

تقييم جودة مادّة الديكسابانتينول في الكريمات الجلدية الصيدلانية والتجميلية المسوّقة محلياً ومراقبة ثباتها خلال عُمر الاستخدام

جامعة البعث - كليّة الصيدلة

طالب الماجستير : حُسام عارف عبّود

الدكتور المشرف : أ.م.د. يُمن الهلال ، الجامعة الوطنية الخاصّة

yumen.hilal@wpu.edu.sy

ملخص البحث

تعدّ مادّة الديكسابانتينول من المواد ذات الاستخدام الشائع في الصناعات الدوائية والتجميلية، ففي الصناعات الدوائية تستخدم في معالجة الحروق والجروح والقرحات بمختلف أنواعها ، كما تستخدم لتهدئة الجلد المتهيج وتخفيف مظاهر الاحمرار والطفح الجلدي (الشري والتهاب الجلد التأتبي).

أمّا في الصناعات التجميلية، يدخل الديكسابانتينول في العديد من منتجات العناية الشخصية من كريمات العناية بالبشرة ومستحضرات لمعالجة الحروق ومحاليل للعناية بالشعر والبشرة إضافة للشامبوهات والغسولات.

تضمّن هذا البحث تحليل عيّنات كريمات حاوية على الديكسابانتينول محلية الصنع (الدوائية والتجميلية) المحفوظة في درجة حرارة الغرفة، ومقارنتها بالكريم ذو العلامة التجارية المماثل بالتركيب عند فتحها وأثناء استخدامها من قبل المرضى من خلال محاكاة طريقة استخدامها منزلياً، ومراقبة ثباتها أثناء فترة استخدامها.

أُجري على هذه الكريمات مجموعة من الإختبارات لمراقبة ثباتها وهي : اختبارات عيانية، فيزيائية، كيميائية، ميكروبيّة، كما تمّ تحديد تأثير نوع أنبوب التعبئة وتأثير المشاركة مع فيتامين E على ثباتيّة الديكسابانتينول، حيث وجدنا أنّه لا فرق ملحوظ في الجودة بين الكريمات المنتجة من قبل الشركات المحليّة (دوائية أو تجميلية)، وأنّ الكريم المُعبأ في أنبوب معدني كانت ثباتيته أفضل من الكريم المُعبأ في أنبوب بلاستيكي، كما أنّ وجود فيتامين E ساهم بزيادة ثباتية الديكسابانتينول، وكان الكريم ذو العلامة التجارية المشابه بالتركيب هو الأفضل من حيث كل المعايير.

وفي النهاية، تمّ تحديد عمر الاستخدام للكريم المحلي (دوائّي أو تجميلي) الحاوي على الديكسابانتينول والمحفوظ بدرجة حرارة الغرفة بـ 13 أسبوع، مقابل 22 أسبوع للكريم ذو العلامة التجارية المماثل بالتركيب.

الكلمات المفتاحية : ديكسابانتينول، كريمات، مراقبة جودة، عمر الاستخدام، مواد تعبئة.

Quality Evaluation OF Dexpanthenol In Locally Marketed Dermatological Pharmaceutical And Cosmetic Creams and Monitoring their Stability during In-Use Shelf-Life

Abstract

Dexapanthenol is one of the substances with common use in the pharmaceutical and cosmetic industries, in the pharmaceutical industries it is used in the treatment of burns, wounds and ulcers of all kinds, and is used to calm irritated skin and relieve the manifestations of redness and rashes (urticaria and atopic dermatitis).

In the cosmetic industries, dexapanthenol is included in many personal care products, including creams for skin care, preparations for treating burns, solutions for hair and skin care, in addition to shampoos and lotions.

This research included analyzing the samples of the local creams containing dexapanthenol (medicinal and cosmetic) stored at room temperature, and comparing them with the brand cream which has the same composition when opened and during use by patients by simulating the method of their use at home, and monitoring their stability during the period of use.

A set of tests were conducted on these creams to monitor their stability, which are: macroscopic, physical, chemical, and microbial

tests, and the effect of the type of filling tube and the effect of the combination with vitamin E on the stability of dexapanthenol, as we found that there is no remarkable difference in quality between the creams produced By local companies (pharmaceutical or cosmetic), and that the cream packaged in a metal tube had better stability than the cream packaged in a plastic tube, and the presence of vitamin E (alpha-tocopherol) contributed to increasing the stability of dexapanthenol, and the brand cream was the best of all criteria

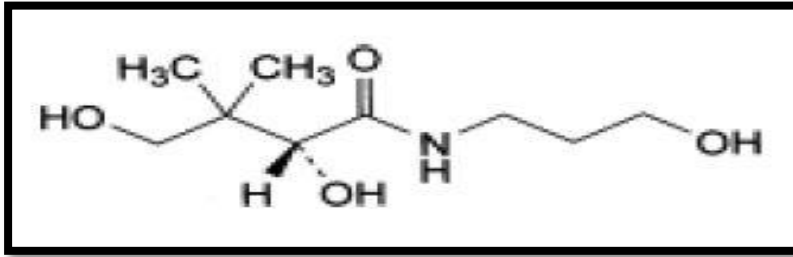
Finally, in use shelf life for the local cream (medicinal or cosmetic) containing dexapanthenol and stored at room temperature was determined to be 13 weeks, compared to 22 weeks for the brand cream with similar composition.

Keywords: Dexapanthenol, Creams, Quality Control, in use shelf life, Packaging Materials.

1- مقدمة :

تعرف المستحضرات نصف الصلبة بأنها أشكال طرية القوام مصممة للتطبيق على الجلد أو الأغشية المخاطية، وتستخدم لتأثيرها المطري، أو لحماية الجلد، أو لإعطاء تأثير علاجي موضعي [1]، وتعتبر المستحضرات نصف الصلبة غير المُجزأة أكثر عرضة للتخرّب الفيزيائي، الكيميائي والميكروبي خلال عمر الرف (الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر مناسباً للغاية المُخصّص لها إذا تم تخزينه مُغلّفاً ضمن شروط حفظ صحيحة ويعرف أيضاً بأنه الفترة الزمنية التي يبقى فيها 90% من المادة الفعّالة بدون تخرّب) [2] وخلال عمر الاستخدام (وهو الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر محافظاً على المواصفات المحددة له ومناسباً للغاية المُستخدم لأجلها بعد فتح العبوة) [3].

ومن المستحضرات الموضعية غير المُجزأة التي تعطي تأثير علاجي موضعي نذكر الكريمات الحاوية على الديكساباننتينول (طليعة فيتامين B5 وهو الشكل الكحولي له)، الذي يتعرّض بعد امتصاصه موضعياً لأكسدة من قبل النسيج الحيّ متحولاً إلى الشكل الفعّال من الفيتامين (Pantothenic Acid) [4]، يطبّق موضعياً في الكريمات لدوره في معالجة الحروق والجروح وتسريع استشفائها عن طريق تحفيز تكاثر الـ Fibroblast، وتنظيم التعبير الجيني عن المستقبلات التالية CCL18 , CYP1B1, CXCL1, CCL2 , CCR1، وهي



المستقبلات المسؤولة عن انقسام و تكاثر الخلايا في الجلد، كما ينظم إنتاج وإفراز الوسائط الإلتهابية IL-6 , IL-1 [5]، بالإضافة لدوره كمُرطّب للبشرة والشعر حيث يُعتبر مُحببٌ جداً للماء، جاذِبٌ للرطوبة، يشكل طبقة رقيقة مكان التطبيق فيمنع تبخّر الماء [5]، يُوضع الديكسابانتينول في الكريمات بتراكيز تتراوح بين 2-5 % [4] وغالباً تُعبأ هذه الكريمات في أنابيب بلاستيكية أو معدنية، وقد يُشارك مع فيتامين E لما له من تأثير مغذي ومُرطّب وحامي للجلد من الجذور الحرّة [7].

