

دراسة مقارنة لتحرر الكافئين من هلاميات وهلاميات استحلابية محضرة من الكاربوبول

الدكتورة لمى محمد الهوشي*

(تاريخ الإيداع 14 / 7 / 2015. قُبِلَ للنشر في 26 / 8 / 2015)

□ ملخص □

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة سلوك تحرر الكافئين من هلاميات وهلاميات استحلابية (emulgels) محضرة بواسطة الكاربوبول. حددت خواص المستحضرات الناتجة من حيث الفحص العياني، فحص الـ pH، فحص القدرة على المد وفحص التحرر. درست حركية تحرر الكافئين من هذه الهلاميات وفق الرتبة صفر والأولى ووفق نموذج Higuchi ونموذج Korsmeyer- Peppas. استخدم اختبار ستودنت t -test لتحليل النتائج إحصائياً عند مستوى دلالة 0.05. كانت الهلاميات شفافة بينما كانت الـ emulgels بيضاء وناعمة ولماعة. كانت قيم الـ pH مناسبة ولم تتأثر قابلية الهلامية للمد عند تحويلها إلى emulgel بإضافة زيت البارافين. من جهة أخرى، نقصت كمية الكافئين المتحررة الكلية بدءاً من الـ emulgel بالمقارنة مع الهلامية العادية وكان التحرر في كلتا الحالتين وفق نموذج Higuchi وأشارت قيمة n إلى أن التحرر كان بشكل أساسي بواسطة الانتشار في حالة الهلامية الحاوية على كافئين منحل بينما ساهم الاسترخاء بشكل هام في تحرر الكافئين المعلق في الـ emulgel.

الكلمات المفتاحية: كاربوبول، هلامية، emulgel، كافئين، قابلية مد، حركية تحرر.

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

A comparative study of caffeine release from carbopol gels and emulgels

Dr. Lama Mohammad Al haushey*

(Received 14 / 7 / 2015. Accepted 26 / 8 / 2015)

□ ABSTRACT □

The objective of this study was to study and to analyze caffeine release from gel and emulgel prepared from carbopol. The properties of the preparations were determined (e.g. visual inspection, pH test, spreadability and *in vitro* release). The mechanisms of caffeine release were analyzed according to zero and first orders, and to Higuchi and Korsmeyer-Peppas models. Results were analyzed statistically using student *t*-test.

The gels were transparent while emulgels were creamy, white and smooth. pH values were suitable for dermal application and spreadability was not changed in both cases. On the other hand, accumulated released amount of caffeine was decreased from emulgel in comparison with the gel. The release pattern was in accordance with Higuchi equation and *n* value referred that the diffusion was the main mechanism of release from the gel while the relaxation and the erosion contributed importantly in the release of suspended caffeine from emulgel.

Key words: carbopol, gel, emulgel, caffeine, spreadability, release kinetics.

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

مقدمة

لمعظم الأدوية التي تعطى عن طريق الفم العديد من الآثار الجانبية مثل التخريش المعدي، الغثيان، نزوف الجهاز الهضمي..... ومن أجل إنقاص هذه الآثار الجانبية وإنقاص السمية الجهازية وللحصول على تأثيرات علاجية أفضل تم الاهتمام بالطريق الموضعي لإعطاء الأدوية عن طريق الجلد مثلاً [1]. كما تسمح الأشكال المعطاة عن طريق الجلد بالتحكم بتحرر الدواء وزيادة تقبل ومطاوعة المريض [2].

تطبق المستحضرات الجلدية الموضعية التي تحمل مواد دوائية أو تجميلية على الجلد المتأذي أو السليم [3] ويتراوح قوام المستحضرات الجلدية من سائل إلى صلب [5، 4] مروراً بالأشكال نصف الصلبة الأكثر استخداماً [4]. من الأشكال نصف الصلبة شائعة الاستخدام نجد المراهم والكريمات والهلاميات وتتمتع هذه الأخيرة بكثر استعمالها وتقبل المريض لها [6].

للعديد من الأشكال الصيدلانية الجلدية المستخدمة (المراهم والكريمات والغسولات) بعض المساوئ مثل عدم سهولة التطبيق ومعاملات المد الصغيرة كما لها مشاكل في الثباتية. بسبب هذه العوامل فإن استعمال الهلاميات قد ازداد في مجال المعالجات الصيدلانية والتجميلية [7].

تعتبر الهلاميات أشكال صيدلانية حديثة نسبياً تنتج من حبس كميات كبيرة من سائل في شبكة من الجزيئات الصلبة الغرويدية والتي يمكن أن تتألف من مواد لاعضوية (مثل أملاح الألمنيوم) أو بلمرات عضوية طبيعية أو صناعية [8، 4].

يحتوي مبعثر الجل الغرويدي تقريباً 99% من وزنه على سائل والذي يكون غير متحرك بسبب شبكة جزيئات العامل المهلم الضخمة [7]. كما تتمتع الهلاميات بمعدلات تحرر أكبر للأدوية مقارنة مع المراهم والكريمات [9، 10] وهذا يعتبر ميزة هامة عندما يتعلق الأمر بالأدوية المهيأة للتأثير خلال فترة قصيرة. كما تتمتع الهلاميات بالخواص التالية: فهي تكسوتروبية، تمد بسهولة وتغسل بسهولة ومتوافقة مع العديد من السواغات [11، 12] والمواد الفعالة ولا تحتاج إلى طاقة كبيرة أثناء التحضير [13].

