

تقييم جودة الكريمات الجلدية الحاوية على حمض الفوسيديك المسوقة محلياً

ص.حلا حمدان اشرف أ.د.عماد الحداد كلية الصيدلة-جامعة البعث

الملخص:

يعتبر حمض الفوسيديك (FA) صاد حيوي قاتل للجراثيم بفضل قدرته على تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي، ويستخدم غالباً لعلاج الإنتانات المسببة بجراثيم العنقوديات المذهبة *S.aureus* بشكل مستحضرات صيدلانية جلدية وخاصة كريمات. يهدف هذا البحث لتقييم جودة 11 مستحضر من كريمات حمض الفوسيديك المصنعة من قبل 4 شركات دوائية وطنية ومقارنتها مع الشركة المرجعية (Fucidin®). أجريت مجموعة من فحوص تقييم الجودة الفيزيائية للكريمات عبر قياس درجة حموضة الكريم ودرجة لزوجته، إضافة لفحص الانتشار وفحص محتوى الماء والمواد الطيارة، فأظهرت النتائج حيود 6 عينات عن الحدود الموصى بها من قبل دساتير الأدوية. كذلك تم إجراء فحص تقييم الجودة الكيميائية للكريمات حيث تمت مقايسة محتوى المادة الفعالة باستخدام جهاز HPLC لجميع المستحضرات فتمت تبيين خروج عينتين عن الحدود المقبولة من قبل دستور الأدوية البريطاني BP2015. كما تم إجراء فحوص الجودة الميكروبيولوجية للكريمات حيث تم الزرع على وسط Tryptose Soya Agar من أجل تعداد الجراثيم الهوائية ووسط Sabouroud Dextrose Agar من أجل تعداد الفطور - بعد إزالة تأثير FA القاتل للجراثيم - فكانت جميع المستحضرات خالية من أي نمو جرثومي أو فطري. وُجد تفاوت ملحوظ في جودة كريمات حمض الفوسيديك المدروسة، قد يكون ذلك غالباً بسبب اختلاف السواغات المستخدمة بين الشركات، أو سوء التصنيع في بعض الأحيان. لكن بالمقابل، يوجد في السوق السورية، من بين المستحضرات المدروسة، كريمات حمض فوسيديك توازي بجودتها كريم الشركة المرجعية.

الكلمات المفتاحية: حمض الفوسيديك، الكريمات، تقييم الجودة، HPLC، BP2015

Quality control of locally marketed dermatological creams containing Fusidic Acid

Abstract:

Fusidic acid is a bacteriostatic antibiotic that influences by the inhibition of bacterial protein synthesis. It's indicated for the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* in form of dermatological products such as creams. This search aims to evaluate 11 locally marketed Fusidic acid creams of four local companies, and then comparing them with the brand (Fucidin®).

Physical quality tests were performed by measuring pH and viscosity of the creams, testing the spreadability and the content of water and volatile products. The results showed that six of the samples were out of the acceptable limits prescribed in pharmacopeias. Also, chemical quality test was applied on creams, the active ingredient (AI) content was measured by HPLC. Two samples were out of the limits of British pharmacopeia 2015. Microbiological quality tests were assessed, samples were implanted on Tryptose soya agar plates to count the aerobic germs, and on Sabouroud dextrose agar plates to count the fungus after removing the bacteriostatic action. All Samples were free of any microbial or fungal growth.

We found great variation in quality of studied FA creams, this might be due to differences of the used excipients, and sometimes due to bad manufacturing. On contrary, in Syrian market there are FA creams of high quality like that of the Brand.

Key words: Fusidic acid, Creams, Quality control, HPLC, BP2015

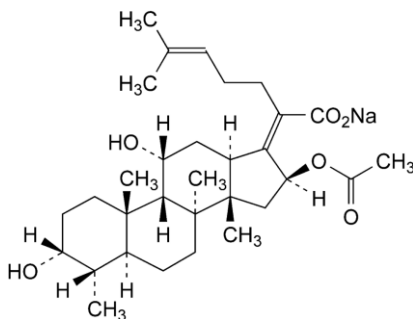
1-المقدمة:

ينتشر استخدام الكريمات كشكل صيدلاني نصف صلب لتدبير الآفات الخارجية على الجلد أو الأغشية المخاطية، مما يضمن توافر حيوي عالي للمادة الدوائية بسبب التأثير الموضعي المباشر وتجنبها المرور الكبدي الأول الذي تتعرض له معظم الأدوية الفموية.

وتعتبر هذه الأشكال الصيدلانية هدفاً للمتعضيات الدقيقة بسبب احتوائها على طور مائي بنسبة أكثر من 20%، إضافة لكونها غير مقسمة لجرعات مضبوطة مما يجعلها متعددة الاستخدام، وبالتالي يتم تصنيفها كمستحضرات غير ثابتة [1] [2].

تعرف الكريمات بأنها مستحلبات تجمع بين مكونين سائلين غير ممتزجين، يتبعثر أحدهما بشكل متجانس (الطور الداخلي) ضمن الآخر (الطور الخارجي أو المستمر)، فعندما تتبعثر قطيرات الماء ضمن الزيت يكون المستحلب من نمط (م/ز) وبالحالة المعاكسة يكون المستحلب من نمط (ز/م) [3].

يعتبر حمض الفوسيديك من أكثر الصادات الحيوية استخداماً في المستحضرات الجلدية وخاصة الكريمات، فهو قاتل للجراثيم بتراكيزه العالية بفضل قدرته على تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي عن طريق الارتباط مع عامل الاستطالة الجرثومي EF-G، تنتجها فطور *Fusidium Coccineum*، وتتشابه صيغته الكيميائية (الشكل 1) مع الصيغة الكيميائية للستيروئيدات ولكن بدون امتلاكه أي من تأثيراتها [4] [5].



