليدية [24]. تستجيب هذه المتلازمة عادة لسحب الدواء والمعالجة بالستيروئيدات القشرية.



إن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً بعد التطبيق الموضعي للمينوكسيديل هي الحكة والتوسف والتوهج والتهاب الجلد، وسجل حدوث التهاب جلد تماسي تحسسي في حالات نادرة [25].

• الأورام Neoplasms:

تطور حدوث الورم الوعائي في الفروة بعد شهرين من المعالجة الموضعية بالمينوكسيديل عند مريض سليم. يمكن أن يحدث المينوكسيديل فرط نمو وعائي أو يحفز تكاثر الخلايا البطانية ومولدات الليف والخلايا العضلية لذلك يجب أخذ الحذر عند التطبيق الجلدي للمينوكسيديل لدى المؤهين للإصابة بالأورام الوعائية [4].

• الإرضاع الطبيعي:

أظهرت إحدى الدراسات أن المينوكسيديل يتوزع بسرعة إلى حليب الأم ليحقق تراكيز مشابهة لتراكيزه في البلازما الدموية للأم [26]، ولكن لم تلاحظ أي تأثيرات جانبية لدى الأطفال بعد شهرين من العلاج لذلك تعتبر الأكاديمية الأميركية لطب الأطفال أن استخدام المينوكسيديل لا يتعارض مع الإرضاع الطبيعي [4].

• الحمل:

أنجبت المريضات اللواتي استخدمن المينوكسيديل والبرويرانولول وفوروسيميد خلال الحمل أطفال طبيعيين عند الأسبوع 37 من الحمل [26].

1-1-7 التداخلات الدوائية Interactions:

يمكن تحسين التأثير الخافض للضغط للمينوكسيديل عند استخدام أدوية أخرى خافضة للضغط، كما يمكن أن يحدث هبوط ضغط سكوني شديد عند إعطاء المينوكسيديل مع أدوية حاصرة للودي مثل غوانثيدين.

يجب ألا يستخدم المينوكسيديل الموضعي مع أدوية موضعية أخرى تحسن الامتصاص مثل الستيروئيدات القشرية والريتينوئيدات والأسس المرهمية الكتيمة فقد أثبتت إحدى الدراسات أن الامتصاص الجلدي للمينوكسيديل يتعزز بوجود التريتينوئين بسبب ازدياد نفوذية الطبقة القرنية [4].

1-1-8 التحذيرات Precautions:

يعتبر المينوكسيديل مضاد استنطاب في مرض ورم القوائم (phaeochromocytoma)، كما يجب أن يعطى بحذر بعد احتشاء العضلة القلبية الحديث، وكذلك عند مرضى ارتفاع الضغط الرئوي ومرضى الذبحة الصدرية ومرضى قصور القلب المزمن ومرضى الفشل الكلوي.

يجب أن يقتصر التطبيق الموضعي للمينوكسيديل على الفروة فقط ويجب عدم تطبيقه على جلد الفروة الملتهب أو المناطق المصابة بالصداف أو الحروق الشمسية الشديدة أو مناطق التسلخ الشديد بسبب خطر زيادة الامتصاص.



يجب مراقبة المرضى المعالجين من ارتفاع التوتر الشرياني عند إعطائهم المينوكسيديل الموضعي بنفس الوقت كما يجب الحذر عند الاستخدام الموضعي للمينوكسيديل لدى مرضى الإيدز إيجابي HIV [4].

1-1-9 معلومات للمريض Patient Information:

يجب إعلام المريض بأنه يجب الاستخدام المستمر للمستحضر لمدة أربع شهور قبل ملاحظة نمو الشعر وأن إيقاف العلاج سيؤدي إلى تساقط الشعر خلال عدة أشهر.

يجب نصح المرضى أن التطبيق المتكرر بكثرة أو استخدام جرعات أكبر لا يحسن نمو الشعر ويمكن أن يؤدي إلى تأثيرات غير مرغوبة.

يجب إعلام المرضى بأنه من المتوقع أن يكون الشعر البدئي النامي ناعماً - أملساً شاحباً وصعب الملاحظة ولكن بعد المعالجة الإضافية سينتج شعر جديد يحاكي الشعر الآخر على فروة الرأس.

يجب على المرضى عدم استخدام المستحضر بالاقتران مع أدوية موضعية أخرى على الفروة وأن يتم تطبيق الدواء فقط على المناطق السليمة من الفروة وعدم استخدامه في حال تهيجت الفروة أو احترقت بسبب أشعة الشمس وعدم استخدامه على أجزاء أخرى من الجسم.

يجب تجفيف الرأس والفروة قبل التطبيق وغسل الأيدي بعد التطبيق.

يجب العلم بأن المستحضر يحوي كمية هامة من الكحول كأساس وتنبه المريض بتجنب تماس هذا الشكل الموضعي مع العيون والأغشية المخاطية ومناطق الجلد الحساسة وفي حال حدوث تماس غير مقصود يجب غسل المنطقة بكميات كبيرة من ماء الصنبور البارد وإعلام خبير العناية الصحية.



1 - 2 السيكلودكستريينات

Cyclodextrins

1-2-1 مقدمة:

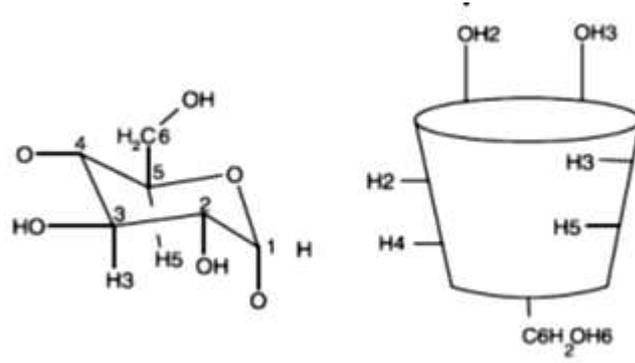
إن الهدف الرئيسي من أنظمة توصيل الدواء هو إيصال كمية ضرورية من الدواء إلى الموقع الهدف لفترة زمنية محددة بشكل فعال ومضبوط [27]. من أجل تصميم أشكال جرعية متطورة تستخدم مواد حاملة مناسبة للتغلب على الخصائص غير المرغوبة لجزيئات الدواء لذلك تم تطوير أنواع مختلفة من مواد حيوية عالية الأداء لهذا الغرض [28]. وتعتبر السيكلودكستريينات CDs إحدى تلك المواد بسبب قدرتها على تبديل الخواص الفيزيائية والكيميائية والحيوية للجزيئات الضيف من خلال تشكيل معقدات انضمامية معها [29].

يملك كل نوع من السيكلودكستريينات قدرته الخاصة على تشكيل معقدات انضمامية مع جزيئات ضيف محددة وهذه القدرة تعتمد على ملائمة هذه الجزيئات لتجويد السيكلودكسترين الكاره للماء [30،31]. تستخدم السيكلودكستريينات كأقفاص جزيئية في الصناعات الصيدلانية والكيميائية الزراعية والغذائية والتجميلية [32]، حيث تستخدم في الصناعة الصيدلانية لزيادة الانحلالية المائية للأدوية ضعيفة الانحلال وزيادة توافرها الحيوي وثباتها [33]، بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تستخدم لتحويل الأدوية السائلة إلى ميكروكريستالين (بلورات مجهرية) أو مسحوق غير مبلور amorphous وفي منع التداخلات دواء - دواء وسواغ - دواء [34].

تم تحضير أنواع مختلفة من مشتقات السيكلودكسترين بهدف تحسين الخصائص الفيزيوكيميائية والقدرة الانضمامية لهذه المركبات الطبيعية كحوامل للجزيئات الدوائية [35]. هذه السيكلودكستريينات وبسبب قدرتها المستمرة على إيجاد تطبيقات جديدة متعددة في إيصال الدواء فهي من المتوقع أن تحل العديد من المشاكل المرافقة لإيصال أدوية جديدة عبر طرق إيصال مختلفة [34].

1-2-2 بنية السيكلودكستريينات:

السيكلودكستريينات هي عائلة من الأوليغوسكاريد oligosaccharides الحلقية تتألف من ثمالات D- غلوكوبيرانوز مرتبطة مع بعضها بروابط غليكوزيدية من النوع (α-1,4) داخل الحلقة ونتيجة لأن وحدات الغلوكوبيرانوز تأخذ شكل الكرسي فإن جزيئات السيكلودكسترين تأخذ شكل مخروط ذات زمر هيدروكسيلية ثانوية تمتد من النهاية الواسعة وزمر أولية من النهاية الضيقة، هذا يمنح جزيئات السيكلودكسترين سطح خارجي محب للماء بينما الجوف المركزي محب للدهم (الشكل 2) [34].



الشكل (2). البنية الكيميائية لجزيئة الجلوكوبيرانوز وجزيئة السيكلودكسترين.

1-2-3 مواصفات السيكلودكستريينات كحوامل للدواء:

إن المزايا الأساسية للسيكلودكستريينات الطبيعية كحوامل دوائية هي:

- 1- السيكلودكستريينات ذات بنية كيميائية محددة بدقة وهذا ينتج العديد من المواقع الممكنة للتعديل أو الارتباط الكيميائي.
 - 2- توافر السيكلودكستريينات بمقاسات (حجوم) أحواف مختلفة.
 - 3- ذات سمية منخفضة وفعالية دوائية منخفضة.
 - 4- انحلالية محددة في الماء.
 - 5- حماية جزيئات الدواء المرتبطة معها (المنظمة ضمن التجويف) من التدرج الحيوي.
- يعتبر ال-β-CD أكثر أنواع السيكلودكستريينات الطبيعية شيوعاً، وهو يملك 21 مجموعة هيدروكسيلية 7 منها أولية و 14 مجموعة هيدروكسيلية ثانوية. تعد هذه المجموعات الهيدروكسيلية نقاط البداية للتعديلات البنوية وتستخدم عدة مجموعات وظيفية لتعديل الخصائص الفيزيوكيميائية والقدرة الانضمامية لجزيئة المضيف الأصلية [29].

1-2-4 الخواص الفيزيوكيميائية للسيكلودكستريينات:

1-4-2-1 الانحلالية:

إن الاستخدام العملي للسيكلودكستريينات الطبيعية (α, β, γ) سيكلودكسترين المؤلف من 6-7-8 من ثملات الجلوكوبيرانوز على الترتيب كحوامل للدواء محدود بسبب انحلاليتها المنخفضة في الماء وخاصة ال-β- سيكلودكسترين بسبب الروابط الهيدروجينية بين الجزيئية القوية في الحالة البلورية وإن استبدال زمرة (-OH) المشكلة للرابطة الهيدروجينية قد حسن من انحلاليتها [36].

إن تجمع السيكلودكستريينات وتفاعلها مع جزيئات الماء المحيطة بالإضافة إلى طاقة الشبكة في حالتها الصلبة، كل هذه العوامل مجتمعة يمكن أن تكون مسؤولة عن اختلاف الانحلالية بين أنواع السيكلودكستريينات [37]. تم إدخال وظائف الميثيل أو الهيدروكسي ألكيل إلى مجموعات الهيدروكسيل لل-β سيكلودكسترين لحل هذه



المشاكل، فعلى سبيل المثال عند إدخال زمرة الهيدروكسي ألكيل إلى السيكلودكستريانات تصبح مزائج عديمة الشكل (غير متبلورة) من مكونات مرتبطة كيميائياً بدرجات مختلفة من الاستبدال [38]، تمنع ميزة تعدد المكونات هذه حدوث أي بلورة وبالتالي هذه المركبات ذات انحلالية مرتفعة ($w/v < 50\%$) في كل من الماء والإيثانول [29].

إن ضبط درجة الاستبدال أمر مهم من أجل التوازن بين الانحلالية في الماء وقابلية تشكيل المعقد حيث تحسن زيادة درجة الاستبدال الانحلالية المائية بينما تضعف قابلية تشكيل المعقد بسبب الإعاقة الفراغية لجزيئة المضيف [29].

وُجد أن الانحلالية المائية لـ {O-2-(S)-هيدروكسي بروبييل-β-سيكلودكسترين} أقل من الـ β-سيكلودكسترين الأصلي حيث تبين البنية البلورية لـ 2-هيدروكسي بروبييل - سيكلودكسترين وحيد الاستبدال أن مجموعة 2-هيدروكسي بروبييل (2-HP) لجزيئة واحدة تكون ضمن تجويف جزيئة السيكلودكسترين المجاورة وهذا يعطي بدوره شبكة بلورية مترابطة بإحكام مما يفسر الانحلالية الضعيفة لـ 2-هيدروكسي بروبييل - سيكلودكسترين ذو درجات الاستبدال المنخفضة [39].

عند استبدال مجموعات الهيدروكسيل للسيكلودكستريانات بمجموعات ألكيلية أطول من الميثيل عن طريق تشكيل رابطة إيتيرية أو إستيرية تتناقص عندها انحلالية السيكلودكستريانات في الماء بشكل متناسب طردياً مع درجة الاستبدال [29].

قام العالم Uekama et al بضم مستبدل كربوكسي ميثيل إلى السيكلودكستريانات ذات المستبدلات الإيتيرية لينتج 0-6-كربوكسي ميثيل -0- إيتيل - β - سيكلودكسترين وهو مركب ينحل بشكل خفيف في قيم منخفضة لـ pH وينحل بسهولة في قيم الـ pH المعتدلة والقلوية نتيجة لتشرد زمرة الكربوكسيل وبالتالي يمكن اعتباره حامل دواء ذو انحلال معوي مشابهاً بذلك كربوكسي ميثيل إيتيل سيلولوز إلا أنه يمتاز عن مشتقات السيلولوز بمحافظته على ثبات الأدوية ضعيفة الثبات بسبب قدرته الانضمامية [40].

1-2-4-2 الثبات:

إن الروابط الغليكوزيدية في السيكلودكستريانات ثابتة نوعاً ما في المحاليل القلوية بينما في الحموض القوية تنشطر بالحلمهة لتعطي السكاكر الأحادية الخطية بالرغم من أنها أكثر مقاومة للحلمهة المحفزة بالحمض مقارنة بالسكاكر الخطية [29].

كما يزداد معدل انفتاح حلقة السيكلودكستريانات بازدياد حجم تجويفها ($\alpha-CD < \beta-CD < \gamma-CD$).

ويتضح اختلاف فاعلية الحلمهة في 0.6-مالتوزيل - β - سيكلودكسترين الذي يملك ثلاث روابط غليكوزيدية

1- الرابطة الغليكوزيدية (α-1,4) في حلقة السيكلودكسترين.

2- الرابطة الغليكوزيدية (α-1,4) في شمالة المالتوزيل الخطية.



3- الرابطة الغليكوزيدية (α -1,6) في موقع الارتباط ما بين حلقة السيكلودكسترين والسكر الفرعي. حيث يتناقص معدل الحلمة لهذه الروابط في 0-6. مالتوزيل - β - سيكلودكسترين بالترتيب التالي:

في موقع الارتباط α -1,6 « في الحلقة α -1,4 > في السكر الخطي α -1,4 [41].

كما يتسارع معدل انفتاح حلقة السيكلودكسترين عندما تكون الحلقة ملتوية مثال:

يملك (2,3,6 - تري -0- ميتيل) - β - سيكلودكسترين حلقة ملتوية في تركيبه ويكون أكثر عرضة للحلمة المحفزة بالحمض من β - سيكلودكسترين و (2,6 - دي -0- ميتيل) - β - سيكلودكسترين [29].

من الملاحظ أيضاً أن معدل انفتاح حلقة الـ β - سيكلودكسترين يتباطأ بإضافة جزيئات الضيف وهذا التباطؤ يكون ملحوظاً أكثر عندما يكون حجم جزيئات الضيف قريباً من حجم تجويف β - سيكلودكسترين [42]، ويُعزى ذلك إلى منع وصول شوارد الأوكسونيوم التحفيزية إلى الرابطة الغليكوزيدية بسبب انشغال تجويف السيكلودكسترين بجزيئات الضيف.

كما تُشطر الروابط الغليكوزيدية بأنزيمات تترك النشاء بوجود ركيزة نوعية مناسبة بالرغم من أن معدل هذا التفاعل في السيكلودكستريانات أبداً بكثير منه في السكاكر الخطية حيث تتحلله السيكلودكستريانات الطبيعية بواسطة α - أميلاز بمعدل تقديري (α -CD < β -CD < γ -CD) بينما يكون 0-6 مالتوزيل - β - سيكلودكسترين ركيزة جيدة لأنزيمي غلوكوأميلاز وبولولاناز.

بشكل عام إن إدخال مستبدلات على مجموعات الهيدروكسيل يبطئ الحلمة الأنزيمية للسيكلودكستريانات بسبب خفض ألفة السيكلودكستريانات لهذه الأنزيمات أو إنقاص الفاعلية الداخلية للأنزيمات.

إن السيكلودكستريانات α و β مقاومة للاستقلاب في الجسم بينما γ - سيكلودكسترين الذي يملك تجويف كبير قابل للحلمة حتى بواسطة أنزيم α - أميلاز اللعابي في جسم الإنسان.

يتحلله الـ β - سيكلودكسترين بصعوبة في دم كل من الجرذان والأرانب والكلاب والإنسان بينما 0-6 مالتوزيل - β - سيكلودكسترين الحاوي على رابطة غلوكوزيدية (α -1,4) في السكر الفرعي يتحلله بسهولة ليعطي 0-6 غلوكوزيل - β - سيكلودكسترين في دم كل من الجرذان والكلاب بينما يقاوم الحلمة في دم الأرانب والإنسان، يُنسب هذا الاختلاف في استقلاب 0-6 مالتوزيل - β - سيكلودكسترين إلى اختلاف نشاط أنزيم الأميلاز المشكل للغلوكوز (غلوكوأميلاز) في الثدييات المختلفة.

وهكذا نجد أن الروابط الغليكوزيدية (α -1,4) في حلقة السيكلودكسترين والرابطة (α -1,6) عند موقع ارتباط الحلقة بالمستبدلات هي روابط ثابتة تجاه الحلمة في سوائل جسم الإنسان وبالتالي تُطرح أنواع الـ β - سيكلودكسترين المتفرعة بأشكالها السليمة في البول [29].



1-2-5 المواصفات الحيوية للسيكلودكستريانات:

1-5-2-1 قابلية التكيف الحيوي Bioadaptability:

لفهم إمكانية استخدام السيكلودكستريانات في الصياغات الصيدلانية يجب توضيح مواصفاتها الحيوية من حيث مصيرها في الكائن الحي وتأثيراتها السمية فقد تمت دراسة المصير الاستقلابي للسيكلودكستريانات الطبيعية المعطاة فمويًا وهناك عدة محاولات للتقييم الشامل لأغلبية السيكلودكستريانات المعدلة كيميائيًا.

مثال:

لم يظهر الإعطاء الوريدي المزمّن أو تحت الحاد لـ 2- هيدروكسي بروبييل- β - سيكلودكسترين للجرذان والقروذ أي تغيرات هامة في المعايير المرضية السريرية والشكلية

عند إعطاء السيكلودكستريانات المحبة للماء وريديًا للجرذان اختفت بسرعة من البلازما وتم استرداد β - سيكلودكسترين و 2- هيدروكسي بروبييل- β - سيكلودكسترين بشكل كامل تقريباً (> 95%) بشكلها السليم مما يشير إلى عدم حدوث استقلاب هام.

من ناحية أخرى يترافق الاختفاء السريع لـ 6-0- مالتوزيل- β - سيكلودكسترين من دم الجرذان مع التحول الأنزيمي إلى 6-0- غلوكوزيل- β - سيكلودكسترين في البول حيث يطرح كـ 6-0- غلوكوزيل- β - سيكلودكسترين المنحل وليس كـ β - سيكلودكسترين الأقل انحلالاً.

تعزى السمية الكلوية للجرعات العالية من β - سيكلودكسترين الطبيعي قليل الانحلال إلى بلورته أو تشكيله معقد مع الكوليسيترول في النسيج الكلوي، لذلك فإن استقلاب 6-0- مالتوزيل- β - سيكلودكسترين و 2- هيدروكسي بروبييل- β - سيكلودكسترين أقل سمية كلوية مقارنة بالـ β - سيكلودكسترين.

لتقييم التحمل عند الإعطاء الحقي تم حساب معايير كيميائية دموية مختلفة عند الجرذان والأرانب بعد إعطاءات وريدية متعددة لأنواع β - سيكلودكسترين المحبة للماء ومقارنتها مع β - سيكلودكسترين.

إن الحقن المتعدد للـ β - سيكلودكسترين أو 2،6- دي-0- ميتيل- β - سيكلودكسترين بجرعة كلية 900 ملغ/كغ عند الجرذان و 1200 ملغ/كغ عند الأرانب أدى إلى زيادة النيتروجين البولي الدموي والكرياتينين و(غلوتامات أوكزالوأسيتات ترانس أميناز) و(غلوتامات بيروفات ترانس أميناز) مشيراً إلى بعض الفشل الكبدي والكلوي. بينما عند استعمال 2- هيدروكسي بروبييل- β - سيكلودكسترين و 6-0- مالتوزيل- β - سيكلودكسترين بنفس الجرعات بقيت هذه المعايير ضمن الحدود الطبيعية، كما لم تظهر تغيرات ملحوظة في حجم البول وكمية البروتين المفرزة فيه لمدة 24 ساعة بعد الإعطاء الوريدي المتعدد لتلك الـ β - سيكلودكستريانات عند الجرذان.



أيضاً أثبتت الدراسات وجود نقص في سمية كبريتات السيكلودكسترين عندما تعطى وريدياً أو عضلياً عند الجرذان كل هذه الحقائق تقترح أن 2- هيدروكسي بروبيل - β - سيكلودكسترين و 6-0- مالتوزيل - β - سيكلودكسترين وكبريتات ال - β - سيكلودكسترين يمكن استعمالها بأمان في الصيغ الحقنية [29].

من المعروف أن السيكلودكستريانات تحدث تغيير في شكل كريات الدم الحمراء عند الأتسان من شكلها ثنائي التقعر (مقعر الوجهين) إلى أحادي التقعر وبتراكيز أعلى تسبب الانحلال، ويكون النشاط الانحلالي للسيكلودكستريانات الطبيعية بالترتيب التالي: $CD > \gamma > \alpha > \beta$ [43]، ويعود هذا الاختلاف إلى اختلاف تحسين انحلالية مكونات الغشاء لكل نوع من أنواع السيكلودكسترين حيث تتم عملية تحسين الانحلال هذه بدون دخول السيكلودكستريانات إلى داخل الأغشية على عكس المنظفات التي تدخل الأغشية.

عندما يتم تعديل جوف السيكلودكسترين بمشتقات كيميائية فإن تأثيراته على الأغشية الخلوية يمكن أن تتغير بشكل كبير ومختلف عن السيكلودكستريانات الأصلية [29].

كما وجد أن التخريش الموضعي لأنواع ال - β - سيكلودكسترين المحبة للماء بشكل كبير يتوازي مع تأثيرها الحال للدم وهذا يقترح أن كلا التأثيرين يتمان بنفس الآلية وهي اضطراب أو هشاشة الغشاء الحيوي [43].

1-2-5-2 الامتصاص Absorption:

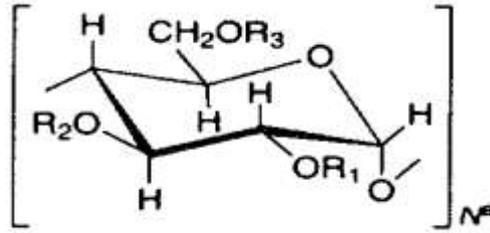
بشكل عام تمتص السيكلودكستريانات بشكل ضعيف من السبيل المعدي المعوي بعد الإغذاء الفموي وذلك بسبب كبر حجمها وطبيعتها المحبة للماء حيث يتراوح التوافر الحيوي لـ - β - سيكلودكسترين الفموي ما بين 0.1 - 4% وعلى الأرجح يكون أسلوب امتصاص السيكلودكستريانات هو النقل المنفعل مع العلم أن غالبية جرعة السيكلودكسترين المعطاة فموياً تستقلب بواسطة الفلورا المعوية المعوية، كما تساعد بعض الأسس المرهمية على الامتصاص الجليدي لأنواع ال - β - سيكلودكسترين وبشكل خاص ال - β - سيكلودكستريانات المعدلة كيميائياً [29].

1-2-6-2 مشتقات السيكلودكسترين الهامة صيدلانياً [44]:

1-6-2-1 المشتقات الميثيلية للسيكلودكسترين Methylated cyclodextrin [44]:

تعتبر هذه المشتقات من أوائل المشتقات التي درس استخدامها في المجال الصيدلاني ومن أهمها مشتقات الـ دي ميثيل والتري ميثيل والمشتقات الممتلئة عشوائياً للسيكلودكسترين الشكل (3) والجدول (1).

يحدث الاستبدال غالباً في مشتقات الـ دي ميثيل عند الذرات C2 و C6 بينما في مشتقات الـ تري ميثيل يحدث أيضاً استبدال عند الذرة C3 (انظر الشكل 2). إن استبدال الزمر الهيدروكسيلية بزمر ميثيلية يؤدي إلى زيادة ملحوظة في الانحلالية المائية فمثلاً الانحلالية المائية لـ - β - سيكلودكسترين هي (1.85 g/100ml) عند درجة حرارة الغرفة بينما تبلغ هذه الانحلالية (57 g/100ml) بالنسبة للـ دي ميثيل - β - سيكلودكسترين و (31g/100ml) للـ تري ميثيل - β - سيكلودكسترين.



الشكل (3). بنية حلقة الغلوكوبيرانوز.

الجدول (1). البنية الكيميائية لبعض مشتقات السيكلودكسترين [29].

المشتق	R ₁	R ₂	R ₃
ميثيل-β-سيكلودكسترين	H	CH ₃	H
6،2-دي-O-ميثيل-β-سيكلودكسترين	CH ₃	H	CH ₃
2-هيدروكسي بروبييل-β-سيكلودكسترين	R ₁ , R ₂ , R ₃ = H or CH ₂ CH(OH)CH ₃		

إن العائق الأساسي لهذه المشتقات أنها تملك انحلالاً ناشراً للحرارة مما يؤدي إلى تناقص الانحلالية بازدياد درجة الحرارة.

عمل Gerloczy et al على مشتق دي ميثيل - β - سيكلودكسترين وأثبت امتصاصه عبر الجلد بكميات قليلة حيث كان هذا المشتق قابلاً للكشف بصعوبة في الدم ويفرز بسرعة في البول.

1-2-6-2-2 هيدروكسي بروبييل-β-سيكلودكسترين Hydroxypropyl-β-cyclodextrin [44]:

يحدث إدخال زمر الهيدروكسي بروبييل على السيكلودكستريانات بشكل عشوائي تماماً مؤدياً إلى منتجات غير معروفة بشكل جيد فيما يخص موقع زمر الهيدروكسي بروبييل وتعتبر المنتجات المسوقة تجارياً مزيج من إيترات هيدروكسي بروبييل متعددة للسيكلودكستريانات يتم توصيفها بذكر درجة الاستبدال وطبيعة زمرة الهيدروكسي بروبييل المدخلة.

لا تتبلور هذه المشتقات (Amorphous) وتملك جميعها انحلالية مائية عالية أكبر من 50 g/100ml عند درجة حرارة الغرفة وتزداد هذه الانحلالية بازدياد درجة الحرارة.

مؤخراً أثبت Vollmer et al الاختراقية الجلدية لمشتق هيدروكسي بروبييل - β - سيكلودكسترين وأظهر توضع بكميات كبيرة في مستوى الطبقة القرنية وبكميات أصغر في مستوى الغدد الدهنية والأوعية الدموية في الأدمة والطبقة العضلية، ولم يلاحظ أي تراكم في جذور الشعر، وبذلك يبدو الهيدروكسي بروبييل - β - سيكلودكسترين قادراً على الانتشار في المناطق المحبة للدهن من الطبقة القرنية بالإضافة إلى الأجزاء المحبة للماء في البشرة وقد



أظهرت الفحوص الشكلية للجلد بعد 3 ساعات من تطبيق محلول هيدروكسي بروبيل - β - سيكلودكسترين (4.9%) عدم حدوث أي تبديل في بنية الجلد.

على الرغم من أن السيكلودكستريانات ذات سطح خارجي عالي الألفة للماء وهذا يمنع بشكل طبيعي الامتصاص الجلدي لها إلا أن Arimaetal أثبت أنه بعد عدة ساعات من التطبيق الجلدي كانت هناك كميات مقدرة استطاعت أن تخترق الجلد بالترتيب التالي:

هيدروكسي بروبيل - β - سيكلودكسترين < دي ميتيل - β - سيكلودكسترين < سيكلودكسترين.

1-2-7 تحسين خواص الدواء عن طريق تشكيل معقد مع السيكلودكسترين:

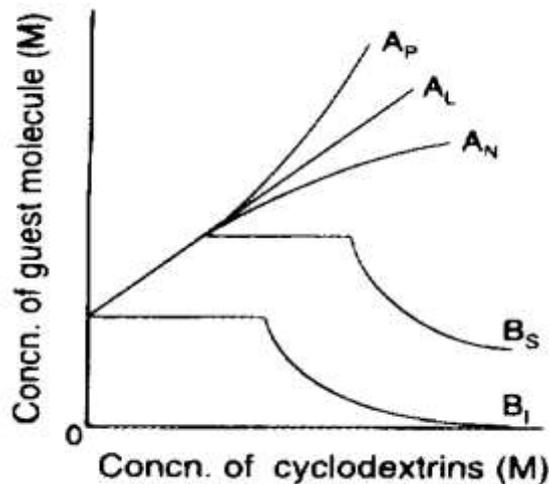
إحدى المواصفات الهامة للسيكلودكستريانات هي تشكيل معقدات انضمامية في كلا الحالتين الصلبة والسائلة حيث تحاط كل جزيئة ضيف بجو كاره للماء ضمن تجويف السيكلودكسترين وهو بدوره يؤدي إلى تغيير في الخواص الفيزيائية والكيميائية والحيوية للجزيئة الضيف.

1-7-2-1 تحسين الانحلالية:

من أهم تطبيقات السيكلودكستريانات في المجالات الصيدلانية تحسين الانحلالية المائية للأدوية من خلال تشكيل معقدات انضمامية معها.

يمكن تقييم قدرة السيكلودكستريانات على تحسين الانحلالية بشكل كمي بواسطة طريقة شكل الانحلالية phase solubility التي طورها العالمان Higuchi and Connors [45].

إن المخطط البياني لشكل الانحلالية (وهو يعبر عن انحلالية جزيئات الضيف بشكل تابع لتركيز السيكلودكسترين) يصنف بشكل عام إلى نمطين A و B حيث يتشكل معقد منحل في النمط A بينما يتشكل معقد ذو انحلالية محدودة في النمط B وهذا موضح في الشكل التالي:



الشكل (4). أنماط مخططات الانحلال.



