

تأثير عوامل الصياغة المختلفة على قابلية المد وعلى تحرر الكافئين من هلاميات الكربوبول

الدكتورة لى محمد الهوشي*

(تاريخ الإيداع 8 / 6 / 2015. قُبِلَ للنشر في 13 / 7 / 2015)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى تحضير هلاميات كربوبول حاوية على الكافئين وإلى دراسة العوامل المؤثرة على قابليتها للمد ودراسة خواص تحرر الكافئين (مادة فعالة محبة للماء hydrophilic تم اختيارها كنموذج). استخدم اختبار ستودنت t -test لتحليل النتائج إحصائياً عند مستوى دلالة 0.05. كانت الهلاميات شفافة عند استخدام الكافئين بتركيز 1% وبتركيز 2% (عند زيادة كمية الكحول). نقصت قابلية الهلامية للمد عند زيادة تركيز الكربوبول ومع تغير كمية الكافئين (إلا عند 2% كربوبول) كما تأثرت بنوع المحل المساعد. زادت كمية الكافئين المتحررة مع تناقص كمية الكربوبول وزيادة كمية الكافئين ونقصت الكمية الكلية المتحررة بوجود الكحول. كان التحرر من نموذج Higuchi أي أن الانتشار هو الآلية الأساسية في تحرر الكافئين من هذه الهلاميات.

الكلمات المفتاحية: كربوبول، هلامية، كافئين، قابلية مد، تحرر في الزجاج، أغشية سللوزية

* مدرسة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

Effect of various formulation factors on spreadability and release properties of caffeine from carbopol gels

Dr. Lama Mohammad Al haushey*

(Received 8 / 6 / 2015. Accepted 13 / 7 / 2015)

□ ABSTRACT □

The objective of this study was to prepare acceptable carbopol gels and to evaluate the factors influencing the spreadability and release properties of a model hydrophilic compound (caffeine). Results were analyzed statistically using student *t*-test. The gels were transparent at 1 and at 2% caffeine (with alcohol). Spreadability was decreased when carbopol was increased and when caffeine quantity was changed (except at 2% carbopol). Spreadability was affected statistically with change of cosolvent. Released caffeine quantity (%) was increased with decreasing of carbopol quantity and increasing of caffeine quantity introduced in the formula. Total caffeine quantity (%) was decreased with alcohol presence. Caffeine release followed Higuchi pattern, e.g. diffusion was the principal mechanism of caffeine release from these formulas.

Key words: carbopol, gel, caffeine, spreading test, *in vitro* release, cellulose membranes

*Assistant Professor, Departement of Pharmaceutics and pharmececitic technology, Faculty of Pharmacy, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

مقدمة:

يشكل إعطاء الأدوية عبر الجلد طريقاً هاماً نظراً لتجنب التهيجات المعديّة - المعوية والاستقلاب الكبدي [1] كما أنه يعطي راحة للمريض [2]. يمثل الجلد طريقاً بديلاً أبسطاً من بعض طرق الاستخدام الأخرى وأكثر تحكماً بتحرر الدواء في الدوران [3].

يتضمن الامتصاص عبر الجلد تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني ومن ثم اختراقه للجلد للوصول إلى النسيج الهدف. يعتمد تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني على الخواص الفيزيوكيميائية لكل من المادة الفعالة والشكل الصيدلاني على حد سواء، حيث يلعب اختيار الشكل الصيدلاني المناسب والسواغات المناسبة دوراً هاماً في تحسين تحرر الدواء واختراقه للجلد [4].

تعرف الهلامات بأنها جمل نصف صلبة تكون فيها حركة الطور المبعثر (Dispersant phase) مقيدة ضمن شبكة ثلاثية الأبعاد من جزئيات الطور المبعثر. من بين الأشكال الجلدية المعروفة تتمتع الهلامات (Gels) بأهمية خاصة فهي لاتعطي ذلك الإحساس الدهني الذي تتركه المراهم وكريمات م/ز كما أنها غسولة بالماء [4] وتحتاج لطاقة أقل أثناء التحضير [5]. إن مركبات الكربوبول (الكاربومير) هي بلمرات عالية الوزن الجزيئي لحمض الأكريلي وكثيراً ماتستخدم هذه المركبات كعوامل مثخنة ورافعة للزوجة عند تحضير أشكال صيدلانية سائلة ونصف صلبة مثل المعلقات والمستحلبات والهلامات. تحضّر هلامات الكربوبول ببعثرة الكربوبول في الماء وتعتمد لزوجة المبعثرات الناتجة على pH الوسط حيث أن رفعه إلى قيم تتراوح بين 6 و 8 يؤدي إلى زيادة اللزوجة وتشكيل هلام قوي [6]. إن استعمال الهلامات كوسيلة لإعطاء الدواء يمكن أن يزيد من وقت بقاء الدواء في الجلد وبالنتيجة زيادة التوافر الحيوي [7].

عند إضافة مادة فعالة غير منحلة لايمكن الحصول على هلامات شفافة ولذلك يضاف أحياناً محل مساعد (الجليسيرين، PEG₄₀₀،...) قادر على حل هذه المواد الفعالة [8].