للهملاميات بنية ذات خواص لزجة مرنة viscoelastic ويمكن للبنية الشبكية شبه الصلبة المتشكلة أن تتحطم بسهولة عند رج المستحضر أو تطبيق ضغط أو قوة عليه لذلك يصبح من السهل مده وتسمح إعادة تشكل البنية الأصلية إلى التصاق المستحضر بالجلد [14، 15، 16].

إن صياغة الهلاميات بمواد مضافة مثل أسس الهيدروكاربونات (زيت البارافين) يمكن أن تعطي للجلد تأثيراً مطرياً كما يمكن أن تعطي تأثيراً إغلاقياً (occlusive) مما يمنع فقد رطوبة الجلد وبالتالي زيادة إماهته [15، 17]. من هنا جاءت أهمية استخدام الـ emulgels والتي تجمع فوائد المستحلبات والهلاميات معاً [12].

تعرف الـ emulgels بأنها مستحلبات (ز/م أو م/ز) والتي تكون مهلمة [12] وتشير بعض الدراسات إلى أن امتصاص المواد الفعالة بدءاً من الـ emulgels يكون أكبر بالمقارنة مع تلك المائية-الكحولية [18]. للمستحلبات ز/م أهمية أكبر من م/ز وذلك لسهولة غسلها ولأهميتها التجميلية التي تتفوق على مستحلبات م/ز [12].

من بين المواد المهلمة المستخدمة بشكل كبير في تحضير الشكل الهلامي نجد الكاربومير أو الكاربوبول والذي ترتبط لزوجة مبعثراته بالـ pH والذي يجب أن يضبط بين 6 و 8 لإعطاء هلام قوي [19]. في صياغة الـ emulgels، تستعمل بلمرات لها خواص إنقاص التوتر السطحي وخواص زيادة لزوجة الطور المستمر مما يسمح بإعطاء مستحلبات ثابتة [5].

تلعب الخواص الفيزيوكيميائية للمادة الفعالة وخواص السواغات الداخلة في تركيب الشكل الصيدلاني دوراً هاماً في تحرر المادة الفعالة [20] من حيث تأثيرها على معاملات الانتشار والنفذية وبالتالي على آلية التحرر. تهدف هذه الدراسة التي تم إجراؤها في جامعة تشرين خلال النصف الثاني من 2014 إلى دراسة تأثير انحلالية الكافئين في شكله الصيدلاني على نمط وآلية تحرره وبالتالي ستتم المقارنة بين تحرر الكافئين عندما يكون منحلأ (بدءاً من هلامية) أو عندما يكون معلقاً (بدءاً من emulgel). تأتي هذه الدراسة في إطار تعميق فهم آليات تحرر المواد الفعالة من أشكالها الصيدلانية وبشكل خاص من الأشكال الجلدية التي أخذ انتشارها يزداد يوماً بعد يوم. حيث من المهم جداً تحديد خواص انتشار ونفوذية المادة الفعالة ضمن الشكل نصف الصلب والتي تؤثر عليها العديد من العوامل.

أهمية البحث وأهدافه:

تكمن أهمية هذا البحث في أهمية الدراسة الدقيقة لسلوك وآلية تحرر المواد الفعالة من الأشكال الجلدية بهدف إعطائها للمريض بما يتناسب مع حالته المرضية.

طرائق البحث ومواده:

المواد والأجهزة المستعملة

المواد

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

الأدوات والأجهزة

محرك مغناطيسي (Monotherm, variomog, Germany)

مقياس الـ pH (Sension 3, Model 51910, HACH, USA)

مقياس الطيف الضوئي: (Jasco V-530 UV/Vis Spectrophotometer, Japan) عند طول موجة

260 نانومتر

أغشية سللوزية: (Sartorius Stedim Biotech GmbH, 0.45 μ m, Germany).

جهاز فحص الانحلال: (ERWEKA, DT600, Germany)

الطرائق

تحضير هلاميات الكافئين

تم حل الكافئين (1%) في 50 غ الماء مع التسخين ثم أضيف الغليسرين. أضيف الكربوبول (0.5%) إلى محلول الكافئين وترك المزيج طوال الليل. في اليوم التالي، أضيف محلول الـ TEA في بقية كمية الماء بحيث أن 1 غ كربوبول يحتاج إلى 2 غ TEA [21] على دفعات مع التحريك بملوك حتى تمام التجانس وتشكل 100 غ من الهلامية. في حال تحضير الـ Emulgel: تمت إضافة الكافئين المنعم ضمن 20% زيت البارافين إلى مزيج الكربوبول في جملة المحل المساعد (الغليسرين + الماء) ثم توبع العمل كما سبق. عند إضافة الزيت إلى مبعثر الكربوبول نتج

لدينا مستحلب وبما أن الكاربوبول محب للماء ويزيد اللزوجة فإنه يعطي مستحلباً زيت في ماء أي أن الصيغة F2 تمثل هلامة استحلابية (emulgel). لم تتم إضافة عوامل فعالة على السطح لتثبيت المستحلب الناتج على اعتبار أن الكاربوبول كاف للتثبيت وحتى لا يتم تداخل العديد من العوامل على تحرر الكافئين. يبين الجدول (1) الصيغ التي تم تحضيرها.