الشكل (1): الصيغة الكيميائية لحمض الفوسيديك

حمض الفوسيديك عبارة عن حمض ضعيف ذو قيمة $pKa=5.7$ يكون على شكل بودرة بيضاء اللون غير منحلة ضمن الماء، ينما تتحل بحرية ضمن الايثانول [6] [7] .

يتعرض حمض الفوسيديك للتخرب إما نتيجة التلوثات الجرثومية أو بفعل عوامل مختلفة حيث يخضع للتخرب الحمضي والأساسي والضوئي وبشكل أساسي يتخرب بفعل الأكسدة [8] [9] .

تمت صياغة حمض الفوسيديك وملحه فوسيدات الصوديوم بعدة أشكال صيدلانية: منها الأشكال الصلبة النظيفة مثل المضغوطات والمعلقات، أو الأشكال نصف الصلبة النظيفة مثل المراهم والكريمات، أو العقيمة مثل المراهم والقطورات العينية [7].

استخدم حمض الفوسيديك بشكل كبير منذ بداية ستينات القرن الماضي، حيث تفوق على أنواع الصادات الحيوية الشائعة كالجنتاميسين والكلينداميسين كونه يمتلك طريقة تأثير مميزة وطيف فعالية ضيق ونوعي، مما يقلل من تطور مقاومة جرثومية تجاهه ويجعل المقاومة المتصالبة له مع باقي الصادات الحيوية معدومة تقريبا [10] [11] [12].

يشمل طيف فعالية حمض الفوسيديك جراثيم الوتدية *corynebacteria* والنوكارديا *nocardia* واللاهوائيات والنيسيريا *Neisseria*، ولكنه يستخدم بشكل أساسي كعامل مضاد للعنقوديات المذهبة *Staphylococcus Aureus* والعنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين *Methicillin Resistance Staphylococcus Aureus (MRSA)* بالإضافة للجراثيم إيجابية الغرام الأخرى [13] .

ويستخدم حمض الفوسيديك بشكل رئيسي كعلاج موضعي للإنتانات السطحية الجلدية التي تتضمن الحصف والتهاب الجريبات والدمال والجروح الملتهبة بالإضافة لعلاج الصدفية المزمنة والتهاب الجلد التأتبي، إذ يتميز باختراقية عالية للجلد السليم وكذلك الجلد المصاب كحالة الحروق [14] [15].

تزايد استخدام الكريمات الجلدية لحمض الفوسيديك لتدبير العديد من الآفات الجلدية نتيجة صرفها بالوصفات الطبية من قبل الأطباء أو بدون وصفة طبية من قبل

الصيدالة، فظهرت المنافسة بين الشركات الدوائية المحلية لطرح مستحضراتها بأسعار زهيدة مقارنة مع الدواء المرجعي للشركة الأجنبية ذو السعر المرتفع.

انطلاقاً مما سبق، تناول هذا البحث جودة الكريمات الجلدية المطبقة موضعياً المتوافرة ضمن السوق الدوائية المحلية والحاوية على حمض الفوسيديك كمادة فعالة.

ويعتبر من الضروري تسليط الضوء على مراقبة وتقييم جودة هذه المستحضرات الصيدلانية كونها تشكل ركناً أساسياً من أركان الصيدلية.

2-هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة لتقييم ومراقبة جودة مجموعة من الكريمات الجلدية النظيفة المسوقة ضمن السوق الدوائية السورية والحاوية على حمض الفوسيديك كمادة دوائية من خلال تطبيق مجموعة من الفحوص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية عليها للتأكد من مطابقتها للشروط الدستورية.

وذلك نظراً لعدم ثبات حمض الفوسيديك وتعرضه للأكسدة من جهة وسهولة تلوث وتخرب الكريمات من جهة أخرى، بالإضافة لشيوع استخدام هذه المستحضرات وصرفها ضمن الصيدليات بدون وصفة طبية لعلاج الانتانات الجلدية المختلفة، وفروق الأسعار الواضحة بين المستحضرات الجنيصة والمستحضر المرجعي. حيث لا توجد دراسات سابقة تقيم معالم الجودة للمستحضرات الصيدلانية الجلدية الحاوية على حمض الفوسيديك وتقارن بينها.

3-المواد والأجهزة:

3-1-العينات: مجموعة الكريمات الجلدية المسوقة ضمن السوق السورية لحمض الفوسفيك 2% المصنعة من قبل 4 شركات دوائية وطنية بالإضافة لعينة مقارنة من شركة المستحضر المرجعي، وبحيث تم أخذ أكثر من طبخة للشركة الوطنية الواحدة.

الجدول (1): العينات المدروسة وطريقة ترميزها، بحيث يرمز الحرف للشركة أما الرقم فيرمز للطبخة

الشركة	المرجعية	الأولى	الثانية	الثالثة	الرابعة
الرمز	A	B1,B2,B3	C1,C2,C3	D1,D2,D3	E1,E2

3-2-مادة عيارية من حمض الفوسفيك: ذات نقاوة تعادل 96.95% مقدمة من مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية.