درس تأثير الكثير من العوامل على خواص الهلامات المحضرة مثل كمية الكربوبول [9] والمادة الفعالة [10]. كما تمت دراسة تأثير المحل المساعد الداخلة في الصيغة على انحلال المادة الفعالة وعلى لزوجة الهلامة الناتجة وبالتالي على التحرر [9].

تهدف هذه الدراسة المجراة في كلية الصيدلة - جامعة تشرين خلال النصف الأول من عام 2014 إلى تطوير صياغة هلامات للكافئين (مادة فعالة نموذج) مخصصة للتأثير الموضعي وباستخدام الكربوبول كمادة مهلمة. ستتم دراسة مجموعة من العوامل (كمية الكافئين وكمية الكربوبول ونوع المحل المساعد) على خواص الهلامات الشكلية وقابليتها للمد. كما ستدرس خواص تحرر الكافئين من هذه الهلاميات حيث ليس من المهم فقط تحضير أشكال صيدلانية ثابتة وإنما يجب أيضاً تحديد الخواص الانتشارية للمادة الفعالة ضمن الشكل نصف الصلب والتي تؤثر عليها مجموعة من العوامل ولذلك فإن مركبات الكاربومير ماتزال جاذبة للانتباه في مجال إيصال الدواء لتأثيرها على انتشار المواد الفعالة وعلى تحررها بالنتيجة. من هنا تكمن أهمية هذا البحث في تطوير صيغ صيدلانية جلدية جديدة متمثلة بتحضير هلامات كربوبول ودراسة العوامل المؤثرة على خواصها.

طرائق البحث ومواده:

1. المواد والأجهزة المستعملة

المواد

كافئين (Merck, Germany)، كربوبول 940، غليسرين، كحول إيثيلي، تري إيتانول أمين (TEA)، فوسفات أحادية الصوديوم NaH_2PO_4 (Merck, Germany)، فوسفات ثنائية الصوديوم Na_2HPO_4 (Merck, Germany).

الأدوات والأجهزة

مقياس الطيف الضوئي: (Jasco V-530 UV/Vis Spectrophotometer, Japan)
مقياس الـ pH: (Sension 3, Model 51910, HACH, USA)
جهاز فحص الانحلال: (ERWEKA, DT600, Germany)
محرك ميكانيكي (Heidolph RZR 2021, Germany)
محرك مغناطيسي (Monotherm, variomog, Germany)
أغشية نترات السلوز: (Sartorius Stedim Biotech GmbH, 0.45 μ , Germany)
صفائح زجاجية، ملوق.

2.1. الطرائق

2.2.1. تحضير هلاميات الكافئين

حضرت الهلاميات بشكل معدل عن الطريقة التقليدية في التحضير [11، 12]. باختصار، تم حل الكافئين (1، 2 أو 3%) في نصف كمية الماء مع التسخين ثم أضيف المحل المساعد (الغليسرين أو الإيتانول). أضيف الكربوبول (0.5، 1 أو 2%) مع التحريك الميكانيكي (500 دورة/د) وترك المزيج طوال الليل. في اليوم التالي، تمت إضافة الـ TEA على شكل محلول مائي بحيث أن 1 غ كربوبول يحتاج إلى 1.5 غ TEA [13] على دفعات مع التحريك بملوق حتى تمام التجانس وتشكل الهلامية. يبين الجدول (1) مختلف الصيغ التي تم تحضيرها.

2.2. تحديد خصائص الهلاميات

2.2.2.1. الفحص العياني للهلاميات المحضرة

تم فحص الهلاميات عياناً من حيث التجانس واللون والشفافية ووجود تبلور أو تحجب....

2.2.2.2. قياس pH هلاميات الكافئين

تم أخذ 1 غ من الهلامية (وفق كل صيغة) ومددت بالماء المقطر [14,15] حتى 40 غ. ترك المزيج تحت التحريك المغناطيسي (100 دورة/د) لمدة ساعتين ثم تم قياس pH المحلول الناتج وتم التعبير عن النتائج بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري: $M \pm SD$ (n=3). الغاية من هذا الفحص، التأكد من تعديل الكربوبول لتحقيق اللزوجة المطلوبة وليتم التوافق مع pH الجلد.

الجدول (1): الصياغات المختلفة التي تم وفقها تحضير الهلاميات

كحول (%)	جليسيرين (%)	كافئين (%)	كاربوبول (%)	اسم المكون رمز الصيغة
-	20	3	0.5	F ₁
-	20	3	1	F ₂
-	20	3	2	F ₃
-	20	1	0.5	F ₄
-	20	2	0.5	F ₅
-	-	3	0.5	F ₆
20	-	3	0.5	F ₇
-	20	2	1	F ₈
-	20	1	1	F ₉
20	-	1	0.5	F ₁₀
20	-	2	0.5	F ₁₁
40	-	3	0.5	F ₁₂
-	20	1	2	F ₁₃
-	20	2	2	F ₁₄
20	-	1	1	F ₁₅
20	20	2	0.5	F ₁₆
30	-	2	0.5	F ₁₇