ويمكن تصنيف النمط A أيضاً إلى تحت أنماط A_N ، A_p ، A_L حيث تزداد انحلالية الضيف في النمط الأول (A_L) بشكل خطي مع تركيز السيكلودكسترين بينما في النمطين الثاني والثالث تتحرف بشكل إيجابي وبشكل سلبي على التوالي عن الخط المستقيم.

عندما يتشكل المعقد بنسبة ارتباط (Stoichiometry) ($D:CD=1:1$) يعطي مخطط بياني نمط A_L وهو النمط الأكثر شيوعاً حيث جزيئة دواء واحدة (D) تشكل مع جزيئة سيكلودكسترين واحدة (CD)، بينما عندما يتشكل المعقد برتبة أعلى حيث يتطلب تشكيله أكثر من جزيئة سيكلودكسترين واحدة يعطي مخطط بياني نمط A_p ، أما آلية التفاعل في النمط A_N فهي معقدة بسبب المساهمة الهامة لتفاعل المادة المنحلة مع المذيب من أجل تشكيل المعقد.

تتراوح قيمة ثابت ارتباط المعقد $K_{1:1}$ غالباً بين 10^{-5} (50-2000) M^{-1} بينما تتراوح قيمة $K_{1:2}$ بين 10^{-1} (10-500) M^{-1} .

نلاحظ في النمط B_S قسم صاعد أولي لتغير الانحلالية يتبع بمنطقة مرتفعة مستوية بعد ذلك تتناقص الانحلالية عند تراكيز السيكلودكسترين الأعلى وهذا يترافق مع ترسب بلوري مجهري للمعقد المتشكل. أما المخطط البياني للنمط B_I يدل على تشكل معقدات غير منحلة في الماء.

يتم تحديد ثابت الثبات ونسبة الارتباط للمعقدات المتشكلة بالتحليل الكمي لمخطط شكل الانحلالية.

يمكن تحضير معقدات السيكلودكسترين الصلبة عن طريق مخططات الانحلالية ذات النمط B .

وسنركز هنا على تحسين انحلالية الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء باستخدام مشتقات السيكلودكسترين المطورة ذات الانحلالية المائية العالية ومنها [29]:

• السيكلودكستريينات المستبدلة بزمر الهيدروكسي ألكيل Hydroxyalkylated cyclodextrins

إن تأثير β -سيكلودكسترين الأصلي في زيادة الانحلال محدود لسببين:

1- شكلت بعض الأدوية معقدات مع β -سيكلودكسترين أعطت مخططات انحلالية نمط B_S حيث تتبلور فيه المعقدات المتشكلة بتراكيز أعلى للسيكلودكسترين.

2- انحلالية β -سيكلودكسترين بحد ذاته محدودة.

هناك مستحضرين دوائيين يحويان 2- هيدروكسي بروبييل β -سيكلودكسترين في السوق:

أ - محلول غسول فموي مائي يحوي (w/v) 0.3% هيدروكوتيزون محسن الانحلال بإضافة (w/v) 4% من 2- هيدروكسي بروبييل β -سيكلودكسترين واسمه التجاري Dexacort, Reykjavik, Iceland والذي يستخدم لمعالجة القرحة المتكررة للمخاطية الفموية.



ب - مستحضر سائل itraconazole اسمه التجاري Sporanox, Beerse, Belgium والذي يستخدم لمعالجة فطور المري.

• السيكلودكستريانات المسلفنة Sulfated and sulfoalkylated cyclodextrins:

هي مشتقات للسيكلودكسترين تمت فيها سلفنة أغلب مجموعات الهيدروكسيل في المركب وهي تملك خواص حيوية هامة مشابهة وأحياناً أقوى من الهيبارين، وبسبب إحاطة حواف السيكلودكسترين بمجموعات مشحونة سلبياً فإن سلفات السيكلودكسترين تتفاعل مع جزيئات الدواء المشحونة إيجابياً مثل كلوربرومازين والجنتاميسين.

ولكنها تتفاعل بشكل ضعيف نسبياً مع الأدوية المعتدلة والحمضية مثل حمض فلوفيناميك - فلوري بروفن - ديازيبام - الستيرويدات، وهذا الارتباط الضعيف ناتج عن صعوبة انضمام جزيئات الضيف الكارهة للماء إلى داخل تجويف السيكلودكسترين عن طريق مدخله المميح بشكل كبير بالإضافة إلى التباعد الكهربائي الساكن بين الشحنات السلبية للضيف والضيف، حيث أشارت الدراسات الحديثة لسلفات السيكلودكسترين إلى اشتراك كل من التجاذب الكاره للماء والقوى الكهربائية الساكنة في تشكيل المعقد.

في بعض الأحيان تتشكل معقدات قليلة الانحلال بين سلفات السيكلودكسترين والأدوية الكاتيونية بسبب نزع الماء من المعقدات الناتج عن تعديل الشحنة، وللتغلب على هذا العائق تم تحضير سلاسل من مشتقات سلفو ألكيل إيتير حيث تم إبعاد مجموعات السلفونات عن تجويف السيكلودكسترين بواسطة زمر الألكيل وهناك عدد مفضل لزمر السلفو ألكيل المدخلة على السيكلودكسترين لأنه بدرجة أعلى من الاستبدال يتم تثبيط تشكيل المعقد.

يشكل الكلوربرومازين معقد انضمامي مع السلفوبوتيل - β - سيكلودكسترين أكثر قوة من β - سيكلودكسترين الأصلي كما يعتبر سلفوبوتيل - β - سيكلودكسترين محسن انحلال جيد لعدة أدوية ضعيفة الانحلال في الماء مثل كينوستاتين - ستيرويدات - سيناريزين - اندوميتاسين - ميكونازول...

• السيكلودكستريانات المتفرعة Branched cyclodextrins:

عند إدخال سكاكر أحادية أو ثنائية إلى واحدة أو اثنتين من زمر الهيدروكسيل الأولية للسيكلودكستريانات عن طريق الرابطة الغليكوزيدية α -1,6 تزداد انحلاليتها في الماء بشكل ملحوظ حيث أظهرت الدراسات أن انحلالية O-6- غلوكوزيل - β - سيكلودكسترين و O-6- مالتوزيل - β - سيكلودكسترين في الماء في الدرجة 25°م أكبر من [50% (w/v)].

إن التأثير المحسن للانحلال لهذه المشتقات أكبر من تأثير السيكلودكستريانات الأصلية بسبب القدرة على تحضير محاليل مركزة منها تفوق 50%، كما أن المخطط البياني للانحلال لهذه السيكلودكستريانات المتفرعة مع جزيئات دوائية مختلفة يطابق بشكل عام إما النمط A_L أو A_p مشيراً إلى تشكل معقدات منحلة.

تملك هذه المشتقات ألفة عالية لبعض الأدوية الستيروئيدية مثل بروجسترون - تستوسترون - ديجيتوكسين.



بشكل عام يمكن أن تكون السيكلودكستريانات المتفرعة مفيدة كمحسنات انحلال في التحضيرات الحقنية بسبب قدرتها العالية على تحسين الانحلال وتأثيرها الضعيف الحال للدم وقابليتها العالية للتكيف الحيوي.

• مشاركة السيكلودكستريانات مع مواد مضافة أخرى:

كما ذكرنا سابقاً إن فائدة الـ β - سيكلودكسترين محدودة بسبب انحلالته المنخفضة والمقرونة مع نقص في الانحلالية المعتمدة على تشكيل المعقد، أحد الحلول المتبعة للتغلب على مشاكل الانحلالية المائية هذه هي تحضير مشتقات منحلّة بالماء، ومن ناحية أخرى نلاحظ أن انحلالية السيكلودكستريانات تتأثر بشكل هام بوجود مواد مذابة مساعدة ومذيبات مساعدة مزوجة بالماء.

من المعروف أن اليوريا تزيد الانحلالية المائية لعدد من المواد المذابة العضوية القطبية وغير القطبية ربما عن طريق تعديل تركيب الماء، حيث تزيد اليوريا بشكل هام من انحلالية β و γ - سيكلودكسترين ولكن تنقص انحلالية α - سيكلودكسترين بإضافة اليوريا.

كما نلاحظ تغيرات في الانحلالية أيضاً عن طريق أنظمة المحلات المساعدة مثل الكحول - أسيتونتريل - دي مثيل سلفوكسيد - دي مثيل فورم أميد - إيتلين غليكول - دي مثيل إيتير ... حيث أن أنظمة المواد المذابة المساعدة أو المذيبات المساعدة [cosolute or cosolvent] يمكن أن تؤثر على عملية انضمام المعقد أو على التوازن.

تعتبر طريقة تحسين الانحلال بإضافة المحلات المساعدة مفيدة عند تحضير المعقدات الصلبة لبعض أنواع السيكلودكستريانات مع الأدوية غير الثابتة مثل الستيروئيدات - الببتيدات - الصادات الحيوية وذلك باستخدام طرائق التبخير والتجفيد (التجفيد بالتجميد).

1-2-7-2 تحسين الثبات:

يضم التجويف المركزي للسيكلودكستريانات (ذو الطبيعة الكارهة للماء) جزيئات دوائية مختلفة، ويعتبر تشكيل المعقد الانضمامي كظاهرة تمحفظ (encapsulation) لجزيئة الدواء أو على الأقل الجزء غير المستقر من الجزيئة، وهذا التمحفظ يحمي جزيئة الدواء من هجوم جزيئات فعالة مختلفة وبالتالي ينقص معدل الحلمة والأكسدة وإعادة الترتيب الفراغية stearic rearrangement و racemization وحتى التخرب الأنزيمي [46]، كما تنقص السيكلودكستريانات التخرب الضوئي لأدوية متنوعة حساسة للضوء [47].

يجب أن تبقى الأدوية ثابتة بشكل كافي ليس فقط خلال التخزين وإنما أيضاً في السوائل المعدية المعوية حيث يمكن أن تؤدي التفاعلات إلى ناتج غير فعال دوائياً أو قليل الفعالية وهذا بدوره ينقص الفاعلية العلاجية لذلك نركز بشكل رئيسي في الحقل الدوائي على إبطاء سرعة التخرب.

من المعروف أن السيكلودكستريانات تسرع أو تبطئ أنواع مختلفة من التفاعلات منها التفاعلات الأنزيمية.



عندما تكون زمرة الاستر لجزيئات الضيف مجاورة للموقع التحفيزي للسيكلودكستريينات (وهو زمر الهيدروكسيل الثانوية) عندها تعاني تسريع في عملية الحلمة، ويتم إبطاء هذه الحلمة عندما تضم زمرة الاستر بعمق إلى داخل تجويف السيكلودكسترين.

أيضاً يحدث تغيير في معدل سرعة التفاعلات مثل (نزع الكاربوكسيل والتماكب سيس - ترانس) عند الانضمام وذلك بسبب نقل جزيئة الضيف من بيئة قطبية (الماء) إلى بيئة أقل قطبية (تجويف السيكلودكسترين)، حيث يزداد معدل التفاعل عندما تجبر جزيئات الضيف المرنة على ملاصقة بنية فعالة والعكس بالعكس [29].

• في المحاليل [29]:

تم إبطاء الحلمة المحفزة بالحمض للروابط الغليكوزيدية في الديجوكسين بإضافة السيكلودكستريينات، وبشكل خاص تم تثبيط حلمة الرابطة الغليكوزيدية التي تربط حلقة الديجوكسين مع السكر بشكل كامل بوجود β -سيكلودكسترين.

تثبط السيكلودكستريينات التخرب المحفز بالحمض لبعض الأدوية مثل بروستاسايكلين ويزداد هذا التثبيط بازدياد ثوابت الثبات.

عند حجب زمر الهيدروكسيل التحفيزية في السيكلودكستريينات بالمستبدلات يتم تعزيز قدرتها في تحسين الثبات ومثال على ذلك تأثير المشتقات الميثيلية لل β -سيكلودكسترين على تخرب E - type prostaglandins، حيث أظهر 6،2-دي-O-ميتيل β -سيكلودكسترين تأثير كبير وهام في إبطاء تخربات بروستاغلاندينات نمط E تحت الظروف الحمضية والقلوية في حين أن السيكلودكستريينات الطبيعية أظهرت تأثير محفز لهذه التخربات.

عند إدخال زمر حمضية (مثل الحمض الكربوكسيلي) على مجموعات الهيدروكسيل في السيكلودكسترين فإن جزيئات الضيف المنضمة داخل التجويف تخضع لتغير كبير في حموضة البيئة وهذا بدوره يؤثر على الفعالية فمثلاً يستخدم 6-O- (كاربوكسي ميتيل)-O-ايتيل β -سيكلودكسترين لتحسين ثبات بروستاغلاندين E1 في مرهم بروبيلين غليكول كحولي دسم لأن هذا المركب أكثر ثباتاً في بيئة حمضية ضعيفة، كما يستخدم هذا المشتق السيكلودكستريني بفعالية في منع تخرب الكارموفور carmofofor وتحسين توافره الفموي وهو دواء معرض للحلمة المحفزة بالماء والأساس.

تقترح الدراسات الحديثة أن نسبة الارتباط في معقدات السيكلودكسترين تؤثر على الفعالية الكيميائية لجزيئات الضيف، فمثلاً أحد الأدوية المضادة للقرحة شكل معقد بنسبة 1:1 مع السيكلودكستريينات بوجود تراكيز منخفضة من المضيف وشكل معقد بنسبة 1:2 (guest:host) بتراكيز أعلى، لوحظ عندها أن التماكب الضوئي سيس - ترانس لهذا الدواء كان متباطئاً في المعقد 1:1 بينما كان متسارعاً في المعقد 1:2، وبالتالي ينبغي استخدام التركيز الأمثل للسيكلودكسترين للحصول على تحسين الثبات الأعظمي لجزيئات الضيف.



• في الحالة الصلبة [29]:

إن تحسين الثبات الكيميائي للأدوية في الحالة الصلبة بواسطة تشكيل معقدات مع السيكلودكسترين لم يبحث فيه إلى حد كبير وذلك لأن ديناميكية الحالة الصلبة معقدة مقارنة بديناميكية المحاليل كما أن السيكلودكسترينات تسرع أحياناً معدلات التحرب الحساس للماء بسبب خواصها العالية في سحب الماء وامتصاصها، فمثلاً تحرب الكارموفور في الحالة الصلبة يتسارع عند تشكيله معقد مع β - سيكلودكسترين الأصلي بينما يتثبط مع السيكلودكسترينات الممتلئة ذات الامتصاص الأقل للماء.

تتواجد العديد من المركبات الصلبة بأشكال مختلفة مثل الشكل غير البلوري - الشكل البلوري - الشكل المنحل، وهذا يؤثر على الانحلالية - سرعة الانحلال - الثبات والتوافر الحيوي.

من بين هذه الحالات الصلبة فإن الأشكال غير البلورية (amorphous) هي المهمة صيدلانياً لأنها تبدي زيادة هامة في الانحلال والتوافر الحيوي للأدوية، ولكن هذه الأشكال تتحول بسهولة إلى الأشكال البلورية الثابتة أثناء تخزين الأدوية لذلك من المهم ضبط البلورة والتحول متعدد الأشكال للأدوية الصلبة (polymorphic transition) وهنا يبرز دور السيكلودكسترين في الحفاظ على الثبات الفيزيائي للأدوية في الحالة الصلبة.

مثال:

النيفيديين دواء بلوري ذو انحلالية منخفضة وسرعة انحلال بطيئة. تم استخدام طريقة التبعثر الصلب لهذا الدواء مع جزيئات ضخمة محبة للماء مختلفة مثل بولي فينيل بيروليدون (poly- (vinylpyrrolidone) لحل مشاكل الانحلالية هذه، لكن الشكل غير البلوري (الأمورفوس) للنيفيديين يتبلور تدريجياً في هذه القوالب أثناء التخزين في درجات حرارة عالية ورطوبة عالية.

تم تحويل النيفيديين البلوري إلى أمورفوس باستخدام طريقة التجفيف بالارذاذ spray- drying مع 2- هيدروكسي بروبييل β - سيكلودكسترين مما أدى إلى تحسين التوافر الحيوي الفموي للدواء، كما وجد أن 2- هيدروكسي بروبييل β - سيكلودكسترين كان مفيداً أيضاً في منع النمو البلوري للنيفيديين الأمورفوس محافظاً على حجم متجانس وصغير جداً للبلورات حتى أثناء شروط التخزين السلبية (60°م - 75% رطوبة نسبية) حيث كان حجم بلورات النيفيديين في قالب بولي فينيل بيروليدون ($>50\mu\text{m}$) بينما كان في قالب 2- هيدروكسي بروبييل β - سيكلودكسترين بعد تقكك المعقد الانضمامي ($\sim 5\mu\text{m}$).

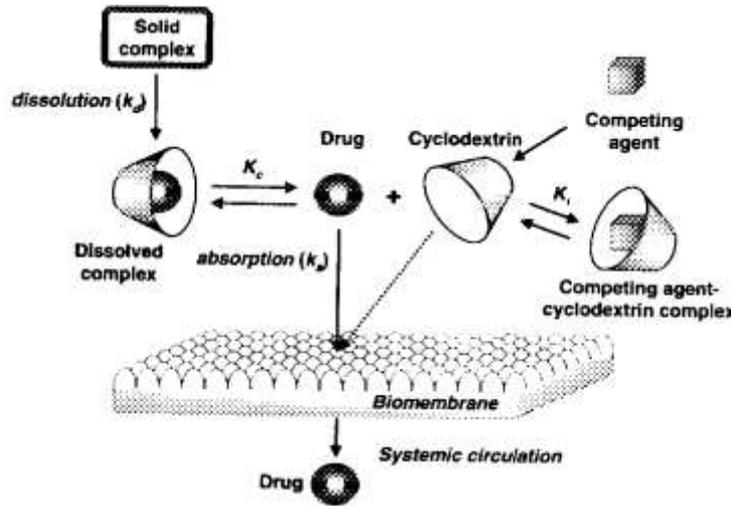
1-2-7-3 تحسين الامتصاص:

يمكن أن نحسن بشكل فعال مدى ومعدل التوافر الحيوي للأدوية ضعيفة الانحلال بالماء من معقداتها مع السيكلودكسترين بواسطة ضبط عوامل مختلفة تؤثر على التوازن الانحلالي للمعقد في كل من الصيغة والطور الحيوي الذي يصل إليه المعقد.

فقط الشكل الحر من الدواء (والذي يكون بتوازن مع الشكل المعقد في المحلول) قادر على اختراق الجدار المحب للدسم المؤلف إما من ظهارة مخاطية أو من طبقات خلوية متدرجة وأخيراً دخول الدوران الجهازي.

بشكل عام يمكن الوصول إلى التحسين الأعظمي للامتصاص عند استعمال كمية كافية فقط من السيكلودكسترين لتحسين انحلالية كل الدواء الموجود في المحلول، وأي كمية إضافية من السيكلودكسترين إلى محلول الدواء تنقص الجزء الحر من الدواء وبالتالي تنقص توافره الحيوي.

تحتوي الصيغ العملية عادة كمية كبيرة من السواغات الصيدلانية والتي يمكن أن تتنافس مع الدواء في الدخول إلى تجويف السيكلودكسترين، هذه المنافسة يمكن أن تحدث أيضاً مع المواد داخلية المنشأ والموجودة أصلاً في موقع الامتصاص [29]، إن عملية إزاحة الدواء من تجويف السيكلودكسترين من قبل المواد داخلية وخارجية المنشأ في موقع الامتصاص هي المسؤولة عن تسريع امتصاص الدواء، وعلى سبيل المثال مجمل عمليات امتصاص الدواء من المعقد الصلب بوجود العامل التنافسي موضح في الشكل (5) [48].



الشكل (5). تمثيل تخطيطي يوضح الامتصاص الجهازي للدواء من معقده مع السيكلودكسترين عبر الأغشية الحيوية بوجود عامل تنافسي.

حيث:

K_d : ثابت سرعة الانحلال

K_c : ثابت ثبات معقد الدواء مع السيكلودكسترين

K_i : ثابت ثبات معقد العامل التنافسي مع السيكلودكسترين

K_a : ثابت سرعة امتصاص الدواء

يدعم الثبات النسبي للمعقدات المتشكلة (بحيث $K_i > K_c$) وجود الدواء بشكله الحر القابل للامتصاص بسهولة، وكذلك فإن السيكلودكسترين الحر بعد انفصال المعقد يقوم بإزالة بعض المكونات من سطح غشاء الامتصاص وبذلك يعدل خواص النقل عبر الأغشية ويسهل امتصاص الدواء وبشكل خاص الأدوية المنحلة بالماء.



وقد أجريت عدة دراسات لتحسين امتصاص الدواء عن طريق السيكلودكستريانات المحبة للماء بعد إعطائها بطرق مختلفة منها الطريق الفموي - الطريق المستقيمي - الطريق الأنفي - الطريق العيني - الطريق الجلدي [29].

• الطريق الجلدي:

تملك السيكلودكستريانات هامش أمان كبير في التطبيق الجلدي ويمكن استخدامها لتحسين التوصيل الجلدي للأدوية المراد استخدامها موضعياً أو جهازياً، حيث تقوم السيكلودكستريانات بتحسين الانحلالية و/أو الثبات للأدوية في المستحضرات الموضعية وتحسن امتصاصها الجلدي كما تتجنب بواسطتها التأثيرات الجانبية غير المرغوبة والمتراكمة مع التطبيق الجلدي للأدوية.

يمكن أن تتفاعل السيكلودكستريانات مع بعض مكونات الجلد حيث أظهرت الدراسات أن 2،6-دي-O-ميتيل-β-سيكلودكسترين قد غير بعض خواص الطبقة القرنية البشرية المعزولة بينما لا يوجد تغيرات ملحوظة على القرنية المعالجة ب-2-هيدروكسي بروبييل-β-سيكلودكسترين، كما أثبتت دراسات أخرى أن مشتقات ال-β-سيكلودكسترين الممتلئة عشوائياً β -CD-methylated randomly استخلصت كل الطبقات الليبيدية الرئيسية من القرنية المعزولة لجرذان منزوعة الشعر مما أضعف الوظيفة الحاجزية للجلد، بينما 2-هيدروكسي بروبييل-β-سيكلودكسترين يملك نوعية محددة في استخلاص الكولسترول والجليسيريدات الثلاثية وبنطاق أقل استرات الكولسترول. هذه التغيرات في الوظيفة الحاجزية للجلد المحدثة بواسطة السيكلودكسترين يمكن أن تسهم في تحسين امتصاص الدواء ولكن في هذه الحالة يجب توجيه الاهتمام نحو التأثيرات التخريشية المحتملة المسببة بالسيكلودكستريانات على الجلد.

فقد سببت السيكلودكستريانات الطبيعية بتراكيز عالية بشكل كافي تخريش جلدي عند خنازير غينيا بالترتيب التالي $\beta < \alpha < \gamma$ وهذا يعتمد بشكل كبير على قدرتها في استخلاص الليبيدات من الجلد.

أثبتت دراسة أخرى غياب التأثير المخرش للسيكلودكستريانات الطبيعية بالإضافة إلى دي ميتيل و هيدروكسي بروبييل - β - سيكلودكسترين بعد تطبيق كميات مساوية لـ (2) ملغ من السيكلودكسترين المنحل أو المبعثر في الماء أو جل البترول على الترتيب على 1 سم² من جلد متطوعين طبيعيين. حيث أظهرت قياسات الزيادة المحتملة في التوسع الوعائي المسبب بالتخريش المحتمل لبودرة السيكلودكسترين عدم وجود اختلاف هام بين الجلد المعالج بالماء أو جل البترول وبين الجلد المعالج بأحد تحضيرات السيكلودكستريانات السابقة.

بشكل عام تمتص السيكلودكستريانات المحبة للماء ومعقداتها عبر الجلد بصعوبة كبيرة وهذه الحالة نفسها في أغلب الأغشية الأخرى، فمثلاً عند التطبيق الجلدي لمحلول 2،6-دي-O-ميتيل-β-سيكلودكسترين في (w/v) 5% ميتيل سيللوز عند الجرذان تم امتصاصه عبر الجلد بشكل ضعيف جداً وأي كمية سليمة ممتصة من هذا المشتق السيكلودكستريني أزيلت بسرعة عن طريق الكلى.

ويشكل مشابه عند تطبيق محلول مائي 2-هيدروكسي بروبييل-β-سيكلودكسترين على جلد فئران منزوعة الشعر كان امتصاصه الجلدي منخفضاً جداً حوالي (0.02%) من الكمية المطبقة وذلك بعد 24 ساعة من التطبيق



الموضعي، بينما وتحت نفس الشروط كانت كمية الـ 2- هيدروكسي بروبييل- β - سيكلودكسترين الممتصة عبر شريطة متجردة من الجلد (الطبقة المتقرنة) (tape - stripped skin) حوالي (24%) وهذا يقترح أن الطبقة القرنية تلعب دور حاجز أمام اختراق الـ 2- هيدروكسي بروبييل- β - سيكلودكسترين عبر الجلد.

في الحالة المرضية المتمثلة بوذمة حادة مسببة بالكاراجينان carrageenan في قدم الجرذ تم تثبيط الالتهاب الحاصل بالمعالجة المبكرة باستخدام مراهم تحتوي معقدات للـ ethyl 4-biphenylacetate مع السيكلودكستريانات وكان ترتيب الفعالية كالتالي:

معقد 2- Hp - β - CD \approx معقد (2,6-di-o-methyl)- β - CD < معقد β - CD \approx الدواء لوحده [29].

1-2-7-4 تخفيف السمية الجهازية والموضعية:

• إنقاص التخريش الموضعي:

إن الدخول الجزيئي للدواء إلى داخل تجويف السيكلودكسترين يمكنه أن يمنع التماس المباشر للدواء مع السطح الحيوية وبالتالي ينقص دخول الدواء لخلايا الأنسجة غير المستهدفة والتخريش الموضعي، في أنظمة توصيل الدواء هذه سيفصل معقد الدواء مع السيكلودكسترين في آخر الأمر إلى مكوناته بطريقة تعتمد على كبر ثابت الثبات الموافق لذلك لا يحدث نقص فعال في الفوائد العلاجية للدواء، وبالتالي تتصرف السيكلودكستريانات كحوامل دوائية تنقص الضرر النسيجي الموضعي المحدث بالدواء في موقع الإعطاء وتوجه الدواء إلى القرب من الموقع المرغوب.

إن ازدياد فعالية الدواء الناتج عن زيادة انحلالية الدواء بواسطة السيكلودكسترين يمكن أن ينقص سمية الدواء بجعل الدواء فعالاً بجرعات أقل.

بشكل عام تستخدم طريقة انحلال الكريات الحمر المعزولة في الزجاج بواسطة الأدوية للتنبؤ عن التخريش النسيجي الموضعي لهذه الأدوية في العضوية وهذا يسمح بإجراء مسح سريع للصيغ المطورة في مرحلة مبكرة مما ينقص الحاجة إلى الدراسات المكلفة والمستهلكة للوقت على حيوانات التجربة.

تستطيع السيكلودكستريانات حماية الكريات الحمراء من الانحلال المسبب بأدوية مختلفة منها المهدئات العصبية ومضادات الالتهاب والصادات الحيوية، هذه الحماية هي على الأرجح نتيجة لإنقاص التراكيز الفعالة للأدوية التي توجد بتماس مع الغشاء بدلاً من الاستقرار المباشر على سطحه [29].

تقلل السيكلودكستريانات من التأثير المسبب للقرح لعدة أدوية حمضية مضادة للالتهاب وتحجب طعمها ورائحتها الكريهين عند إعطائها فمياً والتفسير المحتمل لذلك هو أن معقد السيكلودكسترين ينحل ويمتص بسرعة وبذلك يمنع التماس المباشر لبورات الدواء المخرشة مع جدار المعدة [49].



تسبب الحساسية الضوئية الجلدية الناتجة عن المهدئات العصبية الفينوثيازينية مشاكل خطيرة عند المرضى المعالجين بها لفترة مستمرة وبجرعات عالية، لقد أنقص 6،2- دي O- ميتيل-β- سيكلودكسترين بشكل هام التخريش الجلدي الناتج عن الحساسية الضوئية والمسبب بالكولوربرومازين في خنازير غينيا.

عند تعريض الكولوربرومازين لإشعاع ضوئي مع 6،2- دي O- ميتيل-β- سيكلودكسترين تنتج كمية كبيرة من البرومازين الأقل سمية من الكولوربرومازين، بالإضافة لذلك يثبط المشتق السيكلودكستريني تشكل النواتج الضوئية الكثيرة الناتجة عن عملية البلمرة (polymerization) والأكسدة (oxidation) والمسؤولة عن التفاعلات الجلدية التحسسية الضوئية للكولوربرومازين، أنقصت أيضاً ال-β سيكلودكستريانات تشكل الجذور الحرة المسبب بالضوء من الكولوربرومازين [50] chlorpromazine.

وبشكل مشابه يفيد تشكيل معقد مع β- سيكلودكسترين في تقليل التخريش الجلدي الناتج عن استخدام الجل الحاوي على (all – trans – retinoic acid) في معالجة داء الصدف وحب الشباب.

أظهرت دراسات أخرى أن المشاركة بين 2- هيدروكسي بروبيول-β- سيكلودكسترين وحمض الزيت في البروبيولن غليكول عززت الامتصاص عبر الجلد لدواء isosorbide dinitrate (موسع وعائي) وقللت التأثيرات الجلدية مثل الاحمرار (erythema) والوذمة (edema) [29].

1-2-8 التعقيد وآلية تحرير الدواء من معقدات السيكلودكسترين:

تستخدم عدة تقنيات لتشكيل معقدات السيكلودكسترين منها [46]:

1- الترسيب co-precipitation:

يحل السيكلودكسترين في الماء ويضاف الضيف أثناء تحريك محلول السيكلودكسترين. يمكن بالتسخين أن نحل كمية أكبر من السيكلودكسترين في حال كان الضيف يتحمل درجات الحرارة الأعلى. يجب تبريد محلول الضيف مع السيكلودكسترين مع التحريك قبل تشكل الراسب، أخيراً يمكن جمع الراسب بالصب على وعاء آخر أو التنبيد أو الترشيح ثم الغسل.

2- slurry complexation:

يضاف السيكلودكسترين إلى الماء تقريباً بنسبة (50-60)% ويحرك، عندها سيتم إشباع الطور المائي بالسيكلودكسترين في المحلول، إن جزيئة الضيف سوف تشكل معقد مع السيكلودكسترين في المحلول وبالتالي معقد السيكلودكسترين سوف يشبع الطور المائي ثم يتبلور أو يترسب المعقد.

3- التعقيد بتشكيل المعجون paste complexation:

تضاف كمية قليلة من الماء إلى الضيف لتشكيل عجينة، يتم مزجها مع السيكلودكسترين باستخدام الهاون ثم يجفف المعقد الناتج مباشرة ويطحن في حال تشكل كتلة صلبة.