تعد الكريمات الحاوية على الديكسابانتينول ذات انتشار كبير في السوق السورية، و تُنتج من قِبَل معامل دوائية وتجميلية، وهناك إقبال كبير من الأطباء والصيدالة على وصف وصرف هذه الكريمات نظراً لاستطباباتها العديدة وقيامهم باستبدال الصنف الدوائي بالتجميلي علماً أنّ هذه الكريمات تطبّق على الحروق والجروح دون مراعاة أن هذه المستحضرات تخضع لمعايير النقاوة الميكروبيولوجية وتحوي حمل ميكروبي مبدئي، مع الأخذ بعين الاعتبار أن العبوة ممكن أن تبقى عند

المريض لعدّة أشهر،

لذلك من الضروري

إجراء فحوص

واختبارات مراقبة جودة لهذه المستحضرات، يُجرى على

المستحضرات نصف الصلبة مجموعة من الاختبارات لمراقبة

جودتها وهي: اختبار تسرّب الأنابيب، اختبار تجانس الوزن،

مُقايسة

المحتوى المائي، الاختبار الحدّي لحجم الجُسيم، اختبار التوزّع

و الامتداد، اختبار درجة التلّين، اختبار المواصفات الحسيّة،

مراقبة الصفات الظاهرية، اختبار تحرّي وجود أجسام غريبة،

تحديد نمط المستطب، قياس درجة اللزوجة، قياس درجة

الحموضة، فحص مقايسة المادّة الفعّالة، الاختبارات

الميكروبيّة(الجرثومية والفطرية)، وتمّ في هذا البحث التطرّق

لبعض هذه الاختبارات للتأكد من جودة المستحضرات

المدرّوسة.

ونظراً لأن فترة صلاحية المستحضرات بعد فتحها واستخدامها تختلف عن فترة صلاحيتها خلال عمر الرّف [6]، فإنّ دراسة المستحضرات خلال عمر الاستخدام مهمّ جداً لمعرفة الأسباب التي تؤدي لتخرّب المُستحضر، ومعرفة الفترة التي يبقى ضمنها المُستحضر قابل للاستخدام بأمان، خاصّة بالنسبة للمستحضرات الخاضعة لمعايير النقاوة الميكروبيولوجية التي قد تحوي على حمل ميكروبي مبدئي، ويمكن لهذا الحمل أن يزداد خلال فترة الاستخدام وخاصّة في حال كان المستحضر حاوياً على كمية كبيرة من الماء الذي يعدّ ركيزة أساسية للنمو الميكروبي ولذلك تبعات خطيرة خاصّة عندما يكون المُستحضر معدّ للتطبيق على الحروق والجروح والقروح (كما في كريمات الديكسابانتينول) سيّما مع تراجع الوظيفة الحاجزية والدفاعية للجلد في هذه الإصابات .

يختلف عُمر الاستخدام من شكل صيدلاني لآخر تبعاً لعدّة عوامل، أهمّها نوع مواد التغليف والتعبئة كونها على تماسّ مباشر مع المستحضر، حيثُ تُعبأ المستحضرات نصف الصلبة في حاويات (أنابيب أو مرطبات) مصنوعة من مواد مختلفة (تغليف أولي)، إمّا من الزجاج أو البورسلان أو البلاستيك أو المعادن، و أكثرها استخداماً الأنابيب البلاستيكية و المعدنية، من ميّزات الأنابيب البلاستيكية أنّها قليلة التكلفة وخفيفة الوزن، متينة غير قابلة للكسر، بالمقابل لها عدة مساوئ أهمّها أنّها تتعرّض لظاهرة تدعى (Suck back) أو الامتصاص للخلف كونها مرنةelastic، حيث يعود الأنبوب لشكله الأساسي بعد الاستخدام ساحباً معه كمية من الهواء من الوسط الخارجي ومعرّضاً المستحضر للتلوّث والأكسدة وذلك يؤثر سلباً على الثبات الفيزيائي والكيميائي للمستحضر (27)، كما أنّها غير عاتمة كلياً ومنفذة للضوء، أمّا الأنابيب المعدنية أهم ميزاتها أنّها عاتمة، قابلة للطّي لذلك لا تتعرّض لظاهرة Suck back وتحمي المستحضر من التلوّث أكثر من الأنابيب البلاستيكية، بالنسبة للكريمات المُعبأة ضمن أنبوب بلاستيكي أو معدني فيحدّد بثلاثة أشهر أو شهر للكريمات غير المُضاف لها مواد حافظة، و يُحدّد بشهر أيضاً للكريم المُعبأ ضمن عبوة بلاستيكية أو معدنية، أمّا بالنسبة للمراهم فيحدّد بستة أشهر للمرهم المُعبأ ضمن أنبوب بلاستيكي أو معدني، وينخفض إلى ثلاثة أشهر للمرهم المُعبأ ضمن عبوة بلاستيكية أو زجاجية، وبالنسبة للسوائل فيحدّد بستة أشهر

للسوائل الخارجية وثلاثة أشهر للداخلية (في حال سائل محفوظ غير ممدّد)، و ينخفض إلى أسبوعين في حال كان سائل محفوظ مُمدّد، أمّا المستحضرات الصلبة (مضغوطات أو محافظ) يحدّد عمر استخدامها حسب طريقة التعبئة، فالمُعبأة ضمن بليستر يُحدّد عُمر الاستخدام بحسب انتهاء تاريخ الصلاحية، أمّا إن كانت مُعبأة ضمن عبوة بلاستيكية فيحدّد بسنة.

2 - هدف البحث :

يهدف هذا البحث إلى تقييم جودة المستحضرات الصيدلانية (الدوائية والتجميلية) الحاوية على مادة الديكسابانتينول والمسوّقة محلياً في السوق السورية بشكل كريمات موضعية معدّة للاستخدام الجلدي الخارجي، والمقارنة بين إنتاج المعامل الدوائية والتجميلية لهذه المُستحضرات، وبيان أثر تغيير نوع المادة المصنوع منها أنبوب التعبئة والمشاركة مع فيتامين E على ثباتية مادة الديكسابانتينول، ونهايةً تحديد عمر الاستخدام الأمثل الذي تبقى فيه هذه المُستحضرات صالحة للاستخدام بعد فتحها وذلك عبر إجراء الإختبارات العيانية والفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية على هذه الكريمات المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة عند الفتح وخلال الاستخدام، للتأكد من جودة هذه المستحضرات خاصة مع عدم وجود دراسات على مستوى الجمهورية العربية السورية تدعم مُراقبة وثبات تلك المستحضرات وعدم وجود دراسات حول المقارنة بين إنتاج المعامل الدوائية والتجميلية لها.

3 - المواد والأجهزة والطرائق :

3-1- المواد المستخدمة :

ديكسابانتينول عياري كمادة مرجعية نقية Standard ذات نقاوة تعادل (99.64 %) مقدمة من مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية أسيتونتريل (99.9%) (Chem lab) (N.V, Bilgium)، وقاء فوسفاتي، بولي سوربات (Basf Germany)، أزرق الميتيلين Methylene Blue، ماء مقطر حديثاً، أوساط زرع مختلفة (Tryptone Soya Agar, Sabouraud Dextrose Agar، Mannitol ، Salt Agar, Cetiramide Agar

أطباق بتري 90 mm، قُدمت جميعها من مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية.

3-2- العينات المدروسة :

تمّ جمع العينات المدروسة (بشكل كريم مُعبأ في أنبوب) من الصيدليات ومستودعات الأدوية، حيث تمّ اختيار العينات وفق التالي:

4 شركات دوائية، رمّزنا لها بالرمز (Drug) D، 3 طبخات من كل شركة.