2.2.2.3. فحص قابلية المد

تم إجراء هذا الفحص وفق الطريقة التي أجراها De Paula وزملاؤه [16] في درجة حرارة الغرفة حيث يعكس هذا الفحص سهولة التطبيق على الجلد [9] ويعكس القدرة على تحرر الدواء حيث يتأثر هذا التحرر برفع اللزوجة (المتعلقة بالقوام) [15]. وضع 1 غ من كل هلامة بين صفيحتين زجاجيتين لمدة دقيقة. قيس قطر الدائرة المتشكلة وفق المحورين الأفقي والعمودي. تم وضع 9 صفائح أخرى (وزن كل صفيحة وسطياً = 170 غ) وتم قياس قطر الدائرة المتشكلة كما سبق بعد مرور دقيقة من وضع كل صفيحة. تم التعبير عن قابلية الهلامة للمد وللدهن بقياس مساحة الدوائر المتشكلة بدلالة وزن الصفائح الموافقة. تم حساب المساحة الناتجة وفق العلاقة:

$$S = d^2 \pi / 4$$

حيث: d: متوسط القطر الذي تصل إليه العينة بعد تطبيق الصفائح (وفق المحورين الأفقي والعمودي)،

S: مساحة الدائرة.

2.2.2.4. فحص التحرر في الزجاج

تم إجراء فحص تحرر الكافئين من هلاميات الكاربوبول في الزجاج على بعض صيغ الهلاميات (لتوضيح تأثير العوامل المدروسة على التحرر). أجري هذا الفحص بواسطة جهاز الانحلال (ERWEKA) حيث استخدم أنبوب زجاجي أسطواني (طول 7.8 سم، قطر خارجي: 2.4 سم، قطر داخلي: 2.2 سم) كنموذج لخلية انتشار [17، 18] وتم إغلاق النهاية السفلية بلصق غشاء نترات السلوز [11] كغشاء صناعي نموذج يحل محل الجلد. وضع 1 غ من الهلامية على الغشاء الصناعي (ضمن الحجرة المعطية Donor Compartment) بحيث تكون الأسطوانة تمس 750 مل من محلول الوقاء الفوسفاتي (pH=7.4) والذي يعمل كحجرة مستقبلية (Receptor Compartment) عند درجة الحرارة 32^oم. تم أخذ 5 مل عند أوقات معينة وتعويض الحجم المسحوب بنفس الحجم من الوقاء وتمت الدراسة خلال 6 ساعات.

2.2.2.5. التحليل الإحصائي للنتائج

حللت النتائج إحصائياً بإجراء اختبار t-Student (excel 2007) وقد اعتبرت النتائج ذات أهمية إحصائية أو دلالة معنوية إذا كانت p -Value أصغر أو تساوي 0.05.

النتائج والمناقشة

1. الفحص العياني للهلاميات

يبين الجدول (2) خصائص الصيغ المختلفة المحضرة من حيث المظهر الخارجي والـ pH. كانت الهلاميات المحضرة شفاقة أو بيضاء. تم الحصول على هلاميات شفاقة بتركيز 1% كافئين مهما كان تركيز الكاربوبول (الصيغ F4، F9، F13، F10، F15 وأفضلها F4 و F10). كما تم الحصول على هلاميات شفاقة باستخدام تركيز 2% كافئين ولكن توجب علينا زيادة كمية الكحول إلى 30% (الصيغة F17 بالمقارنة مع F11). يمكن تفسير هذا بأن الكحول بهذه الكمية يقوم بعمله كمحل مساعد كاف لحل كمية الكافئين الموجودة بينما وجود الغليسرين بسحب الماء إليه ويربطه بروابط هيدروجينية يصبح أقل فعالية في زيادة حل الكافئين (الصيغتان F11 و F17 أو الصيغ التي تحوي غليسرين فقط كمحل مساعد وتركيز الكافئين فيها < 1% مثل الصيغ: F1، F2، F3، F5، F8، F14، F16). إن وجود الكحول كمحل مساعد مكان الغليسرين يعطي هلاميات أكثر شفاقة (الصيغة F15 بالمقارنة مع F9).

الجدول (2): خصائص الهلاميات المحضرة (الفحص العياني وفحص الـ pH)

الفحص رمز الصيغة	مظهر الهلاميات	pH (SD±M)
F ₁	بيضاء متندفة	0.37±6.25
F ₂	بيضاء خيطية	0.5±6.26
F ₃	بيضاء خيطية	0.16±6.14
F ₄	شفاقة	0.19±5.94
F ₅	بيضاء	0.014±6.27

0.17±6.07	بيضاء خيطية	F ₆
0.12±6.29	شفافة متبلورة (بشكل نجمي)	F ₇
0.099±6.36	بيضاء خيطية	F ₈
0.13±6.4	شفافة غير ناصعة	F ₉
0.092±6.8	شفافة	F ₁₀
0.16±6.57	شفافة شبة متبلورة	F ₁₁
0.07±6.1	شفافة شبة متبلورة	F ₁₂
0.18±6.23	شفافة مصفرة	F ₁₃
0.014±6.17	بيضاء	F ₁₄
0.23±6.48	شفافة مصفرة قليلاً	F ₁₅
0.086±6.83	شفافة متبلورة	F ₁₆
0.12±6.57	شفافة مصفرة قليلاً جداً	F ₁₇