4- المزج الرطب Damp mixing :

يمزج السيكلودكسترين والضيف ويوضع المزيج في وعاء محكم الإغلاق مع كمية قليلة من الماء، تسخن هذه المكونات لحوالي (100)°م وبعد ذلك تنقل وتجفف.

5- المجانسة Extrusion:

يتم مزج السيكلودكسترين والضيف والماء بشكل مسبق أو تمزج عند إضافتها إلى المجانس (extruder). يمكن أن يجف المعقد الناتج عندما يهدأ أو يوضع في الفرن حتى يجف مع ملاحظة أن المركبات الحساسة للحرارة يمكن أن تتخرب بهذه الطريقة.

6- المزج الجاف Dry mixing :

بعض المركبات الضيف تستطيع أن تشكل معقد بشكل بسيط بإضافتها إلى السيكلودكسترين ومزجهم معاً، وهذه الطريقة تكون أفضل ما يمكن مع المركبات السائلة أو الزيتية. في جميع الطرائق المذكورة سابقاً يكون الاختيار الأمثل لكمية الماء ودرجة وزمن المزج ودرجة الحرارة وزمن التسخين ضروري لكل ضيف على حدى.

هناك تقنيات مختلفة تلعب دوراً هاماً في عملية تحرر الدواء من معقده مع السيكلودكسترين ويوجد عاملان مهمان يؤثران على هذه العملية هما ثابت التعقيد K وعمر المعقد [46].

1- التمديد Dilution:

تبدو عملية انفصال المعقد نتيجة التمديد الآلية الرئيسية لتحرير الدواء، ولكن التمديد يكون أصغرياً عند إعطاء المعقد (دواء - CD) بالطريق العيني وبالتالي يتعاضد الامتصاص عبر القرنية اعتماداً على زمن التماس. إن التمديد لوحده قد يكون فعالاً في إطلاق الأدوية بشكلها الحر من المعقدات (دواء - CD) الضعيفة ولكن عندما تكون قوة الارتباط بين الدواء والسيكلودكسترين فائقة عندها آلية الإزاحة التنافسية هي التي تعمل.

2- الإزاحة التنافسية Competitive displacement

على الأرجح تلعب الإزاحة التنافسية للأدوية من معقداتها مع السيكلودكسترين دوراً هاماً في الزجاج. أثبتت الدراسات أن إضافة البارابينات إلى المستحضرات الحقنية لا تؤدي فقط إلى إنقاص الفعالية المضادة للميكروبات للبارابينات نتيجة تشكيل المعقد ولكن أيضاً تنقص انحلالية الدواء نتيجة إزاحته من معقداته [51]. لاحظ Van Stam et al أن الكحول يستبدل naphthol - 2 من معقداته مع β -سيكلودكسترين.

أثبت Tokumura et al أن معقد ال- β سيكلودكسترين للأدوية ضعيفة الانحلال بالماء مثل (cinnarizine) أكثر انحلالاً في الزجاج من السيناريزين لوحده. ولكن الإعطاء الفموي للمعقد أظهر توافر حيوي أقل من المتوقع اعتماداً على تجارب الانحلال في الزجاج، من المقترح بأن السيناريزين مقيد بشكل قوي جداً بالسيكلودكسترين



لذلك فإن عملية انفصال المعقد هي التي حدثت من التوافر الحيوي الفموي للدواء، وبالتالي إعطاؤه بالمشاركة مع الفينيل ألانين (عامل إزاحة) حسن التوافر الحيوي للسيكاريزين من المعقد وليس من مضغوطات السيناريزين التقليدية.

3- الارتباط البروتيني:

يمكن أن يكون ارتباط الدواء مع بروتينات البلازما آلية هامة يستطيع بها الدواء أن يتحرر من معقد (دواء - CD).

إنه من الواضح أن البروتينات يمكنها أن تتنافس بشكل فعال مع السيكلودكستريينات على الارتباط مع الدواء وبذلك تسهل تحرر الأدوية من معقداتها مع السيكلودكستريين في العضوية.

4- امتصاص الدواء من قبل النسيج:

هناك آلية أخرى تساهم في تحرير الدواء من السيكلودكستريين هي امتصاص الدواء المفضل من قبل الأنسجة. عندما يكون الدواء محب للدمس ويملك منفذ إلى النسيج (قريب منه) (وهذا غير متاح للسيكلودكستريين أو للمعقد) عندئذ سيلعب النسيج دور مصرف للدواء مسبباً بذلك تفكك المعقد اعتماداً على مبادئ الفعل الكتلي البسيط، حيث يُمتص الدواء الحر من قبل النسيج مؤدياً إلى تحرر كمية أخرى من الدواء من معقداتها مع السيكلودكستريين لتصبح متاحة للامتصاص.

هذه الآلية مناسبة جداً للأدوية المرتبطة بقوة أو عند إعطاء المعقد في موقع يكون فيه التمديد أصغرياً مثال: العيني - الأنفي - تحت اللسان - الرئوي - الجلدي - المستقيمي، فمثلاً تم استخدام السيكلودكستريين في الإيصال العيني للأدوية ضعيفة الانحلال بالماء من أجل زيادة انحلاليتها و/ أو ثباتها في السائل الدمعي وفي بعض الحالات لإنفاص التخريش [52].

5- التغير في القوة الشاردية ودرجة الحرارة:

تكون قوة الارتباط مع السيكلودكستريين في حالة الالكتروليت الضعيف متوقفة على الحالة المشحونة للدواء وهذه تعتمد على ثبات انفصال الدواء و pH الوسط.

بالنسبة لأغلب الجزيئات فإن الشكل المشحون أو المتشرد للجزيئة يرتبط بشكل ضعيف مع السيكلودكستريين مقارنة مع الشكل المعتدل أو غير المتشرد وخاصة عندما يكون الارتباط مع السيكلودكستريينات المعتدلة [53].

لاحظ Loftsson et al [54] و Inoue et al [55] أن ارتباط الركازة مع السيكلودكستريين هو عملية ناشرة للحرارة وبالتالي أي ازدياد في درجة الحرارة يؤدي إلى إضعاف المعقد ويزيد الشكل الحر للركازة.

عادة يتم تحضير وتخزين معقدات (دواء - CD) عند درجة حرارة الغرفة أو أخفض منها وبما أن درجة حرارة النسيج البشري الطبيعية حوالي 37°م فإن هذا الاختلاف في درجة الحرارة يمكن أن يكون عامل مساعد آخر في انفصال الدواء داخل العضوية.



1-2-9 طرق إثبات تشكل المعقدات مع السيكلودكسترين:

من أكثر الطرق شيوعاً لإثبات تشكل المعقدات مع السيكلودكسترين:

1-9-2-1 تقنية الماسح الحراري المقارن (DSC) Differential Scanning Calorimetry:

في هذه التقنية يتم تسخين أو تبريد العينة المدروسة بسرعة محددة وتسجل الحوادث الجزيئية الناتجة عن التغيرات في درجة الحرارة (تحولات الطور - الانصهار - التفكك...).

عندما يتم تسخين مادة أو تبريدها فإنه يحدث تغير في بنيتها أو في تركيبها وهذه التحولات تتعلق بالتبادل الحراري. يستعمل جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن لقياس التدفق الحراري إلى داخل أو خارج العينة، كما يستعمل لتحديد درجة حرارة الظواهر الحرارية أثناء تغير مراقب أو مضبوط لدرجة الحرارة.

يعتمد مبدأ جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن على مايلي:

يتم تسخين الفرنين بشكل خطي (بدرجة حرارة ثابتة خلال الزمن) بحيث يحوي أحد الفرنين على العينة الموضوعة ضمن عبوة ويحوي الفرن الآخر عبوة فارغة كعبوة شاهدة.

إذا لم يحدث أي تغير في العينة خلال التسخين فإن العبوة العينة والعبوة الشاهدة تكونان عند الدرجة نفسها من الحرارة، أما إذا حدث تحول ما في العينة أثناء التسخين (على سبيل المثال انصهار) يتم استهلاك طاقة من قبل العينة وبالتالي تبقى درجة حرارة عبوة العينة ثابتة بينما تستمر درجة حرارة العبوة الشاهدة في الازدياد ولذلك يحدث اختلاف في درجة الحرارة بين عبوة العينة والعبوة الشاهدة.

يوجد طريقتين للقياس:

تدعى الطريقة الأولى التحليل الحراري الماسح المقارن لتغير الحرارة (heat flux DSC) (DTA): يتم في هذه الطريقة تحديد الاختلاف في درجة الحرارة، وهذا الاختلاف في درجة الحرارة يتم تحويله إلى تدفق حراري dq/dt . وبالتالي يوجد عامل حراري يمكن أن يختلف مع اختلاف الحرارة.

أما الطريقة الثانية فتدعى التحليل الحراري الماسح المقارن المعاوز (power compensation DSC): ويستعمل فيها مسخان منفصلان من أجل ضبط معدل التسخين للفرنين المنفصلين، يضبط الجهاز الاختلاف الحراري بين العينة والشاهد. وفي حال اكتشاف أي اختلاف حراري يتم تصحيح المسخنين المنفصلين بحيث تبقى درجة الحرارة نفسها في كلا العبوتين وبالتالي عندما يحدث أي تفاعل ماص للحرارة أو ناشر للحرارة فإن الجهاز يكشف الطاقة المعوضة المقدمة للحفاظ على الحرارة المتساوية في كلا العبوتين.

في الحالة الأولى يتم قياس الحرارة بشكل أساسي وأما في الحالة الثانية يتم قياس الطاقة. ويعطي كلا الجهازين المعلومات نفسها وهي عبارة عن تغير التدفق الحراري مع تغير الحرارة أو الزمن [56].



إن استخدام الـ DSC بالمشاركة مع الطرائق التحليلية الطيفية ودراسة الحالة البلورية يزودنا بدليل تجريبي واضح على تشكل المعقد بين الدواء والسيكلودكسترين ونسبة الارتباط الجزيئي بينهما والتركيب البنوي في المحاليل وفي الحالة الصلبة.

تهدف دراسات الـ DSC الحديثة إلى تطبيق ميزات معقدات دواء - سيكلودكسترين عالية الانحلال في الاستخدام الصيدلاني فمثلاً أكد العالمان Jain and Adeyeye على أهمية تشكل معقد قوي من أجل زيادة انحلالية الأدوية ضعيفة الانحلال حيث أثبتنا أن انحلال معقد دانازول - سلفوبوتيل ايتير - β - سيكلودكسترين أكبر بشكل هام من انحلال المزيج الفيزيائي الموافق واستخدما تقنية الـ DSC في دراستهم لفحص اختفاء قمة انصهار الدانازول مما يدل على تشكل المعقد وذلك بالمشاركة مع طريقة تشتت أشعة X-ray والتي تثبت اختفاء القمم المميزة للحالة البلورية لمركب الدانازول وهذا بدوره يشير إلى تشكل معقد غير بلوري (Amorphous).

أثبتت Naidu et al أن الخصائص الانحلالية للنظام الثنائي ميلوكسيكام - سيكلودكسترين أعلى من انحلالية الدواء نفسه باستخدام تقنية الـ DSC بالمشاركة مع طرائق أخرى.

كما وصل Mura et al إلى نتائج مشابهة عندما لاحظوا أن ازدياد الخصائص غير البلورية باستخدام التحاليل الحرارية DSC والتحليل بأشعة X-ray لمعقدات ايبوبروكسام - سيكلودكسترين و نابروكسن - سيكلودكسترين هي المسؤولة بشكل رئيسي عن ازدياد الانحلالية بمقدار (5-15) مرة بالمقارنة مع الدواء الحر [57].

1-2-9-2 تقنية الرنين المغناطيسي النووي Nuclear magnetic resonance (NMR) [57]:

تعتبر مطيافية الرنين المغناطيسي النووي إحدى الطرق الأكثر فعالية في توضيح البنية الجزيئية والحركية وهي طريقة ملائمة جداً لدراسة المعقدات الجزيئية وخصائصها لذلك استخدمت بشكل واسع في دراسة المعقدات الانضمامية المتشكلة باستخدام السيكلودكسترينات.

إن نجاح مطيافية الـ NMR في هذا المجال يعود إلى قدرتها على دراسة أنظمة المعقدات الكيميائية وتحديد نسبة الارتباط الجزيئي (stoichiometry) وثوابت الارتباط (association constants) وبنية المعقدات الجزيئية، علاوة على ذلك فإن مطيافية الـ NMR مقارنة بالتقنيات الأخرى تزودنا بطريقة فائقة لدراسة ظاهرة التعقيد حيث نستطيع دراسة جزيئتي الضيف والمضيف معاً في الحالة الذرية.

1-3-9-2 التحليل باستخدام جهاز قياس انحراف أشعة X-ray Diffractometry analysis X [58]:

إن أشعة X هي إشعاعات كهربائية مغناطيسية تقع بين الأشعة فوق البنفسجية وأشعة غاما في طيف الأشعة الكهربائية المغناطيسية وتكون أطوال موجة X بين 0.01 و 100 Å.



يستعمل جهاز قياس انحراف أشعة X بشكل كبير في تحديد خصائص المواد الصلبة الدوائية وذلك عبر تزويدنا بطرائق لدراسة البنية البلورية للمواد. تكون العينات بشكل مسحوق عند استخدام جهاز قياس انحراف أشعة X الخاص بالمساحيق X-ray Powder diffractometry وهو يعتبر تقنية قوية في تحديد الأشكال البلورية كما يمكن استعماله في التحليل الكمي للمواد الصلبة.

يكون مخطط انحراف أشعة X لكل شكل بلوري لأي مركب خاصاً ومميزاً. لذلك تستعمل هذه التقنية لتحديد الأشكال البلورية المختلفة للمركب أو لتحديد كون المركب بشكل متبلور جزئياً مع المحل أو غير متبلور جزئياً معه كما يمكن أن تكشف التقنية الاختلافات في درجة تبلور المركبات.

تحوي الأشكال الجرعية على سواغات مختلفة بالإضافة للمادة الفعالة وكل شكل بلوري يعطي مخططه الخاص بشكل مستقل عن المكونات الأخرى الموجودة لذلك يستعمل هذا الجهاز في تحديد مواصفات الأشكال الجرعية الصيدلانية. كما يستعمل للكشف عن أي تغييرات فيزيائية يمكن أن تحصل خلال عمليات التحضير الصيدلانية أو أثناء التخزين ومنها التحولات في الشكل البلوري أو التغييرات في درجة التبلور أو التغييرات في حالة ودرجة الإماهة.

1-2-9-4 التحليل باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR) analysis [59]:

تعتبر تقنية الـ IR طريقة غير كافية لإثبات تشكل المعقدات الانضمامية لأنه لا تتشكل أو تتحطم أي رابطة كيميائية جديدة خلال تشكل هذه المعقدات وتكون جزيئات الدواء في المعقد في توازن سريع مع الجزيئات الحرة في المحلول، حيث تتضمن القوى التي تحفز تشكل المعقد تحرير جزيئات الماء عالية الانتالبية من التجويف والروابط الهيدروجينية وقوى فاندرالس وقوى انتقال الشحنات.

ومع ذلك فإن الاختلافات البسيطة في طيوف الـ IR للمعقدات الانضمامية والمزائج الفيزيائية يمكن أن تكون مؤشر على تشكل المعقد الانضمامي تدعم بتقنيات كشف أخرى كالمطابق السابقة.



3-1 أهمية البحث

- إن الفائدة من الصياغة الصيدلانية قد تكون محدودة بسبب مشاكل الانحلالية والثبات خاصة الصياغات المائية للأدوية والتي تكون عرضة للحلمهة والأكسدة.
- تعتبر السيكلودكستريانات من المواد الهامة التي تملك مجال تطبيقي واسع في الصناعة الصيدلانية بسبب قدرتها الفائقة على تشكيل معقدات انضمامية في المحاليل المائية أو الحالة الصلبة مع العديد من الأدوية بأخذ جزيئة الدواء أو الجزء المحب للدسم من الجزيئة إلى داخل الجوف المركزي للسيكلودكسترين.
- تملك السيكلودكستريانات هامش أمان كبير في التطبيق الجلدي ويمكن استعمالها لتحسين توصيل الأدوية عبر الجلد سواء كان الهدف الاستخدام الموضعي أو الجهازى، فهي تعمل على تحسين انحلالية الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء كما تحسن ثباتية بعض الأدوية غير المستقرة في التحضيرات الموضعية وتعزز امتصاص الأدوية عبر الجلد كما تساعد في تجنب التأثيرات الجانبية غير المرغوبة المترافقة مع التطبيق الجلدي للأدوية، ومن هنا جاءت أهمية هذا البحث الذي يهدف إلى تحسين انحلال وثبات المينوكسيديل لتحضير شكل صيدلاني مائي خال من الكحول لهذه المادة الدوائية ودراسة الثبات الضوئي والثبات المسرع للشكل الناتج.
- كما هو معلوم يستعمل المينوكسيديل موضعياً كمحفز لنمو الشعر في معالجة الصلع الأندروجيني، ولكن من أهم مشاكل استخدامه وجود الكحول بنسبة هامة في مستحضراته المسوقة تجارياً بسبب ضعف انحلاله في الماء وهذا ما يزيد من التأثيرات الجانبية غير المرغوبة نتيجة التطبيق الموضعي للمستحضر.
- تمّ تحضير معقدات انضمامية بين المينوكسيديل والسيكلودكسترين بهدف تحسين انحلال وثبات المينوكسيديل والتخفيف من التأثيرات الجانبية الناتجة.

تمّ تقسيم العمل في هذا البحث إلى عدة مراحل:

- 1- دراسة تأثير زيادة تركيز السيكلودكسترين على انحلالية المينوكسيديل باستخدام خمسة أنواع مختلفة من السيكلودكستريانات والمقارنة بينها من حيث حساب ثوابت ارتباط وفعالية تشكل المعقدات الناتجة وعوامل تحسين الانحلالية الناتجة.
- 2- دراسة تأثير ازدياد درجة الحموضة pH على ثوابت ارتباط المعقدات.
- 3- إثبات تشكل المعقدات الانضمامية باستخدام تقنيات مختلفة وحساب النسبة المولية للارتباط الجزيئي بين المينوكسيديل والسيكلودكسترين.
- 4- اختيار أنواع السيكلودكستريانات التي أعطت معقدات أكثر ثباتاً وفعالية تعقيد أقوى وانحلالية عالية لاستخدامها لاحقاً في صياغة الغسولات المائية للمينوكسيديل.
- 5- دراسة الثبات الضوئي والثبات المسرع للمستحضرات المائية الناتجة ضمن حواضن الثبات وبحسب الشروط الموصى بها من قبل المؤتمر العالمي لتوحيد المعايير ICH.



2- الدراسة العملية Practical study

تم العمل في مخابر البحث العلمي في كلية الصيدلة بجامعة حلب.

2-1 الأجهزة والأدوات Materials and apparatus:

- جهاز الامتصاص الضوئي للأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV-Vis spectrophotometer (JASCO V-650, Japan).
- جهاز التجفيد Freeze drayer (EPSILON 2-6D Martin Christ, Germany).
- جهاز لقياس الـ pH.
- جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن DSC (LINSEIS DSC-PT10, Germany).
- جهاز الأشعة تحت الحمراء IR (ALPHA-T Bruker 101135, Germany).
- ميزان حساس (Sartorius, Germany).
- جهاز الأمواج فوق الصوتية (WiseClean Wisd laboratory instrument WUC-A06H, Korea).
- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (LC-20AT Shimadzu, Kyoto, Japan) مزود بكاشف UV (SPD-M20A photodiode array) ومضخة (LC-20AT) وفرن (CTO-20A) وحاقن آلي (SIL-20A).
- عمود كروماتوغرافيا C18 (4mm*25cm) (Macherey-Nagel, Germany).
- مثقلة (Hitachi CT15RE, Japan).
- حاضنة الثبات الضوئي (Binder WTC, Tuttlingen, Germany).
- حاضنة الثبات المسرع (Binder GmbH D-78532 Tuttlingen, Germany).
- فلتر نترات السيلولوز 0.45 ميكرون (Sartorius Stedim Biotech GmbH, Germany).
- فلتر نايلون 0.45 ميكرون (VIVID, Jordan).
- فرن (Selecta, Spain).
- دوارق حجمية سعة 10، 25، 50، 100 مل.
- بياشر بحجوم مختلفة 50، 100، 200 مل.
- عبوات من البورسلان خاصة بجهاز التحليل الحراري الماسح المقارن.
- خلايا كوارتز.
- مقياس مدرج 10 مل.
- خلاطات مغناطيسية بحجوم مختلفة.
- عبوات عاتمة محكمة الإغلاق بحجوم مختلفة.
- فيلم البارافين.
- ورق ألمنيوم.



- فيالات صغيرة شفافة محكمة الإغلاق.
- فيالات HPLC.

2-2 المواد: Materials

- المينوكسيديل 99% (Sigma-Aldrich, Italy).
- β - سيكلودكسترين (Sigma-Aldrich, Germany) (β -CD).
- هيدروكسي بروبيل- β - سيكلودكسترين (Sigma-Aldrich, Germany) (HP- β -CD).
- ميتيل- β - سيكلودكسترين (Sigma-Aldrich, Germany) (M- β -CD).
- دي ميتيل- β - سيكلودكسترين (Sigma-Aldrich, Japan) (DM- β -CD).
- γ - سيكلودكسترين (Sigma-Aldrich, USA) (γ -CD).
- ميتيل بارابين (BASF, Germany).
- بروبلين غليكول و 2- فينيل إيتانول (Merck, CE).
- بوتيل هيدروكسي أنيسول (Panreac, Spain).
- غليسرين (BDH laboratory supplies, England).
- فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين (Panreac, Spain).
- هيدروكسيد الصوديوم (Avonchem).
- دوكوسات الصوديوم (Sigma-Aldrich, Germany).
- ميدروكسي بروجسترون أسيتات (council of Europe).
- ميتانول HPLC-grade (Scharlau, Spain).
- إيتانول مطلق (Panreac, EU).
- حمض الخل الثلجي (Surechem products LTD, England).
- ماء مقطر منزوع الشوارد.

2-3 طرائق العمل: Methods

2-3-1 التحقق من صلاحية طريقة الامتصاص الضوئي لأشعة UV المستخدمة في المعايرة:

- تمّ استخدام طريقة الامتصاص الضوئي لأشعة UV من أجل المعايرة الكمية للمينوكسيديل خلال إجراء دراسات مخططات الانحلالية للمادة الدوائية باستخدام خمسة أنواع مختلفة من السيكلودكستريانات (β -CD, HP- β -CD, M- β -CD, DM- β -CD, γ -CD) وكان لا بدّ من التحقق من صلاحية الطريقة التحليلية المستخدمة قبل البدء بالعمل من خلال دراسة عدة معايير [60]:



• النوعية Specificity:

لإثبات نوعية الطريقة التحليلية تم إجراء مسح لطيف الامتصاص الضوئي في المجال (200-400) نانومتر لمحلولين:

- الأول هو محلول الـ β - سيكلودكسترين في الماء المقطر وقد تمّ تحضيره بتركيز يساوي أعلى تركيز مستخدم في مخططات الانحلالية وهو 20 ميلي مول/ليتر وأجريت عليه عمليات التمديد نفسها المجرأة في دراسة مخططات الانحلال ثم سحب طيف الامتصاص له وتمت قراءة الامتصاصية للمحلول الأخير عند 254 نانومتر.

- الثاني هو محلول مائي للـ β - سيكلودكسترين بنفس التركيز السابق 20 ميلي مول/ليتر بعد تشكيله معقد انضمامي مع المينوكسيديل وقد أجريت عليه نفس الخطوات العملية المتبعة عند دراسة مخطط الانحلالية وبعد ذلك تم سحب طيف الامتصاص للمحلول النهائي وقراءة امتصاصيته عند 254 نانومتر. أُجريت مقارنة بين الطيفين السابقين وكذلك بين قيمتي الامتصاصية الناتجتين وتمّ التأكد من نوعية الطريقة المستخدمة.

• الخطية Linearity:

تمّ تحضير محلول أم stoke solution بتركيز 10 ملغ/100مل للمينوكسيديل وهو محلول مائي محضر بوجود الـ β - سيكلودكسترين وذلك لتحضير سلسلة عيارية ضمن المجال (0.5-1.5) ملغ/100 مل بدءاً من هذا المحلول حيث حُضِرَ 11 محلول بتركيز مختلفة في دوارق حجمية سعة 10 مل وهذه التراكيز مع الحجم المأخوذة من المحلول الأم موضحة في الجدول (2).

الجدول (2). تراكيز السلسلة العيارية للمينوكسيديل والحجوم المستخدمة لتحضيرها من أجل دراسة الخطية.

التركيز ملغ/100 مل	الحجم المأخوذ من المحلول الأم
0.5	0.5
0.6	0.6
0.7	0.7
0.8	0.8
0.9	0.9
1	1
1.1	1.1
1.2	1.2
1.3	1.3
1.4	1.4
1.5	1.5



- تمَّ أخذ كل حجم من الحجم السابقة إلى دورق حجمي سعة 10 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر. تمَّ بعد ذلك قراءة قيم الامتصاص الضوئي لكل تركيز عند طول موجة 254 نانومتر ثلاث مرات وحُسبت القيم الوسطية للامتصاص.

- رُسم المخطط البياني الذي يمثل العلاقة بين قيم الامتصاص الضوئي لمحاليل السلسلة العيارية وقيم التراكيز الموافقة.

- كُتبت معادلة الخطية باستخدام برنامج الاكسل كما حُسب ثابت الارتباط (r) الذي يُعبر عن خطية العلاقة بين العاملين المدروسين.

• الصحة Accuracy:

- تم تحضير محاليل مائية للمينوكسيديل بأربع تراكيز مختلفة تقع ضمن مجال الخطية هي (1.5-1-0.6-0.5) ملغ/100 مل.

- تم قياس الامتصاص الضوئي لكل تركيز ثلاث مرات متتالية وحُسب المردود % recovery لكل تركيز عند كل قياس كما حُسب المردود الوسطي لكل تركيز % mean recovery والمردود الوسطي الإجمالي overall mean % recovery لجميع التراكيز المقاسة.

• الدقة Precision:

1- التكرارية repeatability:

- تمَّ تحضير محاليل مائية للمينوكسيديل بثلاث تراكيز مختلفة تقع ضمن مجال الخطية هي (1.5-1-0.6) ملغ/100 مل.

- تمَّ قياس الامتصاص الضوئي لكل تركيز ثلاث مرات متتالية وحُسب الانحراف المعياري النسبي (% RSD) لكل تركيز على حدة.

2- الدقة المتوسطة intermediate precision:

تمَّ تكرار تحضير التراكيز الثلاثة السابقة وقراءة الامتصاص الضوئي لها في اليوم التالي وحسب (% RSD) لكل تركيز على حدة.

• حد الكشف (DL) Detection limit و حد المعايرة (QL) Quantitation limit:

هناك طرائق عدة لحساب DL و QL تم اعتماد إحداها والتي حُسب فيها حد الكشف وحد المعايرة للطريقة التحليلية اعتماداً على الميل والانحراف المعياري للاستجابة حسب المعادلات التالية:

$$DL = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

$$QL = \frac{10 \sigma}{S}$$

حيث: S هو ميل الخط البياني الذي يمثل العلاقة بين الامتصاصية والتركيز.

σ هو الانحراف المعياري لنقاط التقاطع مع محور الامتصاصية.



- جرى قياس الامتصاص الضوئي لتراكيز السلسلة العيارية ست مرات متتالية ورُسمت العلاقة بين الامتصاصية والتركيز في كل قياس ثم حُسب الانحراف المعياري لنقاط التقاطع الستة مع محور الامتصاصية.



الشكل(6). صورة جهاز الامتصاصية لأشعة UV المستخدم.

2-3-2 دراسات الانحلالية Solubility studies:

- أجريت دراسات الانحلالية باستخدام الطريقة التي طورها العالمان Higuchi and Connors [45] والتي تعتمد على قياس تزايد انحلالية المادة في الماء عندما يزداد تراكيز السيكلودكسترين تدريجياً.
- أضيف 100 ملغ من المينوكسيديل إلى 10 مل من الماء المقطر في 6 أوعية زجاجية عاتمة محكمة الإغلاق ليتشكل محلول مائي فوق مشبع للمينوكسيديل.
- ترك المحلول الأول الحاوي على المادة الدوائية بدون أي إضافات بينما أضيفت كمية مقاسة من السيكلودكسترين إلى كل محلول من المحاليل الأخرى بحيث تصبح تراكيز السيكلودكسترين 4،8،12،16،20 ميلي مول/ليتر.
- حركت المحاليل السابقة باستخدام خلاط مغناطيسي 200 دورة/دقيقة بدرجة حرارة الغرفة ولمدة 48 ساعة.
- رشح كل محلول عبر أغشية ترشيح قطر مسامها 0.45 ميكرومتر ثم تمّ تمديد 50 ميكرو ليتر من كل محلول مرشح إلى 25 مل ليتم تحديد تراكيز المحاليل النهائية باستخدام جهاز قياس الامتصاص الضوئي UV عند طول موجة 254 نانومتر.
- رسم مخطط الانحلال لكل نوع من أنواع السيكلودكسترينات والذي يمثل العلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز نوع السيكلودكسترين المستخدم.
- تم استنتاج النسبة الجزئية للارتباط المعقد اعتماداً على شكل مخططات الانحلالية كما تمّ حساب ثابت الارتباط المعقد (K) stability constant وفعالية التعقيد (CE) complexation efficiency وعامل تحسين الانحلالية (SEF) solubility enhancement factor لكل نوع من أنواع السيكلودكسترينات حسب المعادلات التالية [61]:

$$K = \frac{\text{slope}}{(1 - \text{slope})S_0}$$



$$CE = \frac{[D/CD]}{[CD]} = K * S_0 = \frac{slope}{1 - slope}$$

$$SEF = \frac{S}{S_0}$$

حيث أن $slope$: ميل المخطط البياني للانحلالية.

S_0 : الانحلالية الداخلية للمينوكسيديل في وسط التعقيد المائي (انحلالية الدواء بدون وجود السيكلودكسترين).

$[D/CD]$: تركيز المعقد المنحل.

$[CD]$: تركيز السيكلودكسترين الحر المنحل.

S : تركيز المينوكسيديل في المحلول الحاوي على أعلى تركيز للسيكلودكسترين المستخدم.

- تُعتبر فعالية التعقيد المحسوبة اعتماداً على ميل مخطط الانحلالية وبشكل مستقل عن قيمة S_0 أكثر مصداقية خاصة عندما يكون هناك احتمال تدخل أحد السواغات الصيدلانية المستخدمة في الصياغة لتحسين انحلالية الدواء [62،63]، وهناك طرائق عدة يمكن تطبيقها لتحسين فعالية التعقيد وبالتالي التخفيف من كمية السيكلودكسترين المستخدمة، وفي كل الحالات تعمل هذه الطرق على زيادة S_0 و K [63].