3 شركات تجميلية، رمّزنا لها بالرمز (Cosmetic) C، 3 طبخات من كل شركة.

شركة دوائية أجنبية، رمزنا لها بالرمز S، 2 طبخة منها.
 يجب التنويه إلى أنّ جميع الشركات التي أخذت منها العينات
 مسجلة أصولاً في وزارة الصحة السورية.
 تمّ مراعاة نوع المادة التي صنّع منها أنبوب التعبئة، كما تم
 أخذ المشاركة مع فيتامين E في بعض العينات بعين
 الاعتبار، وكان ذلك كله وفق الجدول (1).

جدول (1) : توزّع العينات وترميزها

أنبوب معدني، بدون مشاركة vit E	أنبوب معدني ، بمشاركة مع Vit E	أنبوب بلاستيكي، بدون مشاركة Vit E	أنبوب بلاستيكي بمشاركة مع Vit E
D1	C3	D3	D4
S	D2		C1
			C3

حيثُ أنّ الحرف يدلّ على نوع الشركة، الرقم الأوسط هو رقم
 الشركة، الرقم الأخير هو رقم الطبخة، مثلاً D13 تعني
 الطبخة الثالثة من الشركة الدوائية الأولى.

3-3- شروط الحفظ المطبّقة :

تمّ حفظ العينات أثناء فترة الدراسة في درجة حرارة الغرفة (20
 25 - مئوية).

3-4- الأجهزة المستخدمة :

تقييم جودة مادة الديكسابانتينول في الكريمات الجلدية الصيدلانية والتجميلية المسوّقة محلياً ومراقبة ثباتها خلال عُمر الاستخدام

- أدوات زجاجية (بيشر، أرلنماير، دوارق حجمية، ممصات عيارية بأحجام مختلفة)
- أطباق بيتري (90 mm)، عروة زرع، مرشح ميكرونية (0.45 um)
- مقياس درجة الحموضة (Jenway 3505/England)
- مقياس درجة اللزوجة (Sheen VM2-R/England)
- حاضنة (WTB binder B28-3002807000000/Germany)
- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (Shimadzo/Japan)
- جهاز تقطير الماء (WERTLAB 010106/Germany)
- حمام مائي دوّار (Grant XB2/England)
- مازج دوّار (Boeco OS-20/Germany)
- حجيرة المراقبة الإبصارية (MEDNIF EN-203/China)
- عدسة مكبرة.
- ميزان إلكتروني حسّاس (Sartorius Basic ± 0.1 mg GE2102) (/Germany)
- حوض أمواج فوق الصوتية (Elma s 80H/Germany)
- صاد موصد (MEDNIF VX-280B/China)

3-5- محاكاة الاستخدام المنزلي :

تم فتح كل عينة 3 مرات يومياً لمدة 5 أيام متواصلة من كل 3 أسابيع (على فرض حدوث إصابة حرق أوجرح أوتحسس أوجفاف وحكة تستدعي استخدامه وذلك حسب ما يوصف من قبل الأطباء) وأخذ كمية قليلة من الكريم بدون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة (Good Hygiene Practices) حيث فُتحت العبوة دون غسل اليدين وأُخذ مقدار صغير من المستحضر باستخدام أصبع اليد ثم أُغلقت العبوة.

3-6- الاختبارات المُجرّاة

أُجريت الاختبارات على كريمات الديكسابانتينول المدروسة عند فتح العبوات ، ثم بعد ستة أسابيع، ثم دورياً كل ثلاثة أسابيع (حتى تمكنا من معرفة زمن حدوث التخرّب ومعدّله) كُررت كل تجربة ثلاث مرّات وأُخذ متوسط القراءات.

3-6-1 اختبار المواصفات الحسية :

تم إجراء اختبار اللون من خلال أخذ 3 غرام من الكريم، ونقلها إلى أنابيب اختبار وتم فحص اللون للكريم على خلفية بيضاء بضوء النهار، وأُجري اختبار الرائحة من خلال أخذ 2 غرام من الكريم وجُرّئت للحصول على سطح كبير نسبياً، ثم بعد دقيقتين أُجري الشم من بعد 4 سم [8].

3-6-2 اختبار مراقبة الصفات الظاهرية :

تمّ هذا الاختبار من خلال مراقبة قوام الشكل الصيدلاني بالعين المجرّدة عند خروجه من العبوة والذي يجب ألا يُبدي أي انفصال للأطوار أو تقشّر ما نتيجة لتخرّب حصل على المُستحلب أو تجمّع للطور الزيتي.... إلخ، بالإضافة للانتباه للضغط الأولى عند فتح العبوة في بداية استخدامها [8].

3-6-3 اختبار وجود الأجسام الغريبة :

وذلك بتفريغ محتوى العينة ضمن علبة بيتري، أُغلقت العلب، ثم وضعت في فرن بدرجة حرارة (85-80) °م حتى انصهار المُستحضر كاملاً وتشكيل طبقة مُتجانسة السماكة، تُركت العلب لتبرد حتى تتجمد القاعدة المُنصهرة، ثم فُحصت العلب من الجهتين من خلال عدسة مُكبّرة [9].

3-6-4 تحديد نمط المُستحلب :

تمّ اعتماد طريقة التلوين، حيث تخلط بضع قطرات من ملون أزرق الميثيلين مع العينة، فعندما يتلون المُستحلب كله فهذا يعني أن المُستحلب من نمط ز/م، لأنّ الماء يشكل الطور الخارجي [8].

3-6-5 قياس درجة اللزوجة :

تمّ قياس درجة اللزوجة بمقياس اللزوجة الذي يُعتمد على مُمانعة الشكل الصيدلاني نصف الصلب لدوران كتلة معلقة بمحور فيه، وتمّ تسجيل القيمة بالسنتيبواز (Cp) بعد اختيار المحور (Spindle) المطلوب وعدد الدورات المناسبة لحدود اللزوجة المطلوبة بحسب تعليمات عمل جهاز قياس درجة اللزوجة في معمل ميديكوللصناعات الدوائية حيث استُخدم المحور R5 بعدد دورات 60 RPM لقياس لزوجة الكريم بدرجة حرارة 25 م°، حيث لا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة، بل تختلف حسب المستحضر المدروس والسواغات الداخلة في تركيبه.

3-6-6- قياس درجة الحموضة :

وَجَبَ تحضير العينات قبل قياس درجة الحموضة بحل 2 غ من المُستحضر في 100 مل ماء مقطّر حتى تمام التجانس، قيست درجة حموضة المُستحضرات المدروسة بعد معايرة جهاز قياس درجة الحموضة، وتمّ تسجيل القيم المقاسة وحساب المتوسط لها.

3-6-7- مُقايسة المادة الفعّالة :

تمّ إجراء هذا الاختبار بجهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC، وفق طريقة مرجعية تمّ تعديلها من قبل مختبرات ميديكوللصناعات الدوائية (حمص - سوريا) [26] بشروط كروماتوغرافية مُدرجة بالجدول التالي، وتمّ إجراء اختبارات ملائمة النظام، وكان الانحراف المعياري النسبي

RSD أقل من 2%، وكانت شروط الجهاز موضحة بالجدول

(2).

جدول(2): شروط الكروماتوغرافيا المُطبَّقة في الدراسة

C18 (250 mm. 4.6mm) Eurospher11	العمود المُستخدم
(10:90) ماء مقطر، أسيتونتريل ، على الترتيب	الطور المتحرك
1.5 ml/min	معدل التدفق
20 ul	حجم الحقنة
200 nm ، المكشاف uv	طول الموجة

3-6-7-1- تحضير العينة :

نأخذ وزنة من العينة حاوية على 100 ملغ ديكسابانتينول (2 g) ونضعها في بيشر، ثم نضيف 50 مل من المذيب، ونضع مغناطيس دوّار داخل البيشر، ونضع البيشر على سخّان مغناطيسي، نسخّن مع التحريك حتى الذوبان الكامل للوزنة وحتى شفافية الطور المحلول ونستمر بالتحريك بعدها بـ 5 دقائق ، ثم نبرّد في الثلاجة ليتصلّب الطور الدسم الموجود في الوزنة الماخوذة، ونرشح ترشيح عادي.