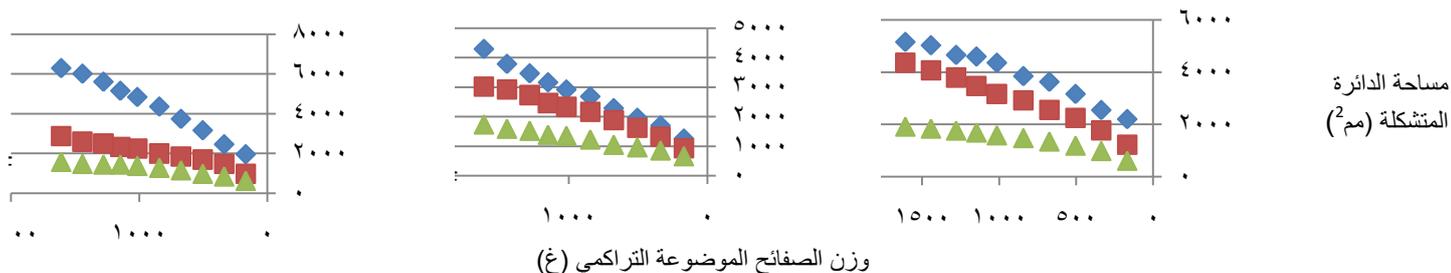
2. فحص الـ pH

تراوحت قيم الـ pH بين 5.94 و 6.83 وكلها قيم مناسبة لقوام الهلامية [6] وتحملها من قبل الجلد [4، 19].

3. فحص قابلية المد

تأثير كمية الكاربوبول

يتبين من الشكل (1) أنه عند زيادة كمية الكاربوبول من 0.5 إلى 1 و 2% (كما في الصيغ: F1، F2، F3 و F4، F9، F13، F5 و F8، F14) تنقص قابلية الهلامية للمد أو الدهن ($P < 0.05$) عدا النقاط الثلاثة الأولى بين الصيغتين 4 و 9) ويفسر ذلك بزيادة اللزوجة الحاصلة من زيادة تركيز العامل المهمم [4، 9، 14، 20] حيث أن لزوجة المستحضرات تعكس عادة قوامها [21].



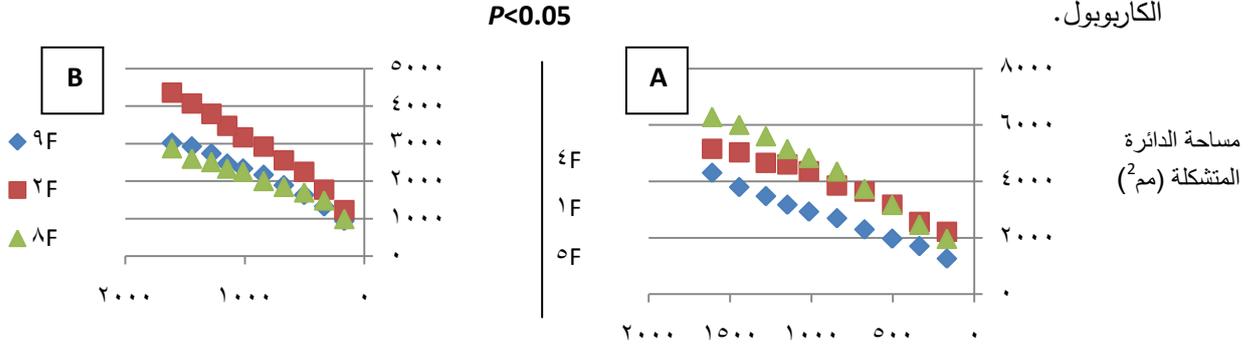
الشكل (1): تأثير كمية الكاربوبول على قابلية الهلاميات للمد

تأثير كمية الكافئين

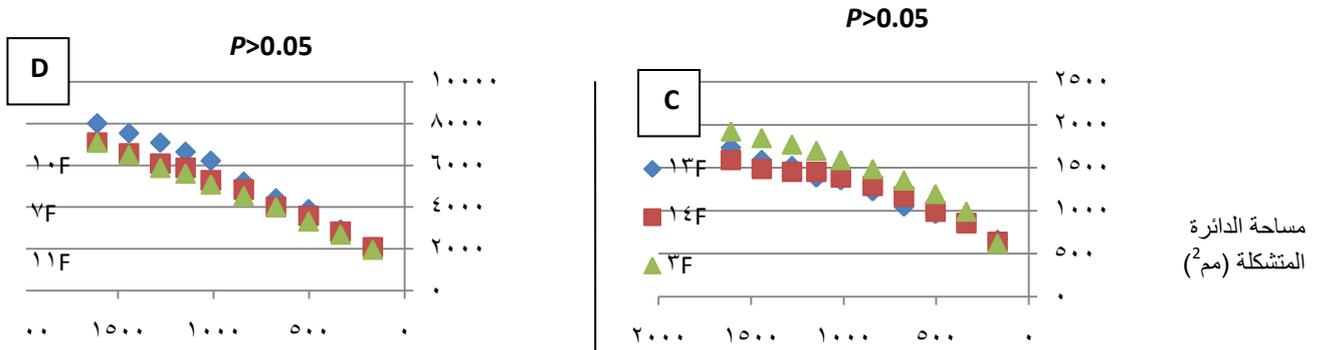
يظهر من الشكل (2) أنه بزيادة كمية الكافئين من 1 إلى 2 و 3% مع بقاء كمية الكاربوبول ثابتة نجد أن قابلية الهلامية للمد تتأثر عندما يكون تركيز الكاربوبول 0.5 أو 1% كما في الصيغ (F4 و F1، F4 و F5) والصيغ (F2 و F8، F2 و F9) (A و B من الشكل 2) حيث يظهر تأثير الكافئين على قابلية المد نتيجة التركيز الصغير للكاربوبول بينما يضيع هذا التأثير عند التركيز العالي للكاربوبول (الصيغ: F3 و F13 و F14) والذي يتغلب على تأثير