3-3-أوساط جرثومية وفطرية: وسط Tryptose Soya Agar من أجل تعداد الجراثيم الهوائية - وسط Sabouroud Dextrose Agar من أجل تعداد الفطور - وسط Cetrimide Manitol Salt Agar لتحري العنقوديات المذهبة S.aureus - وسط Agar لتحري الزائفة الزنجارية Pseudomonas Aeruginosa

3-4-المحاليل: (أسيتونتريل - ماء مقطر - حمض الخل الثلجي) بنسبة (70-30-0.1) على الترتيب، وذلك لتحضير الطور المتحرك ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC

المحلول K: 1غ من الخلاصة المعدية للنسيج الحيواني + 3غ من خلاصة لحم البقر + 10غ بولي سوربات 80

3-5-الأجهزة: ميزان حساس (Sartorius CPA225D) - جهاز قياس درجة الحموضة (Sartorius PB-11) - جهاز قياس درجة اللزوجة (Brookfield) - رجاجة الأربينات - جهاز الأمواج فوق الصوتية - جهاز قياس الرطوبة (Sartorius)

(MA-150) - جهاز الماء عالي النقاوة - جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Shimadzu Prominence i 2HPLC/33) - حاضنة للجراثيم والفطور.

3-6-الأدوات المخبرية: بياشر زجاجية - أنابيب زجاجية مدرجة - مراشح ميكرونية - محركات مغناطيسية - أطباق بيتري.

4- الطرائق:

4-1- الفحوص الحسية: وهي الفحوص التي تجرى باستخدام الحواس، حيث يتم تحديد لون وتجانس الكريم عيانياً، إضافة لمظهر وملمس الكريم وسهولة ازالته [16].

4-2- تحديد نمط المستحلب: عبر مزج صبغة أزرق الميثيلين مع كمية صغيرة من الكريم، ثم يتم فحصها باستخدام المجهر الضوئي.

فإذا امتزج الكريم مع الصبغة بشكل جيد مع ظهور لون أزرق واضح، كان مستحلب من النمط ز/م، وبالحالة المعاكسة يكون النمط م/ز [17].

4-3- فحص اللزوجة Viscosity Test: تعبر لزوجة المادة عن مقاومتها للتدفق، مما يؤثر بشكل كبير على قدرتها على الانتشار.

ويتم تحديد درجة لزوجة الكريمات بشكل مباشر ضمن جهاز Brookfield، ويتم تكرار القياس 3 مرات ونأخذ المتوسط الحسابي لها. لا يوجد حدود دستورية لهذا الفحص.

4-4- فحص الانتشار Spreadability Test: نقوم بقياس قطر انتشار 1 غ من الكريم بعد وضعها بين صفيحتين زجاجيتين ووضع وزناً قدره 25 غ فوق الصفيحة العلوية، لمدة دقيقة واحدة. تكرر التجربة ثلاث مرات ونأخذ المتوسط الحسابي للنتائج [18].

4-5- محتوى الماء والمواد الطيارة ضمن الكريم: يتم فرش 1 غ على صفيحة من الألمنيوم وتوضع ضمن جهاز (Sartorius MA-150) ، والانتظار حتى ثبات الرقم على شاشة الجهاز الذي يدل على محتوى الماء والمواد الطيارة كنسبة مئوية.

4-6- فحص درجة الحموضة pH: يتم القياس على الكريم بشكل مباشر باستخدام جهاز Sartorius pb-11. تكرر التجربة 3 مرات ثم نأخذ المتوسط الحسابي للقياسات.

حدد دستور الأدوية البريطاني BP 2015 القيمة الدستورية لدرجة حموضة كريم حمض الفوسيديك ضمن المجال (6 - 4.5) حيث يكون حمض الفوسيديك ثابت ضمن هذا المجال وبنفس الوقت لا يسبب الكريم أي تخريش أو تهيج للجلد.

4-7- فحص محتوى المادة الفعالة ضمن الكريم: يتم باستخدام جهاز Shimadzu Prominence i 2 HPLC / 33 وفق الشروط التالية:

الطور المتحرك (أسيتونتريل - ماء مقطر - حمض الخل الثلجي) بنسبة (70-30-0.1) على الترتيب، وعمود C18(250×4.6) nm وطول الموجة 210 نانو متر ضمن درجة حرارة 25° C بحيث يكون التدفق 1.5 ml/min وحجم الحقنة 20 µl ، ويتم تكرار عملية تحضير العينات للحقن 3 مرات.

*تحضير المحلول العياري Stander Solution: نزن 20ملغ من عياري حمض الفوسيديك ونضيف له 100مل من الطور المتحرك، ويمزج جيداً باستخدام جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية ونأخذ عينة من المحلول للمقايسة.

*تحضير العينات Samples: نزن 1 غ من الكريم ونمددها ب 100مل من الطور المتحرك ثم نقوم بالتسخين مع التحريك باستخدام المحرك المغناطيسي حتى تمام تبخر الكريم ضمن الطور المتحرك، ثم نقوم بترشيح المحلول بعد تبريده باستخدام ورق الترشيح ثم ترشيحها ثانية باستخدام سيرنغ ترشيح ذو قطر 0.45 ميكرون للحصول على محلول رائق جاهز للمقايسة. وتكرر العملية 3 مرات.

تم تحديد نسبة المادة الفعالة ضمن الكريم ومقارنتها بالمجال المسموح من قبل دستور الأدوية البريطاني وهي (90-110)% من الرقم المعنون.

4-8- الفحوص الميكروبيولوجية: يبين الجدول (2) الحدود الميكروبية التي حددها دستور الأدوية الأمريكي USP38 للأشكال الصيدلانية المطبقة على الجلد.

*تحضير المحلول K: تحل جميع مكوناته (المذكورة ضمن فقرة المحاليل) ضمن 100مل ماء مقطر وتحرك بشكل جيد، ثم يتم ضبط درجة حموضة المحلول عند $pH=6.9\pm 0.2$. ويعقم المحلول الناتج بواسطة جهاز Autoclave لمدة ربع ساعة بحرارة 121° .