نأخذ من الرشاحة 2مل وننقلها إلى دورق حجمي سعة 50 مل، ونكمل الحجم حتى الخط العياري بالمذيب، ويكون المحلول جاهز للمقايسة.

3-6-7-2- تحضير الشاهد :

نأخذ 100 ملغ ديكسابانتينول عياري، نضعها في بيشر جاف، ونضيف عليه 30 مل من المذيب، ثم ننقل محتوى البيشر كاملاً إلى دورق حجمي سعة 50 مل، ونغسل البيشر ب 10 مل مذيب ونضيفها على الدورق الحجمي، ثم نُكمل الحجم إلى الخط العياري للدورق بالمذيب.

نأخذ من الدورق 2 مل ونضعها في دورق آخر سعة 50 مل، ونُكمل إلى الخط العياري بالمذيب، ويكون المحلول جاهز للمقايسة.

وتمّ حساب النسبة المئوية للديكسابانتينول من العلاقة التالية :

$$\text{Percentage of Active Ing.}\% = \frac{\text{Avg (area/height)pro}}{\text{Avg (area/height)w.s}} \times \frac{W w.s}{W pro} \times \frac{\text{Dilution pro}}{\text{Dilution w.s}} \times \frac{\text{Dilution Factor pro}}{\text{Dilution Factor w.s}} \times \frac{\text{Dose}}{\text{Active Ing/Dose}}$$

حيثُ :

Aug pro : المساحة تحت القمّة للعيّنة Product.

Aug w.s : المساحة تحت القمّة للشاهد Working

.Standard

W w.s : وزن الشاهد.

W pro : وزن العينة.

Dilution pro : عدد مرّات تمديد العيّنة.

Dilution w.s : عدد مرات تمديد الشاهد.

Dilution Factor pro : عامل التمديد للعيّنة بالنسبة للشاهد

ويساوي الواحد.

Dilution Factor w.s : عامل تمديد الشاهد بالنسبة للعيّنة

ويساوي الواحد.

Dose : الجرعة من المستحضر (تساوي واحد غرام

للكريمات والمرهم)

Active Dose : كمية المادّة الفعّالة الموجودة في 1 غرام

من العيّنة حسب المعنون عليها.

Potency : النقاوة للشاهد المستخدم.

3-6-8- الاختبارات الميكروبيولوجية

3-6-8-1- التعداد العام للجراثيم :

تم تحضير معلق من عيّنات كريم الديكسابانتينول بأخذ 10 غ

من المُستحضر إلى أريئنة مُعقّمة وأُضيف لها 10 مل من

Polysorbates (عامل فعّال على السطح) من أجل

استحلاب الكريم، واستُخدم المازج الدوّار من أجل الحصول

على المعلق، سخنا على اللهب لتسريع الذوبان، ثم أتمنا الحجم إلى 100 مل بوقاء فوسفاتي (pH = 7.2) معقم وأغلقت الزجاجاة ومزجت جيدا. ثم أخذنا 2مل ورشنا على ورقة ترشيح بأبعاد 0.45 ميكرون مصنوعة من نترات السيللوز، وتم زراعة ورقة الترشيح على طبق يحوي وسط (TSA)Trypton Soya Agar مع وضع طبق شاهد، وحفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 35 م° لمدة ثلاثة أيام [10].

حساب عدد المستعمرات : في حال ظهور مستعمرات على ورقة الترشيح الموضوعة في الطبق، تُعدّ المستعمرات النامية ويُضرب عددها بـ 5 (عامل التمديد) وفق الحسابات أعلاه للوصول إلى عدد المستعمرات الجرثومية في الغرام الواحد من العينة.

3-6-8-2- الكشف عن جرثومة الزائفة الزنجارية :

في حال ظهور نمو جرثومي على الطبق المُنمي العام، تحضر العينة كما في الفقرة السابقة، وصولاً إلى ترشيح 2 مل من الوقاء، توضع ورقة الترشيح في زجاجة تحوي تحوي 90 مل من (Trypton Soy Broth Medium)

وتُحفظ لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 م°، ثم يُؤخذ 1 مل من المستنبت السائل ويُفرش على سطح Cetrimide Agar (medium) وحفظت بدرجة حرارة 35 م° لمدة 48 ساعة.

تُعتبر العيّنة خالية من جراثيم الزائفة الزنجارية
(Pseudomonas Aeruginosa)

إذا لم تعطِ المستعمرات النّامية على وسط (Cetrimide Agar) أي تألّق أخضر اللون [11].

3-6-8-3- الكشف عن جرثومة العنقوديات المُذهّبة :

في حال ظهور نمو جرثومي على الطبق المنمي العام، تُحضّر العيّنة المطلوبة كما في الفقرة السابقة، وصولاً إلى ترشيح 2 مل من الوقاء، توضع ورقة الترشيح في زجاجة تحوي 90 مل من (Trypton Soy Broth Medium) وتُحفظ لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م، ثم يُؤخذ 1 مل من المستنبت السائل ويُفرّش على سطح (Mannitol Salt Agar) ويُحفظ الطبق لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م.

تُعتبر العيّنة خالية من جراثيم العنقوديات المُذهّبة (Staphylococcus Aureus) عندما لا تكون المستعمرات النّامية صفراء اللون [11].

3-6-8-4- التعداد العام للفطور :

بعد تحضير العيّنة كما في الفقرة (3-6-8-1) وصولاً لترشيح 2 مل من محلول العيّنة المدد بالوقاء الفوسفاتي، يتم نقل ورقة الترشيح ووضعها على طبق (SDA) Sabouraud Dextrose Agar مع وضع طبق شاهد يحوي SDA،

وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 25 °م لمدة خمسة أيام [11].

يتم حساب عدد المستعمرات النامية على الطبق في حال ظهورها، ويُضرب العدد بـ 5 (عامل التمديد)، للوصول إلى عدد المستعمرات الفطرية في الغرام الواحد من العينة [11].

4- النتائج والمناقشة

4-1- نتائج الفحوص الحسية

4-1-1 الرائحة :

- عند الفتح : كانت جميع العينات عديمة الرائحة عدا طبخات الشركة D2 حيث ظهرت رائحة عطرية واضحة في كل عينات الطبخات الثلاثة للشركة.

-ظهرت رائحة اللانولين (شحم الصوف) في C32 و C31 وكانت منفرة.

-مع الاستخدام : ظهرت رائحة تزنج في D42 و D43 بعد الفتح بـ12 أسبوع.

4-1-2 اللون :



- عند الفتح : كانت جميع العينات ذات لون أبيض متجانس.

-مع الاستخدام : تحول اللون إلى أبيض مصفر بشكل واضح

في كل من D42 و

D43 بعد فتحها بـ 12

أسبوع

الشكل (2) : صورة توضّح تغيّر لون
D42 , D43 بعد فتحها بـ 12 أسبوع

(الشكل2).

4-2- نتائج مراقبة

الصفات الظاهرية



بدايةً، تم رفض طبخة من

الشركة الدوائية الثانية كانت

تعاني عيناتها من انفصال

بالأطوار، وتم استبدالها بطبخة

أخرى من نفس الشركة للحفاظ على

طريقة الاعتيان (الشكل 3).

الشكل (3) : صورة توضّح انفصال

الأطوار في إحدى طبخات D2.