تحديد خصائص الهلاميات

الفحص العياني للهلاميات المحضرة

تم فحص الهلاميات عيانياً من حيث التجانس واللون والشفافية ووجود تجمعات أو انفصال بالأطوار.

قياس الـ pH

تم أخذ 1 غ من كل صيغة (n=3) ومددت بالماء المقطر. حرك المزيج بواسطة محرك مغناطيسي (200 دورة/د) لمدة ساعة ثم تم قياس pH المحلول الناتج.

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

اسم رمز المكون الصيغة	كاربوبول (%)	كافئين (%)	غليسيرين (%)	زيت البارافين (%)
F ₁	0.5	1	20	-
F ₂	0.5	1	20	20

فحص قابلية المد

تم إجراء هذا الاختبار وفق [22] حيث تعتمد قابلية المد على اللزوجة وعلى خصائص البلمر [23]. يعطي هذا الفحص فكرة عن قابلية الجل للمد أو للتطبيق على سطح الجلد [24] وكذلك تعطي اللزوجة فكرة عن قدرة المستحضر على تحرير الدواء [25]. أجري هذا الفحص بعد 3 أيام من التحضير لتأخذ الهلاميات وقتها في أخذ قيم ثابتة للزوجة. تم وضع 1 غ من كل صيغة بين صفيحتين زجاجيتين لمدة دقيقة بحيث يكون وزن الصفيحة العلوية معلوماً. قيس قطر الدائرة المتشكلة وفق المحورين الأفقي والعمودي. تم وضع 8 صفائح أخرى وتم قياس قطر الدائرة المتشكلة بعد مرور دقيقة من وضع كل صفيحة. تم قياس مساحة الدوائر المتشكلة بدلالة وزن الصفائح الموافقة وفق العلاقة:

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

حيث: d: القطر الوسطي (وفق المحورين الأفقي والعمودي)، S: مساحة الدائرة.

رسمت مخططات الموافقة لمساحة الدوائر المتشكلة بدلالة وزن الصفائح الزجاجية التراكمي.

فحص التحرر في الزجاج

تم إجراء فحص تحرر الكافئين من هلاميات الكاربوبول في الزجاج بوضع أنبوب زجاجي أسطواني (طول 7.8 سم، قطر خارجي: 2.4 سم، قطر داخلي: 2.2 سم) كنموذج لخلية انتشار [26، 27] ضمن جهاز الانحلال (ERWEKA) وعند درجة الحرارة 32^oم. أغلقت النهاية السفلية بلصق غشاء سللوزي كغشاء صناعي [28، 29].

وضع 1 غ من الهلامية على الغشاء الصناعي بحيث يمس الغشاء 750 مل من الوقاء الفوسفاتي (7.4=pH) والذي يعمل كحجرة مستقبلية. تم أخذ 5 مل عند أوقات معينة وتعويض المسحوب بنفس الحجم من الوقاء.

استخدمت المعادلة: $Y = 27.9x + 0.04$ للصيغة F1 والمعادلة: $Y = 53.17x + 0.033$ للصيغة F2.

دراسة حركية التحرر

لفهم أعمق لحركية تحرر الكافئين (المنحل أو المعلق) من الصيغتين المحضرتين (الهلامية والـ emulgel) وكما في دراسات سابقة [24، 30]، رسمت مخططات تحرر الكافئين وفق:

-الرتبة صفر (الكمية المتراكمة المتحررة بدلالة الزمن t وفق المعادلة $Q=Q_0-k_0t$)

-الرتبة الأولى (لوغاريتم الكمية المتبقية بدلالة t وفق المعادلة $\ln 100-Q=\ln Q_0-k_1t$)

-نموذج Higuchi (الكمية المتراكمة المتحررة بدلالة الجذر التربيعي للزمن وفق المعادلة $Q=k_H\sqrt{t}$)

حيث أن: Q هي الكمية المتحررة في الزمن t

Q_0 : الكمية البدئية

K_0 : ثابت التحرر من الرتبة صفر

K_1 : ثابت التحرر من الرتبة الأولى

K_H : ثابت التحرر وفق نموذج Higuchi

كثير من الدراسات تقوم بإجراء تحليل دقيق بهدف تحديد الآلية (انتشار أو تآكل واسترخاء) التي تتحرر عبرها المادة الفعالة من الأشكال الجلدية [31] من هذين الشكلين لذلك تم رسم مخططات التحرر وفق معادلة

Korsmeyer-Peppas:

$$\text{Log } M_t/M_\infty = \text{Log } k + n \text{ Log } t$$

حيث أن: M_t : الكمية المتحررة في الزمن t ، M_∞ : الكمية المتحررة في اللانهاية، K : ثابتة التحرر،

n : أس التحرر والذي تدل قيمته على آلية التحرر فعندما تكون $n < 0.5$ تكون آلية التحرر هي الانتشار وفق قانون Fick وعندما تكون $n < 0.89$ يكون التحرر بآلية الاسترخاء والتآكل وعندما تكون n بين هاتين القيمتين فإن التحرر يحكمه الانتشار والاسترخاء (تحرر شاذ ليس وفق قانون Fick: non-Fickian anomalous diffusion).