*تحضير العينات للزرع على أطباق الآغار: نزن 5g من كل كريم ونحلها ضمن أقل كمية كافية من البولي سوريات 80 ، وتمزج جيداً مع التسخين حتى درجة 44° كحد أقصى ، ثم نمدد بالمحلول K حتى 50غ. يؤخذ 10غ من المحلول الممدد ويتم ترشيحه باستخدام مرشحة ذات أبعاد أقطار $0.45 \mu m$ ونغسل باستخدام المحلول الممدد 3 مرات لإزالة الفعالية المضادة للجراثيم لحمض الفوسيديك.

يتم زرع ورقة الترشيح على أطباق Tryptose Soya Agar ويتم الحضان لمدة 5 أيام بحرارة 35° وعلى أطباق Sabouroud Dextrose Agar ويتم الحضان لمدة 5 أيام بحرارة 25° ، بينما يتم الحضان على الأطباق الخاصة لكشف العنقوديات والزائفة لمدة يومين وبحرارة 35° . ثم نضرب عدد المستعمرات الظاهرة بعد الحضان بعامل التمدد $(n=5)$.

الجدول (2): الحدود الميكروبية ضمن دستور الأدوية الأمريكي USP38 للأشكال الصيدلانية الجلدية

Route of Administration	TAMC* (CFU/g)	TYMC** (CFU/g)	Specified Microorganism
Cutaneous use	10^2	10^1	Absence of S.aureus
			Absence of P.aeruginosa

*TAMC: Total Aerobic Microbial Count

**TCYMC: Total combined Yeasts/Molds count

5- النتائج والمناقشة:

5-1- نتائج الفحوص الحسية:

كانت جميع كريبات حمض الفوسيديك المدروسة ذات لون أبيض موافق للون مادة حمض الفوسيديك (BP-2015)، أو لون أبيض مصفر مما قد يدل على استخدام مادة بولي سوريات 60 كعامل استحلابي [19]، إذ أنها تعطي محاليل صفراء اللون. بدت جميع العينات متجانسة وناعمة اللمس وخالية من أي انفصالات أو تكتلات ظاهرية، بينما اختلفت بسهولة الغسل والأثر الدهني الذي تخلفه بسبب اختلاف السواغات بين الشركات، مما قد يؤثر على قبول الكريم من المريض. يوضح الجدول (3) نتائج الفحوص الحسية.

الجدول (3): نتائج الفحوص الحسية المطبقة على كريبات حمض الفوسيديك

سهولة الغسل	اللمس	المظهر	اللون	العينة
سهل الغسل، لا يترك أثر دهني	ناعم، بدون تكتلات	متجانس	أبيض	A
سهل الغسل، لا يترك أثر دهني	ناعم، بدون تكتلات	متجانس	أبيض	B1, B2, B3
سهل الغسل، لا يترك أثر دهني	ناعم، بدون تكتلات	متجانس	أبيض	C1, C2, C3
صعب الغسل، أثر دهني بسيط	ناعم، بدون تكتلات	متجانس	أبيض مصفر	D1, D2, D3
صعب الغسل، أثر دهني بسيط	ناعم، بدون تكتلات	متجانس	أبيض مصفر	E1, E2

5-2- نتائج تحديد نمط المستحلب:

أظهرت جميع العينات امتزاجاً جيداً مع ملون أزرق الميثيلين مع ظهور لون أزرق واضح مما يشير إلى أنها مستحلبات من نمط زيت في ماء.

وبما أن حمض الفوسيديك مادة غير منحلّة ضمن الماء سيكون تحرره من الكريم أسرع وأسهل عند اختيار حامل مائي له [2].

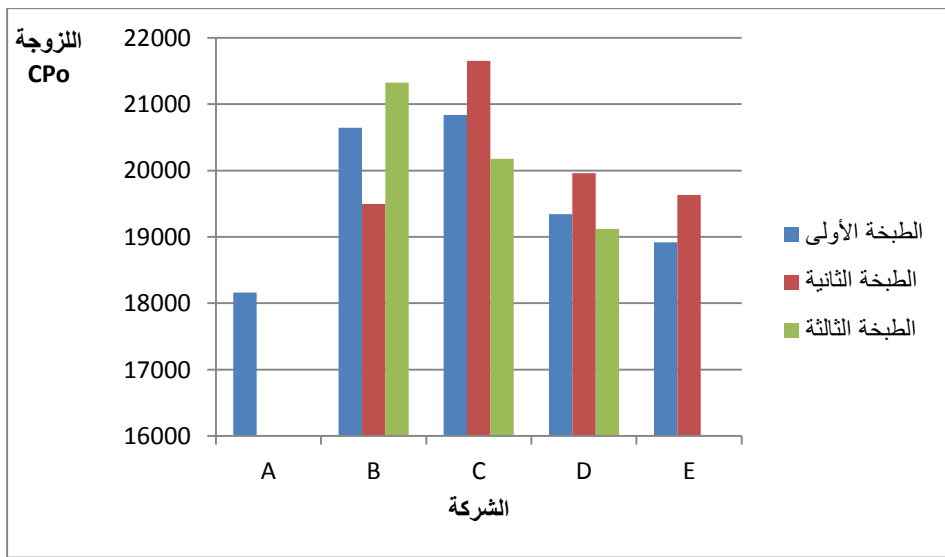
3-5- نتائج فحص اللزوجة:

يوضح الشكل (2) نتائج المتوسطات الحسابية لدرجة لزوجة الكريمات المدروسة.