• مخططات الانحلالية:

يوضح الجدول (3) الأوزان الجزيئية للسيكلودكستريانات المستخدمة في دراسات الانحلالية.

الجدول (3). الأوزان الجزيئية للسيكلودكستريانات المستخدمة.

الوزن الجزيئي	المشتق السيكلودكستريني
1134.95	β -سيكلودكسترين (β -CD)
1460	هيدروكسي بروبيل - β -سيكلودكسترين (HP- β -CD)
1320	ميثيل - β -سيكلودكسترين (M- β -CD)
1331.36	دي ميثيل - β -سيكلودكسترين (DM- β -CD)
1297.12	γ -سيكلودكسترين (γ -CD)

الجدول (4). التراكيز والكميات المطلوبة من أنواع السيكلودكستريانات لإجراء دراسات الانحلالية.

كمية السيكلودكسترين بالغرام					تركيز السيكلودكسترين (ميلي مول/ليتر)
γ -CD	DM- β -CD	M- β -CD	HP- β -CD	β -CD	
0.0519	0.0533	0.0528	0.0584	0.0454	4
-	-	-	0.1168	0.0908	8
0.1557	0.1598	0.1584	0.1752	0.1362	12
-	-	-	0.2336	0.1816	16
0.2594	0.2663	0.2640	0.2920	0.2270	20



تم وزن الكميات السابقة من السيكلودكستريانات وإجراء دراسة مخططات الانحلالية كما ذكر سابقاً. ملاحظة: إن HP- β -CD المستخدم متعدد الاستبدال وليس وحيد الاستبدال الأقل انحلالاً.

2-3-1-2 دراسة تأثير الـ pH على مخططات الانحلالية بوجود HP- β -CD:

- تمّ تحضير أربع وقاءات بقيم pH (6 ، 7.4 ، 8 ، 9) لدراسة تأثير ارتفاع الـ pH على مخطط الانحلال بوجود المشتق HP- β -CD.

- حضر في البداية محلول NaoH (M 0.2) وذلك بوزن 0.8 غرام من أساس NaoH وحلها في 100 مل من الماء المقطر.

تحضير محلول وقاء فوسفاتي (pH=6): وزنت كمية تعادل 0.6805 غرام من ملح فوسفات أحادية البوتاسيوم، أضيف لها 2.8 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم وكمية من الماء المقطر ليصبح الحجم الكلي حوالي 90 مل ثم تمّ قياس درجة باهاء المحلول الناتج وعدل إلى 6 عند الضرورة، أكمل الحجم بالماء المقطر حتى 100 مل.

تحضير محلول وقاء فوسفاتي (pH=7.4): وزنت كمية تعادل 0.6805 غرام من ملح فوسفات أحادية البوتاسيوم، أضيف لها 19.55 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم وكمية من الماء المقطر ليصبح الحجم الكلي حوالي 90 مل ثم تمّ قياس درجة باهاء المحلول الناتج وعدل إلى 7.4 عند الضرورة، أكمل الحجم بالماء المقطر حتى 100 مل.

تحضير محلول وقاء فوسفاتي (pH=8): وزنت كمية تعادل 0.6805 غرام من ملح فوسفات أحادية البوتاسيوم، أضيف لها 23 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم وكمية من الماء المقطر ليصبح الحجم الكلي حوالي 90 مل ثم تمّ قياس درجة باهاء المحلول الناتج وعدل إلى 8 عند الضرورة، أكمل الحجم بالماء المقطر حتى 100 مل.

تحضير محلول وقاء فوسفاتي (pH=9): وزنت كمية تعادل 0.6805 غرام من ملح فوسفات أحادية البوتاسيوم، أضيف لها 25 مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم وكمية من الماء المقطر ليصبح الحجم الكلي حوالي 90 مل ثم تمّ قياس درجة باهاء المحلول الناتج وعدل إلى 9 عند الضرورة، أكمل الحجم بالماء المقطر حتى 100 مل.

- تمت دراسات الانحلالية باستخدام الوقاءات الأربعة السابقة عوضاً عن الماء المقطر وتمّ حساب ثابت الارتباط وفعالية التعقيد وعامل تحسين الانحلالية لكل وقاء على حدة.



2-3-3 تحديد النسبة المولية للارتباط الجزيئي بين المينوكسيديل والسيكلودكسترين :stoichiometry

جرى تحديد نسبة الارتباط للمعقدتين التاليين (مينوكسيديل: HP- β -CD) و (مينوكسيديل: DM- β -CD) باستخدام طريقة النسب المولية (molar ratio) [64] والتي تمت بوزن كمية ثابتة من السيكلودكسترين في دوارق حجمية سعة 10 مل، أضيف لها كميات متزايدة من المينوكسيديل كما يوضح الجدول (5) والجدول (6).

الجدول (5). كميات المينوكسيديل والسيكلودكسترين اللازمة لتحديد النسبة المولية للارتباط المعقد (مينوكسيديل:

.(HP- β -CD)

كمية المينوكسيديل بالغرام	كمية السيكلودكسترين HP- β -CD بالغرام	عدد مولات المينوكسيديل/عدد مولات السيكلودكسترين
0.005	0.1395	0.25
0.01	0.1395	0.5
0.015	0.1395	0.75
0.02	0.1395	1
0.025	0.1395	1.25
0.03	0.1395	1.5

الجدول (6). كميات المينوكسيديل والسيكلودكسترين اللازمة لتحديد النسبة المولية للارتباط المعقد (مينوكسيديل:

.(DM- β -CD)

كمية المينوكسيديل بالغرام	كمية السيكلودكسترين DM- β -CD بالغرام	عدد مولات المينوكسيديل/عدد مولات السيكلودكسترين
0.005	0.2545	0.125
0.01	0.2545	0.25
0.015	0.2545	0.375
0.02	0.2545	0.5
0.025	0.2545	0.625
0.03	0.2545	0.75

- أكمل الحجم في جميع الدوارق حتى 10 مل بالماء المقطر، مزجت لمدة عشر دقائق ثم تمّ التثقيب 15000 دورة/دقيقة لمدة نصف ساعة بدرجة حرارة 18 °م.



- مدد 100 ميكرو ليتر من السائل الطافي لكل دورق بالماء المقطر حتى حجم 10 مل وتمّ قراءة قيم الامتصاص الضوئي لكل محلول عند طول موجة 254 نانومتر.

2-3-4 إثبات تشكل المعقدات الانضمامية مع السيكلودكسترين:

- تمّ إثبات تشكل المعقدات الانضمامية بين المينوكسيديل وبين نوعي السيكلودكسترين HP- β -CD و DM- β -CD حيث حضرت المزائج الفيزيائية والمعقدات الانضمامية بين المينوكسيديل وكل نوع على حدة ثم أجريت مقارنة بين الخواص الفيزيائية لها باستخدام تقنيتين مختلفتين هما DSC و IR.

• تحضير المزائج الفيزيائية:

- حضر المزيج الفيزيائي الأول بمزج 0.003 غرام من المينوكسيديل مع 0.0209 غرام من HP- β -CD والذي يحقق النسبة المولية (Drug:Cyclodextrin = 1:1) ضمن زجاجة ساعة لمدة عشر دقائق.
- حضر المزيج الفيزيائي الثاني بمزج 0.003 غرام من المينوكسيديل مع 0.0382 غرام من DM- β -CD والذي يحقق النسبة المولية (1:2) ضمن زجاجة ساعة لمدة عشر دقائق.

• تحضير المركبات الانضمامية (المعقدات):

- حضر المعقد الأول بوزن 0.1 غرام من المينوكسيديل مع 0.6977 غرام من HP- β -CD والذي يحقق النسبة المولية (1:1) ونقلهم إلى دورق سعة 5 مل وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى الإشارة.
- حضر المعقد الثاني بوزن 0.1 غرام من المينوكسيديل مع 1.2725 غرام من DM- β -CD والذي يحقق النسبة المولية (1:2) ونقلهم إلى دورق سعة 5 مل وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى الإشارة.
- تمّ تحريك المعلقين السابقين بواسطة خلاط مغناطيسي 200 دورة/دقيقة بدرجة حرارة الغرفة لمدة 48 ساعة في أوعية عاتمة محكمة الإغلاق ليتشكل لدينا محلولين جاهزين للتجفيد، قسم كل محلول إلى فيالات صغيرة تمّ تجفيدها لمدة 10 ساعات وفق البرنامج التالي:
- تمّ التجميد عند الدرجة (-40)°م لمدة ساعتين.
- تمّ التجفيف الأولي عند الدرجة (-10)°م والضغط (100 ميكروبار) لمدة 6 ساعات.
- تمّ التجفيف الثانوي عند الدرجة (20)°م والضغط (50 ميكروبار) لمدة ساعتين.



الشكل (7). صورة الجفادات الناتجة.



2-3-4-1 إثبات تشكل المعقدات الانضمامية باستخدام جهاز الـ DSC:



الشكل (8). صورة جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن المستخدم.

تمت في البداية معايرة الجهاز باستخدام معدن الانديوم ثم وزنت الكمية الموضحة في الجدول (7).
الجدول (7). الكميات الموزونة لإجراء التحاليل الحرارية.

المادة	المينوكتسيديل	HP- β -CD	DM- β -CD	المزيج الفيزيائي والمعقد الانضمامي وجود HP- β -CD	المزيج الفيزيائي والمعقد الانضمامي وجود DM- β -CD
الكمية (غرام)	0.003	0.0209	0.0382	0.0239	0.0412

- جرى تحضير العينة بوضع كل وزنة من الأوزان السابقة ضمن العبوة الخاصة بهذا الاختبار والمصنوعة من البورسلان، كما تمّ تحضير عبوة أخرى فارغة (العبوة الشاهد)، وضعت العبوة العينة والعبوة الشاهد في الأماكن المخصصة لهما ضمن الجهاز، وجرى الاختبار بمعدل تسخين 10 م°/دقيقة ضمن المجال (30 - 300) م°.

- سُجّلت المخططات الحرارية للمينوكتسيديل ولنوعي السيكلودكسترين بشكل منفصل كما سُجّلت مخططات المزائج الفيزيائية والمعقدات الانضمامية بين المينوكتسيديل وكل نوع من أنواع السيكلودكسترين وتمت المقارنة بينهما.



2-4-3-2 إثبات تشكل المعقدات الانضمامية باستخدام جهاز الـ IR:



الشكل (9). صورة جهاز امتصاص الأشعة تحت الحمراء المستخدم.

- تمّ الحصول على أطياف لعينات من المينوكسيديل و HP- β -CD و DM- β -CD والمزائج الفيزيائية والمعقدات الانضمامية باستخدام مقياس طيف الأشعة تحت الحمراء حيث تمّ تحضير العينات ضمن أقراص من بروميد البوتاسيوم (2 ملغ من العينة ضمن 200 ملغ من بروميد البوتاسيوم) ثم تمّ القياس ضمن المجال 4000-400 سم⁻¹.

2-3-5 تحضير غسولات المينوكسيديل (الصياغة):

- استخدمت السواغات التالية عند صياغة المينوكسيديل: ميتيل بارابين، بروبيلين غليكول، بوتيل هيدروكسي أنيسول، 2-فينيل إيتانول، غليسرين.

- تمّ إضافة كمية مناسبة من المينوكسيديل (تحقق التركيز 2% في الحجم النهائي) إلى محلول السيكلودكسترين في الماء أو في الوقاء بحيث تكون النسبة المولية (1:1) في حالة HP- β -CD و (1:2) في حالة DM- β -CD وأضيف الميتيل بارابين إلى كافة الصياغات.

- حركت التحضيرات السابقة 200 دورة/دقيقة باستخدام خلاط مغناطيسي لمدة 48 ساعة في درجة حرارة الغرفة وفي أوعية عاتمة محكمة الإغلاق ثم عُرضت للأمواج فوق الصوتية لمدة عشر دقائق.

- أُضيفت السواغات الباقية لكل محلول بالنسب الموضحة في الجدول (8).



الجدول (8). السواغات المستخدمة في الصياغة.

السواغ	التركيز %	الاستخدام
ميتيل بارابين	0.1	مادة حافظة
بروبيلين غليكول	30	محل - مادة حافظة
بوتيل هيدروكسي أنيسول	0.02	مادة مضادة للأكسدة
2- فينيل إيتانول	1	مادة حافظة - معطر

- أُضيف الغليسرين لأحد المحاليل المائية الحاوية على HP-β-CD بنسبة 20% كمادة حافظة ومرطبة عوضاً عن البروبيلين غليكول لدراسة توافقه مع الصياغة المستخدمة.

- أكمل الحجم النهائي للمحاليل المائية بالماء المنقى وبالوقاء في الصياغات الموقاة حيث تمّ تحضير أربع صياغات مائية للمينوكسيديل بوجود HP-β-CD بقيم pH مختلفة (6-7.4-8-9)، كما تمّ تحضير غسول مينوكتيديل كحولي حاوي على نفس السواغات السابقة كشاهد للمقارنة مع الصياغات المائية.

2-3-5-1 دراسة توافق السواغات الصلبة مع المادة الفعالة أثناء الصياغة:

- تمّت هذه الدراسة باستخدام جهاز التحليل الحراري الماسح المقارن (DSC) حيث وُزن حوالي 5 ملغ من المينوكتيديل والسواغات الصلبة المستخدمة (ميتيل بارابين وبوتيل هيدروكسي أنيسول) كما حُضرت المزائج الفيزيائية بين المينوكتيديل وكل سواغ على حدة.

- تمّت تعبئة العينات ضمن عبوات خاصة من البورسلان وتسخينها ضمن الجهاز بسرعة 10°م/دقيقة ضمن المجال (30 - 300)°م، ثمّ سُجّلت المخططات الحرارية لجميع العينات وتمت المقارنة بين مخطط الـ DSC للمينوكتيديل ومخطط الـ DSC لمزيجه الفيزيائي مع كل سواغ بشكل منفصل.

2-3-6 دراسات الثبات stability studies:

2-3-6-1 معايرة المينوكتيديل باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC خلال

دراسات الثبات:



الشكل (10). صورة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء المستخدم.



جرى تحضير عينات من محاليل المينوكسيديل بطريقة مناسبة (موضحة في تحضير محلول العينة) ومن ثم تمّ حقنها ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء وتمت المعايرة بحسب طريقة التحليل باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء المذكورة في دستور الأدوية الأميركي بالنسبة لمادة المينوكسيديل [1].

- تمّ تحضير المحاليل التالية:

الطور المتحرك: عبارة عن مزيج من الميثانول والماء وحمض الخل الثلجي بالنسب (700-300-10)(VVV)، أضيف 3 غرام من دوكونات الصوديوم لكل ليتر من المحلول، مزج جيداً ثم ضبط pH المحلول الناتج عند القيمة 3 باستخدام حمض فوق الكلور، تم الترشيح ونزع الغازات للمحلول الأخير.

محلول العياري الداخلي (IS) inteind standard: عبارة عن محلول هيدروكسي بروجستيرون أسيتات في الطور المتحرك بتركيز حوالي 0.2 ملغ/مل.

تمّ تحضير هذا المحلول في دوارق حجمية سعة 50 مل أو 100 مل.

المحلول العياري: حضّر محلول عياري للمينوكسيديل بحل كمية موزونة بدقة من المينوكسيديل العياري في محلول العياري الداخلي للحصول على محلول بتركيز معروف حوالي 0.25 ملغ/مل. تمّ تحضير هذا المحلول في دورق حجمي سعة 10 مل.

محلول العينة: تم تحضير العينة بنقل حجم مقياس بدقة من المحلول الموضوعي يكافئ 100 ملغ من المينوكسيديل إلى دورق حجمي سعة 10 مل وتمديده بالطور المتحرك إلى الحجم النهائي ثم أخذ من الأخير 0.5 مل إلى وعاء زجاجي مناسب وأضيف له 20 مل من محلول العياري الداخلي وتمت معايرته.

الشروط الكروماتوغرافية:

- العمود المستعمل: C18 .
- قطر العمود: 4 ملم.
- طول العمود: 250 ملم.
- أبعاد أقطار جزيئات الحشوة: 5 ميكرون.
- كاشف UV/VIS: طول الموجة 254 نانومتر.
- حجم الحقنة: 10 ميكروليتر.
- سرعة التدفق: 1 مل/دقيقة.

- حقنت حجوم متساوية بشكل منفصل (10 ميكرو ليتر) من العياري المحضر والعينة المحضرة في الجهاز الكروماتوغرافي وسجلت الكروماتوغرامات الناتجة وتم حساب كمية المينوكسيديل بالملغ في كل مل من المحلول الموضوعي بالعلاقة التالية:

$$(400C/V)(R_U/R_S)$$



حيث C : تركيز المينوكسيديل بالملغ/مل في محلول العياري المحضر.
 V : الحجم المأخوذ من المحلول الموضوعي من أجل تحضير العينة المعايرة بالمل.
 R_U و R_S : هي نسب استجابة المينوكسيديل إلى استجابة العياري الداخلي الناتجة عن العينة المعايرة والعياري المحضر على الترتيب.

2-3-6-2 التحقق من نوعية الطريقة التحليلية Verification of analytical method:

• نوعية الطريقة التحليلية Specificity:

- تم إثبات نوعية طريقة المعايرة حسب توصيات المؤتمر العالمي لتوحيد المعايير ICH [60] بإجراء تخريب لعينات من المستحضرات النهائية للمينوكسيديل المائية والكحولية في شروط تخريب قاسية من خلال ثلاث عوامل الأكسدة والحرارة والضوء ومن ثم معايرة هذه العينات بطريقة HPLC وتسجيل الكروماتوغرامات الناتجة وتم حساب عامل الفصل (Resolution factor) لقمم كل من المينوكسيديل والعياري الداخلي والتأكد من نقاوة هذه القمم بعد التخريب.

- تم التخريب بالشروط التالية:

1- التخريب بالأكسدة Oxidation:

أخذ 2.5 مل من محلول المينوكسيديل الموضوعي إلى دورق حجمي سعة 10 مل ومدد بالماء الأوكسجيني H_2O_2 (بتركيز 3%) إلى الحجم النهائي وترك لمدة 24 ساعة في درجة حرارة الغرفة ثم حضرت العينة وحقنت ضمن جهاز الـ HPLC كما ذكر سابقاً وسجل الكروماتوغرام الناتج.

2- التخريب الحراري Thermal degradation:

تم تسخين العينة في درجة حرارة 105° م لمدة 24 ساعة ثم بعد ذلك تحضير العينة وحقنها في الجهاز كما ذكر سابقاً وتسجيل الكروماتوغرام الناتج.

3- التخريب الضوئي Photodegradation:

تم تعريض العينة للأشعة فوق البنفسجية حوالي 200 واط/م² لمدة 24 ساعة ثم حضرت العينة وحقنت في الجهاز كما ذكر سابقاً وسجل الكروماتوغرام الناتج.

• ملاءمة النظام الكروماتوغرافي System suitability:

تم التأكد من ملاءمة الطريقة التحليلية المستخدمة حسب دستور الأدوية الأميركي USP30 [1] بأخذ أربع حقنات متكررة للمحلول العياري للمينوكسيديل ضمن جهاز الـ HPLC وتسجيل الكروماتوغرافات الناتجة ومن ثم حساب الانحراف المعياري النسبي (%RSD) لأربعة معايير:

1- زمن الاحتباس Retention time (t_R).

2- المساحة تحت القمة Peak area.



3- عامل التذيل (T_f).

4- عدد الصفائح النظرية (N).

2-3-6-3 دراسة الثبات الضوئي Photostability studies:

تمت دراسة الثبات الضوئي في حجر خاصة وفقاً لتعليمات المؤتمر العالمي لتوحيد المعايير ICH [65] تحت الشروط التالية: قوة الإشعاع حوالي 350 واط/م² ودرجة الحرارة 25°م. طبقت هذه الدراسة على ثلاثة مستحضرات:

1- غسول مائي للمينوكتسيديل بوجود HP-β-CD.

2- غسول مائي للمينوكتسيديل بوجود DM-β-CD.

3- غسول كحولي للمينوكتسيديل بدون وجود السيكلودكسترين

- أُجري الاختبار بأخذ عينات من المستحضرات السابقة في الأزمنة (0-1-3-6-12) ساعة خلال التعرض للإشعاع الضوئي ثم حُضرت العينة وحُقنت ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء وتمَّ تحديد تركيز المينوكتسيديل لكل عينة مسحوبة في كل لحظة زمنية.

- تمَّ حساب ثابت التخرب الضوئي للمينوكتسيديل (K) في كل مستحضر من المستحضرات الثلاثة السابقة.

2-3-6-4 دراسة الثبات المسرع Accelerated stability studies:

- تمَّت دراسة الثبات المسرع على ثمانية مستحضرات مختلفة للمينوكتسيديل:

1- مستحضر مائي بوجود HP-β-CD.

2- مستحضر مائي بوجود HP-β-CD يحوي الغليسرين عوضاً عن البروبيلين غليكول.

3- أربع مستحضرات مائية بوجود HP-β-CD ذات قيم pH مختلفة (6-7.4-8-9).

4- مستحضر مائي بوجود DM-β-CD.

5- مستحضر كحولي.

- وُضعت المستحضرات السابقة في عبوات محكمة الإغلاق في حاضنة الثبات المسرع ضمن الشروط التالية (درجة الحرارة 40 ± 2°م والرطوبة النسبية 75 ± 5%) لمدة ستة أشهر وذلك بعد الرجوع إلى توصيات المؤتمر العالمي لتوحيد المعايير ICH بالنسبة لدراسة الثبات المسرع [66].

تم سحب العينات من كل مستحضر في الفواصل الزمنية (0،1،2،3،6) أشهر وأجريت عليها الاختبارات التالية:

1- فحص المظهر الخارجي (اللون والرواق).

2- فحص درجة الحموضة (pH).

3- معايرة المينوكتسيديل بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC حيث حُقنت كل عينة من العينات المسحوبة في جهاز الكروماتوغرافيا وسُجلت المخططات الناتجة والمساحات تحت السطح للقمم الناتجة في كل فاصل زمني وتمَّ تحديد المحتوى من المينوكتسيديل في كل عينة من العينات بالمقارنة مع محلول عياري من



المينوكسيديل تمّ تحضيره وحقنه بالشروط نفسها كما حُسبت النسبة المئوية للمينوكسيديل ضمن المحاليل بالنسبة للكمية المعنونة في كل لحظة زمنية.

4-2 النتائج والمناقشة Results and discussion

- يُعتبر دخول السيكلودكسترين في مجال صياغة الأشكال الصيدلانية من التطبيقات الهامة التي أفادت بالدرجة الأولى في تحسين انحلال عدد كبير من الأدوية ضعيفة الانحلال في الماء وأدت إلى تحسين ثبات بعض الأدوية تجاه عوامل التخرب المختلفة وتحسين امتصاصها وتوافرها الحيوي، وقد تمَّ ترخيص العديد من المستحضرات الصيدلانية الحاوية على السيكلودكسترين كسواغ في صياغتها.

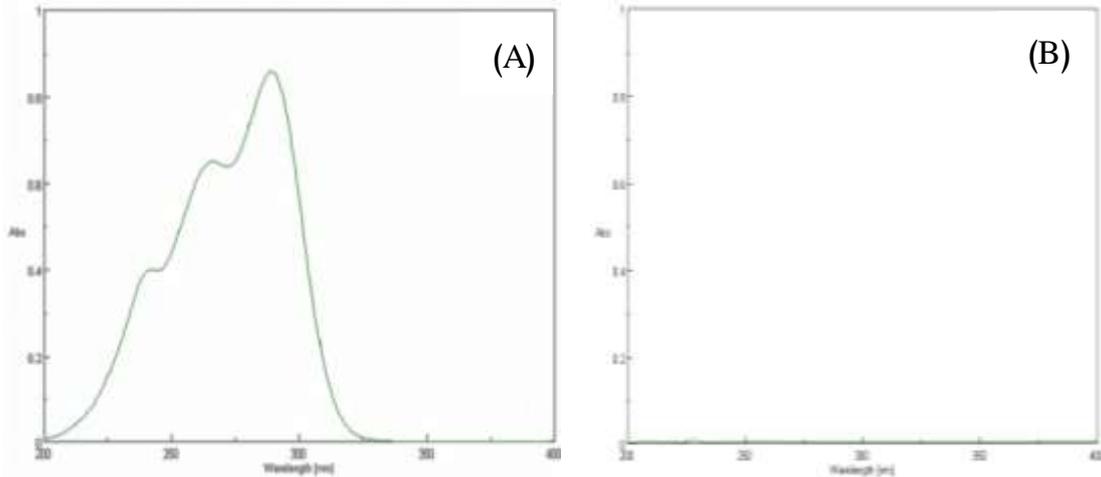
- تمَّ في بحثنا هذا دراسة تأثير عدة أنواع من السيكلودكسترين على انحلالية مادة المينوكسيديل وعلى ثباتيتها وتمَّت صياغة أشكال صيدلانية مائية للمينوكسيديل وطُبقت عليها الاختبارات اللازمة وسُجلت النتائج.

1-4-2 التحقق من صلاحية طريقة الامتصاص الضوئي لأشعة UV المستخدمة في معايرة المينوكسيديل:

- استخدمت هذه الطريقة لتحديد تركيز المينوكسيديل خلال دراسات الانحلالية بوجود الأنواع الخمسة من السيكلودكسترينات وبدايةً تمَّ التحقق من صلاحية هذه الطريقة من خلال دراسة المعايير التالية:

- النوعية:

- تمَّ في هذه المرحلة التأكد من أن وجود السيكلودكسترين في المحلول لا يتدخل في معايرة المينوكسيديل حيث تمَّت المقارنة بين طيف الامتصاص الضوئي لمحلول الـ β - سيكلودكسترين وطيف الامتصاص الضوئي لمحلول المعقد المتشكل بينه وبين المينوكسيديل والشكل (11) يوضح ذلك.



الشكل (11). (A) طيف الامتصاص الضوئي لمحلول المعقد (سيكلودكسترين:مينوكسيديل)، (B) طيف الامتصاص الضوئي لمحلول السيكلودكسترين.

حيث لوحظ أن امتصاصية السيكلودكسترين منخفضة جداً وتقريباً قريبة من خط الصفر مما يسمح بإهمالها مقارنة بامتصاصية المينوكسيديل الموضحة في طيف المعقد.

- كميّاً تمَّت قراءة قيمة الامتصاص الضوئي لمحلول السيكلودكسترين عند طول الموجة المستخدم 254 وكانت حوالي 0.006 وهي قيمة صغيرة جداً ومهملة مقارنةً بقيمة الامتصاصية للمعقد عند نفس طول الموجة وهي حوالي 0.5.



- نستنتج مما سبق أن الطريقة المستخدمة في التحديد الكمي للمينوكسيديل خلال دراسات الانحلالية هي طريقة نوعية تعابير فقط المينوكسيديل دون أن يؤثر وجود السيكلودكسترين على صحة أو دقة هذه الطريقة وبالتالي لا حاجة للتصفير على محلول السيكلودكسترين عند كل تركيز مستخدم.

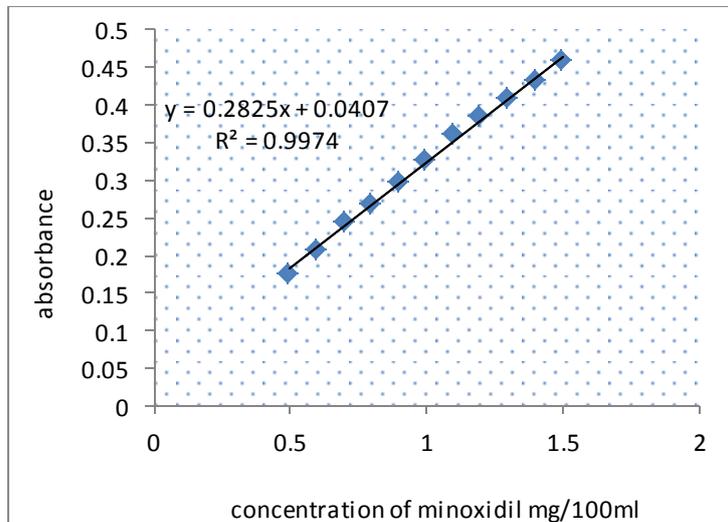
• **الخطية:**

- حضرت سلسلة محاليل عيارية تراوحت بين (0.5-1.5) ملغ/100مل والجدول (9) يُوضح متوسط قيم الامتصاص الضوئي المقابل لكل تركيز.

الجدول (9). متوسط قيم الامتصاص الضوئي لمحاليل السلسلة العيارية للمينوكسيديل.

التركيز ملغ/100مل	متوسط قيم الامتصاص الضوئي
0.5	0.1748
0.6	0.2074
0.7	0.243
0.8	0.2663
0.9	0.2966
1.0	0.3256
1.1	0.3590
1.2	0.3842
1.3	0.4084
1.4	0.4313
1.5	0.4582

- مثَّلت العلاقة بين قيم الامتصاص الضوئي لمحاليل السلسلة العيارية والتركيز بيانياً كما يلي:



الشكل (12). منحني يبين العلاقة بين قيم الامتصاص الضوئي لمحاليل السلسلة العيارية والتركيز.



- حُسبت معادلة المستقيم استناداً إلى الخط المستقيم الذي تمَّ الحصول عليه من الشكل السابق:

$$Y = 0.2825 X + 0.0407$$

حيث تُعبر (Y) عن الامتصاصية الضوئية، وتُعبّر (X) عن التركيز (ملغ/100مل).

- أما الخطية والتي يُعبر عنها من خلال معامل الارتباط (r) فقد بلغت قيمتها حوالي 0.999.

• **الصحة:**

- إذا كان تركيز المادة الفعالة المعايرة ضمن العينة $\leq 0.1\%$ يجب أن يقع المردود الوسطي ضمن المجال (95-105)% وإذا كان تركيز المادة الفعالة $\leq 1\%$ يجب أن يقع المردود الوسطي ضمن المجال (97-103)% [67]، وبما أن التراكيز المحضرة (0.5-1.5) ملغ/100مل تتوزع بين مجالي التركيز السابقين لذا يجب أن نختار المجال الأضيق للمردود الوسطي وهو (97-103)% لتقييم صحة الطريقة.
- تمَّ اختيار التراكيز (0.5-1-0.6-1.5) ملغ/100مل لدراسة الصحة والنتائج موضحة في الجدول (10).

الجدول (10). قيم المردود الوسطي الناتجة عن تقييم صحة الطريقة التحليلية.