ميل القسم الخطي في الرتبة صفر يعطي قيمة الـ JSS أي الجريان عبر الغشاء في حالة الثبات steady-state [23، 32] ويمكن عندها حساب معامل النفاذية P من العلاقة:

$$P = JSS/C_0$$

حيث أن C_0 هي تركيز الدواء البدئي في الصيغة.

من المخطط الموافق لنموذج Higuchi، يمكن حساب معامل الانتشار D من العلاقة:

$$D = (\text{slope}/2C_0)^2 * \pi$$

التحليل الإحصائي للناتج

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

النتائج والمناقشة

1- الفحص العياني للهلاميات

يبين الجدول (2) خصائص الصيغ المحضرة تحت شروط مختلفة من حيث المظهر الخارجي والـ pH فقد كانت الهلامات المحضرة شفافة أو كريمية بيضاء. كانت الهلاميات المحضرة وفق الصياغة F1 شفافة بينما كانت الصيغة الحاوية على زيت البارافين (emulgel) بيضاء كريمية لماعة وناعمة وقد سجلت دراسات سابقة لهذا المظهر للـ emulgels [33] وتميزت صيغ الـ emulgels بثباتيتها حتى بعد 6 أشهر من التحضير حيث لم يلاحظ أي انفصال في الأطوار.

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

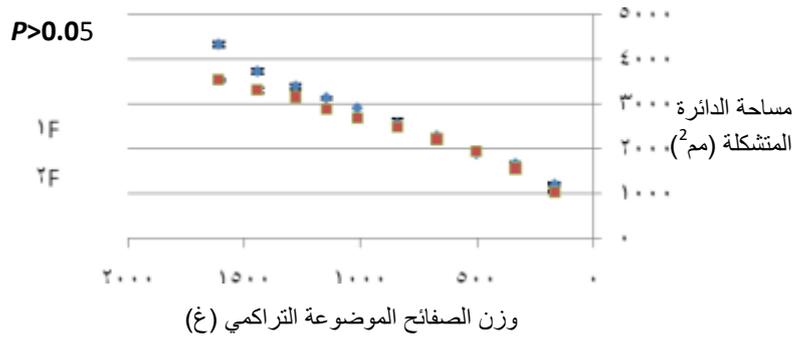
الكمية المتحررة الكلية (%)	pH	مظهر الهلاميات	الفحص رمز الصيغة
80.05	6.68	شفافة	F ₁ (a)
79.59	6.83	شفافة	F ₁ (b)
72.63	6.57	شفافة	F ₁ (c)
34.13	6.89	بيضاء، كريمية، لا انفصال في الأطوار	F ₂ (a)
35.52	6.97	بيضاء، كريمية، لا انفصال في الأطوار	F ₂ (b)
33.06	6.73	بيضاء، كريمية، لا انفصال في الأطوار	F ₂ (c)

2- فحص الـ pH

كانت قيم الـ pH للصيغتين F1 و F2: 0.13 ± 6.69 و 0.12 ± 6.86 على الترتيب وهي قيم توافق لزوجة عليا للهلاميات [19] بالإضافة إلى قدرة تحملها من قبل الجلد [5، 34، 35].

3- فحص قابلية المد

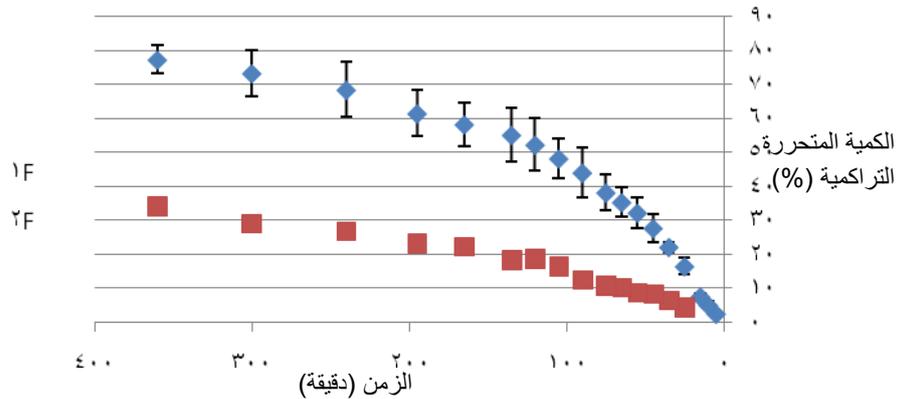
لا تغير إضافة زيت البارافين إلى هلامة الكاربوبول (ضمن شروط دراستنا) من قدرتها على المد (الشكل 1) حيث أن وجود الزيت في الصيغة F2 مع الكافئين غير المنحل يعدلان بعضهما البعض وبالتالي لا تأثير ملحوظ على قابلية المد بين الصيغتين F1 و F2. يبدو أنه اعتباراً من الوزن 1500 غ تقريباً تبدأ قابلية مد الصيغة F1 لأن تبدي فرقاً وتزداد عن الصيغة F2. يفسر ذلك بأن الصيغة F1 جملة لانيوتونية بالكامل أما وجود الزيت في الصيغة F2 فيقلل من أن تكون الصيغة F2 لانيوتونية كلياً أي بمعنى آخر تنقص اللزوجة بزيادة قوة القص المطبقة في الجملة اللانيوتونية (F1) أكثر من نقصانها في الصيغة F2.