وقد وجدنا اختلافاً واضحاً بلزوجة الكريمات التابعة لشركات مختلفة، قد يعود لاختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها فمثلاً استخدام البروبيلين غليكول بنسبة كبيرة سيققل من لزوجة المستحضر بسبب طبيعته السائلة أما استخدام حمض الزيت أو الغول السيتيلي سيرفع من اللزوجة ضمن المستحضر بسبب طبيعته الصلبة، ويمكن أن تعود الاختلافات في قيم اللزوجة أيضاً إلى اختلاف العوامل الرافعة للزوجة المستخدمة من قبل الشركات [20] [21].

كما يمكن تفسير اختلافات اللزوجة بين عينات الشركة الوحده بتعرض هذه المستحضرات لظروف حرارية مختلفة أثناء عمليات النقل والتخزين.

سجل كريم الشركة المرجعية أقل قيمة للزوجة، بينما كانت كريمات الشركة C هي الأعلى لزوجة.



الشكل (2): نتائج فحص درجة اللزوجة كمتوسط حسابي لثلاثة قياسات

4-5- نتائج فحص الانتشار:

تبين النتائج أنه تزداد قدرة الكريم على الانتشار بنقصان درجة اللزوجة الخاصة به، أي أن الكريم عالي اللزوجة سيتمتع بقدرة قليلة على الانتشار والمد.

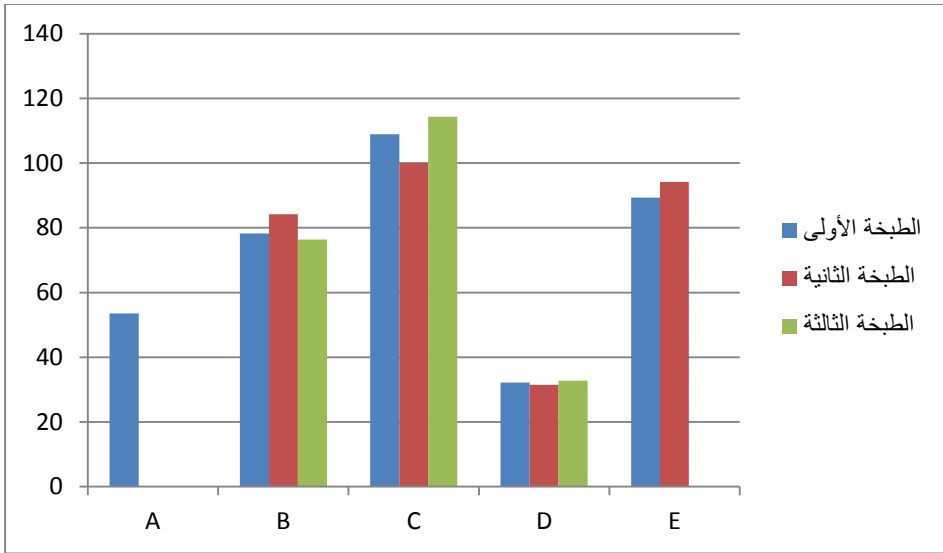
لذلك كان الكريم C2 الأقل انتشاراً، أما كريم المرجعي A فهو الأكثر انتشاراً.

الجدول (4): نتائج فحص الانتشار كمتوسط حسابي لثلاثة قياسات

العينة	قطر الانتشار (cm)	العينة	قطر الانتشار (cm)
A	3.28	C3	2.09
B1	1.72	D1	2.88
B2	2.56	D2	2.19
B3	1.70	D3	3.06
C1	1.85	E1	3.22
C2	1.53	E2	2.31

5-5- نتائج محتوى الماء والمواد الطيارة ضمن الكريم:

يمكننا الربط بين محتوى الماء والمواد الطيارة ضمن الكريمات التابعة لطبقات مختلفة من نفس الشركة مع نتائج فحص اللزوجة، حيث يكون المستحضر الحاوي على أقل نسبة من الماء والمواد الطيارة هو الأعلى لزوجة. أما بالمقارنة بين الشركات فمن الصعب إيجاد علاقة تجمع لزوجة الكريم ومحتواه من الماء والمواد الطيارة.



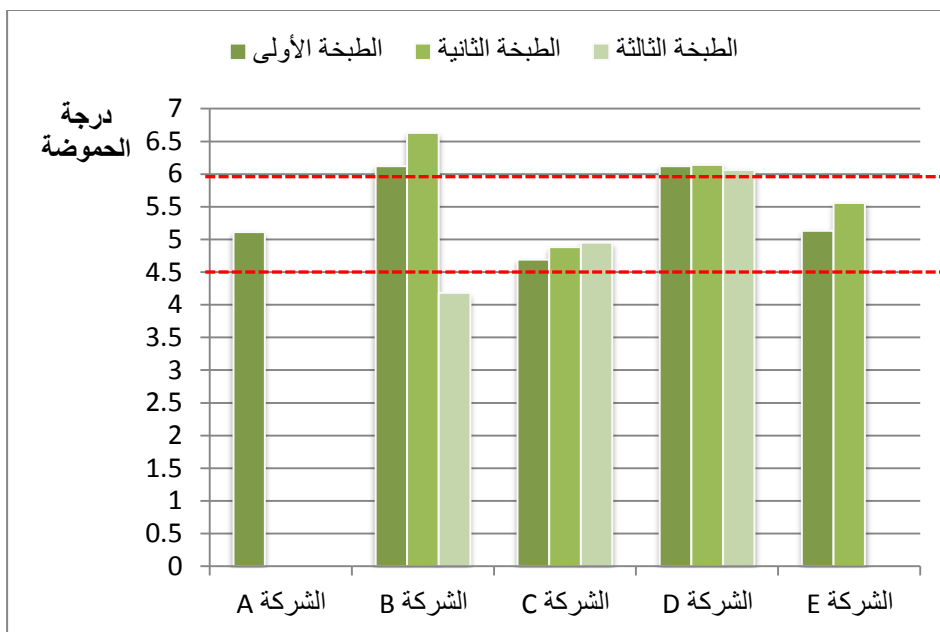
الشكل (3): نتائج فحص محتوى الماء والمواد الطيارة ضمن عينات الكريم

5-6- نتائج فحص درجة الحموضة pH:

من الضروري ضبط درجة حموضة الكريم المطبق موضعياً بحيث تحافظ على فعالية المادة الفعالة من جهة، وتكون قريبة من درجة حموضة الجلد كي لا يسبب أي تهيج أو تخريش أو تقشير مكان تطبيق الكريم من جهة أخرى [22].