التركيز النظري ملغ/100مل	قيم الامتصاص الضوئي	التركيز العملي ملغ/100مل	المردود %	المردود الوسطي %	المردود الوسطي الإجمالي %
0.5	0.1678	0.4499	89.98	89.81	—
	0.1680	0.4506	90.12		
	0.1669	0.4467	89.34		
0.6	0.2073	0.5897	98.28	99.21	98.81
	0.2088	0.5950	99.17		
	0.2105	0.6011	100.18		
1	0.3228	0.9986	99.86	99.67	98.81
	0.3212	0.9929	99.29		
	0.3228	0.9986	99.86		
1.5	0.4459	1.4343	95.62	97.54	98.81
	0.4582	1.4779	98.53		
	0.4580	1.4772	98.48		



- نلاحظ من الجدول السابق أن المردود الوسطي لجميع التراكيز وكذلك المردود الوسطي الإجمالي يقع ضمن المجال (97-103)% باستثناء التركيز 0.5 ملغ/100مل فقد لوحظ أن قيمة المردود الوسطي عند هذا التركيز هي 89.81 أي أنها تقع خارج المجال (97-103)% وبالتالي يخرج هذا التركيز من مجال صحة الطريقة لتكون الطريقة التحليلية صحيحة ضمن مجال التراكيز (0.6-1.5) ملغ/100مل.

• **الدقة:**

- إذا كان تركيز المادة الفعالة ضمن العينة من رتبة 0.1% يجب أن تكون قيمة الانحراف المعياري النسبي (%RSD) هي 3.7%، وإذا كان تركيز المادة الفعالة من رتبة 1% فإن قيمة %RSD يجب أن تكون 2.7% [67]، وبالتالي فإن القيمة المقبولة لـ %RSD ضمن مجال التراكيز المدروس هي 2.7%.
- تم اختيار التراكيز (0.6-1-1.5) ملغ/100مل لتقييم دقة الطريقة التحليلية والنتائج موضحة في الجدولين (11 و 12).

الجدول (11). دراسة تكرارية الطريقة التحليلية المتبعة.

% RSD	القيمة الوسطية±SD	التركيز العملي ملغ/100مل	قيم الامتصاص الضوئي	التركيز النظري ملغ/100مل
0.2949	0.0018±0.5991	0.5979	0.2096	0.6
		0.5982	0.2097	
		0.6011	0.2105	
0.6093	0.0061±0.9978	0.9989	0.3229	1
		1.0032	0.3241	
		0.9912	0.3207	
1.5137	0.0220±1.4564	1.4333	0.4456	1.5
		1.4772	0.4580	
		1.4588	0.4528	



الجدول (12). دراسة الدقة المتوسطة للطريقة التحليلية المتبعة.

% RSD	القيمة الوسطية \pm SD	التركيز العملي ملغ/100مل	قيم الامتصاص الضوئي	التركيز النظري ملغ/100مل
0.9583	0.0057 \pm 0.5953	0.589	0.2073	0.6
		0.5950	0.2088	
		0.6011	0.2105	
0.3302	0.0033 \pm 0.9967	0.9986	0.3228	1
		0.9929	0.3212	
		0.9986	0.3228	
1.7069	0.025 \pm 1.4631	1.4343	0.4459	1.5
		1.4779	0.4582	
		1.4772	0.4580	

- نلاحظ من النتائج السابقة أن قيمة %RSD لجميع التراكيز المدروسة كانت أقل من 2.7% أي ضمن الحدود المقبولة وبالتالي فإن الطريقة دقيقة ضمن المجال (0.6-1.5) ملغ/100مل.

- نستنتج مما سبق أن الطريقة صحيحة ودقيقة وخطية ضمن المجال (0.6-1.5) ملغ/100مل.

• **حد الكشف (DL) وحد المعايرة (QL):**

- جرى بداية قياس الامتصاص الضوئي لتراكيز السلسلة العيارية ست مرات متتالية وتمّ حساب الانحراف المعياري σ لنقاط التقاطع الستة مع محور الامتصاصية (الجدول 13).

الجدول (13). قيمة الانحراف المعياري لنقاط التقاطع مع محور الامتصاصية.

القيمة الوسطية \pm σ	امتصاصية نقطة التقاطع
0.0014 \pm 0.0432	0.044
	0.044
	0.0424
	0.0407
	0.0441
	0.044



- تمّ حساب حد الكشف وحد المعايرة كمايلي:

$$DL = \frac{3.3 \times 0.0014}{0.2825} \approx 0.0164 \text{ mg/100 ml}$$

$$QL = \frac{10 \times 0.0014}{0.2825} \approx 0.0496 \text{ mg/100 ml}$$

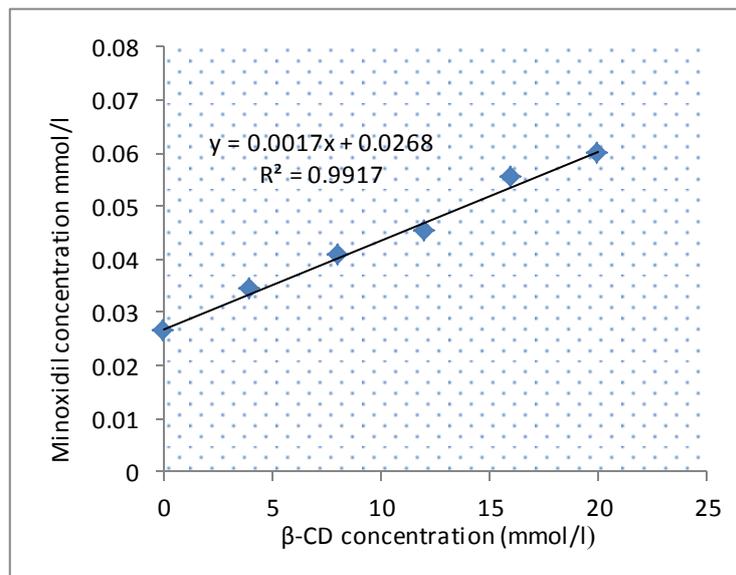
2-4-2 دراسات الانحلالية:

1-2-4-2 مخطط الانحلالية بوجود β -CD:

- يوضح الجدول (14) ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز β -CD، مُثلت العلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز β -CD بيانياً في الشكل (13).

الجدول (14). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز β -CD.

تركيز β -CD (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.196	0.0263
4	0.2431	0.0342
8	0.2809	0.0406
12	0.3076	0.0452
16	0.3673	0.0552
20	0.3941	0.0598



الشكل (13). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود β -CD.



- تمّ حساب العوامل التالية:

$$K = \frac{0.0017}{(1 - 0.0017) 0.0263} = 64.7489 M^{-1}$$

$$CE = \frac{0.0017}{1 - 0.0017} = 0.0017$$

$$SEF = \frac{0.0598}{0.0263} = 2.2738$$

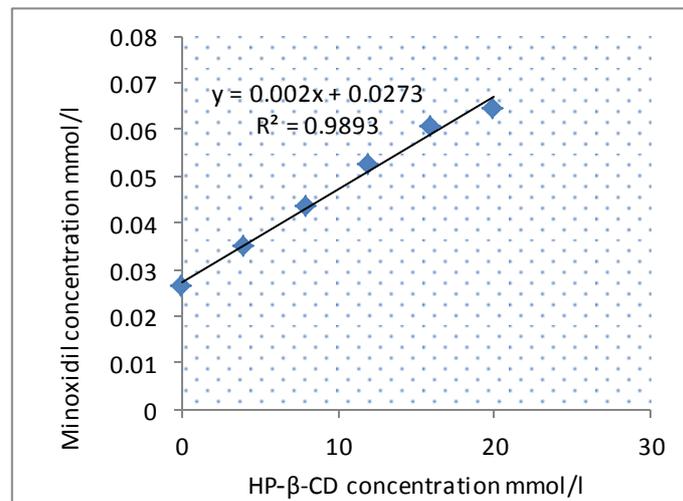
- إن الشكل السابق لمخطط الانحلالية يتبع النمط A_L حسب المخطط المرجعي وهذا يدل على أن النسبة المولية المتوقعة للارتباط بين المينوكسيديل و β -CD هي 1:1.

2-2-4-2 مخطط الانحلالية بوجود HP- β -CD:

- يوضح الجدول (15) ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP- β -CD، مُثلت العلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز HP- β -CD بيانياً في الشكل (14).

الجدول (15). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP- β -CD.

تركيز المينوكسيديل (ملي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز HP- β -CD (ملي مول/ليتر)
0.0263	0.196	0
0.0351	0.2483	4
0.0434	0.2975	8
0.0525	0.3513	12
0.0607	0.3996	16
0.0645	0.4222	20



الشكل (14). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP- β -CD.



- تم حساب العوامل التالية:

$$K = \frac{0.002}{(1 - 0.002) 0.0263} = 76.198 M^{-1}$$

$$CE = \frac{0.002}{1 - 0.002} = 0.002$$

$$SEF = \frac{0.0645}{0.0263} = 2.4525$$

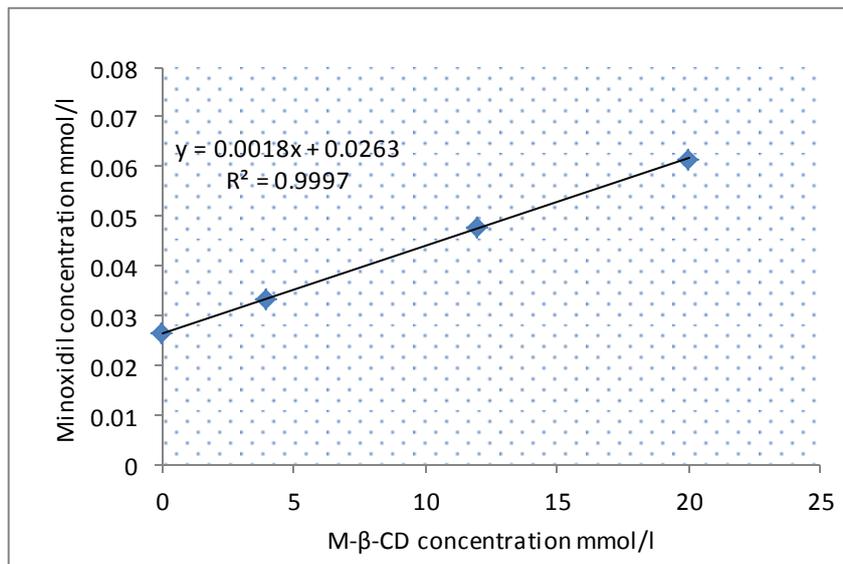
- إن الشكل السابق لمخطط الانحلالية يتبع النمط A_L حسب المخطط المرجعي وهذا يدل على أن النسبة المولية المتوقعة للارتباط بين المينوكسيديل و HP- β -CD هي 1:1.

2-4-2 مخطط الانحلالية بوجود M- β -CD:

- يوضح الجدول (16) ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز M- β -CD، مُثلت العلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز M- β -CD بيانياً في الشكل (15).

الجدول (16). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز M- β -CD.

تركيز M- β -CD (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.196	0.0263
4	0.2368	0.0332
12	0.3238	0.0479
20	0.4035	0.0614



الشكل (15). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود M- β -CD.



- تمّ حساب العوامل التالية:

$$K = \frac{0.0018}{(1 - 0.0018) 0.0263} = 68.5645 M^{-1}$$

$$CE = \frac{0.0018}{1 - 0.0018} = 0.0018$$

$$SEF = \frac{0.0614}{0.0263} = 2.3346$$

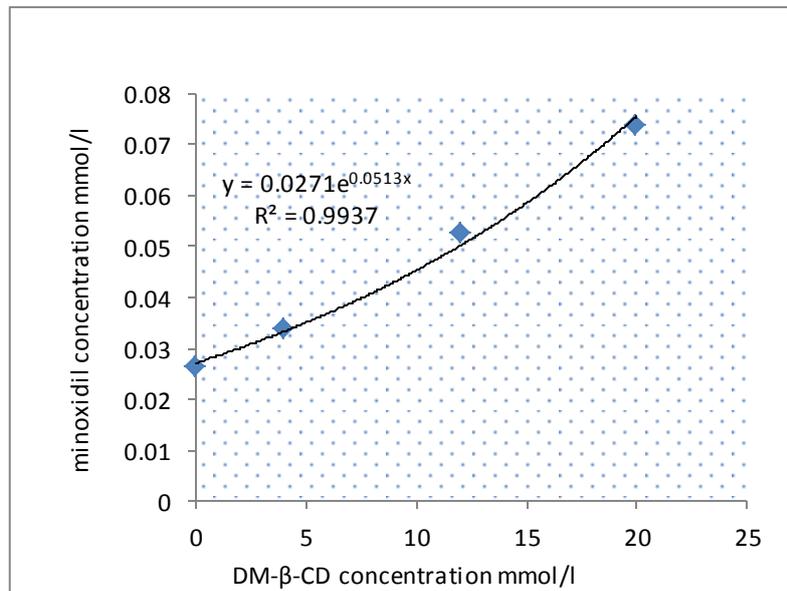
- إن الشكل السابق لمخطط الانحلالية يتبع النمط A_L حسب المخطط المرجعي وهذا يدل على أن النسبة المولية المتوقعة للارتباط بين المينوكسيديل و $M-\beta-CD$ هي 1:1.

4-2-4-2 مخطط الانحلالية بوجود DM-β-CD:

- يوضح الجدول (17) ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز DM-β-CD، مُثلت العلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز DM-β-CD بيانياً في الشكل (16).

الجدول (17). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز DM-β-CD.

تركيز DM-β-CD (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.196	0.0263
4	0.2410	0.0339
12	0.3507	0.0524
20	0.4753	0.0735



الشكل (16). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود DM-β-CD.



- تمّ حساب العوامل التالية:

$$K = \frac{0.0024}{(1 - 0.0024) 0.0263} = 91.4743 M^{-1}$$

$$CE = \frac{0.0024}{1 - 0.0024} = 0.0024$$

$$SEF = \frac{0.0735}{0.0263} = 2.7947$$

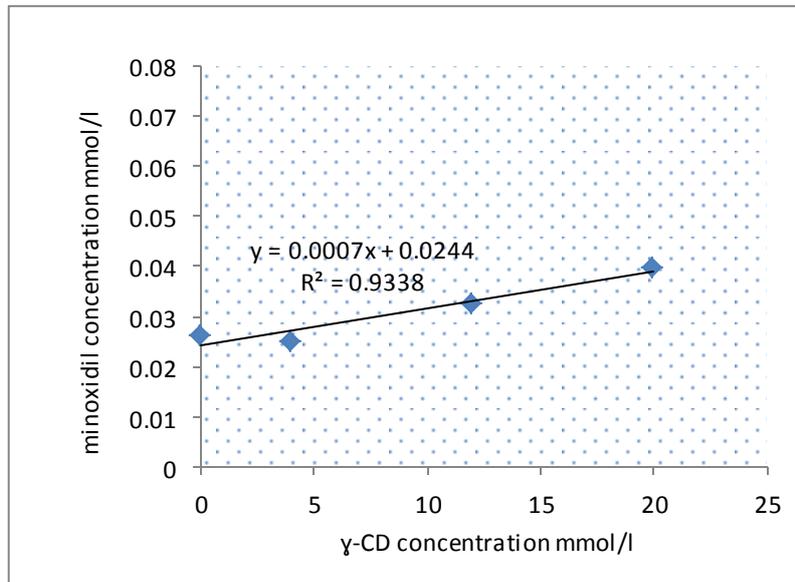
- إن الشكل السابق لمخطط الانحلالية يتبع النمط A_p حسب المخطط المرجعي وهذا يدل على أن النسبة المولية المتوقعة للارتباط بين المينوكسيديل و $DM-\beta-CD$ هي 1:2.

2-4-2-5 مخطط الانحلالية بوجود $\gamma-CD$:

- يوضح الجدول (18) ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز $\gamma-CD$ ، مثلت العلاقة بين تركيز المينوكسيديل وتركيز $\gamma-CD$ بيانياً في الشكل (17).

الجدول (18). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز $\gamma-CD$.

تركيز $\gamma-CD$ (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.196	0.0263
4	0.1898	0.0252
12	0.2334	0.0326
20	0.2747	0.0396



الشكل (17). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود $\gamma-CD$.



- تم حساب العوامل التالية:

$$K = \frac{0.0007}{(1 - 0.0007) 0.0263} = 26.6346 M^{-1}$$

$$CE = \frac{0.0007}{1 - 0.0007} = 0.0007$$

$$SEF = \frac{0.0396}{0.0263} = 1.5057$$

- إن الشكل السابق لمخطط الانحلالية يتبع النمط A_L حسب المخطط المرجعي وهذا يدل على أن النسبة المولية المتوقعة للارتباط بين المينوكسيديل و γ -CD هي 1:1.

• تفسير نتائج مخططات الانحلالية:

الجدول (19). مقارنة بين أنواع السيكلودكستريانات الخمسة اعتماداً على المعلومات الناتجة من مخططات الانحلال

عامل تحسين الانحلالية SEF	فعالية التعقيد CE	ثابت ارتباط المعقد $(1-M) K$	نسبة الارتباط	CD
2.2738	0.0017	64.7489	1:1	β -CD
2.4525	0.002	76.198	1:1	HP- β -CD
2.3346	0.0018	68.5645	1:1	M- β -CD
2.7947	0.0024	91.4743	1:2	DM- β -CD
1.5057	0.0007	26.6346	1:1	γ -CD

- نستنتج من مخططات الانحلالية أن انحلالية المينوكسيديل تزداد مع ازدياد تركيز السيكلودكسترين وهذا يقترح تشكل المعقدات الانضمامية بين المكونات، حيث يسهم النقص في بلورة الدواء عند التعقيد أو التبغثر الصلب مع السيكلودكسترين في ازدياد انحلالية الدواء ومعدل الانحلال [68].

- لوحظ من المخططات البيانية اختلاف انحلالية المينوكسيديل بين أنواع السيكلودكستريانات وهذا يعود إلى حجم تجويف جزيئة السيكلودكسترين من جهة ونوع المستبدلات المرتبطة بجزيئة السيكلودكسترين من جهة أخرى.

- إن النسبة المولية المتوقعة لارتباط DM- β -CD مع المينوكسيديل هي (1:2) حيث يفترض في هذه الحالة حدوث التعقيد المتعاقب وفيه تقوم جزيئة سيكلودكسترين إضافية بتشكيل معقد انضمامي مع المعقد الموجود مسبقاً بنسبة ارتباط (1:1) كما توضح المعادلة التالية:





- إن البنية الحلقية لجزئته الـ β -CD لا تتأثر عند إدخال زمر الميثيل في موقع الزمر الهيدروكسيلية O2H وذلك لأن الروابط الهيدروجينية داخل الجزئته (O3H-O2) تبقى لتحافظ على الشكل الدائري للجزئته وتتوضع كل زمر الميثيل بعيداً عن مركز البنية الحلقية، أما عند تقديم زمر ميثيل إضافية في موقع الزمر الهيدروكسيلية O6H سوف يزداد عمق التجويف حوالي 1Å مقارنة بالجزئته الأصلية أما قطر التجويف لا يتغير بإجراء هذا الاستبدال (انظر الشكل 2) [57]، وبالتالي قد تكون الإعاقة الفراغية الحاصلة عند ارتباط زمر الميثيل بجزئته الـ β -CD هي السبب في النسبة المولية لارتباط المعقد حيث تحتاج جزئته الدواء في هذه الحالة جزئتين من DM- β -CD لتشكيل معقد انضمامي ثابت.

- لوحظ أن ثوابت الثبات المحسوبة منخفضة نوعاً ما وهذا يدل على أن التفاعل بين المكونين في الأوساط المائية ضعيف حيث أن قيم ثابت الثبات لهذا النوع من الارتباط يكون عادةً من رتبة $10^3 M^{-1}$ [69].
- تم الحصول على أعلى قيمة لثابت الارتباط وعامل تحسين الانحلالية في المعقد المحضر بوجود DM- β -CD وهذا يمكن أن يُعزى إلى نسبة الارتباط الحاصلة (1:2) بين مكونا المعقد الانضمامي والتي تعطي معقد أكثر ثباتاً وفعالية تعقيد أكبر.

- لوحظ أن أقل قيمة لثابت الارتباط كانت في المعقد المحضر بين المينوكسيديل و γ -CD وهذا يعود إلى كبر حجم تجويف γ -CD وبالتالي تغادر جزئته المينوكسيديل تجويف السيكلودكسترين بسهولة مؤديةً إلى معقد غير ثابت، حيث أثبتت الدراسات أن كل نوع من السيكلودكستريانات يمتلك القدرة على تشكيل معقدات انضمامية مع جزيئات محدودة، تعتمد هذه القدرة على مدى ملاءمة أبعاد جزئته الضيف لحجم تجويف السيكلودكسترين الكاره للماء، والجدول (20) يوضح مقارنة بين أبعاد جزيئتي β -CD و γ -CD.

الجدول (20). الخواص الجزيئية للسيكلودكستريانات [46].

المعيار	β -CD	γ -CD
عدد ثمالات الغلوكوز	7	8
الوزن الجزيئي	1135	1297
قطر التجويف (نانومتر)	0.6-0.66	0.75-0.83
ارتفاع التجويف (نانومتر)	0.79	0.79
حجم التجويف (مل/مول)	262	472
الانحلالية (ملغ/مل عند 25°م)	18.5	300

- تم اختيار المعقدات الانضمامية المتشكلة بوجود HP- β -CD و DM- β -CD من أجل صياغة الغسولات المائية للمينوكسيديل والتي تم دراسة ثباتها لاحقاً ويعود السبب إلى أن هذين النوعين أعطيا قيم ثوابت ارتباط وعوامل تحسين انحلالية أكبر من الأنواع الأخرى من جهة، ومن جهة أخرى فإن الانحلالية المائية لهذين النوعين مرتفعة جداً مقارنة بالأنواع الأخرى، حيث لوحظ أن الكمية المطلوبة من كل نوع من هذه الأنواع لتشكيل معقد انضمامي مع المينوكسيديل (بتركيز 2%) كانت أكبر من الكمية المنحلة من النوع ذاته.



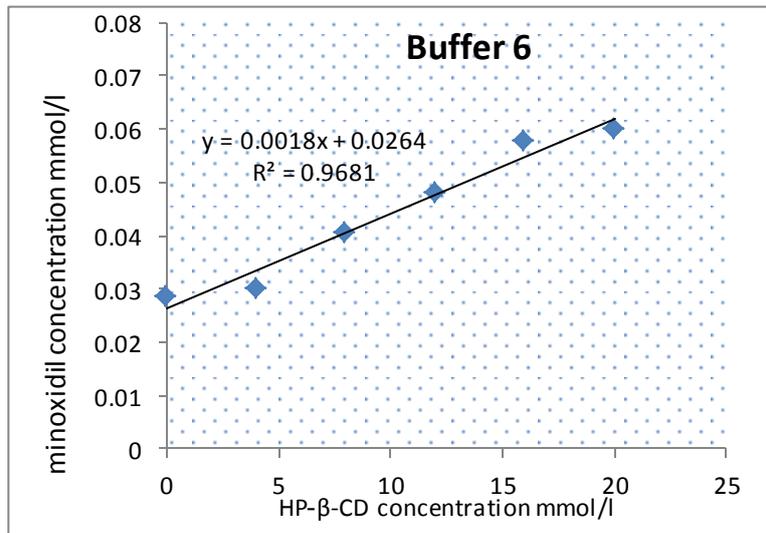
- أثبتت الدراسات أن تجمع السيكلودكستريينات وتفاعلها مع جزيئات الماء المحيطة بالإضافة إلى طاقة الشبكة في الحالة الصلبة، هذه العوامل مجتمعة يمكن أن تكون مسؤولة عن اختلاف الانحلالية بين أنواع السيكلودكستريينات، إن إدخال زمر الميثيل أو الهيدروكسي ألكيل على مجموعات الهيدروكسيل لجزيئة الـ β -CD يزيد من انحلالية الجزيئة فمثلاً: إدخال زمر الهيدروكسي ألكيل على جزيئات السيكلودكسترين يحولها إلى مركبات غير بلورية (Amorphous) تملك انحلالية عالية في الماء والإيثانول ($> 50\% \text{ W/V}$). كما أن تعديل زمر الهيدروكسيل في الموقع 2 أو 3 يؤدي إلى قطع الروابط الهيدروجينية المتكونة حول حلقة جزيئة السيكلودكسترين، يسمح هذا القطع بتفاعل أكثر لهذه المجموعات الهيدروكسيلية مع جزيئات الماء مؤدياً إلى زيادة في الانحلالية فمثلاً يؤدي إدخال زمر الميثيل لجزيئة الـ β -CD إلى انحلالية مائية عالية تصل إلى 50 ضعف مقارنة بالجزيئة غير المستبدلة [70،71].

6-2-4-2 دراسة تأثير الـ pH على مخططات الانحلالية بوجود HP- β -CD:

- يوضح الجدول (21) والشكل (18) ازدياد تركيز المينوكسيديل بازدياد تركيز HP- β -CD في محلول موقى pH=6.

الجدول (21). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP- β -CD في وقاء pH=6.

تركيز HP- β -CD (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.2092	0.0285
4	0.2178	0.03
8	0.2806	0.0406
12	0.3258	0.0482
16	0.3828	0.0579
20	0.3967	0.0602



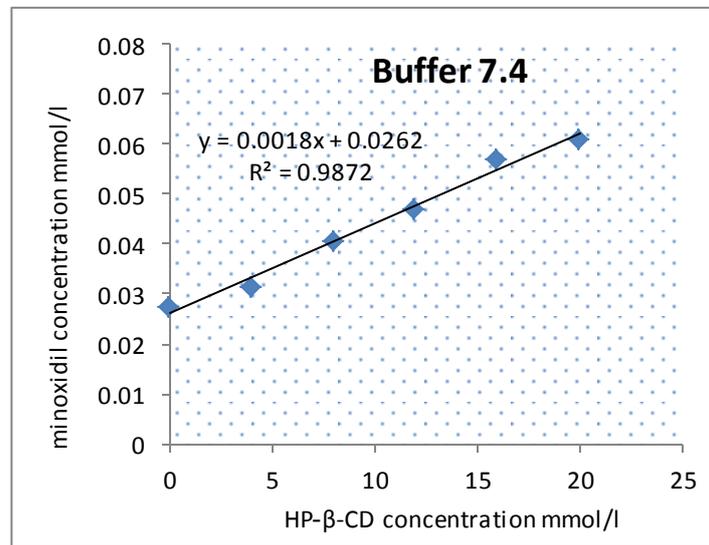
الشكل (18). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP- β -CD في وقاء pH=6.



- يوضح الجدول (22) والشكل (19) ازدياد تركيز المينوكسيديل بازدياد تركيز HP-β-CD في محلول موقى pH=7.4.

الجدول (22). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP-β-CD في وقاء pH=7.4.

تركيز HP-β-CD (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.2031	0.0275
4	0.2268	0.0315
8	0.2809	0.0406
12	0.3179	0.0469
16	0.3784	0.0571
20	0.4017	0.0611

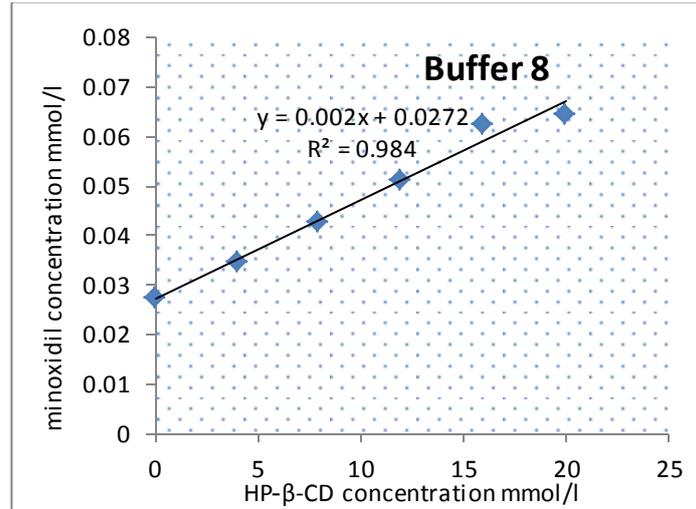


الشكل (19). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP-β-CD في وقاء pH=7.4.

- يوضح الجدول (23) والشكل (20) ازدياد تركيز المينوكسيديل بازدياد تركيز HP-β-CD في محلول موقى pH=8.

الجدول (23). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP-β-CD في وقاء pH=8.

تركيز HP-β-CD (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)
0	0.201	0.0271
4	0.2453	0.0346
8	0.2929	0.0427
12	0.3429	0.0511
16	0.4095	0.0624
20	0.4217	0.0645

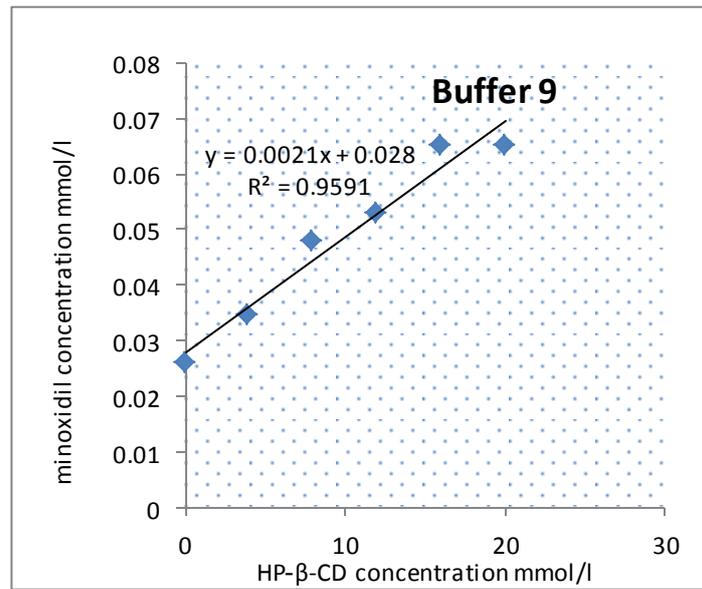


الشكل (20). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP-β-CD في وقاء pH=8.

- يوضح الجدول (24) والشكل (21) ازدياد تركيز المينوكسيديل بازدياد تركيز HP-β-CD في محلول موقى pH=9.

الجدول (24). ازدياد انحلالية المينوكسيديل بازدياد تركيز HP-β-CD في وقاء pH=9.

تركيز المينوكسيديل (ميلي مول/ليتر)	متوسط قيم الامتصاص الضوئي	تركيز HP-β-CD (ميلي مول/ليتر)
0.0262	0.1958	0
0.0348	0.2467	4
0.0481	0.3251	8
0.0529	0.3537	12
0.0651	0.4253	16
0.0652	0.426	20



الشكل (21). مخطط انحلالية المينوكسيديل بوجود HP-β-CD في وقاء pH=9.