الشكل (1): قابلية الهلامة والـ emulgel للمد

4- فحص التحرر في الزجاج

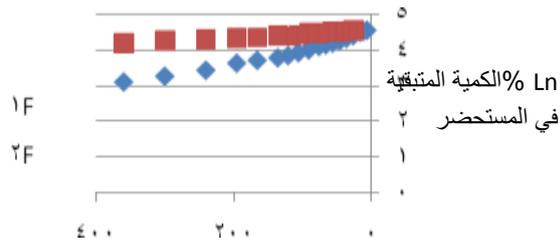
أدى وجود الزيت في صيغة الهلامة إلى تأخر تحرر الكافئين من الصيغة F2 ولم يكن بالإمكان كشفه إلا بعد 15 دقيقة من فترة فحص التحرر. كما أن وجود الزيت سبب تناقصاً في الكمية المتحررة الكلية من الصيغة F2 ($P<0.05$) كما يظهر الشكل 2 والجدول 2 وذلك لأن حب الصيغة F1 لوسط التحرر المائي أكبر من F2 مما يؤدي إلى تسهيل دخول وسط التحرر إلى قلب المستحضر وبالتالي زيادة الانتشار [5، 33]. كما يمكن التفسير بأن نقص الهيدروفوبية في جملة F1 يؤدي إلى زيادة المسامية وبالتالي زيادة تحرر الدواء المنحل أو غير المنحل [36] نتيجة زيادة معامل الانتشار وهذا ما تدل عليه قيمة معامل الانتشار D في حالة الهلامة: $1.86 \cdot 10^{-4}$ مقابل $3.63 \cdot 10^{-5}$ سم²/دقيقة في حالة الـ emulgel. كذلك الأمر بالنسبة إلى قيم معامل النفوذية P (0.0011 سم²/دقيقة للصيغة F1 مقابل 0.0002 سم²/دقيقة للصيغة F2)، حيث أن التحرر والانتشار يتأثران بوجود إضافات في الصيغة [37] مثل إضافة الزيت في الـ emulgel والذي يعمل على إنقاص الكمية الكلية المتحررة وبالتالي تعتبر إضافة الزيت إلى الهلامة وسيلة لإطالة التحرر.



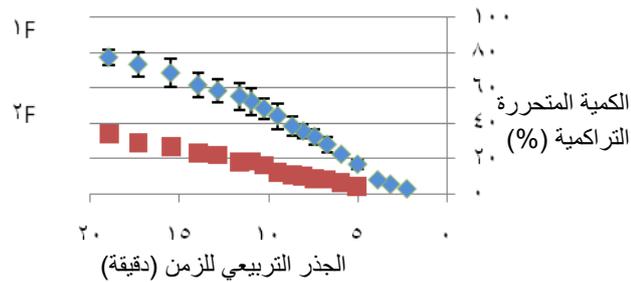
الشكل (2): تأثير إضافة زيت البارافين (تشكيل Emulgel) على تحرر الكافئين من هلاميات الكربوبول

دراسة حركية التحرر

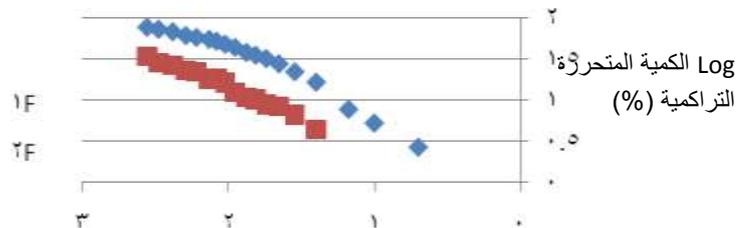
تبين الأشكال (2-5) مرسمات (Profiles) تحرر الكافئين المختلفة وفق الرتبة صفر، الرتبة الأولى، نموذج Higuchi ونموذج Korsmeyer-Peppas.



الشكل 3: تحرر الكافئين من الهلامية ومن الـ emulgel وفق الرتبة الأولى



الشكل 4: تحرر الكافئين من الهلامية ومن الـ emulgel وفق نموذج Higuchi



الشكل 5: تحرر الكافئين من الهلامية ومن الـ emulgel وفق نموذج Korsmeyer-Peppas

يبين الجدول 3 قيم معاملات التحديد لكافة مخططات تحرر الكافئين وفق الرتب المختلفة ويتبين منه أن الكافئين تحرر من الصيغ المحضرة وفق نموذج Higuchi (أي $Q=K\sqrt{t}$) وذلك حسب قيم معاملات التحديد الكبيرة ($0.972 \leq$) بالمقارنة مع مثيلاتها في الرتب الأخرى (الصفرة والأولى). يمكن استنتاج أن الانتشار هو الآلية الأساسية في تحرر الكافئين من هلاميات الكاربوبول. شوهدت آلية الانتشار في كثير من الهلامات لمواد مختلفة مثل: valdecoxib، chlorphenesin، ketoprofen، nicotinamide [28، 32، 33، 37].