الكافئين (C من الشكل 2). يمكن تفسير ذلك بأن الكافئين يمكن أن يتداخل ضمن الطبقات الكهربائية المضاعفة التي يشكلها الكربوبول بعد التعديل مما يقلل من التناثر الحاصل بين سلاسل الكربوبول والموجود بتركيز قليل نسبياً وبالتالي تنقص اللزوجة وتزداد القدرة على المد.

أما في حالة استخدام الكحول كمحل مساعد فإنه لا يظهر تأثير لتغيير كمية الكافئين (D من الشكل 2) ولو كانت كمية الكربوبول قليلة (0.5%) حيث يظهر الكحول قدرة أعلى من الغليسرين على حل الكافئين وحل ملح الكربوبول.



وزن الصفائح الموضوعة التراكمي (غ)



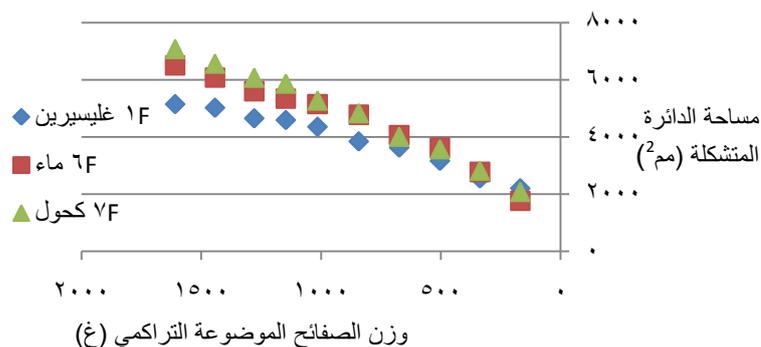
وزن الصفائح الموضوعة التراكمي (غ)

الشكل (2): تأثير كمية الكافئين على قابلية الهلامية للمد

A: 0.5% كربوبول، B: 1% كربوبول، C: 2% كربوبول، D: 0.5% كربوبول (المحل المساعد: الكحول)

تأثير تغيير المحل المساعد

يظهر من الشكل (3) أنه باستبدال الماء أو الكحول بالجليسرين (في الصيغتين: F1 و F6 والصيغتين: F1 و F7) تزداد قدرة الهلامية على المد وذلك بدءاً من الصفيحة الزجاجية رقم 4 ($P < 0.05$) حيث أن الجليسرين يلعب دور ملدن فهو يضعف التجاذبات والتأثرات بين سلاسل الكربومير ويسمح بحركية أكبر لها مما يزيد التشابك ويزيد اللزوجة بالنتيجة [9] كما أن للجليسرين دور مزيد للزوجة [6] ويرتبط مع الكربوبول بروابط هيدروجينية. يلاحظ هذا التأثير أيضاً عندما يتواجد الكافئين بتركيز 1% (الصيغتان F4 و F10 حيث: $P < 0.05$).



الشكل (3): تأثير تغيير المحل المساعد على قابلية الهلامة للمد

4. فحص التحرر في الزجاج

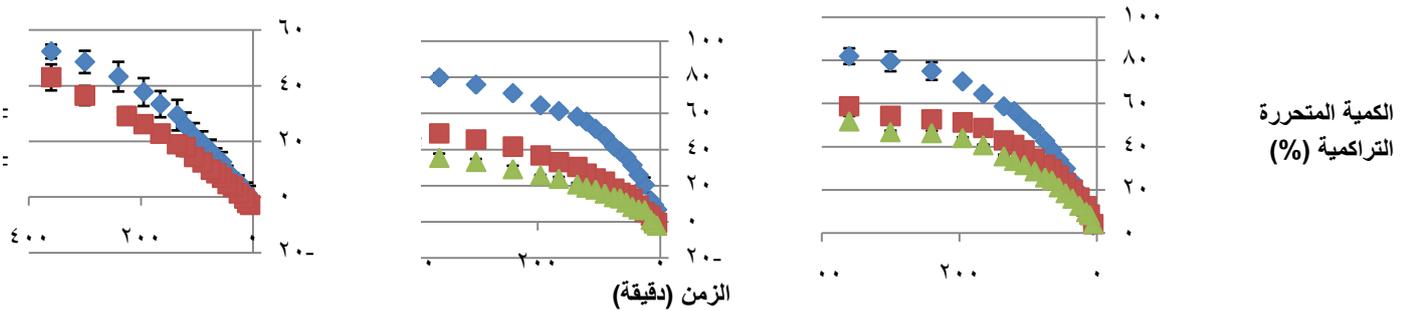
يبين الجدول (3) الكمية المتحررة الكلية من مختلف الصيغ الجيدة المختارة لمتابعة دراسة التحرر:

الجدول (3): الكمية المتراكمة الكلية المتحررة من مختلف الصيغ

الكمية المتحررة الكلية (%) (M±SD)	الفحص رمز الصيغة
3.56±81.95	F ₁
1.32±58.69	F ₂
2.38±51.85	F ₃
4.07±79.7	F ₄
3.29±48.84	F ₉
2.48±52.2	F ₁₀
2.35±35.39	F ₁₃
4.68±42.93	F ₁₅

تأثير كمية الكاربوبول

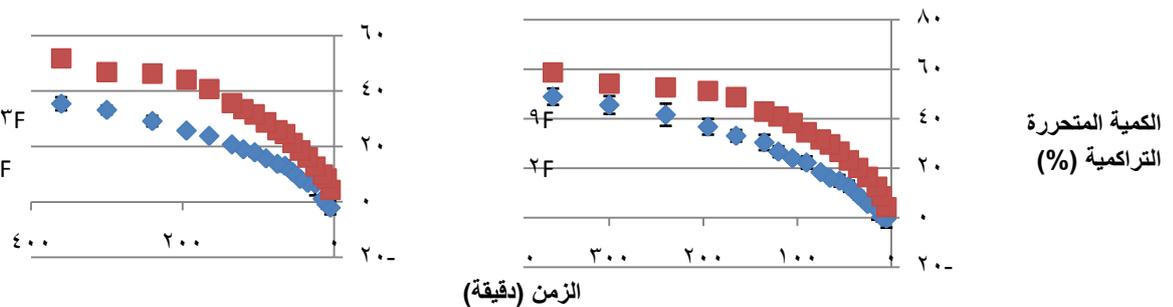
نقصت كمية الكافئين المتحررة بعد 6 ساعات من الهلاميات المختلفة ($P < 0.05$) عند زيادة كمية الكاربوبول من 0.5 إلى 1 أو 2% كما في الصيغ: F₁، F₂، F₃ والصيغ: F₄، F₉، F₁₃ والصيغ: F₁₀، F₁₅ حيث كانت أعلاها في الصيغة F₁ و F₄ و F₁₀ (الشكل 5). تتوافق هذه النتيجة مع دراسات سابقة [4، 14]. حيث يفسر ذلك بأن زيادة كمية الكاربوبول تؤدي إلى زيادة لزوجة الهلامة [14] كما أنها تؤدي إلى زيادة كثافة سلاسل البلمر [22] مما يجعل الكافئين محبوساً ضمن سلاسل الكاربوبول والتي تشكل عائقاً أمام انتشاره وتحرره [23] حيث أن معامل الانتشار يتناسب عكساً مع الحجم المشغول من قبل العامل المهلم [24]. كما أن الكمية المتحررة تتناسب عكساً مع لزوجة المستحضر [21] أي عكساً مع البنية الصلبة للشبكة الهلامية المتشكلة [8] ويؤكد ذلك فحص القدرة على المد (انظر الفقرة 3.3).



الشكل (5): تأثير كمية الكاربوبول على تحرر الكافئين من الصبغ المختلفة

تأثير كمية الكافئين

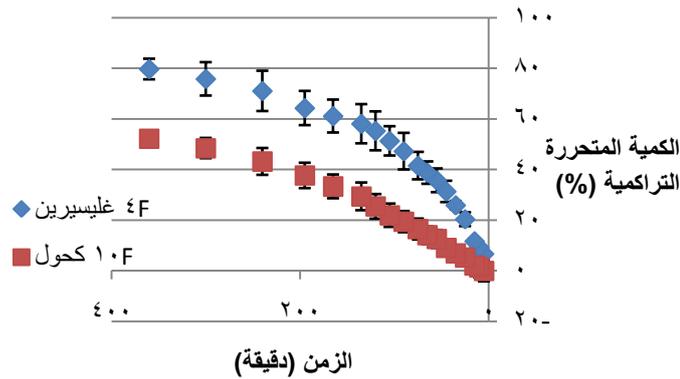
يتبين من الشكل (6) أن زيادة كمية الكافئين في الهلامية من 1 إلى 3% كما في الصبغ: F2، F9 و F3، F13 تؤدي إلى زيادة الكمية المتحررة الكلية بعد 6 ساعات من دراسة التحرر في الزجاج ($P < 0.05$). يتفق هذا مع دراسات سابقة [10] حيث يمكن التفسير بأن زيادة كمية الكافئين في الهلامية تؤدي إلى زيادة تركيز الكافئين موضعياً في أي نقطة من الهلامية وبالتالي فإن وسط التحرر سيحل كمية أكبر من الكافئين المتوفر في منطقة ما. كما أن زيادة كمية الكافئين يؤدي إلى زيادة فرق التركيز بين الوسطين (الهلامية ووسط التحرر) مما يؤدي إلى خروج أكبر له.