- لوحظ ازدياد قيم ثابت الثبات عند ازدياد قيم الـ pH من 6 إلى 9 (الجدول 25).

الجدول (25). تأثير ازدياد الـ pH على ثابت ارتباط المعقد المتشكل بين المينوكسيديل و HP-β-CD.

عامل تحسين الانحلالية SEF	فعالية التعقيد CE	ثابت ارتباط المعقد ($1-M$) K	S_0 (ميلي مول/ليتر)	الميل	pH
2.1123	0.0018	63.2702	0.0285	0.0018	6
2.2218	0.0018	65.571	0.0275	0.0018	7.4
2.3801	0.0020	73.9483	0.0271	0.0020	8
2.4885	0.0021	80.3206	0.0262	0.0021	9

- كيميائياً يُعتبر المينوكسيديل ذو طبيعة قلوية عالية لذلك فهو لا ينحل في المحاليل القلوية وينحل بسهولة في المحاليل الحمضية [72]، قد تكون هذه الطبيعة الكيميائية هي المسؤولة عن ازدياد قيم ثابت الثبات عند ازدياد قيم الـ pH حيث تتناقص S_0 وبالتالي تزداد ألفة المينوكسيديل لتجوير السيكلودكسترين عندما تزداد الـ pH.

3-4-2 تحديد النسب المولية للارتباط الجزيئي Stoichiometry:

تمّ في هذه الطريقة إضافة كميات متزايدة من المينوكسيديل إلى كمية ثابتة من السيكلودكسترين والنتائج موضحة في الجدولين (26، 27).

الجدول (26). نتائج طريقة النسب المولية للمعقد (مينوكسيديل:HP-β-CD).

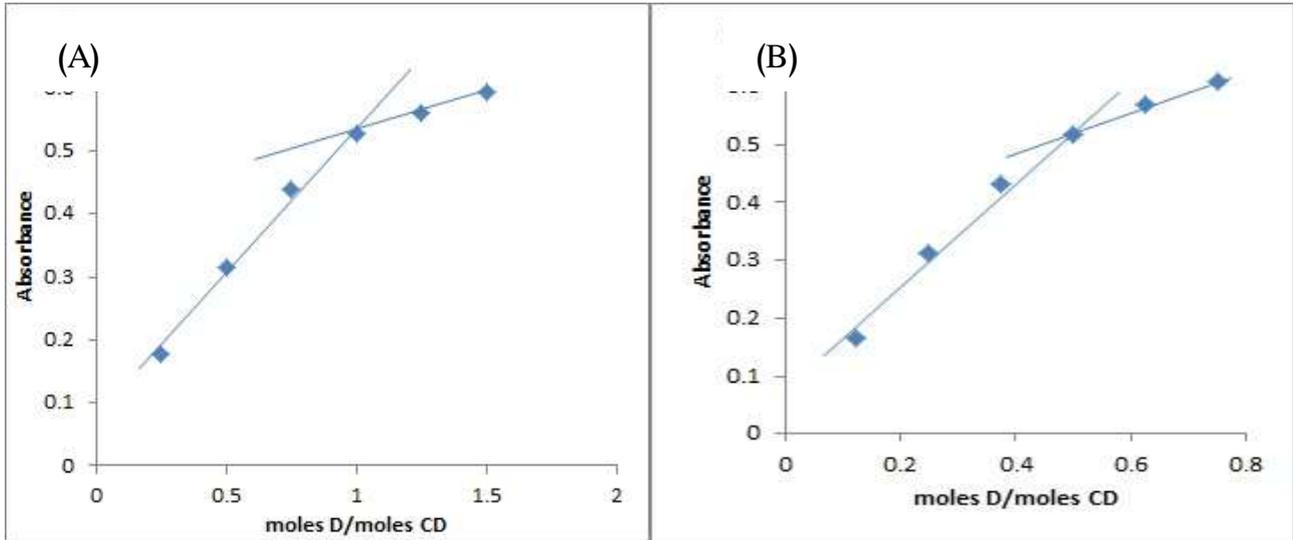
متوسط قيم الامتصاص الضوئي	عدد مولات المينوكسيديل/عدد مولات HP-β-CD
0.1777	0.25
0.3355	0.5
0.4405	0.75
0.5262	1
0.56	1.25
0.5927	1.5

الجدول (27). نتائج طريقة النسب المولية للمعقد (مينوكسيديل:DM-β-CD).

متوسط قيم الامتصاص الضوئي	عدد مولات المينوكسيديل/عدد مولات DM-β-CD
0.1654	0.125
0.3114	0.25
0.4316	0.375
0.5167	0.5
0.5687	0.625
0.6087	0.75

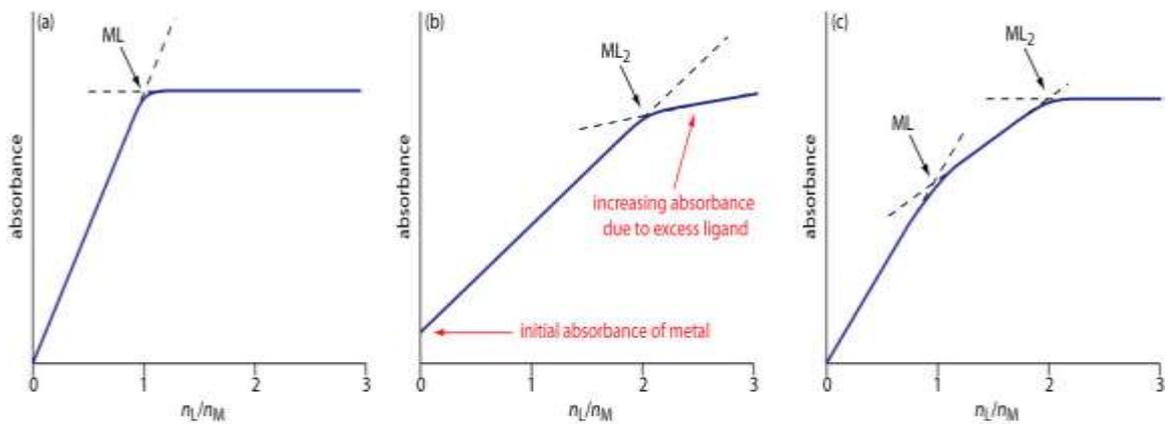


تمّ رسم العلاقة البيانية بين النسبة المولية (عدد مولات المينوكسيديل/عدد مولات السيكلودكسترين) ومتوسط قيم الامتصاص الضوئي لنوعي السيكلودكسترين وكان المخطط البياني الناتج مؤلف من فرعين خطيين يتقاطعان في نقطة تمثل النسبة المولية لارتباط المعقد الناتج [64]، نلاحظ من الشكل البياني (22) أن نقطة التقاطع كانت عند النسبة (1:1) بوجود HP- β -CD وعند (1:2) بوجود DM- β -CD وهذا يؤكد النتائج السابقة التي تمّ التوصل إليها عند دراسة مخططات الانحلالية.



الشكل (22). المخطط البياني الممثل لنتائج طريقة النسب المولية (A) المعقد المتشكل بوجود HP- β -CD (B) المعقد المتشكل بوجود DM- β -CD.

يمثل الفرع الخطي الأول انحلالية المينوكسيديل بوجود السيكلودكسترين بينما يمثل الفرع الخطي الثاني الانحلالية الداخلية للدواء في وسط التعقيد المائي بدون تدخل جزيئات السيكلودكسترين حيث تكون عند نقطة التقاطع كل جزيئات السيكلودكسترين في المحلول قد شكلت معقدات مع المينوكسيديل ولا يوجد أي جزيئة سيكلودكسترين إضافية لتزيد من انحلالية الدواء، وهذا يتبع النوع الثاني من المخططات المرجعية لطريقة النسب المولية الموضحة في الشكل (23).



الشكل (23). مخطط النسب المولية لتحديد نسبة الارتباط الجزيئي في تفاعل تشكل المعقد.

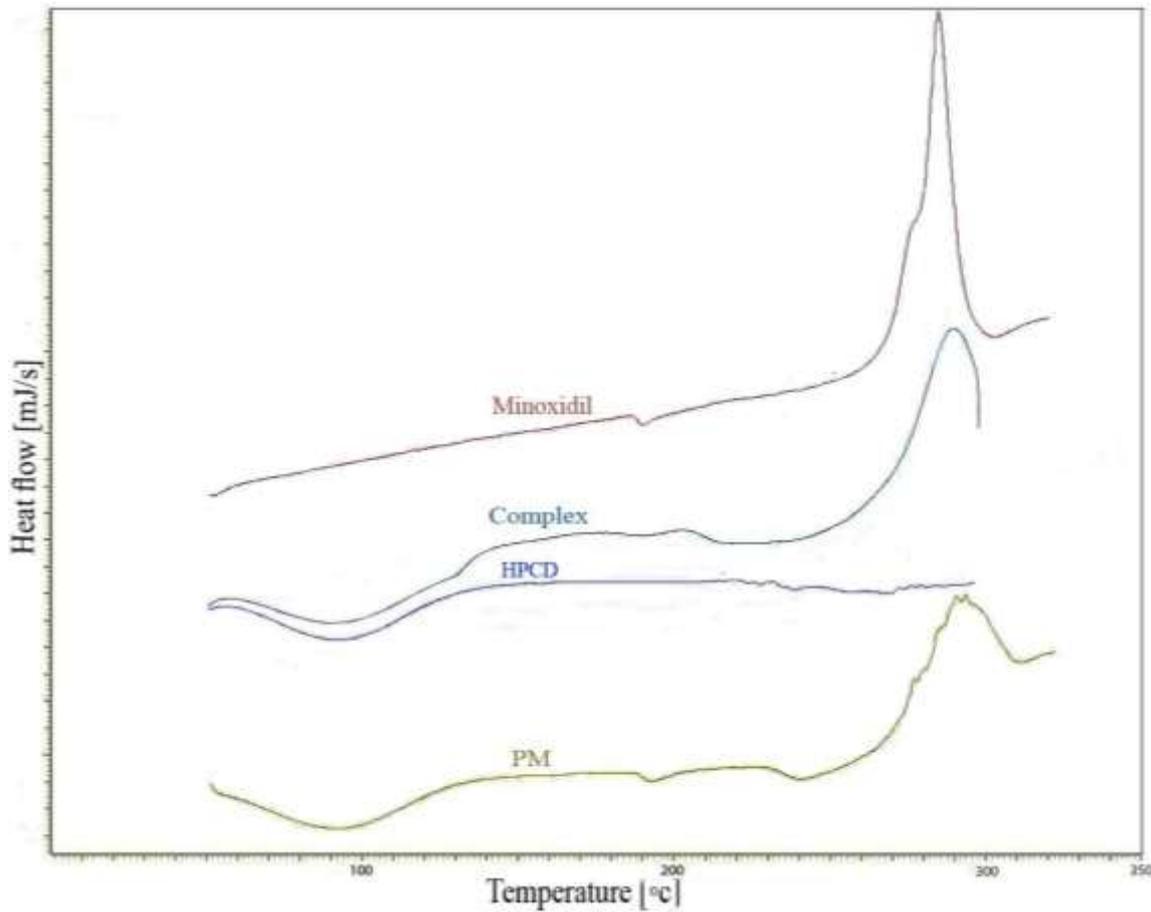
2-4-4 إثبات تشكل المعقدات الانضمامية:

تم إثبات تشكل المعقدات الانضمامية بين المينوكسيديل والسيكلودكستين باستخدام تقنيتين مختلفتين:

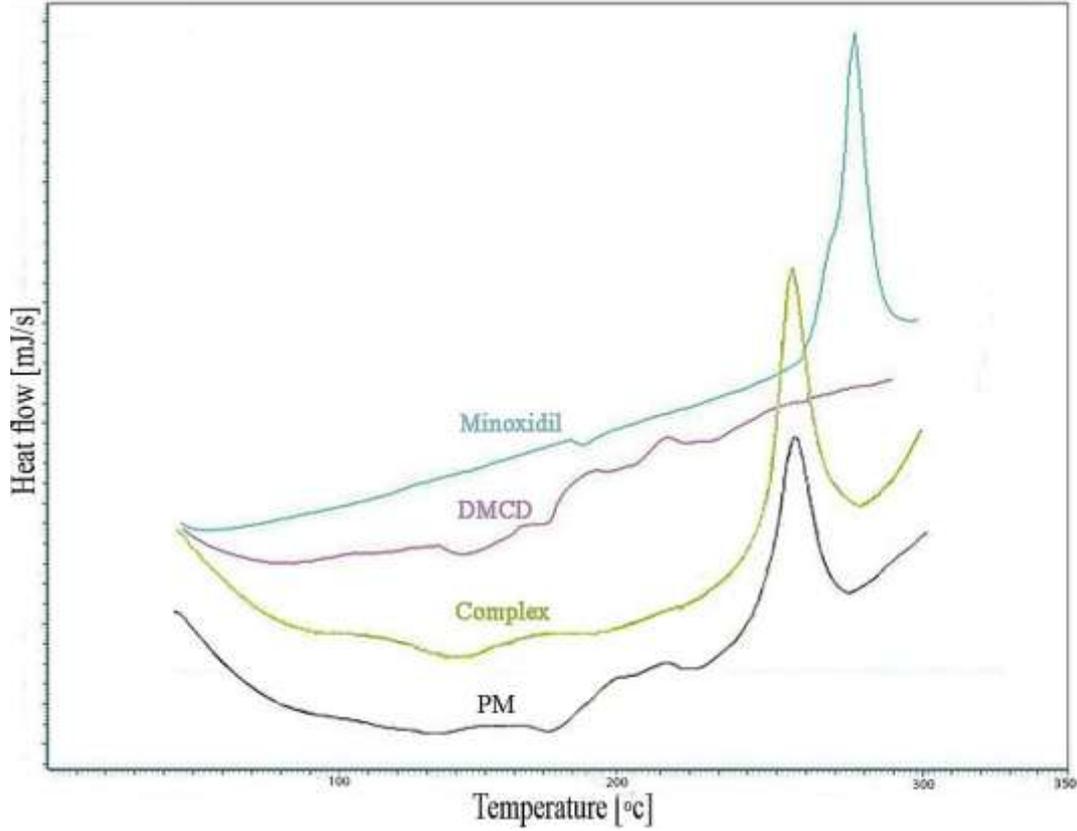
2-4-4-1 تقنية الـ DSC:

يعتبر التحليل الحراري DSC من الطرق الأكثر شيوعاً في توصيف المعقدات الانضمامية التي تشكلها السيكلودكستريانات، تعتمد هذه الطريقة على المقارنة في السلوك الحراري بين المكونات الإفرادية بشكل منفصل وبين المزائج الفيزيائية والمعقدات الانضمامية المتشكلة بين هذه المكونات.

يوضح الشكلان (24،25) مخططات الـ DSC للمينوكسيديل و HP- β -CD و DM- β -CD والمزائج الفيزيائية والمعقدات الانضمامية.



الشكل (24).مخططات الـ DSC للمينوكسيديل، المعقد الانضمامي، HP- β -CD، المزيج الفيزيائي (PM) على الترتيب.



الشكل (25). مخططات الـ DSC للمينوكسيديل، DM- β -CD، المعقد الانضمامي، المزيج الفيزيائي (PM) على الترتيب.

إن القمة الماصة للحرارة التي توافق نقطة انصهار المينوكسيديل في المجال السابق محجوبة بقمة كبيرة ناشرة للحرارة توافق تخرب الدواء عند نفس الدرجة ولكن نلاحظ من المخطط الحراري للمينوكسيديل وجود قمة صغيرة ماصة للحرارة حوالي (190)°م يمكن أن تعزى إلى انصهار أحد الأشكال البلورية للدواء حيث أثبتت الدراسات النظرية للتركيب البلوري للمينوكسيديل وجود عدة أشكال بلورية محتملة لهذه المادة الدوائية.

لوحظ اختفاء قمة الانصهار هذه في المخططات الحرارية للمعقدات الانضمامية مما يدل على أن الشكل البلوري للمينوكسيديل قد تحول إلى مسحوق غير بلوري (Amorphous) نتيجة تشكل المعقد بينه وبين كل نوع من أنواع السيكلودكسترين، أيضاً لوحظ اختفاء هذه القمة في مخطط المزيج الفيزيائي المحضر بين المينوكسيديل و-DM β -CD مما يدل على تشكل المعقد بين هذين المكونين حتى في حالة المزج الفيزيائي، بينما وجدت في مخطط المزيج الفيزيائي المحضر بين المينوكسيديل و-HP β -CD مما يدل على وجود الشكل الحر للدواء في هذا المزيج.

مما سبق نستنتج أن المعقد الانضمامي بين الدواء ونوعي السيكلودكسترين قد تشكل بطريقة التحضير المتبعة مع ملاحظة أن ارتباط المينوكسيديل مع DM- β -CD كان أقوى بالمقارنة مع ارتباطه مع HP- β -CD.



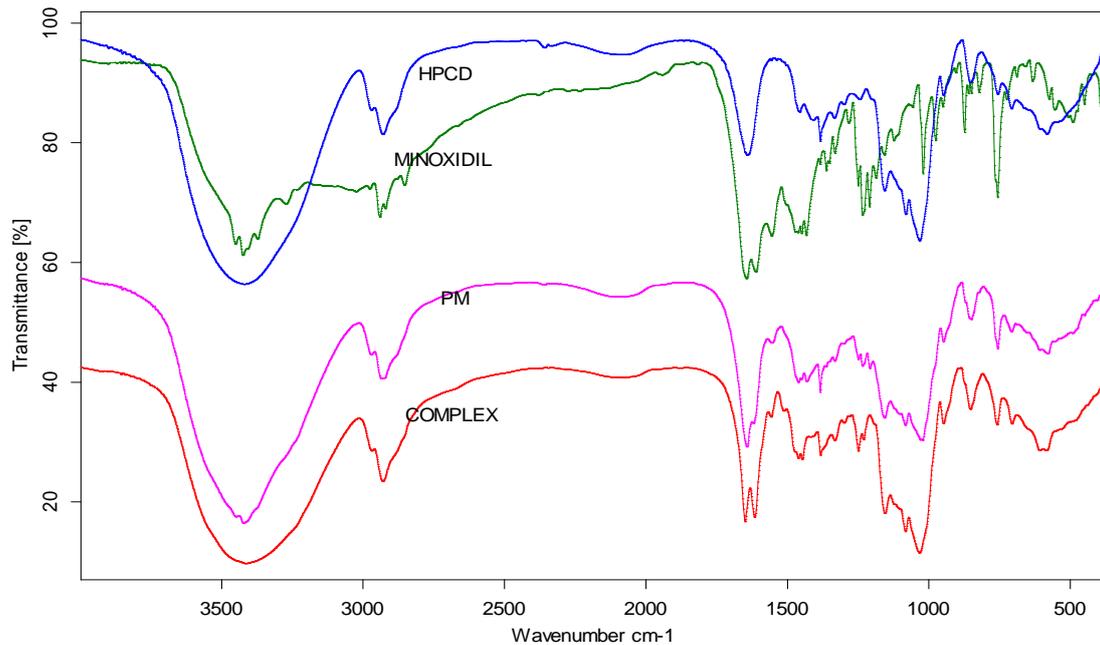
2-4-4-2 تقنية ال IR:

تعتبر تقنية ال IR لوحدها غير كافية لإثبات تشكل المعقدات الانضمامية وذلك لأن القوى المسؤولة عن التفاعل بين جزيئتي الضيف والمضيف في هذه المعقدات هي قوى فاندرالس والقوى الكارهة للماء والروابط الهيدروجينية وقوى تحرر جزيئات الماء عالية الانتالبية من تجويف السيكلودكسترين ولا يوجد أي روابط كيميائية حقيقية جديدة متشكلة وبالتالي لا يحدث تغييرات هامة في طيوف ال IR نتيجة تشكل المركبات الانضمامية.

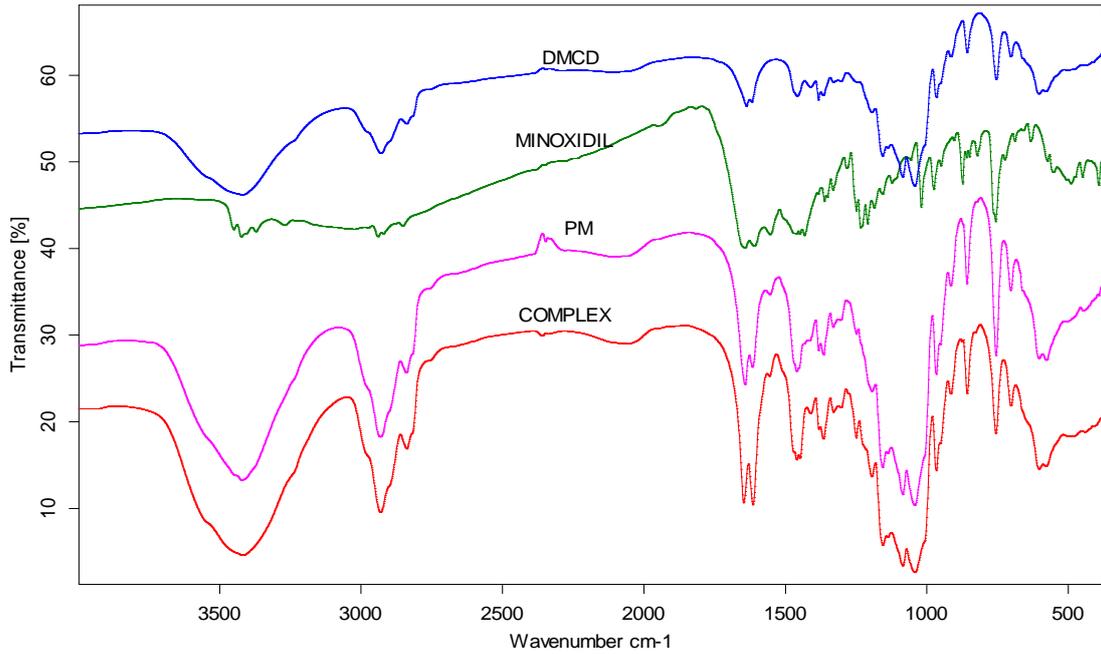
لوحظ في منطقة المجال ما بين (3600-3100) سم⁻¹ امتصاصاً يتمثل بوجود عصابة عريضة وكثيفة تعبر عن امتطاط الروابط H—O الموجودة في ثملات الغلوكوز لجزيئة السيكلودكسترين وجزيئات الماء، ولأن هذه العصابة عريضة وكثيفة فإنها تستطيع أن تغطي عصابات الامتصاص الناتجة عن الدواء في هذا المجال، ومع ذلك لوحظ وجود قمم صغيرة عند 3400 سم⁻¹ في طيف المزيج الفيزيائي المحضر بوجود HP-β-CD تعبر عن امتطاط الروابط H—N—H في جزيئة المينوكسيديل ولكنها اختفت في طيوف المركبات الانضمامية (الشكلان 26، 27).

هناك عصابة مميزة في تحليل ال IR العائد للمينوكسيديل تعبر عن الرابطة O—N عند حوالي 1250 سم⁻¹ ولكنها أيضاً حُجبت نتيجة وجود الطيوف الأخرى.

لوحظ حدوث تبدلات في كثافة وتعداد بعض العصابات في طيوف ال IR للمزائج الفيزيائية والمعقدات الانضمامية وهذا يدل على حدوث تفاعل بين الدواء المتمحفظ والتجويف الداخلي لجزيئة السيكلودكسترين حيث ظهرت قمم جديدة واختفت أخرى بشكل رئيسي في المجال بين (1660-1000) سم⁻¹، أيضاً لوحظ وجود قمتين محددتين بين (1660-1640) سم⁻¹ في طيوف المعقدات الانضمامية ولكنها لم تُلاحظ بنفس الشكل في طيوف المزائج الفيزيائية، كل النتائج السابقة تشير إلى حدوث تفاعل ما بين المينوكسيديل وكل نوع من نوعي السيكلودكسترين لتشكيل المركب الانضمامي.



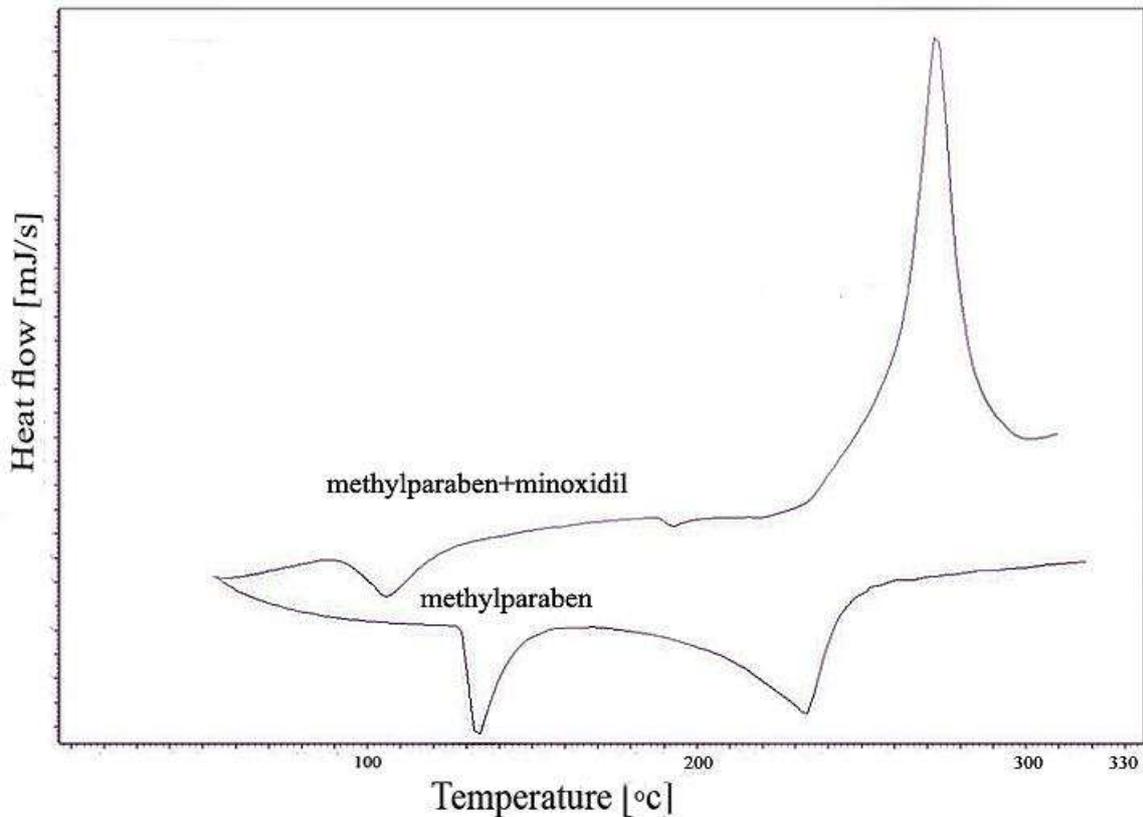
الشكل (26). طيوف ال IR لـ HP-β-CD، المينوكسيديل، المزيج الفيزيائي (PM)، المعقد الانضمامي على الترتيب.



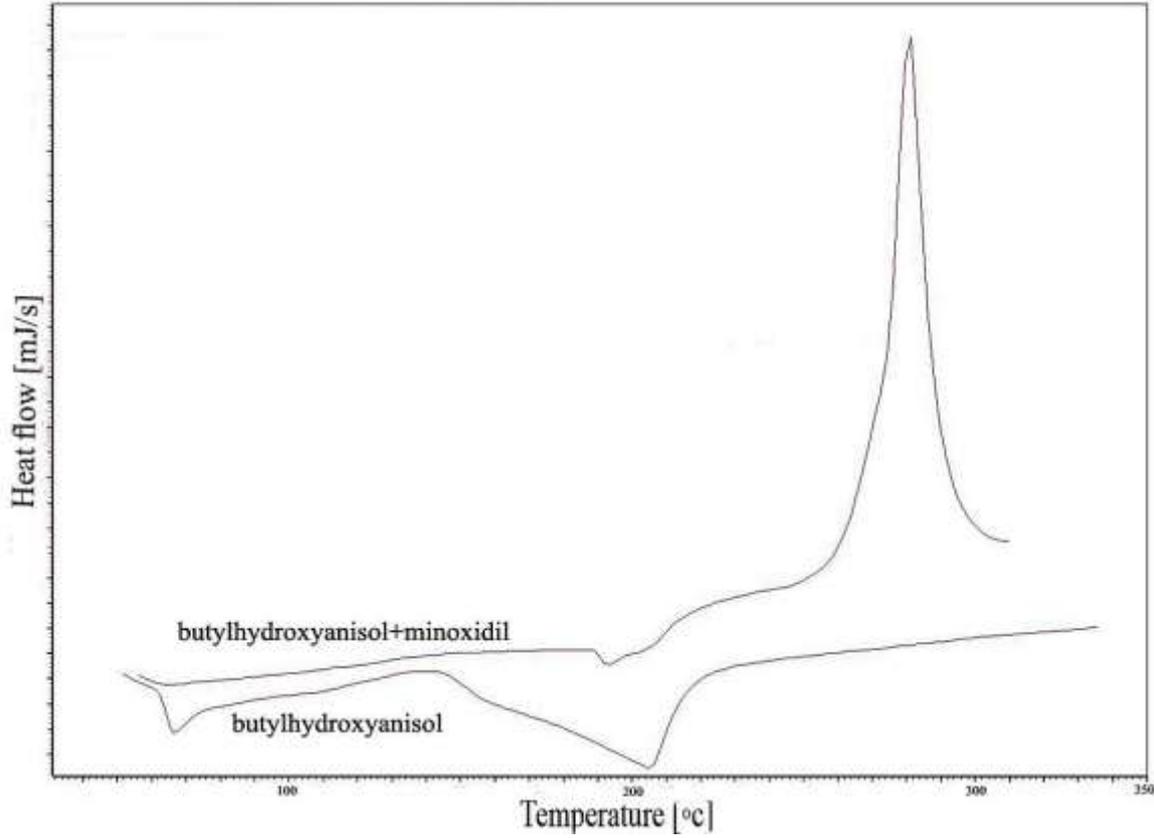
الشكل (27). طيوف ال IR ل DM- β -CD، المينوكسيديل، المزيج الفيزيائي (PM)، المعقد الانضمامي على الترتيب

2-4-5 دراسة توافق السواغات الصلبة مع المادة الفعالة أثناء الصياغة:

يوضح الشكل (28) مخططات ال DSC لمركب الميتيل بارابين وللمزيج الفيزيائي بينه وبين المينوكسيديل كذلك يوضح الشكل (29) مخططات ال DSC لمركب بوتيل هيدروكسي أنيسول ولمزيجه الفيزيائي مع المينوكسيديل.



الشكل (28) مخططات ال DSC لمركب الميتيل بارابين ولمزيجه الفيزيائي مع المينوكسيديل.