عند الفتح : لم يسمع صوت عند الضغطة الأولى على

الأنبوب في كل العينات المدروسة، وكان القوام متجانس ولا

يوجد انفصال او تفشّد أو تجمّع للمستحلب.

-أثناء تحضير العينات للزرع والتحليل، لوحظ اختلاف السواغات المستخدمة في طبخات الشركة D3 (الشكل4)،



وطبخات الشركة C1 (الشكل5).

-لُوحظ ترسُّب مَسْحوق صلب أسفل الأريلينة من العينات C11

الشكل (5) : صورة توضِّح اختلاف السواغات المستخدمة بين طبخات C1

الشكل (4) : صورة توضِّح اختلاف السواغات المستخدمة بين طبخات D3



الشكل (6) : صورة توضِّح ترسُّب مسحوق صلب أثناء تحضير العينات من الطبخات C11 و C13

و C13 (الشكل6)،

من المحتمل أن يكون أكسيد الزنك أو ثاني أكسيد التيتانيوم (دون ذكر وجود مسحوق

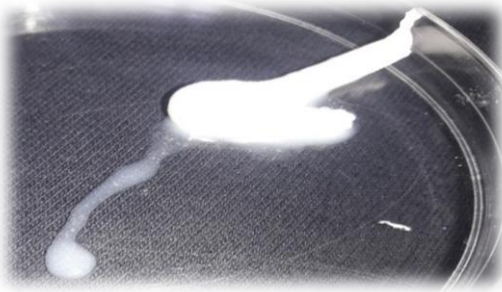
صلب في التركيب على

علاجية كون لهما تأثير مُقبَض ومضادّ للاحمرار ، لكن يُرَجَّح أن يكون أكسيد الزنك كونه أرخص من ثاني أكسيد التيتانيوم وسيفضّل المعمل استخدامه كونه أقلّ تكلفة.



-لوحظ بقاء كمية كبيرة نسبياً من الفازلين على أوراق الترشيح (أثناء تحضير العينة للتحليل) في عينات الشركات الدوائية إجمالاً (الشكل 7)،

الشكل (7) : صورة توضح ترسب كمية كبيرة من الفازلين من طبخات الشركات الدوائية



وتبيّن أنّ الشركات الدوائية المحلية تستخدم الفازلين بنسبة أكبر من الشركات التجميلية، وهذا يجعل

استخدام الكريم الدوائيّ منها على الوجه غير مُحبذ عند التعرض للشمس.

مع الاستخدام :

-لُوحظ تغيّر القوام وبدء انفصال بالأطوار وظهور نقط ماء عند ضغط الأنبوب في D31 بعد الفتح بـ 9 أسابيع (الشكل 8).

الشكل (8) : صورة توضّح بدء انفصال الأطوار في D31 بعد فتحها بـ 9 أسابيع

تغير القوام وبدء انفصال بالطور في C23 بعد الفتح بـ 6 أسابيع (الشكل 9).



الشكل (9) : صورة توضّح بدء انفصال الأطوار في C23 بعد الفتح بـ 6 أسابيع

4-3- نتائج اختبار الأجسام الغريبة :

تبيّن عدم وجود أي أجسام غريبة عند بداية فتح عبوات المُستحضرات المدروسة، ولم يظهر أي أجسام غريبة خلال فترة الدراسة.

4-4- تحديد نمط المُستحلب :

تلونت العينات المأخوذة من المُستحضرات المدروسة مع الملون أزرق الميثيلين Methylene Blue مما يدلّ أنّ نمط

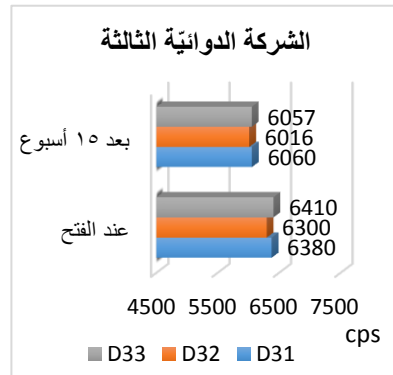
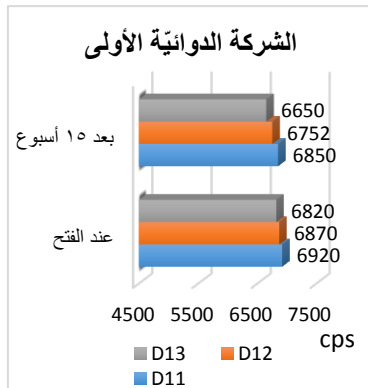
مُستحَلَب هذه المُستحضرات هوز/م، وبقي نمط المُستحَلَب ثابت خلال فترة الدراسة.

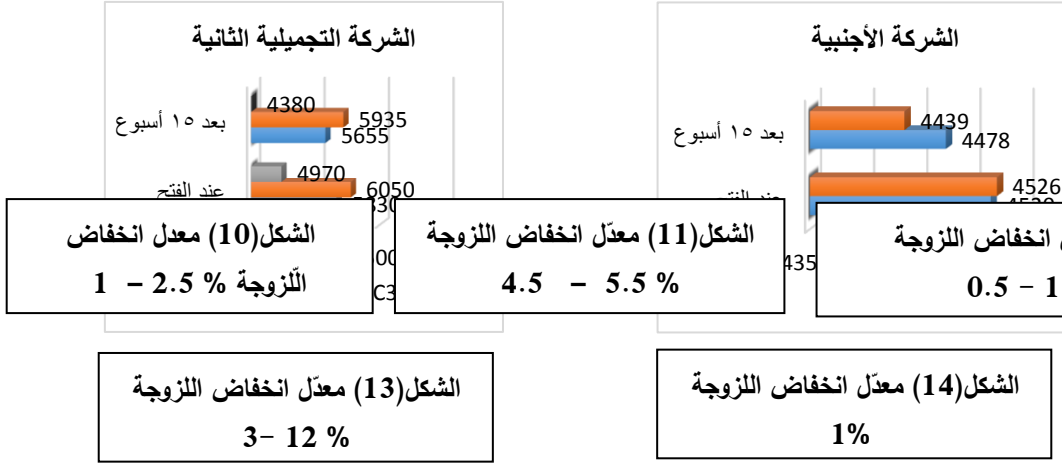
ويعود سبب اختيار نمط المُستحَلَب ز/م في العيّنات المدروسة لأنّ الديكسابانتينول محبّ جداً للماء وينحل فيه بحريّة [11]، فوضعه في الطور الخارجي يؤمن تأثير سريع واختراقية عالية للجلد، وبذلك يستطيع تأمين فيلم رقيق يمنع تبخّر الماء بأكبر مساحة مُمكنة (كونه موضوع في الطور الخارجي المستمرّ)

4-5- نتائج قياس درجة اللزوجة :

عند الفتح : تراوحت القيم بين (4500- 7500 cps)، كانت أدنى لزوجة للشركة الأجنبية، وأعلىها للشركة التجميلية الأولى.