الشكل (6): تأثير كمية الكافئين على تحرره من هلاميات الكاربوبول

تأثير تغيير المحل المساعد

نلاحظ من الشكل (7) أن استبدال الكحول بالجليسرين يؤدي إلى نقصان كمية الكافئين المتحررة في نهاية مدة دراسة تحرره في الزجاج كما في الصبغتين: F4 و F10 ($P < 0.05$). تشير نتائج فحص القدرة على المد في دراستنا إلى زيادة هذه القدرة (والمتناسبة عكساً مع اللزوجة) بوجود الكحول ولكن للزوجة ليست العامل الوحيد الذي يتحكم بالتحرر لذلك يمكن أن يعزى السبب في نقص كمية الكافئين المتحررة إلى أن الكحول في الصبغة يعمل كمحل مساعد أفضل من الجليسرين فهو يساهم في زيادة انحلالية الكافئين (انظر الفقرة 3.1: نتائج الفحص العياني للصبغتين F9 و F15) مما يجعله يحبس أكثر في الهلامية الحاوية على الكحول وقد سجلت هذه العلاقة بين زيادة الانحلالية والتحرر في الدراسة التي أجراها SETTY C.M. وزملاؤه [25].



الشكل (7): تأثير تغير المحل المساعد على تحرر الكافئين من هلاميات الكاربوبول

دراسة حركية التحرر

رسمت المرئسمات (Profiles) المختلفة لتحرر الكافئين وفق الرتبة صفر أي الكمية المتحررة من الكافئين بدلالة الزمن (الأشكال 5-8) ووفق نموذج Higuchi (الكمية المتحررة من الكافئين بدلالة الجذر التربيعي للزمن) فتبين أن الكافئين يتحرر من الهلامات المختلفة وفق نموذج Higuchi (أي $Q=K\sqrt{t}$) وذلك حسب قيم معاملات التحديد الكبيرة ($0.966 \leq$) بالمقارنة مع مثيلاتها في الرتبة صفر أي أن الانتشار هو الآلية الأساسية في تحرر الكافئين من هلاميات الكاربوبول. شوهدت آلية الانتشار في كثير من الهلامات لمواد فعالة مختلفة [26]. من قراءة الجدول (4) يتبين أن نموذج Higuchi هو المسيطر في الصيغ المختلفة سواء كان الكافئين منحلأ أو معلقاً فيها مما يدل على أن الغشاء لا يتدخل وإنما الصياغة هي التي تتحكم بالتحرر [25، 27].

الجدول (4): قيم معاملات التحديد لصيغ هلاميات مختلفة وفق الرتبة صفر ونموذج Higuchi

R ² (نموذج Higuchi)	R ² (الرتبة صفر)	الفحص رمز الصيغة
0.974	0.856	F ₁
0.966	0.839	F ₂
0.979	0.877	F ₃
0.972	0.852	F ₄
0.992	0.924	F ₉
0.987	0.958	F ₁₀
0.993	0.914	F ₁₃
0.987	0.98	F ₁₅

الاستنتاجات والتوصيات:

تم الحصول على هلامات شفافة عند استخدام الكافئين بتركيز 1% و 2% (مع زيادة كمية الكحول). عند زيادة تركيز الكاربوبول ضعفت قابلية الهلامة للمد وتغيرت بتغير كمية الكافئين (إلا عند 2% كاربوبول) كما أنها تأثرت بنوع

المحل المساعد. بالنسبة إلى فحص التحرر في الزجاج فقد لوحظت زيادة في كمية الكافئين المتحررة عند نقص كمية الكاربوبول وعند زيادة كمية الكافئين كما أن كمية الكافئين الكلية المتحررة نقصت بوجود الكحول. كان التحرر من نموذج Higuchi أي أن الانتشار هو الآلية الأساسية في تحرر الكافئين من هذه الهلاميات بالنظر إلى قيم معاملات التحديد الكبيرة والقريبة من الواحد.

المراجع:

- 1- PRAUSNITZ, M. R.; MITRAGOTRI, S.; LANGER, R. *Current status and future potential of transdermal drug delivery*. Nat. Rev. Drug Discov. Vol 3, 2004, 115–124.
- 2- HINDUSTAN, A. A.; SREERAMULU, J.; CHITTA SURESH, K.; ANURADHA, CM.; KISHORE KUMAR, R.; SUSHMA, K.; HARI KRISHNA, Z.; SAVITHRI, R. *Fabrication and in- vitro permeation studies of indomethacin ficus carica fruit mucilage patches*. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology. Vol I, (3), 2010, 786-792.
- 3- REDDY, K.R; SANDEEP, K.; REDDY, P.S. *In vitro release of ibuprofen from different topical vehicles*. Asian journal of pharmaceutical sciences and research. Vol 1(2), 2011, 61-72.
- 4- PATEL J.; PATEL B.; BANWAIT H.; PARMAR K.; PATEL M. *Formulation And Evaluation of Topical Aceclofenac Gel Using Different Gelling Agent*. Int. J. Drug Dev. & Res. Vol 3(1), 2011, 156-164.
- 5- MOHAMMED HANEEFA K.P, ANU A.; SARASWATHI.R; GURU P. M.; CHANDINI N. *Formulation and Evaluation of Herbal Gel of Basella alba for wound healing activity*. J. Pharm. Sci. & Res. Vol 4(1), 2012, 1642-1648.
- 6- Handbook of pharmaceutical excipients. 5th .ed., Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London-Chicago, 2006.
- 7- MATHY, FX; NTIYUNWA, D.; VERBEECK, RK; PREAT, V. *Flucanazole Distribution in Rat Dermis Following Intravenous and Topical Application. Microdialysis Study*. J. Pharm. Sci. Vol 64(4), 2005, 770-780.
- 8- BONACUCINA, G.; MARTELLI, S.; PALMIERI, G.F. *Rheological, mucoadhesive and release properties of Carbopol gels in hydrophilic cosolvents*. International Journal of Pharmaceutics. Vol 282 ,2004, 115–130.
- 9- ABDEL-MOTTALEB, M.M.A.; MORTADA, N.D.; ELSHAMY, A.A.; AWAD, G.A.S. *Preparation and evaluation of fluconazole gels*. Egypt. J. Biomed. Sci. Vol 23, 2007.
- 10- MASAR B. MEHSEN. *Effect of propylene glycol and poly ethylene glycol 400 and pH on the release and diffusion of Ibuprofen from different topical bases*. AJPS. Vol 9(1), 2011, 80-93.
- 11- BREGNI, C.; CHIAPPETTA, D.; FAIDEN, N.; CARLUCCI, A.; GARCÍA, R.; PASQUALI, R. *Release study of diclofenac from new carbomer gels*. Pak. J. Pharm. Sci. Vol 21(1), 2008, 12-16.
- 12- AMNUAIKIT, TH.; INGKATAWORGWONG S.; MANEENUAN D.; WORACHOTEKAMJORN K. *Caffeine topical gel formulation*. IJPS Vol 4 (1), Jan-Jun 2008, 16-24.
- 13- *Formulating Hydroalcoholic Gels with Carbopol® Polymers*. Technical Data Sheet. Edition: September 3, 2009.

- 14- JELVEHGARIA, M.; RASHIDIB, M.R.; SAMADI, H. *Mucoadhesive and Drug Release Properties of Benzocaine Gel*. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 2(4), 2006, 185-194.
- 15- RAMADAN, A. *Formulation and Evaluation of Bioadhesive Gels Containing Miconazole Nitrate*. Journal of Applied Sciences Research, Vol 4(9), 2008, 1052-1065.
- 16- DE PAULA, I. C.; GONZALEZ ORTEGA, G.; BASSANI, V. L.; PETROVICK, P. R. *Development of Ointment Formulations Prepared with Achyrocline satureioides Spray-Dried Extracts*. Drug Development and Industrial Pharmacy. Vol 24(3), 1998, 235-241.
- 17- KARTHIKEYAN, K.; DURGADEVI, R.; SARAVANAN, K.; SHIVSANKAR, K.; USHA, S.; SARAVANAN, M. *Formulation of Bioadhesive Carbomer Gel Incorporating Drug-Loaded Gelatin Microspheres for Periodontal Therapy*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. Vol 13(3), 2012, 335-343.
- 18- NAJMUDDIN, M.; MOHSIN, A.A.; KHAN, T.; PATEL, V.; SHELAR, S. *Formulation and evaluation of solid dispersion incorporated gel of ketoconazole*. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. Vol 1(2), 2010, 406-412.
- 19- CLEARLY, GW. Transdermal controlled release systems. In: Langer RS, Wise DS, eds. Medical Applications of Controlled Release. Vol 1. Boca Raton, FL: CRC Press; S1984, 204-251.
- 20- JELVEHGARI, M.; RASHIDI, MR.; MIRZA MOHAMMADI, SH. *Adhesive and spreading properties of pharmaceutical gel composed of cellulose polymer*. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products, Vol 2(1), 2007, 45-58.
- 21- MALAY, K. DAS; ABDUL, B. AHMED. *Formulation and ex vivo evaluation of rofecoxib gel for topical application* Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research. Vol 63(5), 2007, 461-467.
- 22- TAS, C.; OZKAN, Y.; SAVASER, A.; BAYKARA, T.; FARMACO, IL. *In vitro release studies of chlorpheniramine maleate from gels prepared by different cellulose derivatives*. Vol 58, 2003, 605-611.
- 23- TAS, C.; OZKAN, C. K.; SAVASER, A.; OZKAN, Y.; TASDEMIR, U.; ALTUNAY, H. *Nasal absorption of metoclopramide from different Carbopol® 981 based formulations: In vitro, ex vivo and in vivo evaluation*. Eur. J. Pharm. Biopharm. Vol 64, 2006, 246-254.
- 24- LAUFFER, M.A. Theory of Diffusion in Gels. Biophys J 1961; 1 (3):205-213.
- 25- SETTY, C. M.; BABUBHAI, S. R.; PATHAN, I. B. *Development of valdecoxib topical gels: effect of formulation variables on the release of valdecoxib*- International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Vol 2(1), 2010, 70-73.
- 26- RICCIA, E.J.; LUNARDIB, L.O.; NANCLARES, D.M.A.; Marchetti, J.M. *Sustained release of lidocaine from Poloxamer 407 gels*. International Journal of Pharmaceutics. Vol 288, 2005, 235-244.
- 27- GUY, R.H., HADGRAFT, J. Selection of drug candidates for transdermal drug delivery, In: HADGRAFT, J., GUY, R.H. (Eds.), Transdermal drug delivery, developmental issues and research initiatives, Marcel Dekker, Basel. 1990.