الجدول (3): قيم معاملات التحديد لصيغ هلاميات مختلفة وفق الرتبة صفر ونموذج Higuchi

F_2	F_1	رمز الصيغة قيمة R^2
0.956	0.852	R^2_0 (الرتبة صفر)
0.972	0.964	R^2_1 (الرتبة الأولى)

0.989	0.972	R^2_H (نموذج Higuchi)
0.983	0.949	R^2_{Kors} نموذج Korsmeyer-Peppas)

من قراءة الجدول (3) يتبين أن نموذج Higuchi هو المسيطر في الصيغتين المحضرتين أي أن الانتشار هو آلية أساسية محددة لمعدل التححرر عبر شبكة الهلام فعند نفاذ كمية الدواء على السطح الفاصل بين سطح الهلام وبين وسط التححرر ستأتي كمية من الدواء عبر الانتشار (مدروج التركيز) لتعوض النقص الحاصل [38] وهذا ما يتطلب وقتاً أطول وبالنتيجة نقص في الكمية المتحررة مع الزمن. من المعروف أنه عندما يكون التححرر من نموذج Higuchi فإن عملية التححرر تعتمد على خواص الصيغة [37].

لتأكيد الآلية التي يتحرر بواسطتها الكافئين تم رسم مخططات التححرر وفق نموذج Korsmeyer-Peppas (الشكل 5) فكانت المخططات خطية وتبين أن قيمة n في الصيغة F1 تساوي إلى 0.783 وفي الصيغة F2 تساوي 0.744 أي أن التححرر في الصيغتين كان وفق *anomalous diffusion* أي بمشاركة الانتشار واسترخاء سلاسل الكربومير. لمعرفة سلوك التححرر بشكل دقيق، تم حذف النقاط الثلاث الأولى على مخطط الصيغة F1 أسوة بمخطط الصيغة F2 (وذلك بفرض أنه لم يتم السحب إلا بعد 15 دقيقة) فأصبحت $n = 0.559$ أي أن التححرر حكمته آلية الانتشار في غالبية النقاط. يمكن القول أن التححرر كان بواسطة الانتشار بشكل عام في الصيغة F1 أما نتيجة مقاومة التححرر في الصيغة F2 أصبح تححرر الكافئين بواسطة مشاركة واضحة من استرخاء سلاسل البلمر ومن الانتشار.

من العوامل الأساسية التي تحدد تححرر المادة الفعالة هي لزوجة المستحضر وانحلالية المادة الفعالة [38] فعندما تزداد الانحلالية يزداد معامل الانتشار في الشكل الصيدلاني وبالتالي قابلية خروجه لوسط التححرر. فإذا لم تصل الألفة بين المادة الفعالة والناقل إلى حد كبير جداً فإن وسط التححرر يمكن أن يشارك الهلام أو الشكل الصيدلاني في انحلال المادة الفعالة وبالتالي يخرج الدواء إلى وسط الانحلال وهذا ما يمكن أنه حصل في حالة الهلام الحاوية على الكافئين بشكل منحل فكان التححرر بدءاً منها أكبر بالمقارنة مع *emulgel*.

بشكل عام، يعطي الشكل (الذي يحوي على المادة الفعالة بشكل معلق) تححرراً أكبر للمادة الفعالة بسبب زيادة ميل الدواء للهروب (أي زيادة الفعالية الترموديناميكية) من الشكل الصيدلاني [37، 39]. لكن في هذه الدراسة، أعطى الـ *emulgel* الحاوي على كافئين بشكل معلق تححرراً أقل وأبطأ نتيجة وجود الزيت والذي يعمل كمادة كارهة للماء مما ينقص حب الشكل ككل للماء وينقص دخول الماء للهلام وينقص التححرر والذي سمح للكافئين بالتححرر عبر الانتشار ولكن بشكل غير مسيطر وإنما تدخلت آلية استرخاء سلاسل البلمر وتآكل البلمر في التححرر والذي تدل عليه قيمة n والتي = 0.744. لهذا نجد أن قيمة معامل التحديد لمخطط الرتبة صفر في الـ *emulgel* أكبر بالمقارنة مع الهلام (0.956 مقابل 0.852) مما يدل على اقتراب تححرر الكافئين في الصيغة F2 من الرتبة صفر نتيجة وجود الانتباذ والاسترخاء بشكل هام [31، 40، 41].

إن تغيير قيمة n بإضافة زيت البارافين إلى الصيغة F1 يمكن أن يفسر بضوء انحلالية الكافئين حيث أن الكافئين منحل في جملة الصيغة F1 وبالتالي فإن هذه الانحلالية تساهم في التححرر لأن الكافئين المنحل جاهز للتححرر ويمكن عندها أن يكون للانتشار دور كبير في التححرر (من هنا انخفاض قيمة n في الصيغة F1). بينما في الصيغة F2، ولأن الكافئين موجود بشكل معلق غير جاهز للتححرر (ومحبوس كذلك من قبل الزيت) لذلك يكون لاسترخاء

سلاسل الكاربومير دور كبير في تحرر الكافئين ومن هنا كبر قيمة n في الصيغة F2. سجل تغيير في آلية تحرر المواد الفعالة بتغيير انحلاليتها في دراسات سابقة [31، 40].