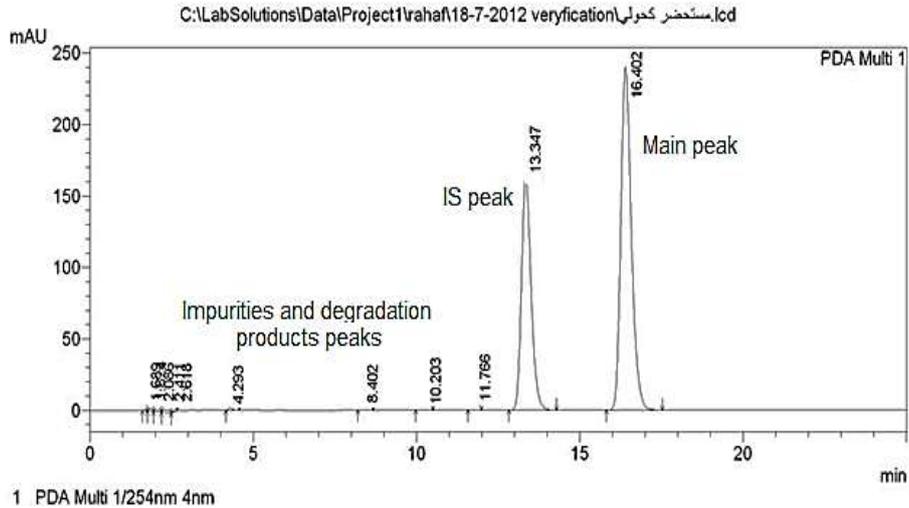
الشكل (29) مخططات الـ DSC لمركب بوتيل هيدروكسي أنيسول ولمزيجه الفيزيائي مع المينوكسيديل.

نلاحظ من الشكلين السابقين أن المخططات الحرارية للمزائج الفيزيائية قد احتوت على جميع القمم المميزة للتغيرات الحرارية لكل مكون من مكونات المزيج دون أن تختفي أو تظهر أي قمة جديدة كما لوحظ عدم حدوث انزياح هام في القمم المميزة للمينوكسيديل عن مواقعها في الأمزجة الفيزيائية. تدل النتائج السابقة على عدم وجود أي تنافر بين المادة الدوائية والسواغين السابقين وبالتالي يمكن استخدام الميتيل بارابين كمادة حافظة وبوتيل هيدروكسي أنيسول كمادة مضادة للأكسدة في صياغة محاليل المينوكسيديل الموضعية.

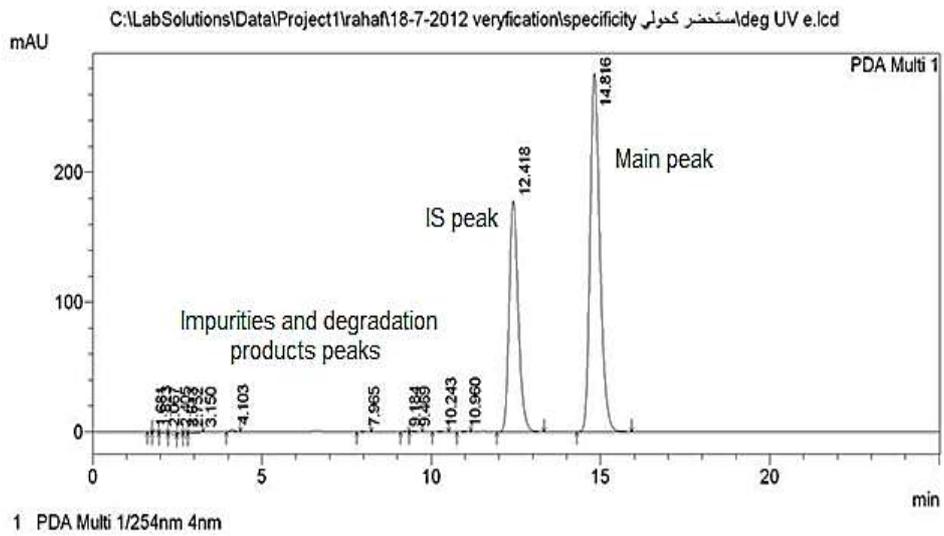
2-4-6 دراسات الثبات:

2-4-6-1 التحقق من نوعية الطريقة التحليلية:

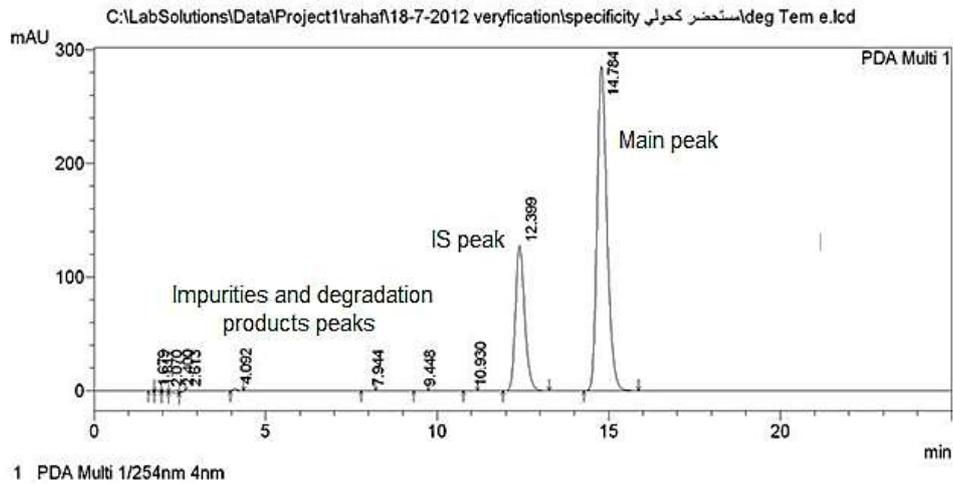
تم تخريب المستحضرات حسب الشروط المذكورة سابقاً وأظهرت الكروماتوغرامات الناتجة فصل جيد للمادة الدوائية والعياري الداخلي والأشكال (30، 31، 32، 33، 34، 35، 36، 37) توضح ذلك.



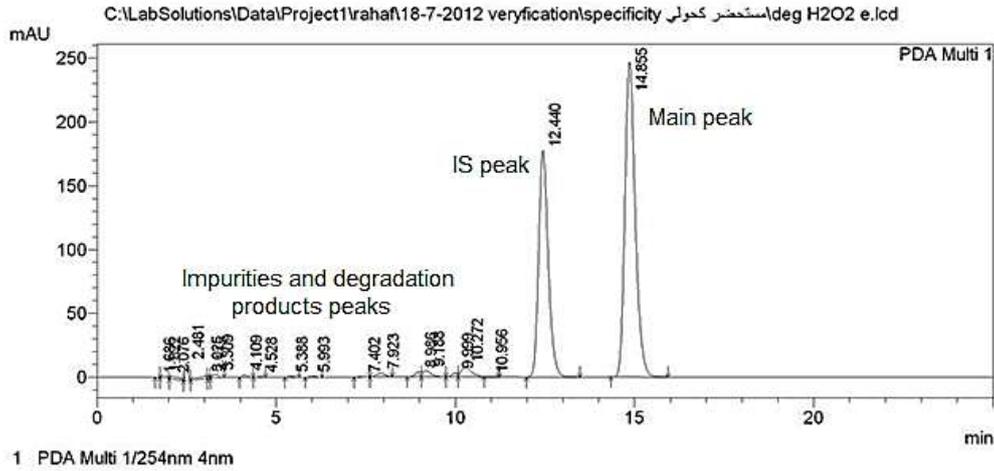
الشكل (30). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي قبل التخریب.



الشكل (31). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي مخرب بالضوء.

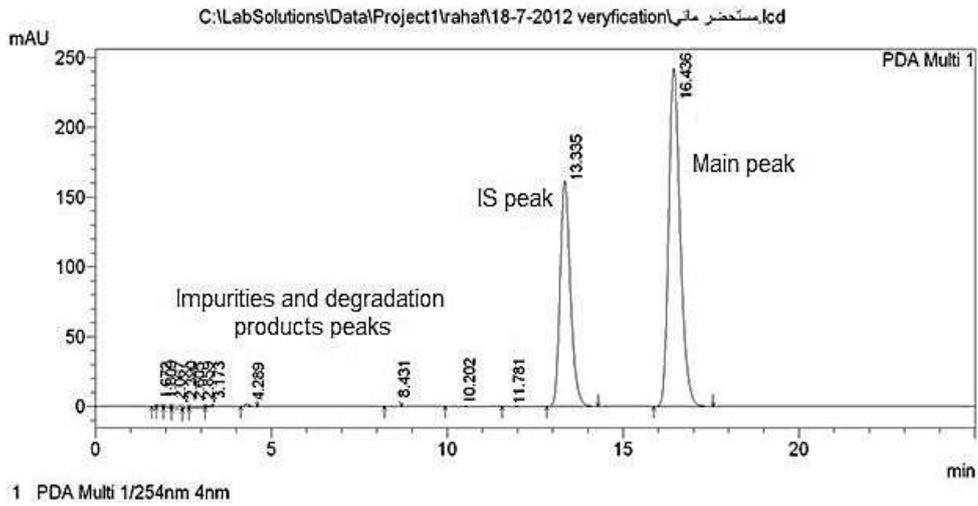


الشكل (32). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي مخرب بالحرارة.



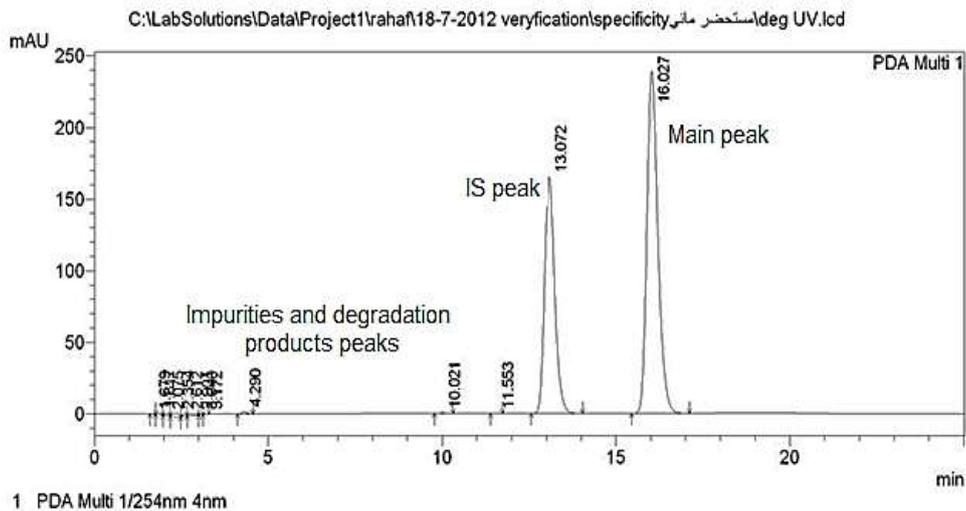
1 PDA Multi 1/254nm 4nm

الشكل (33). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر كحولي مخرب بالـ H_2O_2



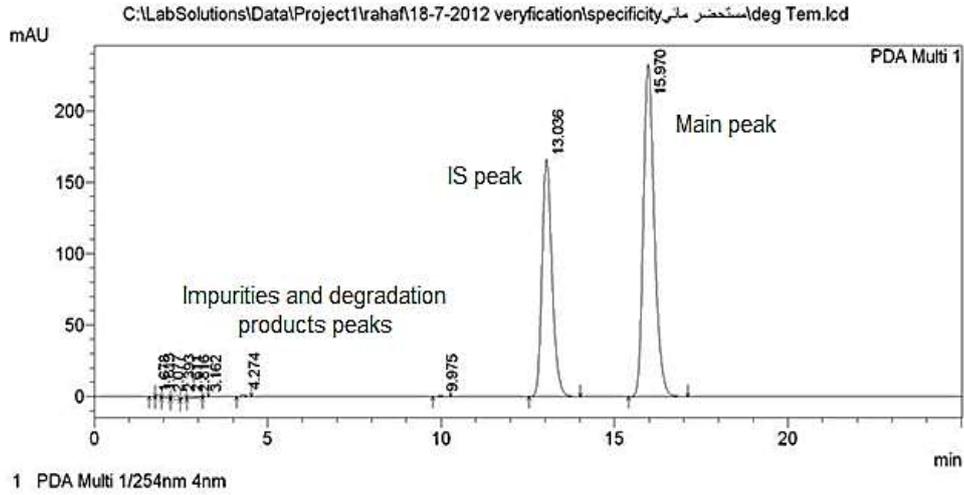
1 PDA Multi 1/254nm 4nm

الشكل (34). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي بوجود HP-β-CD قبل التخریب.

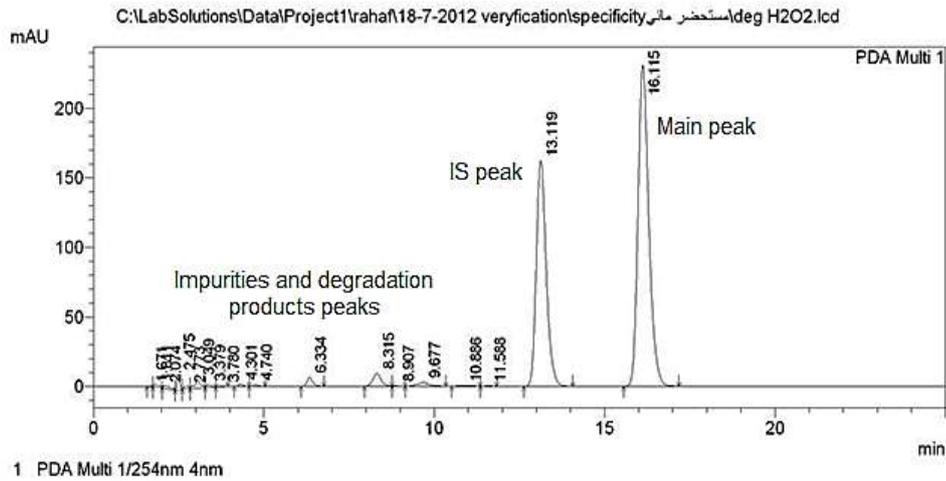


1 PDA Multi 1/254nm 4nm

الشكل (35). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي مخرب بالضوء.



الشكل (36). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي مخرب بالحرارة.



الشكل (37). الكروماتوغرام الناتج عن حقن عينة من مستحضر مائي مخرب بالـ H_2O_2 .

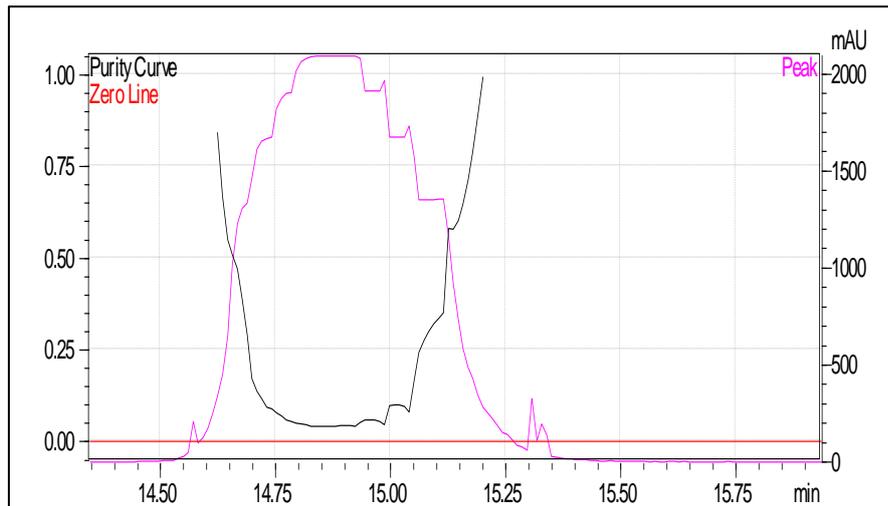
أما بالنسبة لقيم عامل للفصل RS فقد تم حسابها لقيمة المينوكسيديل وقيمة العياري الداخلي لكل عينة والنتائج موضحة في الجدول (28)، حيث نلاحظ أن قيم عامل الفصل لجميع العينات أكبر من 2 حيث تراوحت قيم عامل الفصل لقيمة المينوكسيديل ضمن المجال [5.4-4.7] وقيم عامل الفصل لقيمة العياري الداخلي ضمن المجال [6.7-3.3] وهذا يدل على أن الطريقة التحليلية استطاعت فصل المادتين بشكل نوعي دون أن تؤثر السواغات المستخدمة في الصياغة على نتيجة المعايرة.



الجدول (28). قيم عامل الفصل (Rs) لقمم المواد بعد التخریب.

عن قمة الشائبة الأقرب	Rs لقمة العياري الداخلي	عن قمة العياري الداخلي	Rs لقمة المينوكسيديل
3.4	4.7	مستحضر كحولي مخرب بالضوء	
3.5	4.7	مستحضر كحولي مخرب بالحرارة	
3.7	4.8	مستحضر كحولي مخرب بـ H_2O_2	
3.6	5.3	مستحضر مائي مخرب بالضوء	
6.7	5.3	مستحضر مائي مخرب بالحرارة	
3.3	5.4	مستحضر مائي مخرب بـ H_2O_2	

إن جهاز HPLC المستخدم في المعايرة مزود بكاشف UV ثلاثي الأبعاد (photodiode array) يمكن أن يكشف القمم غير المرئية خلف قمة الدواء إن وجدت حيث يوضح الشكل (38) مخطط نقاوة القمة بعد التخریب ويوضح الجدول (29) عدم اكتشاف أي شائبة تؤثر على نقاوة القمة فقد كان مشعر نقاوة القمة (0.9959) أكبر من عتبة النقاوة (0.9532) وهكذا تم التأكد من أن المساحة تحت القمة تتناسب مع كمية المينوكسيديل المتبقية في العينة بعد التخریب دون أن تتدخل الشوائب المرافقة ونواتج التخریب في ناتج المعايرة.



الشكل (38). نقاوة قمة المينوكسيديل بعد التخریب.



الجدول (29). نقاوة قمة المينوكسيديل بعد التخريب.

Impurity	Not detected
Peak Purity Index	0.995877
Signal Point Threshold	0.953243

نستنتج مما سبق أن الطريقة التحليلية أثبتت نوعية جيدة في معايرة المينوكسيديل وبالتالي يمكنها أن تعطي نتائج دقيقة خلال المعايرة يُعتمد عليها أثناء دراسات الثبات الضوئي والمسرّع للمستحضرات الناتجة.

2-6-4-2 ملاءمة النظام الكروماتوغرافي:

يوضح الجدول (30) قيم المساحة تحت القمة وزمن الاحتباس وعامل التذيل وعدد الصفائح النظرية لأربع حقنات متكررة من عياري المينوكسيديل وقيم الانحراف المعياري النسبي (RSD) لهذه المعايير الأربعة حيث كانت جميع القيم أصغر من 2% مما يدل على ملاءمة الطريقة التحليلية المستخدمة.

الجدول (30). قيم الانحراف المعياري النسبي لمعايير ملاءمة النظام الكروماتوغرافي.

عدد الصفائح النظرية N	عامل التذيل T_f	زمن الاحتفاظ t_R (دقيقة)	المساحة تحت القمة Peak area	
11711	1.3	16.5	6515464	عياري 1
11745	1.3	16.7	6511338	عياري 2
11688	1.3	16.7	6519877	عياري 3
11451	1.3	16.9	6511275	عياري 4
11649	1.3	16.7	6514489	المتوسط الحسابي
%1.15	%0.06	%0.92	%0.06	%RSD

2-6-4-3 دراسات الثبات الضوئي:

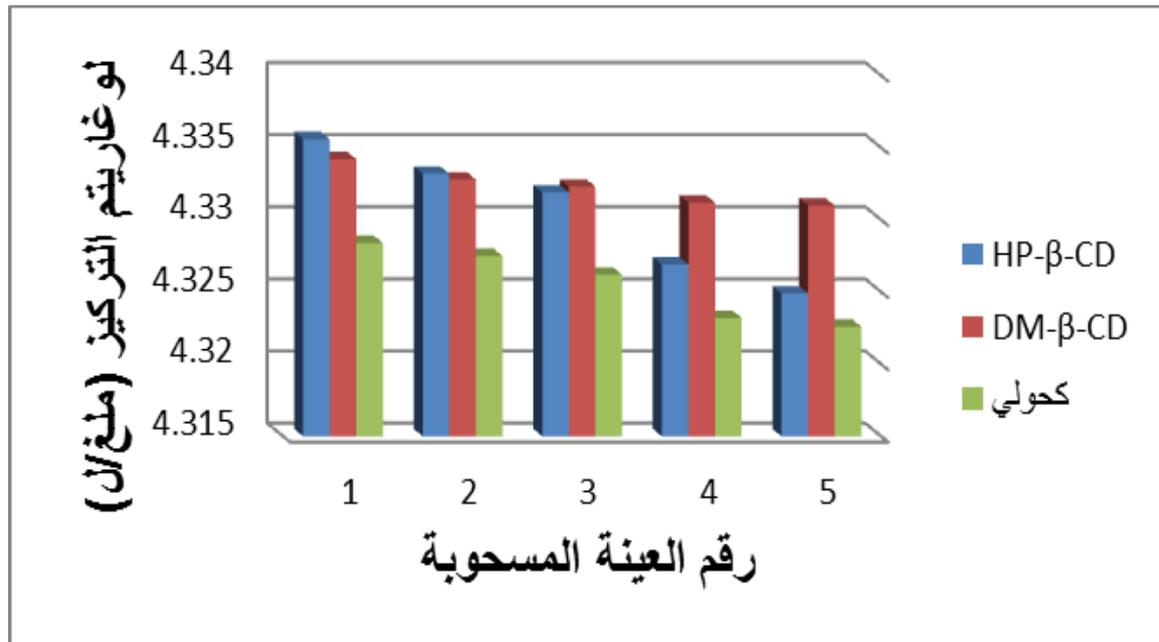
تم تحديد تركيز المينوكسيديل في العينات المسحوبة من المحاليل المدروسة بعد 1، 3، 6، 12 ساعة خلال دراسات الثبات الضوئي والنتائج موضحة في الجدول (31) والشكل (39).



الجدول (31). تناقص تركيز المينوكسيديل خلال دراسات الثبات الضوئي.

المستحضر الكحولي			DM- β -CD			HP- β -CD			الزمن
لوغاريتم التركيز	تركيز المينوكسيديل		لوغاريتم التركيز	تركيز المينوكسيديل		لوغاريتم التركيز	تركيز المينوكسيديل		
	%	ملغ/ل. 10^3		%	ملغ/ل. 10^3		%	ملغ/ل. 10^3	
4.3284	106.5	21.301	4.3342	107.9	21.590	4.3356	108.3	21.659	0
4.3275	106.3	21.258	4.3328	107.6	21.519	4.3332	107.7	21.537	1
4.3262	106	21.194	4.3323	107.5	21.493	4.3319	107.4	21.473	3
4.3232	105.2	21.050	4.3312	107.2	21.438	4.3269	106.1	21.228	6
4.3226	105.1	21.017	4.331	107.2	21.431	4.3249	105.7	21.131	12

نلاحظ من الجدول السابق تناقص تركيز المينوكسيديل في المستحضرات المائية الحاوية على HP- β -CD و DM- β -CD والمستحضر الكحولي بالنسب (2.44%-0.74%-1.33%) على الترتيب حيث أعطت الصيغة الحاوية على DM- β -CD أقل نسبة تناقص في تركيز الدواء بينما لم يفيد HP- β -CD في التخفيف من التخراب الضوئي للمينوكسيديل مقارنة بالمستحضر الكحولي.



الشكل (39). تناقص تركيز المينوكسيديل في المستحضرات المائية بوجود HP- β -CD وبوجود DM- β -CD والمستحضر الكحولي خلال دراسات الثبات الضوئي.

تتبع تفاعلات تخراب محاليل المينوكسيديل تفاعلات المرتبة الأولى [73] حيث وجد تناسب خطي بين الزمن ولوغاريتم تركيز المينوكسيديل في العينات المسحوبة وتم حساب ثوابت التخراب الضوئي k للمحاليل المدروسة من خلال العلاقة:



$$k = -\frac{\text{slope}}{2.303}$$

حيث أن slope هو ميل الخط البياني الذي يمثل العلاقة بين الزمن ولوغاريتم التركيز والنتائج موضحة في الجدول (32).

الجدول (32). قيم ثوابت التخرّب الضوئي لمحاليل المينوكسيديل.

مستحضر كحولي	مستحضر DM-β-CD	مستحضر HP-β-CD	
0.0005	0.0002	0.0009	الميل
0.0012	0.0005	0.0021	ثابت التخرّب الضوئي (h ⁻¹)

نلاحظ من الجدول السابق أن الصيغة الحاوية على DM-β-CD أعطت أقل قيمة لثابت التخرّب وهذا ينسجم مع نسبة ارتباط الدواء مع السيكلودكسترين حيث تم إثبات أن نسبة الارتباط بين المينوكسيديل و DM-β-CD هي (1:2) حيث تُحاط جزيئة الدواء بجزيئين من السيكلودكسترين وتأمين هذا الحجب الجزيئي يُعزل المينوكسيديل عن عمليات التخرّب المختلفة بينما لا نلاحظ أي تحسن في الثبات الضوئي في الصياغات الحاوية على HP-β-CD مقارنة بالمستحضر الكحولي حيث أن نسبة الارتباط مع هذا النوع (1:1). وهذه النتيجة تنسجم مع ما توصل إليه العالم Hashino [50] الذي وجد أن DM-β-CD خفف من التخرّيش الجلدي الناتج عن الحساسية الضوئية المسببة بمادة الكلوربرومازين في خنازير غينيا حيث أن ارتباط الدواء مع السيكلودكسترين سبب تبديل النشاط الكيميائي الضوئي للكلوربرومازين وهذا أدى إلى نقص ملحوظ في الحساسية الضوئية المسببة بالدواء.

2-4-6 دراسات الثبات المسرع:

• نتائج فحص المظهر الخارجي (اللون والرواق):

كل المستحضرات كانت راقئة عيانياً دون وجود أي تكتلات أو ترسبات للمادة الدوائية تدل على تخرّب المعقد المتشكل خلال فترة الدراسة. يوضح الجدول (33) التغيرات اللونية التي طرأت على المستحضرات أثناء دراسات الثبات.



الجدول (33). نتائج الفحص اللوني المطبق على المستحضرات خلال دراسة الثبات المسرع.

المستحضر	اللحظة صفر	بعد شهر	بعد شهرين	بعد ثلاثة أشهر	بعد ستة أشهر
مستحضر مائي بوجود HP- β -CD	شفاف تقريباً	شفاف تقريباً مع لون أصفر خفيف شاحب	لم يطرأ تغير هام على اللون	لم يطرأ تغير هام على اللون	أصفر خفيف
مستحضر pH=6	شفاف تقريباً	شفاف تقريباً مع لون أصفر خفيف شاحب	لم يطرأ تغير هام على اللون	لم يطرأ تغير هام على اللون	أصفر خفيف
مستحضر pH=7.4	شفاف تقريباً	شفاف تقريباً مع لون أصفر خفيف شاحب	لم يطرأ تغير هام على اللون	لم يطرأ تغير هام على اللون	أصفر خفيف
مستحضر pH=8	شفاف تقريباً	شفاف تقريباً مع لون أصفر خفيف شاحب	لم يطرأ تغير هام على اللون	لم يطرأ تغير هام على اللون	أصفر
مستحضر pH=9	شفاف تقريباً	لون ترابي خفيف	برتقالي مصفر	برتقالي	برتقالي غامق
مستحضر يحوي الغليسيرين	شفاف تقريباً	أصفر مائل للبني	أصفر مائل للبني	برتقالي غامق	برتقالي محمر
مستحضر مائي بوجود DM- β -CD	شفاف تقريباً	شفاف تقريباً مع لون أصفر خفيف شاحب	لم يطرأ تغير هام على اللون	لم يطرأ تغير هام على اللون	لم يطرأ تغير هام على اللون
مستحضر كحولي	شفاف	شفاف	شفاف	شفاف	شفاف

يلاحظ من الجدول السابق أنه لم يطرأ تغيرات لونية هامة على المستحضرات باستثناء اثنين منها: المستحضر المائي ذو قيمة pH=9 الذي تحول إلى لون برتقالي غامق بعد ستة أشهر مما يدل على تخرّب المادة الدوائية ضمن هذه القيمة للـ pH أي أنها لا توافق pH ثبات المادة الدوائية، أما المستحضر الحاوي على الغليسيرين فقد ازدادت فيه الكثافة اللونية أكثر من سابقه ليعطي لون برتقالي محمر بشدة في نهاية الدراسة وبالتالي وجود سواغ الغليسيرين غير مناسب في هذه الصياغة.

**• نتائج فحص الـ pH:**

يوضح الجدول (34) نتائج فحص الـ pH أثناء دراسة الثبات المسرع.
الجدول (34). نتائج فحص الـ pH أثناء دراسة الثبات المسرع.

المستحضر	اللحظة صفر	بعد شهر	بعد شهرين	بعد ثلاثة أشهر	بعد ستة أشهر
مستحضر مائي وجود HP-β-CD	7.3	7.4	7.4	7.6	7.8
مستحضر pH=6	6	6.1	6.1	6.1	6.2
مستحضر pH=7.4	7.4	7.4	7.4	7.4	7.5
مستحضر pH=8	8	8	8	8	8
مستحضر pH=9	9	9	8.9	8.8	8.7
مستحضر يحوي الجليسيرين	6.2	6.4	6.9	7.1	7.1
مستحضر مائي وجود DM-β- CD	7.5	7.5	7.5	7.7	7.7
مستحضر كحولي	8.4	8.4	8.4	8.4	8.8

يلاحظ من الجدول السابق أن جميع المستحضرات حافظت على قيم ثابتة تقريباً للـ pH خلال فترة الدراسة مع وجود تغيرات غير هامة ضمن الحدود المقبولة (± 0.5) باستثناء المستحضر الحاوي على الجليسيرين ارتفعت فيه قيمة الـ pH بمقدار (0.9) نتيجة التخرب الكيميائي الحاصل.

• نتائج المعايرة الكمية للمينوكسيديل:

يوضح الجدول (35) نتائج معايرة المينوكسيديل بواسطة HPLC حيث تم تحديد التركيز في كل لحظة أثناء دراسات الثبات بالـ (ملغ/مل) وتم حسابه كنسبة مئوية ضمن المستحضرات بالنسبة للكمية المعنونة.



الجدول (35). نتائج المعايرة الكمية للمينوكسيديل خلال دراسة الثبات المسرع.