أثبتت الدراسات تحسن فعالية حمض الفوسفيك ضد سلالات العنقوديات المذهبة SA والعنقوديات المذهبة المقاومة للميثيسيلين MRSA عند pH=5.5 [11].

أوضحت النتائج حيود 6 عينات عن الحدود الدستورية وهي الكريبات التابعة للشركتين B و D. وكانت درجة حموضة العينة E1 هي الأقرب لدرجة حموضة الكريم المرجعي.



الشكل (4): نتائج فحص درجة حموضة كريبات حمض الفوسفيك

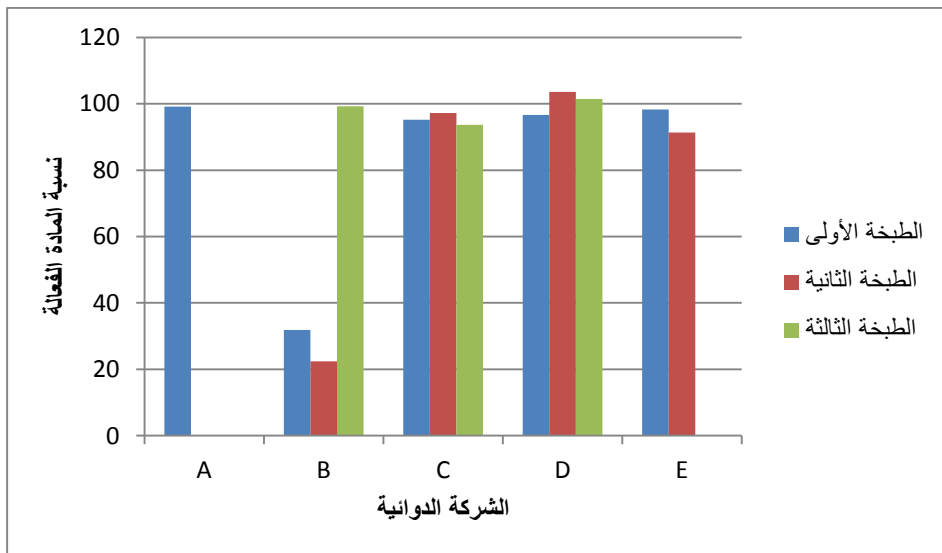
5-7- نتائج فحص محتوى المادة الفعالة ضمن الكريم:

يحتوي الكريم الجلدي على 2% من حمض الفوسفيك، ومن الضروري تحديد النسبة الحقيقية للمادة الفعالة المتواجدة ضمن المستحضر لضمان فعاليته في تدبير الآفات والإنتانات الجلدية.

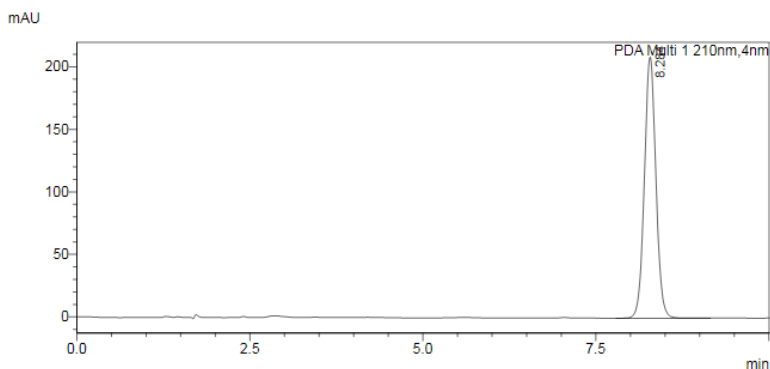
تظهر قمة حمض الفوسفيك عند الدقيقة الثامنة، ويتم تكرار الحقن خمس مرات وحساب المساحة تحت المنحني والمتوسط الحسابي لها، ثم نقوم بحساب الانحراف المعياري SD والانحراف المعياري النسبي RSD وذلك من أجل إجراء ملاءمة لنظام HPLC.

توضح النتائج الموضحة ضمن المخطط البياني (الشكل 5) نسبة منخفضة جداً من مادة حمض الفوسفيك ضمن العينتين B1 و B2، ويمكن تفسير ذلك بحدوث تخرب للمادة

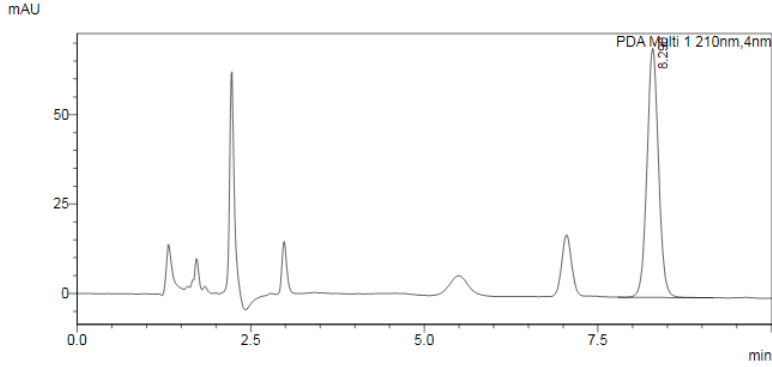
الفعالة إما عن طريق الأكسدة أو عبر حدوث تلوث ميكروبي أدى لاستهلاك حمض الفوسيديك باعتباره صاد حيوي. أما بقية العينات فكانت ضمن الحدود المقبولة.