من الملاحظ أنه في الصيغة F1 كان الانتاج والاسترخاء في 3 النقاط الأولى على مايببدو كبيرين وكافيين ليتم من بعدها التحرر متأثراً بالانتشار بشكل كبير ($n = 0.559$ والتي هي نوعاً ما قريبة من القيمة النظرية 0.45) ومما يساعد على بروز الانتشار كآلية تحرر في F1 هو وجود الكافئين بشكل منحل في هذه الصيغة. أما الصيغة F2 فقد كان الاسترخاء في 3 النقاط الأولى غير كاف لأن ينقص n بشكل كبير ($n = 0.714$ الناتجة عند حذف أول ثلاثة نقاط) فبقي الاسترخاء والانتاج اليتين هامتين في التحرر إلى جانب الانتشار ولفترة زمنية أطول.

الاستنتاجات والتوصيات:

تم الحصول على أشكال صيدلانية متجانسة عانياً باستخدام الكاربوبول كبلمر مهمم وباستخدام الكافئين كمادة فعالة نموذج. عند إضافة زيت البارافين إلى الهلامية الشفافة تم الحصول على emulgel والذي لم يغير من قابلية الشكل للمد في حين أن وجود الزيت قد غيّر من كمية الكافئين المتحررة في نهاية 6 ساعات نتيجة منحه مقاومة للمستحضر وهذا ماتم تأكيده بالاستناد إلى قيم D و P . لوحظت كذلك تغييرات في آلية تحرر الكافئين في الـ emulgel حيث كان التآكل آلية مشاركة بشكل رئيسي للانتشار في التحرر. كانت الكمية المتحررة من الكافئين المحب للماء من emulgel أقل بالمقارنة مع الهلامية العادية وبالتالي يعتبر الـ emulgel وسيلة لإطالة تحرر وتأثير الكافئين. كنتيجة نهائية: إذا كان الهدف هو تحرر المادة الدوائية المحبة للماء بشكل سريع يمكن استخدام الهلامية أما إذا كان الهدف هو التحرر بكميات قليلة و لفترة طويلة يمكن تطبيق الـ emulgel.

المراجع

- 1) KALPESH C. A., JALPA S. P., MOINUDDIN M. S., JAYANT R. CH., NITIN M. M. *Micro-emulsion based emulgel: a novel topical drug delivery system*. Asian Pac J Trop Dis 2014; 4(Suppl 1): S27-S32.
- 2) SHAH N.V., GHELANI T.K., SAINI V., JOSHI U.T., SETH A.K., CHAUHAN S.P., et al. *Development and characterization of micro-emulsion based system of aceclofenac*. Indo Am J Pharm Res. 2011, 2(1), p: 110-124.
- 3) BLOCK L. H. *Medicated Topicals*, Ch.44 in Remington. In: Lippincott Williams and Wilkins, editors. The science and practice of pharmacy 21th ed. Philadelphia; 2006.
- 4) SONAJE S. P., GONDKAR SH. B., SAUDAGAR R.B. *Gellified emulsion: a new born formulation for topical delivery of hydrophobic drugs*. World Journal Of Pharmacy And Pharmaceutical Sciences. 2013, 3(1), p: 233-251.
- 5) YASSIN GH. E. *Formulation and Evaluation of Optimized Clotrimazole Emulgel Formulations*. British Journal of Pharmaceutical Research. 2014, 4(9), p: 1014-1030.
- 6) KHULLAR R., KUMAR D., SETH N., SAINI S. *Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery*. Saudi Pharmaceutical Journal. 2012, 20, p: 63-67.
- 7) PATEL CHIRAG J, SATYANAND T., ANIL KUMAR G., RABHAKAR SH., VEERAMUTHUMARI P., MRUGENDRA B. P. *Emulgel: a combination of emulsion and gel*. Journal of Drug Discovery and Therapeutics. 2013, 1(6), p: 57-61.