بعد ستة أشهر	بعد ثلاثة أشهر	بعد شهرين	بعد شهر	اللحظة صفر	المستحضر
التركيز ملغ/مل	التركيز ملغ/مل	التركيز ملغ/مل	التركيز ملغ/مل	التركيز ملغ/مل	
%	%	%	%	%	
20.48	20.53	20.47	21.18	20.99	مستحضر مائي
102.40	102.63	102.37	105.89	104.94	وجود HP- β - CD
20.54	21.18	20.02	21.19	21.35	مستحضر
102.70	105.90	105.09	105.93	106.76	pH=6
21.09	21.44	21.79	21.71	21.62	مستحضر
105.46	107.2	108.93	108.53	108.12	pH=7.4
20.78	20.08	21.30	21.41	21.51	مستحضر
103.90	105.41	106.52	107.05	107.57	pH=8
19.99	20.88	20.49	20.99	20.65	مستحضر
99.79	104.38	102.43	104.97	105	pH=9
17.53	18.41	18.08	19.21	20.69	مستحضر يحوي
87.64	92.05	90.40	96.04	103.44	الجليسيرين
20.48	20.28	20.98	20.72	20.83	مستحضر مائي
102.41	101.4	104.89	103.60	104.16	وجود DM- β - CD
21.39	21.40	21.05	21.17	21.30	مستحضر
106.95	107.02	105.23	105.87	106.51	كحولي



الجدول (36). النسبة المئوية للتناقص الكمي للمينوكسيديل خلال دراسة الثبات المسرع.

النسبة المئوية لتناقص تركيز المينوكسيديل بعد ستة أشهر %	المستحضر
2.54	مستحضر مائي بوجود HP- β -CD
4.06	مستحضر pH=6
2.66	مستحضر pH=7.4
3.67	مستحضر pH=8
5.21	مستحضر pH=9
15.77	مستحضر يحوي الغليسيرين
1.75	مستحضر مائي بوجود DM- β -CD
0	مستحضر كحولي

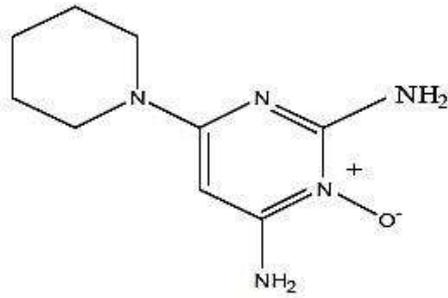
يلاحظ من الجدولين السابقين أن المستحضر الكحولي كان ثابتاً خلال فترة الدراسة دون ملاحظة أي نقص في تركيز المادة الفعالة، كما نلاحظ أن المستحضر المائي المحضر بوجود DM- β -CD حدث فيه نقص في تركيز المادة الفعالة بمقدار (1.75%) وهو أقل المستحضرات المائية تخبثاً خلال فترة الدراسة أي أن DM- β -CD خفف من التخرّب الكيميائي للمينوكسيديل مقارنةً بالـ HP- β -CD.

أما بالنسبة للمستحضرات الموقاة فقد كان أكثرها ثباتاً المستحضر ذو قيمة pH=7.4.

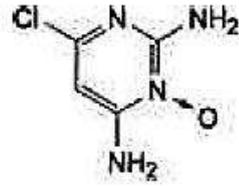
تم إثبات أن ثابت ارتباط المعقد الانضمامي المتشكل يزداد بازدياد قيمة الـ pH، كما أثبتت إحدى الدراسات أن قيمة الـ pH التي توافق أكبر ثبات ضوئي للمينوكسيديل هي 8 [73] وقد لوحظ أن المستحضر pH=8 قد حافظ على ثبات كيميائي خلال دراسات الثبات المسرع ضمن الحدود المقبولة.

نستنتج مما سبق أن قيمة الـ pH التي توافق أكبر ثبات للمينوكسيديل أثناء دراسات الثبات المسرع هي 7.4 والتي أعطت أقل نسبة تخرّب بعد ستة أشهر، أما بالنسبة للمستحضر (pH=9) فقد طرأ عليه تغيير هام في التركيز أكبر من 5% ويحتاج إلى دراسات ثبات بشروط أخرى ولمدة أطول، وأخيراً المستحضر الحاوي على الغليسيرين تم استبعاده من الصياغة لأن المينوكسيديل في هذا المستحضر تخرّب بنسبة كبيرة 15% كما هو ملاحظ من الجدول (40).

أخيراً نستنتج من دراسات الثبات أن DM- β -CD قد خفف من التخرّب الضوئي والمسرع للمينوكسيديل مقارنةً بالـ HP- β -CD وقد يعود ذلك إلى نسبة الارتباط الحاصلة أثناء تشكل المعقد وهي (1:2) حيث سببت إحاطة جزيئة المينوكسيديل بجزيئتي الـ DM- β -CD إعاقه فراغية تجاه عوامل التخرّب المختلفة للمينوكسيديل، فقد أثبتت إحدى الدراسات باستخدام تقنية NMR أن جزيئة المينوكسيديل تدخل ضمن تجويف السيكلودكسترين من طرف حلقة البيبيريدين وهو الطرف غير القطبي المحب للدهن من الجزيئة [74]، وأثبتت دراسة أخرى أن بعض نواتج تخرّب المينوكسيديل هي مركبات تمّ فيها استبدال حلقة البيبيريدين بزمر أخرى كما هو موضح في الشكل (40) [75].



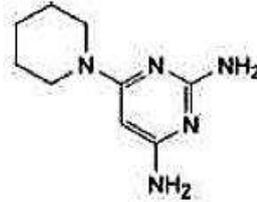
6-(piperidin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine 3-oxide (Minoxidil)



6-chloropyrimidine-2,4-diamine 3-oxide (Impurity A)



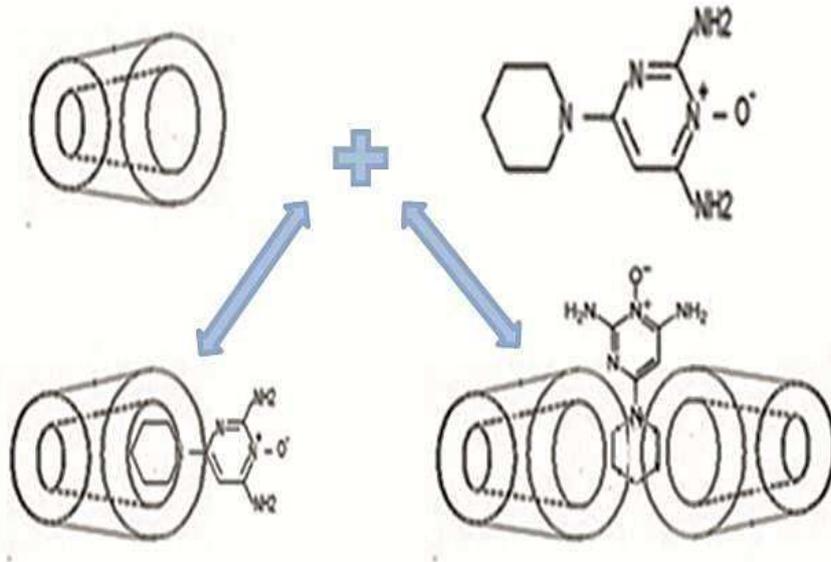
6-chloropyrimidine-2,4-diamine (Impurity B)



6-(piperidin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamine (desoxyminoxidil) (Impurity E)

الشكل (40). البنية الكيميائية للمينوكسيديل ومركباته المرافقة.

وبالتالي فإن الحجب الفراغي الذي سببته جزيئتي DM- β -CD حول هذه الحلقة أدى إلى حمايتها من الاستبدال وبذلك خفف من تخرجات المينوكسيديل الحاصلة بهذه الآلية، ويوضح الشكل التخطيطي التالي مقارنة بين الطريقة المفترضة لارتباط المينوكسيديل مع كل نوع من نوعي السيكلودكسترين (الشكل 41).



الشكل (41). مخطط توضيحي يمثل الطريقة المفترضة لارتباط المينوكسيديل مع نوعي السيكلودكسترين.



الاستنتاجات

Conclusions

- تم في المرحلة الأولى من البحث تحسين انحلال المينوكسيديل بوجود أنواع السيكلودكستريانات بنسب متفاوتة حيث كان عامل تحسين الانحلالية عند استخدام DM- β -CD في تشكيل المعقد حوالي 2.8 وكان ثابت ارتباط المعقد $1-M$ 91 بينما عند استخدام HP- β -CD كان عامل تحسين الانحلالية حوالي 2.4 وكان ثابت ارتباط المعقد $1-M$ 76، تتاقصت هذه القيم مع الأنواع الأخرى ليصبح عامل تحسين الانحلالية 2.3، 2.2 وثابت الارتباط $1-M$ 68، $1-M$ 64 عند استخدام M- β -CD، β -CD على الترتيب، أما عند تشكيل المعقد بوجود γ -CD حصلنا على معقد غير ثابت مع ثابت ارتباط $1-M$ 26 وعامل تحسين انحلالية 1.5 حيث كان حجم تجويف السيكلودكسترين أكبر من أبعاد جزيئة المينوكسيديل وبالتالي لم يحصل ارتباط قوي بين الجزيئتين عند تشكيل المعقد.

- نستنتج من مخططات الانحلالية أن انحلالية المينوكسيديل تزداد مع ازدياد تركيز السيكلودكسترين وهذا يقترح تشكل المعقدات الانضمامية بين المكونات، حيث يسهم النقص في بلورة الدواء عند التعقيد أو التبعض الصلب مع السيكلودكسترين في ازدياد انحلالية الدواء ومعدل الانحلال.

- ازدادت قيم ثابت ارتباط المعقد المتشكل بين المينوكسيديل و HP- β -CD من $1-M$ 63 إلى $1-M$ 80 عند ازدياد قيمة الـ pH من 6 إلى 9، وهذا قد يعود إلى البنية الكيميائية القلوية للمينوكسيديل حيث تتناقص S_0 وبالتالي تزداد ألفة المينوكسيديل في تجويف السيكلودكسترين عندما تزداد قيمة الـ pH.

- أثبتت النتائج صلاحية الطريقة التحليلية المستخدمة في مخططات الانحلالية فقد كانت الطريقة نوعية وصحيحة ودقيقة حيث كان المردود الوسطي الإجمالي 98.8% وكانت قيم RSD أقل من 2% لجميع التراكيز المدروسة.

- تم تحديد النسبة المولية للارتباط الجزيئي في المعقدات الانضمامية حيث كانت 1:1 في معقد minoxidil HP- β -CD: و 1:2 في معقد DM- β -CD: minoxidil وهذا يتوافق مع نتائج دراسات الانحلالية والتي أعطى فيها المعقد الأخير أعلى قيمة لثابت الارتباط نتيجة ارتباط جزيئتين من السيكلودكسترين مع جزيئة واحدة من المينوكسيديل.

- أثبتت التحاليل الحرارية تحول المينوكسيديل من الحالة البلورية إلى عديم الشكل (Amorphous) عند تشكيله المعقدات الانضمامية.

- تم اختيار المعقدات الانضمامية المتشكلة بوجود HP- β -CD و DM- β -CD من أجل صياغة الغسولات المائية للمينوكسيديل والتي تم دراسة ثباتها لاحقاً ويعود السبب إلى أن هذين النوعين أعطيا قيم ثوابت ارتباط وعوامل تحسين انحلالية أكبر من الأنواع الأخرى من جهة، ومن جهة أخرى فإن الانحلالية المائية لهذين النوعين مرتفعة جداً مقارنة بالأنواع الأخرى، حيث لوحظ أن الكمية المطلوبة من كل نوع من هذه الأنواع لتشكيل معقد انضمامي مع المينوكسيديل (بتركيز 2%) كانت أكبر من الكمية المنحلة من النوع ذاته.



- تم التوصل إلى صياغة مائية لمحاليل المينوكسيديل والاستغناء عن الكحول المستخدم في الغسولات المسوقة تجارياً وبالتالي التخلص من تأثيراته السلبية نتيجة الاستخدام المستمر على فروة الرأس، وهذه الدراسة هي الأولى التي تقوم بتحضير مستحضرات مائية للمينوكسيديل باستخدام طريقة التعقيد مع السيكلودكسترين.
- كانت الطريقة المتبعة في التحليل نوعية، أثبتت النتائج أيضاً كفاءة العمود وتوافقية جيدة للجهاز عند تطبيق هذه الطريقة.
- أكدت نتائج دراسات الثبات الضوئي قدرة الـ DM- β -CD على حماية المينوكسيديل من التخرب الضوئي مقارنة بالمحلول الكحولي والمحلول المائي المحضر بوجود HP- β -CD وهذا قد يعود إلى الإعاقة الفراغية المسببة نتيجة إحاطة جزيئين من السيكلودكسترين بجزيئة المينوكسيديل مما يؤمن حجب جزئي للمينوكسيديل عن عوامل التخرب المختلفة.
- أثبتت النتائج ثبات أغلب المستحضرات الناتجة خلال فترة ستة أشهر من الحفظ في شروط الثبات المسرع الموصى بها من قبل ICH لكن لوحظ ازدياد تخرب المينوكسيديل في المحلول الموقى pH=9 عن الحدود المقبولة حيث تخرب بنسبة 5.2% كما بينت الدراسة عدم توافق سواغ الغليسيرين مع الصياغة المائية المستخدمة حيث تخرب المستحضر الحاوي على الغليسيرين بنسبة 15% خلال فترة الدراسة.

التوصيات

Recommendations

- دراسة تأثير أنواع أخرى من السيكلودكستريينات على تحسين انحلال وثبات المينوكسيديل بهدف الوصول إلى قيم أعلى لثابت ارتباط المعقد.
- العمل على زيادة فعالية التعقيد بإضافة مواد مساعدة (مثل مواد تؤدي إلى تشريد الدواء، أو تشكيل ملح، أو إضافة بوليمرات منحلة في الماء تشكل معقد ثالثي مع CD:دواء) تؤدي إلى الحصول على معقدات انضمامية أكثر ثباتاً.
- إجراء الدراسات الحيوية على أغشية الكريات الحمراء لدراسة قدرة السيكلودكستريينات على التخفيف من التخرب والآثار الجانبية المحتملة للمينوكسيديل عند التطبيق الموضعي.
- إجراء الدراسات الحيوية *In-vivo* على حيوانات التجربة لدراسة قدرة السيكلودكستريينات على تحسين الامتصاص والتوافر الحيوي للمينوكسيديل وبالتالي تخفيف الجرعة المستخدمة والآثار الجانبية.
- دراسة إمكانية تحضير المعقدات الانضمامية بطرق أخرى تؤدي إلى زيادة قيمة ثابت الارتباط.
- توصيف المعقدات الناتجة بطرق كيميائية أكثر دقةً مثل NMR والتي تفيد في حساب النسبة المئوية لمتحفظ المادة ضمن تجويف السيكلودكسترين.



الأبحاث المنشورة

Published Papers

- د. ياسر بيطار، د. وسيم عبد الواحد، رهدف اعرابي. (2014). دراسة تأثير تشكيل معقدات مع نوعين مختلفين من السيكلودكستريينات على التخرب الضوئي للمينوكسيديل. مجلة بحوث جامعة حلب، سلسلة العلوم الطبية. العدد 97.

- د. وسيم عبد الواحد، د. ياسر بيطار، رهدف اعرابي. (2014). صياغة ودراسة ثبات المعقدات المائية للسيكلودكسترين مع المينوكسيديل. مجلة بحوث جامعة حلب، سلسلة العلوم الطبية. العدد 98.

- ABDELWAHED W., BITAR Y., ARABI R., 2014 - Preparation and characterization of minoxidil-cyclodextrin complexes to improve drug stability and solubility. (To be submitted).



المراجع

References

1. United States Pharmacopeia 34-NF29.
2. European Pharmacopoeia 6.2.
3. Africa, M.I., Danile, M.R., Ignacio, S.D.C. (2007). Crystal structure of minoxidil at low temperature and polymorph prediction. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(2), 815-830.
4. Martindel, The Complete Drug Reference, (36ed.) .2009.
5. Messenger, A.G., Rundegren, J. (2004). Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *British Journal of Dermatology*, 150(2), 186-194.
6. Katz, H.I. (1989). Topical minoxidil: review of efficacy and safety. *Cutis*, 43(1), 94-98.
7. Price, V.H., Menefee, E., Strauss P.C. (1999). Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 41(5), 717-721.
8. Olsen, E.A.L., Dunlap, F.E., Funicella, T., Koperski, J.A., Swinehart, J.M., Tschien, E.H., Trancik, R.J. (2002). A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 47(3), 377-385
9. de Groot, A.C., Nater, J.P., Herxheimer, A. (1987). Minoxidil: hope for the bald? *Lancet*, 1, 1019-1022.
10. Anonymous. (1989). Topical minoxidil does little for baldness. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 27(19), 74-76.
11. Shrank, A.B. (1989). Treating young men with hair loss. *British Medical Journal*, 298(6677), 847-848.
12. Lucky, A.W., Piacquadio, D.J., Ditre, C.M., et al. (2004). A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 50(4), 541-553.
13. Vexiau, P., Chaspoux, C., Boudou, P., Fiet, J., Jouanique, C., Hardy, N., Reygane, P. (2002). Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: a controlled, 12- month randomized trial. *British Journal of Dermatology*, 146(6), 992-999.
14. Shapiro, J. (2003). Safety of topical minoxidil solution: a one-year, prospective, observational study. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 7(4), 322-329.



15. Anonymous. (1994). Topical minoxidil for baldness: a reappraisal. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 36(914), 9-10.
16. Fiedler, V.C., Wendrow, A., Szpunar, G.J., Metzler, C., DeVillez, R.L. (1990). Treatment-resistant alopecia areata. *Archives of Dermatology*, 126(6), 756-759.
17. Vickers, M.A., Barton, C.J. (1995). Minoxidil induced hair growth after leukaemia treatment? *Archives of Disease in Childhood*, 73(2), 184.
18. Duvic, M.L., Lemak, N.A., Valero, V., Hymes, S.R., Farmer, K.L., Hortobagyi, G.N., Trancik, R.J., Bandstra, B.A., Compton, L.D. (1996). A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 35(1), 74-78.
19. Lachgar, Charveron, Gall & Bonafe. (2002). Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *British Journal of Dermatology*, 138(3), 407-411.
20. Ingles, R.M., Kahn, T. (1983). Unusual hair changes with minoxidil therapy. *International Journal of Dermatology*, 22(2), 120-122.
21. Kidwai, B.J., George, M. (1992). Hair loss with minoxidil withdrawal. *Lancet*, 340(8819), 609-610.
22. Peluso, A.M., et al. (1997). Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *British Journal of Dermatology*, 136(1), 118-120.
23. Colamarino, R., et al. (1990). Polymyalgia and minoxidil. *Annals of Internal Medicine*, 113(3), 256-257.
24. Disantis, D.J., Flanagan, J. (1981). Minoxidil-induced Stevens-Johnson syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 141(11), 1515.
25. Clissold, S.P., Heel, R.C. (1987). Topical minoxidil: a preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in alopecia areata and alopecia androgenetica. *Drugs*, 33(2), 107-122.
26. Valdivieso, A., Valdes, G., Spiro, T.E. (1985). Minoxidil in breast milk. *Annals of Internal Medicine*, 102(1), 135.
27. Anderson, J.M., Kim, S.W. (1984). *Recent Advances in Drug Delivery Systems*. Plenum Press, New York.
28. Szycher, M. (1991). *High Performance Biomaterials, A Comprehensive Guide to Medical and Pharmaceutical Applications*. Technomic Publishing Co. Inc., Lancaster, PA.
29. Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T. (1998). Cyclodextrin drug carrier systems. *Chemical Reviews*, 98(5), 2045-2076.
30. Bender, M.L., Komiyama, M. (1978). *Cyclodextrin Chemistry*. Springer-Verlag, Berlin.
31. Szejtli, J. (1982). *Cyclodextrin and Their Inclusion Complexes*. Akadémiai Kiadó, Budapest.



32. Roux, M., Perly, B., Djedaini, P.F. (2007). Self-assemblies of amphiphilic cyclodextrins. *European Biophysics Journal*, 36(8), 861-867.
33. Loftsson, T., Duchene, D. (2007). Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 329(1), 1-11.
34. Arun, R., Ashok kumar, C.K., Sravanthi, V.V.N.S.S. (2008). Cyclodextrins as drug carrier molecule. *Scientia Pharmaceutica*, 76(4), 567-598.
35. Hirayamam, F. (1993). Development and pharmaceutical evaluation of hydrophobic derivatives as modified-release drug carrier. *Yakugaku Zasshi*, 113(6), 425-437.
36. Hakkarainen, B., Fujita, K., Immel, S., Kenne, L., Sandstrom, C. (2005). ¹H NMR studies on the hydrogen-bonding network in mono- α - β -cyclodextrin and its complex with adamantane-1-carboxylic acid. *Carbohydrate Research*, 340(8), 1539-1545.
37. Coleman, A.W., Nicolis, I., Keller, N., Dalbiez, J.P., (1992). Aggregation of cyclodextrins: An explanation of the abnormal solubility of β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 13, 139-143.
38. Brewster, M.E., Simpkins, J.W., Hora, M.S., Stern, W.C., Bodor, N. (1989). The potential use of cyclodextrins in parenteral formulations. *Journal of parenteral science and technology*, 43(5), 231-240.
39. Harata, K.L., Rao, C.T., Pitha, J. (1993). Crystal structure of 6-O-[(R)-2-hydroxypropyl] cyclomaltoheptaose and 6-O-[(S)-2-hydroxypropyl] cyclomaltoheptaose. *Carbohydrate Research*, 247, 83-98.
40. Horiuchi, Y.L., Hirayama, F., Uekama, K. (1991). [Improvement of stability and bioavailability of 1-hexylcarbonyl-5-fluorouracil (HCFU) by O-carboxymethyl-O-ethyl-beta-cyclodextrin]. *Yakugaku Zasshi*, 111(10), 592-599.
41. Hirayama, F.L., Yamamoto, M., Uekama, K. (1992). Acid-catalyzed hydrolysis of maltosyl-beta-cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(9), 913-916.
42. Fumitoshi, H., Masahiko, K., Tadanobu, U., Kaneto, U. (1993). Inhibitory effect of guest molecules on acid-catalysed ring-opening of β -cyclodextrin. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (20), 1578-1580.
43. Ohtani, Y.L., Irie, T., Uekama, K., Fukunaga, K., Pitha, J. (1989). Differential effects of alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins on human erythrocytes. *European Journal of Biochemistry*, 186(1-2), 17-22.
44. Magdassi, S., Tuitou, E. (1999). Novel Cosmetic Delivery Systems. In : Duchene D, Wouessidjewe D, Poelman MC, Cyclodextrin in cosmetics. Marcel Dekker, New York, pp. 275-292.



45. Higuchi, T., Connors, K.A. (1965). Phase solubility techniques. *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*, 4, 117-212.
46. Shimpi, S., Chauhan, B., Shimpi, P. (2005). Cyclodextrin: Application in different routes of drug administration. *Acta Pharmaceutica*, 55(2), 139-156.
47. Mielcarek, J. (1996). Photochemical stability of the inclusion complexes of nifedipine with α , γ -cyclodextrin, methyl- β -cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin in solid state and in solution. *Pharmazie*, 51(7), 477-479.
48. Tokumura, T., Namba, M., Tsushima, Y., Tatsuishi, K., Kayano, M., Machida, Y., Nagai, T. (1986). Enhancement of bioavailability of cinnarizine from its β -cyclodextrin complex on oral administration with DL-phenylalanine as a competing agent. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(4), 391-394.
49. Nagia, T., Ueda, H. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. (1996). Pergamon. Oxford, U.K p441.
50. Hashino, T., Ishida, K., Irie, T., Uekama, K., Ono, T. (1989). An attempt to reduce the photosensitizing potential of chlorpromazine with the simultaneous use of β - and dimethyl- β -cyclodextrins in guinea pigs. *Archives of Dermatological Research*, 281(1), 60-65.
51. Stella, V. J., Rao, V. M., Zannou, E. A., Zia, V. (1999). Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 3-16.
52. Rajewski, R.A., Stella, V.J. (1996). Pharmaceutical applications of cyclodextrins. II. In vivo drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(11), 1142-1169.
53. Okimoto, K., Rajewski, R.A., Uekama, K., Jona, J.A., Stella, V.J. (1996). The interaction of charge and uncharged drugs with neutral (HP- β -CD) and anionically charged (SBE7- β -CD) β -cyclodextrins. *Pharmaceutical Research*, 13(2), 256-264.
54. Loftsson, T., Brewster, M. E. (1996). Pharmaceutical application of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(10), 1017-1025.
55. Inoue, Y., Hakushi, T., Liu, Y., Tong, L.H., Shen, B.J., and Jin, D.S. (1993). Thermodynamics of molecular recognition by cyclodextrins 1. Calorimetric titration of inclusion complexation of naphthalenesulfonates with α -, β - and γ -cyclodextrins: enthalpy-entropy compensation, *Journal of the American Chemical Society*, 115, 475-481.
56. Giron, D. (2007). Thermal analysis of drugs and drug products, In *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd ed, 3726-3748. Informa health care.



57. Dodziuk, H. (2006). Cyclodextrins and Their Complexes, in: Harata, K., Crystallographic study of cyclodextrins and their inclusion complexes. WILEY-VCH Verlag GmbH & CO., Germany, PP. 147-191.
58. Suryanarayanan, R., Rastogi, S. (2007). X-Ray powder diffractometry, in Encyclopedia of pharmaceutical technology, 3rd ed, 4103-4116. Informa health care.
59. Liu, L., Guo, Q.X. (2002). The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 42(1-2), 1-14.
60. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH Q2R1), 2005.
61. Loftsson, T., Kurkov, S.V. (2013). Cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 453, 167-180.
62. Loftsson, T., Brewster, M.E. (2010). Pharmaceutical applications of cyclodextrins: basic science and product development. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62(11), 1607-1621.
63. Loftsson, T., Brewster, M.E. (2012). Cyclodextrins as functional excipients: methods to enhance complexation efficiency. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(9), 3019-3032.
64. Harvey, D. (2000). Modern Analytical Chemistry, in: Spectroscopic Methods of Analysis. Mcgraw-Hill Companies, United States of America, pp. 368-459.
65. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH Q1B), 2005.
66. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH Q1A), 2003. Stability testing guidelines: Stability testing of new drug substances and products.
67. Hurber, L. (2007). Validation and qualification in analytical laboratories. Informa Healthcare USA, INC, 2nd ed, 314.
68. Londhe, V., Nagarsenker, M. (1999). Comparison between Hydroxypropyl- β -cyclodextrin and polyvinyl pyrrolidone as carriers for carbamazepine solid dispersions. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61(4), 237-240.
69. Szejtli, J., (1988). Cyclodextrin Technology. Kluwer, Dordrecht.
70. Szejtli, J., Liptak, A., Jodal, I., Neszelyi, A. (1980). Synthesis and C-NMR spectroscopy of methylated β -CD. *Starch / Starke*, 32(5), 165-169.
71. Uekama, K. (1985) Pharmaceutical application of methylated cyclodextrins. *pharmaceutical International*, 5, 61-65.



72. Budavari, S.S., O'Neil, M.J., Smith, A., Heckelman, P.E., Kinneary, J.F. (2001). The Merck Index, 13th. Merck & Company Incorporated, Whitehouse Station, New Jersey.
73. Chinnian, D., Asker, A.F. (1996). Photostability profiles of minoxidil solutions. *PDA Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology*, 50(2), 94-98.
74. Calderini, A., Pessine, F.B.T. (2008). Synthesis and characterization of inclusion complex of the vasodilator drug minoxidil with β -cyclodextrin. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 60(3-4), 369-377.
75. Gaidhane, H.K., Bidada, J.P., Bhusari, A.S., Navkhare, M.S., Diwanka, G.P., Tiwari, A.H. (2011). Development and Validation of Stability Indicating HPLC Method for the estimation of Minoxidil and related substance in topical formulation. *Journal of Pharmacy Research*, 4(12), 4481-4484.



Abstract

In this research, inclusion compounds between minoxidil and five different types of cyclodextrins have been prepared in order to obtain an optimized aqueous pharmaceutical formulation of minoxidil. Photo and accelerated stability studies were performed for final preparations.

Firstly, validation of the UV method used to assay minoxidil in the presence of cyclodextrins was done through these parameters: specificity, linearity, accuracy, precision, detection limit and quantitation limit. All the results were within the accepted limits.

Solubility studies were carried out by adding increasing amounts of cyclodextrin into fixed amount of minoxidil. The curves of minoxidil concentrations versus cyclodextrin concentrations were represented, and association constants for complexes, coplexation efficiency and solubility enhancement factors were all calculated. The results showed that DM- β -CD and HP- β -CD gave the highest values of the calculated parameters, so they were chosen as excipients for preparation of aqueous minoxidil lotions.

The mole-ratio method was used for determination the stoichiometry of the formed complexes. The molar ratio was (1:1) between minoxidil and HP- β -CD, and (1:2) between minoxidil and DM- β -CD.

Tow several techniques (DCS and IR) were applied to confirm the conformation of the inclusion compounds and to prove that minoxidil has changed from crystal form to amorphous during the complexation process.

The assay of minoxidil for stability studies was done by HPLC according to USP pharmacopeia. Specificity and system suitability were successfully done in order to ensure the verification of the method.

Photostability study was done for three several aqueous and ethanolic preparations of minoxidil. The photodegradation constants were also calculated. The results showed that the photodegradation constant of preparation which contained minoxidil complexes with DM- β -CD was lower than the preparation which contained HP- β -CD.

Finally, the accelerated stability was done for prepared lotions at several values of pH. The results confirmed the stability of aqueous pharmaceutical forms since the degradation rate was within the pharmacopeia specification limits except for preparation contained glycerin which has been degraded by (15%) which means that this excipient is incompatible with the used pharmaceutical formulation. It was also noted that the preparation which contained DM- β -CD was the most stable aqueous preparation.



**University of Aleppo
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry &
Quality Control**

Preparation and Control of Minoxidil-Cyclodextrin Complexes to Improve Drug Stability and Solubility

A thesis submitted in partial fulfillment for the requirements for the degree
of Master of Science in Quality Control

Rahaf Alhaj Ismael Arabi

Supervised by

Dr. Yaser Bitar

**Doctor in the Department of
Pharmaceutical Chemistry &
Quality Control
Faculty of Pharmacy
University of Aleppo**

Dr. Wassim Abdel Wahed

**Doctor in the Department of
Pharmaceutical Technology
Faculty of Pharmacy
University of Aleppo**

2014-1436

**University of Aleppo
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry &
Quality Control**



Preparation and Control of Minoxidil-Cyclodextrin Complexes to Improve Drug Stability and Solubility

A thesis submitted in partial fulfillment for the requirements for the
degree of Master of Science in Quality Control

Rahaf Alhaj Ismael Arabi

2014-1436