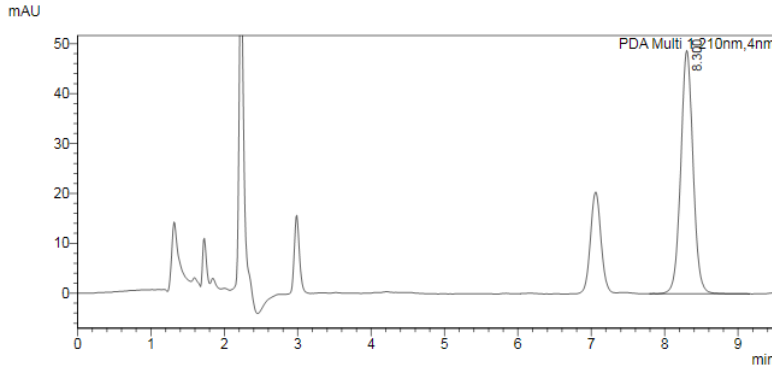
الشكل (5): نسبة المادة الفعالة ضمن كريمات حمض الفوسيديك



الشكل (6): الكروماتوغرام الخاص بعياري حمض الفوسيديك



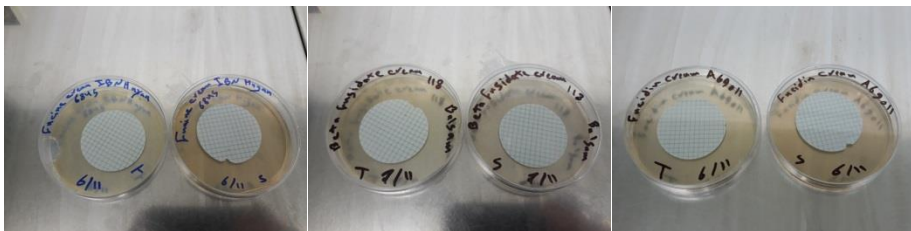
الشكل (7): الكروماتوغرام الخاص بالعينة B1



الشكل (8): الكروماتوغرام الخاص بالعينة B2

4-8- نتائج الفحوص الميكروبيولوجية: كانت جميع العينات المدروسة خالية تماماً من الجراثيم والفطور، ويمكن تفسير ذلك بكون حمض الفوسيديك مضاد حيوي قاتل للجراثيم إضافة لوجود مواد حافظة ضمن صيغة الكريم. وبالنسبة للعينات ذات النسبة المنخفضة من المادة الفعالة فقد تدل على وجود حمل بيولوجي تم القضاء عليه واستهلاك نسبة كبيرة من المادة الفعالة.

يبين (الشكل 9) أطباق الزرع التابعة لبعض العينات في نهاية فترة الحضان.



الشكل (9): أطباق الزرع الخالية من النمو الجرثومي والفطري

6- الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت هذه الدراسة وجود مواصفات مشتركة بين عينات كريمات حمض الفوسيديك المدروسة، فقد ظهرت جميعها بلون أبيض أو أبيض مصفر متوافق مع لون المادة الخام لحمض الفوسيديك، وكانت جميعها من نمط مستحلب زيت في ماء مما يضمن تحرر سريع للمادة الفعالة من الوسط المائي كونها غير منحلة فيه من جهة ويعطي تأثير مرطب من جهة أخرى.

تفاوتت العينات المدروسة بدرجة لزوجتها وقدرتها على الانتشار بسبب اختلاف نسبة وكمية السواغات المستخدمة من قبل الشركات المختلفة، فكان كريم الشركة المرجعية A الأقل لزوجة مما يسهل مده مغطياً المساحة الأوسع عند التطبيق.

كما تبين وجود اختلافات بدرجة حموضة الكريمات، إذ خرجت 6 عينات عن الحدود المقبولة دستورياً، إضافة لوجود لاختلافات بمحتوى الكريم من الماء والمواد الطيارة. تم ربط نتائج هذا الفحص مع نتائج فحص اللزوجة بالنسبة للعينات التابعة لطبخت مختلفة من نفس الشركة، فكان محتوى الماء والمواد الطيارة في العينة الأكثر لزوجة هو الأقل.

تم رفض العينتين B1 و B2 بسبب انخفاض نسبة المادة الفعالة الموجودة ضمنهما بالمقارنة مع الحدود التي حددتها دساتير الأدوية.

أما بالنسبة للفحوص الميكروبيولوجية، فقد تجاوزتها جميع العينات بنجاح وبدون ظهور أي نمو جرثومي أو فطري، الأمر الذي يمكن تفسيره بالقدرة القاتلة للجراثيم لحمض الفوسيديك واحتواء الكريم على مواد حافظة تساهم بمنع النمو الميكروبي.

وكنتيجة نهائية، تتواجد في السوق السورية كريمات لشركات دوائية وطنية توازي بجودتها كريم الشركة المرجعية A وخاصة كريمات الشركة E حيث تقاربت جميع نتائجها مع نتائج الشركة A.

ومن ناحية أخرى، توجد مستحضرات من كريمات حمض الفوسيديك ضمن السوق السورية لا تتمتع بالجودة المطلوبة كالمستحضرين B1 و B2، حيث لم تحقق الشروط الدستورية الخاصة بفحص درجة الحموضة وفحص محتوى المادة الفعالة، قد يكون التفسير هو سوء التصنيع لهذه الكريمات من قبل الشركة.