- 8) KUMAR L., VERMA R. In vitro evaluation of topical gel prepared using natural polymer. *International Journal of Drug Delivery*. 2010, 2, p: 58–63.
- 9) SINGLE V., SAINI S, JOSHI B, RANA AC. *Emulgel: A new platform for topical drug delivery*. *Inter J Pharma Bio Sci*, 2012, 3(1), p: 485-498.
- 10) JAIN A., GAUTAM SP., GUPTA, JAIN S. *Development and characterization of ketoconazole emulgel for topical drug delivery*. *Der Pharmacia Sinica*. 2010, 1(3), p: 221-231.
- 11) KLICH C.M. Jels and Jellies. In: Swarbrick J, Boylan JC, eds. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 6. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1992, p: 415-439.
- 12) MEENAKSHI D. *Emulgel : a novel approach to topical drug delivery*. *Int J Pharm Bio Sci* 2013, 4(1), p: 847 – 856
- 13) MOHAMMED HANEEFA K.P, ANU A., SARASWATHI R., GURU PRASAD M., CHANDINI N. *Formulation and Evaluation of Herbal Gel of Basella alba for wound healing activity*. *J. Pharm. Sci. & Res.* 2012, 4(1), p: 1642-1648.
- 14) KUMAR L., VERMA R. *Chemical stability studies of bioadhesive topical gel*, *Int. J. Pharmacy & Pharma. Sci.* 2011, 3(1), p: 101-104.
- 15) BHARADWAJ S., GUPTA G.D., SHARMA V.K. *Topical Gel: A Novel approach for drug delivery*. *Chem.Biol. Phy. Sci.* 2012, 2, p: 856-868.
- 16) PAWAR, A., GAUD,R.S., *Modern dispensing pharmacy*, 3rd Edn., career publication, p264-287.
- 17) AULTON M. E. *Pharmaceutics. The science of Dosage Form Design*. Churchill- Livingstone. 2nd. 2002.
- 18) SIOUFI A., POMMIER F., BOSCHET F., GODBILLON., SALLIERE D. *Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac emulgel*. *Biopharm Drug Dispos.* 1994, 15, p :441-449.
- 19) *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th .ed., Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London-Chicago, 2006.
- 20) PATEL J., PATEL B., BANWAIT H., PARMAR K., PATEL M. *Formulation And Evaluation of Topical Aceclofenac Gel Using Different Gelling Agent*. *Int. J. Drug Dev. & Res.* 2011, 3(1), p:156-164.
- 21) Information Sheet. (512) 535-2711- Carbomer 940.
- 22) 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*. 1998, 24(3), p: 235-241
- 23) RAO M.,, SUKRE G, AGHAV SH.,, KUMAR M. *Optimization of Metronidazole Emulgel*. *Journal of Pharmaceutics*, Volume 2013, p: 1-9.
- 24) Abdel-Mottaleb M.M.A., Mortada N.D., ELSHAMY A.A., AWAD G.A.S. *Preparation And Evaluation Of Fluconazole Gel*. *Egypt. J. Biomed. Sci.* 2007, 23, March.
- 25) RAMADAN A. A. *Formulation and Evaluation of Bioadhesive Gels Containing Miconazole Nitrate*. *Journal of Applied Sciences Research*. 2008, 4(9), p: 1052-1065,
- 26) 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* June 2012; 13(3), p: 335-343

- 27) NAJMUDDIN M., MOHSIN A.A., KHAN T., PATEL V., SHELAR S. *Formulation and evaluation of solid dispersion incorporated gel of ketoconazole*. RJPBCS, 2010, 1 (2), p: 406-412.
- 28) SONGKRO S., RAJATASEREEKUL N., CHEEWASRIRUNGRUENG N. *In vitro* Studies of Mucoadhesiveness and Release of Nicotinamide Oral Gels Prepared from Bioadhesive Polymers. World Academy of Science, Engineering and Technology, 2009, 55, p: 113-120.
- 29) QUIÑONES D., GHALY E. S. *Formulation and characterization of nystatin gel* PRHSJ, 2008, 27(1), p: 61-67.
- 30) JOSHI B., SINGH G., RANA A.C, SAINI S. *Development and Characterization of Clarithromycin Emulgel for topical delivery*. Int. J. Drug Dev. & Res., 2012, 4 (3), p: 310-323
- 31) MASAR B. MEHSEN. *Effect of propylene glycol, poly ethylene glycol 400 and pH on the release and diffusion of Ibuprofen from different topical bases*. AJPS, 2011, 9 (1), p: 80-93
- 32) HOSNY KH. M., RAMBO SH. M., AL-ZAHRANI M. M., AL-SUBHI S. M., FAHMY U. A. *Ketoprofen Emulgel: Preparation, Characterization, and Pharmacodynamic Evaluation*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2013, 20 (2), N° 52, p: 306-310
- 33) MOHAMED M. I. *Optimization of Chlorphenesin Emulgel Formulation*. AAPS Journal 2004, 6 (3) Article 26, p: 1-7.
- 34) CLEARLY G. *Transdermal controlled release system*. In: Langer RS, Wise DS, eds. Medical applications of controlled release. Vol. 1. Boca Raton, Fl: CRC Press. 1984;204-251.
- 35) LUCERO M.J., VIGO J., LEON M.J. *A study of shear and compression deformations on hydrophilic gels of tretinoin*. Int. J. Pharm. 1994, 106, p:125-133.
- 36) MEHRGAN H., MORTAZAVI A.S. *The Release Behavior and Kinetic Evaluation of Deltiazem HCL from Various Hydrophilic and Plastic Based Matrices*, Iran, J Phar, 2005, (3), p:137-146.
- 37) MALLIKARJUNA SETTY C., RUPAL BABUBHAI S., BASHIR PATHAN I. *Development of valdecoxib topical gels: effect of formulation variables on the release of valdecoxib*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2010, 2, Suppl 1, p: 70-73.
- 38) HASÇICEK C., BEDİZ-ÖLÇER A., GÖNÜL N. *Preparation and evaluation of different gel formulations for transdermal delivery of meloxicam*. Turk J. Pharm. Sci. 2009, 6 (3), p:177-186,
- 39) PARROTT E. L. *Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics*. Surjeet Publications, 1st ed. 1985.
- 40) IBRAHEEM, B., AL-LAHAM, A. *Comparison Study of Carbopol and Cellulose Derivatives Polymers Effected in Sustained Drug Release from Matrix Tablets*, Ara. J.pharm. 2009, 3 (9), p: 11-24.
- 41) EI-SAMALIGY S.A., BASALIOUS E.B.Y. *Formulation and Evaluation of Diclofenac Sodium Buccoadhesive Discs*, Int. J,Pharm, 2004, 286, p: 27-39.