مع الاستخدام : انخفضت اللزوجة في كل العيّنات، وسنعرض مخططات انخفاضها لبعض العينات المدروسة:





و كان معدّل لعينات بقية الشركات كالتالي: , D2=0.7-1%

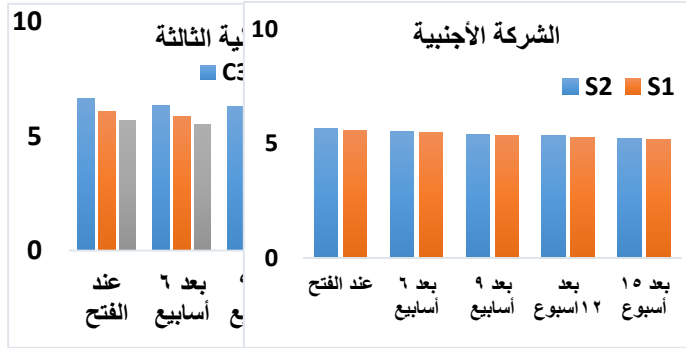
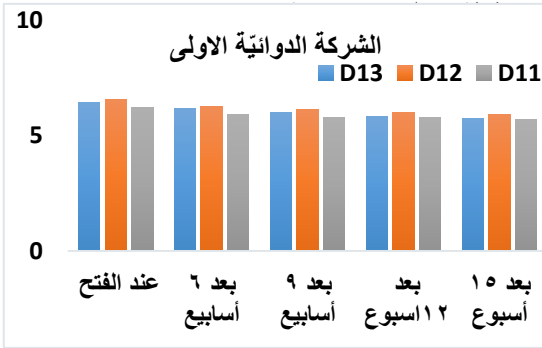
D4=4-5% , C3=1-3%

4-6- نتائج قياس فحص الحموضة :

الديكسابانتيينول ثابت في درجة حموضة بين (4 - 10) ، ولكن يجب أن تكون حموضة الكريم أقرب لحموضة الجلد، كي لا يتسبب الكريم بحدوث تخريش للجلد، أي بين (5.5- 7).

عند الفتح : كانت جميع العينات ذات درجة حموضة ضمن المجال المسموح، عدا طبخات الشركة D4، وطبخة من C1، كانت درجة حموضتها أعلى من 8.

مع الاستخدام : انخفضت درجة الحموضة في كل العينات المدروسة لكنها بقيت ضمن المجال المسموح، فيما يلي



الشكل (15) معدل تغير الحموضة 9.66%،
أنبوب معدني، دون مشاركة vit e

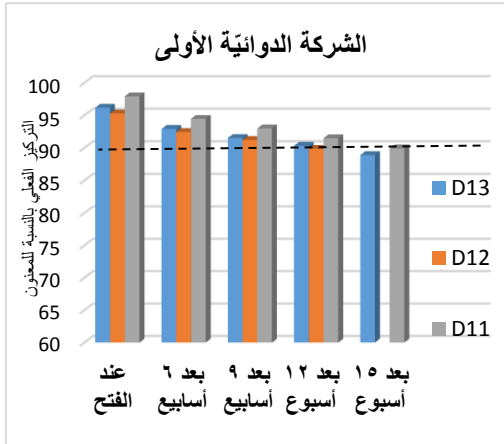
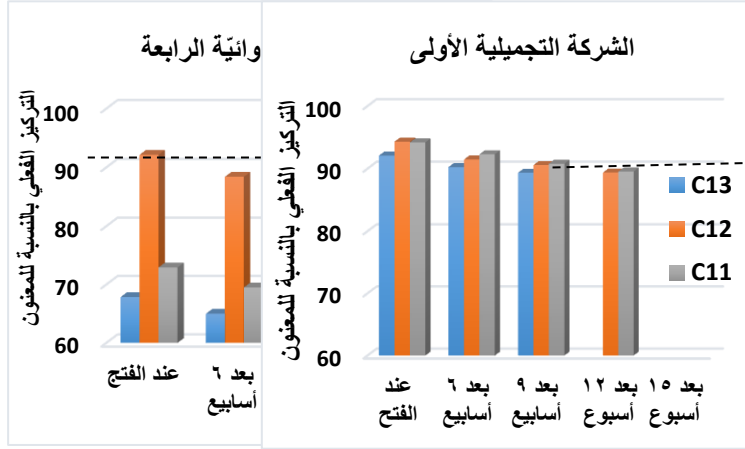
الشكل (17) معدل تغير الحموضة 7%،
أنبوب معدني، دون مشاركة vite

ولبقية الشركات كان: D2=7% D3=14.3% D4=9%
C1=11.3% C2=9%

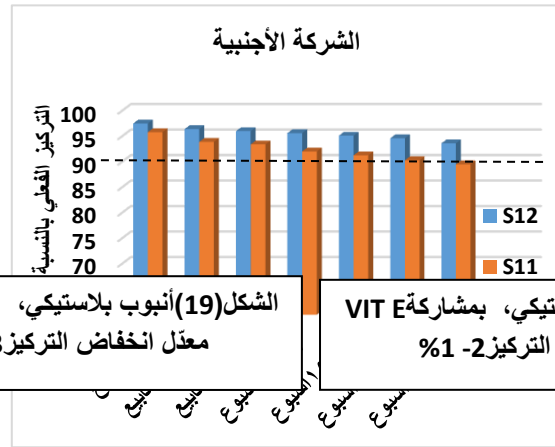
7-4 نتائج معايرة المادة الفعالة

حسب اللائحة الدستورية الواردة في USP36 يسمح أن يكون المحتوى بين 90-110% من التركيز المعنون [12].

عند الفتح كانت محتوى جميع العيّنات ضمن المجال



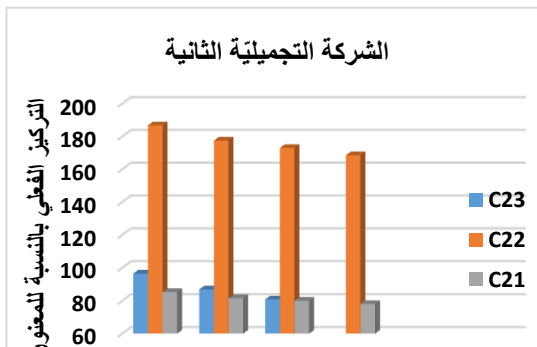
المسموح، عدا طبختان من D4 وطبختان



الشكل (18) أنبوب معدني ، دون مشاركة VIT E ، معدل انخفاض التركيز 1.5 - 2.5 %

الشكل (19) أنبوب بلاستيكي، بمشاركة E VIT ، معدل انخفاض التركيز 2 - 3 %

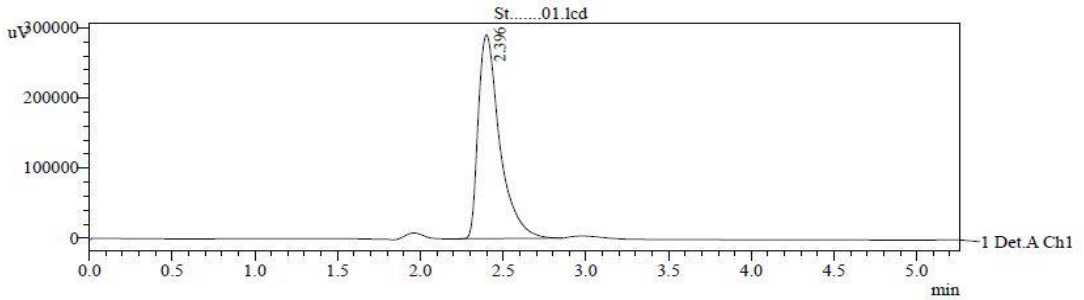
بستيكي، بمشاركة E VIT ، التركيز 1-2 %



تقييم جودة مادة الديكسابانتينول في الكريمات الجلدية الصيدلانية والتجميلية المسوّقة محلياً ومراقبة ثباتها خلال عُمر الاستخدام