ختاماً، تخلص نتائج هذا البحث ببعض التوصيات والمقترحات:

- إجراء المزيد من اختبارات التكافؤ الحيوي على المستحضرات الجلدية المدروسة مثل اختبار معدل الانحلال.
- دراسة تأثير السواغات المستخدمة أثناء التصنيع وشروط الحفظ والتخزين والحاويات المستخدمة للتعبئة على جودة المستحضرات الجلدية المدروسة.
- إجراء مسحات جرثومية للآفات الجلدية وتحري الصاد المناسب لعلاجها، وذلك لضبط استخدام كريمات حمض الفوسيديك وتقليل تطور المقاومة الجرثومية تجاهه.
- تفعيل دور الرقابة الدوائية لتقييم جودة جميع المستحضرات الدوائية المتوافرة ضمن السوق الدوائية السورية.

7- المراجع:

- [1] The United States pharmacopeia USP38, the national formulary NF33. (2015). Rockville, MD.: United States Pharmacopeial Convention.
- [2] P. Bakker and H. Woerdenbag, Dermatological Preparations for the tropics. 2012 Beta Seince Shop, University of Groningen, The Netherlands, 2012.
- [3] B. A. Khan, N. Akhtar, H. Muhammad, S. Khan, and K. Waseem, "Basics of pharmaceutical emulsions : A review Basics of pharmaceutical emulsions : A review," no. December, 2011, doi: 10.5897/AJPP11.698
- [4] M. M. Curbete, H. Regina, and N. Salgado, "A critical review of the properties of fusidic acid and the analytical methods for its determination," vol. 8347, no. September, 2015, doi: 10.1080/10408347.2015.1084225
- [5] A. Borg and M. Pavlov, "Mechanism of fusidic acid inhibition of RRF- and EF-G-dependent splitting of the bacterial post-termination ribosome," vol. 44, no. 7, pp. 3264–3275, 2016, doi: 10.1093/nar/gkw178.
- [6] British pharmacopoeia 2015. London: Stationery Office.
- [7] Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Antimicrob Agents 1999; 12(suppl 2):S23-34
- [8] G. Sharma, K. Thakur, K. Raza, and O. P. Katare, "Stability kinetics of fusidic acid : Development and validation of stability indicating analytical method by employing Analytical Quality by

Design approach in medicinal product (s),” J. Chromatogr. B, vol. 1120, no. May, pp. 113–124, 2019, doi: 10.1016/j.jchromb.2019.05.001

[9] M. M. Curbete, H. Regina, and N. Salgado, “A critical review of the properties of fusidic acid and the analytical methods for its determination,” vol. 8347, no. September, 2015, doi: 10.1080/10408347.2015.1084225.

[10] Godtfredsen, W. O.; Jahnsen, S.; Lorck, H.; Roholt, K.; Tybring, L. Fusidic acid, a new antibiotic. Nature 1962, 10, 193-987.

[11] S. Lemaire, F. Van Bambeke, D. Pierard, P. C. Appelbaum, and P. M. Tulkens, “Activity of Fusidic Acid Against Extracellular and Intracellular Staphylococcus aureus : Influence of pH and Comparison With Linezolid and Clindamycin,” vol. 52, no. Suppl 7, 2011, doi: 10.1093/cid/cir165.

[12] G. Girolomoni, R. Mattina, S. Manfredini, S. Vertuani, and G. Fabrizi, “Fusidic acid betamethasone lipid cream,” vol. 70, no. May, pp. 4–13, 2016, doi: 10.1111/ijcp.12808.

[13] D. Dobie and J. Gray, “Fusidic acid resistance in Staphylococcus aureus,” no. June 2003, pp. 74–77, 2004, doi: 10.1136/adsc.2003.019695

[14] T. C. Mantha, M. Laboratories, P. B. Musmade, L. K. Bairy, R. Al, and K. Medical, “Fusidic acid - Topical antimicrobial in the management of staphylococcus aureus,” no. October, 2013.

[15] Stüttgen, G.; Bauer, E. Penetration and permeation into human skin of fusidic acid in different galenical formulation. *Arzneimittelforschung* 1988, 38, 730-735.

[16] Bhide, M.M., Nitave, S.A. (2016). Formulation and evaluation of polyherbal cosmetic cream. *World J. Pharm. Pharm. Sci.* 5(1): 1527-1536.

[17] ALMARDENE MA., 2014. Quality Control, Damascus University, Syria, In Arabic.

[18] M. X. Chen, K. S. Alexander, and G. Baki, "Formulation and Evaluation of Antibacterial Creams and Gels Containing Metal Ions for Topical Application," vol. 2016, 2016.

[19] "Fusidic acid 20 mg/g cream - PL 34372/0001; UK/H/3764/001/DC", MHRA Public assessment reports LEO Pharma Inc. (2008). Fucidin Product Monograph. Ontario

[20] Kulawik-Piuro A and Potykanowicz A 2016 Determining the quality of hydrophobic barrier creams by rheological measurements sensory analysis, ph determination and permeation time measurements *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 156 14

[21] Naibaho O H, Paulina V Y, Yam Lean and Wiyono W 2013 Pengaruh basis salep terhadap formulasi sediaan salep ekstrak daun kemangi (*Ocinum sanchum L.*) pada kulit punggung kelinci yang dibuat infeksi *Staphylococcus aureus* *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi UNSRAT* 2(2) 27.

[22] Swastika A, Mufrod and Purwanto 2013 Aktivitas antioksidan krim ekstrak sari tomat (*Solanumlycopersicum* L.) Trad Med Journal 18 (3)132.