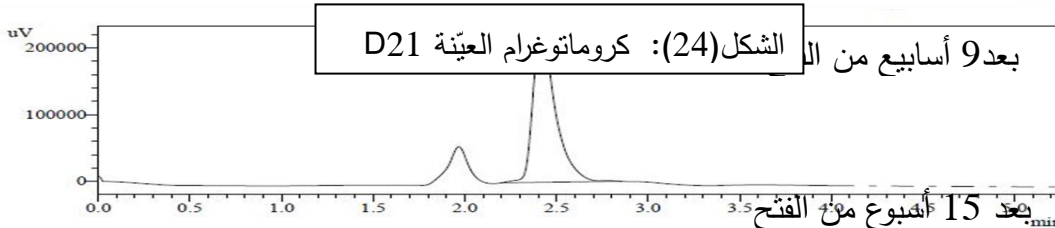
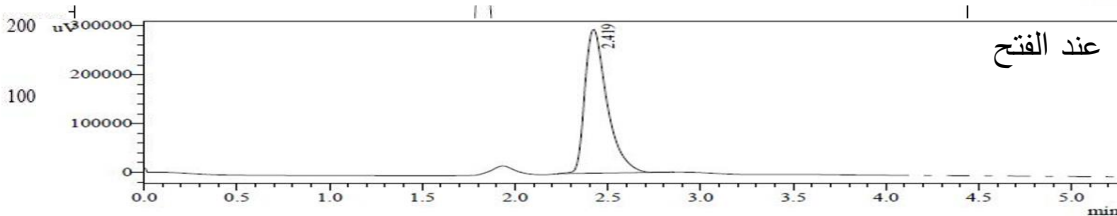
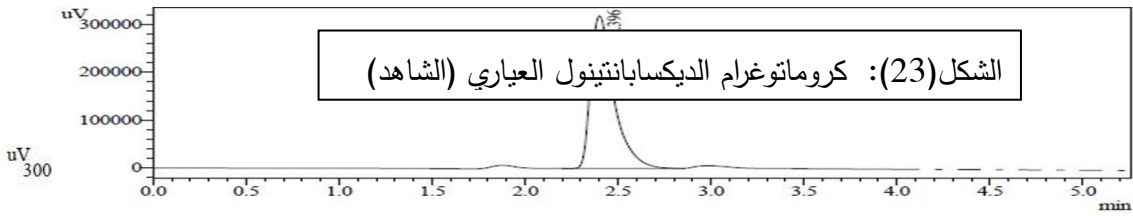
أما بقية عينات الشركات المحللة فكان معدّل انخفاض التركيز كالتالي :

$$D2 = 0.5-1.3\% , D3=2.5-3.5\% , C3=1.5-2\% .$$



فيما يلي كروماتوغرامات لبعض العينات المحللة :

4-8- نتائج الفحص الميكروبي :



بعد 15 أسبوع من الإنتاج

كذكير بالحدود المسموحة وفق الـ 39 Usp :

ليس أكثر من 200 cfu / gr مستعمرة جرثومية في الغرام الواحد من الكريم.

ليس أكثر من 20 cfu / gr مستعمرة فطرية في الغرام الواحد من الكريم.

الخلومن الجراثيم الممرضة (الزوائف الزنجارية والعنقوديات المذهبة) [13].

• عند الفتح :

- جميع العينات ظهر فيها نمو ميكروبي (جرثومي أو فطري) عدا كل طبخات الشركات التالية: D1,C1,S.

- كل العينات التي ظهرت فيها نمو ميكروبي كانت ضمن الحدود الدستورية المسموحة عدا الطبخة الثالثة من الشركة التجميلية الثانية C23.

- كانت جميع العينات خالية من الجراثيم الممرضة.

• مع الاستخدام :

تزايد النمو الميكروبي في بعض العينات، وبقي ثابتاً في بعضها، بينما بقيت عينات الشركات D1,C1,S خالية من أي نمو ميكروبي حتى انتهاء فترة الدراسة، فيما يلي سنورد جدولين يوضحان عدد المستعمرات الجرثومية والفطرية في الغرام الواحد من الكريم في عينات الطبخات التي ظهر فيها نمو

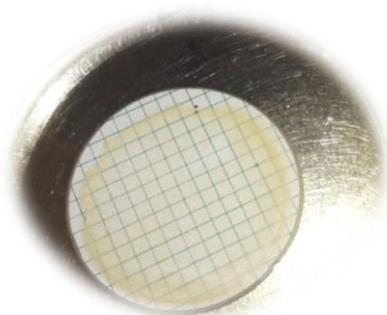
تقييم جودة مادة الديكسابانتينول في الكريمات الجلدية الصيدلانية والتجميلية المسوّقة محلياً ومراقبة ثباتها خلال عمّر الاستخدام

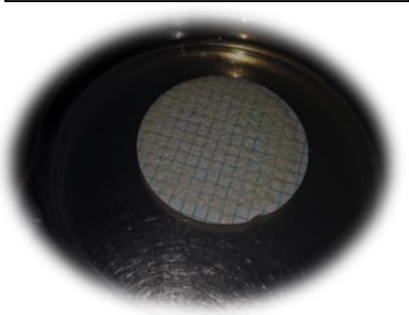
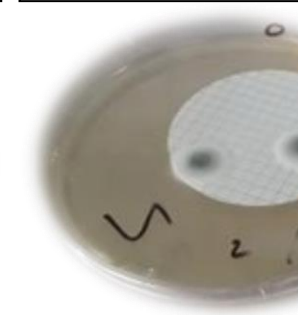
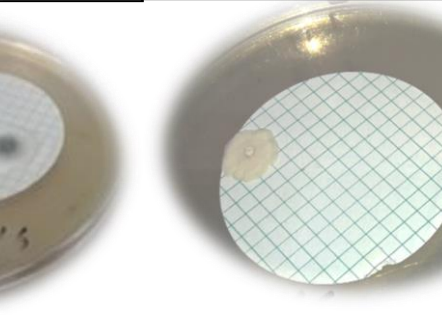
جدول (3) يوضّح عدد المستعمرات الجرثومية في الغرام الواحد من

الطبخة الثالثة	الطبخة الثانية	الطبخة الأولى	رمز الشركة
-	-	5 cfu/g	D2
10 cfu/u	-	5 cfu/g	D3
	5 cfu/g		C2

جدول (4) يوضح عدد المستعمرات الفطرية في الغرام الواحد من الكريم

الطبخة الثالثة	الطبخة الثانية	الطبخة الأولى	رمز الشركة
-	-	5 cfu/g	D4
1000 cfu/u	-	5 cfu/g	C2
	10 cfu/g		C3



<p>الشكل(26): صورة طبق TSA لـ D21 عند الفتح</p>	<p>صورة طبق TSA لـ C22 الفتح بـ 9 أسابيع</p>	<p>الشكل(28): صورة طبق SDA لـ C22 بعد الفتح بـ 15 اسبوع</p>
		
<p>الشكل(29): صورة طبق SDA لـ C23 عند الفتح</p>	<p>الشكل(30): صورة طبق SDA لـ C32 بعد الفتح بـ 15 اسبوع</p>	<p>الشكل(31): صورة طبق DA بعد الفتح بـ 9 اسبوع</p>

4-9- مناقشة النتائج :

4-9-1- اللزوجة :

لاحظنا اختلاف قيم اللزوجة بين العينات عند الفتح، وانخفضت اللزوجة في كل العينات مع الاستخدام وهذا يعود لعدة أسباب مثل :

- اختلاف السواغات المستخدمة بين المعامل الدوائية : حيث أنّ استخدام مشتقات حمض البولي اكريليك (كاريابول) مع كمية مماثلة من التري إيتانول أمين في صيغة الكريم يؤدي إلى رفع اللزوجة الظاهرية [14]، ويحسن من ثبات

المُستحلب ويؤخّر انفصال الأطوار فيه مع الزمن، كما أنّ استخدام مساحيق صلبة في صيغة الكريم يرفع من اللزوجة الظاهرية ويخفّف معدّل تغييرها مع الزمن كونها مواد صلبة، وهذا ما لاحظناه بمقارنة مخطط معدّل انخفاض اللزوجة للشركة C1 (الشكل 12)، حيث تبيّن أنّ معدّل الانخفاض كان أقل في الطبختين الأولى والثالثة منه في الطبخة الثانية، وذلك بسبب وجود مسحوق صلب في الطبختين الأولى والثالثة.

قد يعود ارتفاع اللزوجة إلى استخدام مادة (Polyacrylamide & C13-14Isoparaffin & Laureth-7) في الصيغة وهي مادة مُستحلبة ومثخنة للقوام يؤدي لرفع لزوجة الكريم وأحد أسماءها التجارية (Repoly 315) ، و تستخدم في صناعة الكريمات بتركيز تتراوح بين 0.2 – 5% [15].

-النموالميكروبي، حيث تُعدّ بعض السواغات الرافعة للزوجة مثل مشتقات السيللوز من الركائز الأساسية لهذا النمو [16]، ويوضح ذلك بالعودة إلى مخطط انخفاض اللزوجة للشركة C2 (الشكل 13)، وجدول النمو الميكروبي لها (جدول 3)، حيث نلاحظ أنّ معدّل انخفاض اللزوجة للطبخة الثالثة كان أكبر منه في الطبختان الأولى والثانية بسبب النموالفطري فيها.

-انخفاض تركيز المادة يؤدي إلى انخفاض اللزوجة [17] [18] ، بالعودة إلى نتائج فحص اللزوجة (الفقرة 4-5 -)

نلاحظ إنخفاض اللزوجة في كل العينات المدروسة، وبمقارنة ذلك مع نتائج معايرة المادة الفعّالة (الفقرة 4-7-) نلاحظ أيضا انخفاض تركيز المادة الفعّالة في كل العينات المدروسة خلال فترة الدراسة.

-قوى الجذب بين الجزيئات: إنّ عدد الروابط الهيدروجينية المرتفعة يزيد قوى الجذب بين الجزيئية حيث تملك بعض المواد قوى جذب مرتفعة بين جزيئاتها والبعض الآخر تكون قوى الجذب بين جزيئاتها ضعيفة، وعندما تكون قوى الجذب ضعيفة تنخفض اللزوجة، ويظهر ذلك في بنية المركب المدروس (الشكل 1)، وعند انخفاض تركيزه تنخفض قوى الجذب المتشكلة [19]

4-9-2- انخفاض الحموضة :

لاحظنا في الدراسة اختلاف درجة الحموضة عند الفتح للعينات المدروسة، كما لاحظنا انخفاض في درجة الحموضة لكل العينات المدروسة، وهذا يعود لعدة أسباب منها :

-اختلاف المواد المُستحلّبة المستخدمة في صناعة الكريم، فعند استخدام حمض الشمع مع التري إيتانول أمين يتشكل شمعات التري إيتانول أمين وهي عامل استحلابي نمط ز/م ، لكن في حال إضافة كمية زائدة من التري إيتانول أمين فوق الكمية المطلوبة تؤدي إلى بقائه في الوسط دون تعديل وبالتالي قلونة الوسط، وبالعكس إنّ إضافة حمض البولي اكريليك (كاريابول) الذي يستخدم ك مثخّن للقوام بدون

إضافة كمية تعادله من التري ايتانول أمين تؤدي إلى انخفاض درجة حموضة الوسط [20].

- وجود مضادات الأكسدة مثل فيتامين E يخفف من تفاعلات الأكسدة [21]، التي تؤدي إلى انخفاض درجة الحموضة، ويظهر ذلك بالمقارنة معدل انخفاض الحموضة لـ D1 و D2 (الفقرة 4-6) .

- أكسدة المواد الدسمة الموجودة في الكريم التي تؤدي إلى تشكيل أحماض دسمة وانخفاض في درجة الحموضة [22].

السواغات : استخدام مادة BHT التي تقوم بربط الجذور الحرّة وتخفف من حدوث عمليات الأكسدة على الأحماض الدسمة [23].

4-9-3- محتوى المادة الفعّالة

لاحظنا في الدراسة انخفاض محتوى المادة الفعّالة في كل العينات المدروسة بمعدلات تخرب مختلفة ويعود لعدة أسباب منها :

- **النموالميكروبي :** يؤدي وجود نمو ميكروبي في الكريم إلى انخفاض تركيز المادة الفعّالة وخاصة اذا كانت المادة من المواد التي تتغذى عليها الميكروبات وتعدّ ضرورية لنموها (كما في الديكسابانتينول) [24]، ويظهر ذلك بوضوح في دراستنا بمقارنة مخطط معايرة المحتوى لـ C2 (الشكل 21) مع جدول النمو الميكروبي (جدول 3) ،حيث كان معدّل انخفاض

المحتوى أكبر بكثير في الطبخة الثالثة مقارنة بمعدل التخرّب للطبختين الآخرتين، وهذا يعود للنموالميكروبي الكبير في الطبخة الثالثة.

- أكسدة المادة الفعّالة: يتخرّب الديكسابانتيبول بتفاعل أكسدة (بفعل أكسجين الهواء) على زمرة الهيدروكسيل وتتحول إلى زمرة كاربوكسيل، ويؤدي ذلك إلى انخفاض التركيز مع مرور الزمن، وظهر ذلك في كل العيّنات المحلّلة.

- وجود فيتامين E (α -Tocopherol) : يقوم فيتامين E بالتقاط الجذور الحرّة ، مما يعطيه خواصّ مضادة للأكسدة، وتعود هذه الخواص إلى زمرة الهيدروكسيل الموجودة على الحلقة العطرية، حيث ترتبط بالجذور الحرّة ويتحول إلى الشكل المؤكسد من الفيتامين، وبذلك يقوم بحماية المواد الموجودة معه في الصيغة من التخرّب، بالإضافة إلى دوره المغذي للجلد وخواصه المرطبة والمفيدة في تخفيف مظاهر شيخوخة البشرة [21] Photoaging، ولهذه الأسباب يشارك مع العديد من الكريّمات المغذية للجلد، ومع الكريّمات الحاوية على مواد حساسة للأكسدة (مثل الهيدروكينون وحمض الريتينويك).

ويظهر تأثيره واضحاً بمقارنة معدّل انخفاض المادة الفعّالة للشركة D1 (الشكل 18) (أنبوب معدني بدون مشاركة مع فيتامين E) مع معدّل انخفاض المادة الفعّالة للشركة D2 (الفقرة 4-7) (أنبوب معدني مع مشاركة فيتامين E) حيث كان معدل التخرّب أكثر في الشركة D1.

4-9-4- النموالميكروبي

بالعودة للفقرة (4-8-) لاحظنا أن بعض العينات كانت خالية من النموالميكروبي عند الفتح وبقيت كذلك حتى انتهاء التحاليل، وبعضها كانت تحمل حمل ميكروبي منذ البداية، بينما ظهر في عينات أخرى نمو ميكروبي خلال فترة الدراسة، ويعود اختلاف هذه النتائج لعدة أسباب ومنها :

- **المحتوى المائي** : كما ذكرنا سابقاً أن الكريم من نمط ز/م يحوي على كمية كبيرة من الماء قد تصل إلى 80%، مما يجعله عرضة للنموآت الميكروبية بشكل كبير [6] [16].

- **اختلاف نسبة وفعالية المواد الحافظة** بين كل شركة وأخرى ، والذي يعتبر مهم جداً لثبات المستحضر أثناء استخدامه، حيث أنه بمراجعة صيغة تركيب الكريم في شركتين من الشركات الثلاثة التي لم يظهر فيها أي نمو ميكروبي عند الفتح وبقيت كذلك حتى انتهاء التحليل (C1, D1) تبين أن هاتين الشركتين تستخدم مادة حافظة تدعى Imidazoliny Urea ولها اسم تجاري يدعى Germal 115 (بالإضافة إلى البارابينات)، ووفق الدراسات هي من أقوى المواد الحافظة المستخدمة على نطاق واسع في صناعة منتجات العناية الشخصية، لها طيف تأثير واسع ضد الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام بالإضافة إلى الفطور (عن طريق تحرير الفورم ألدهيد)، ويتضاعف تأثيرها بوجود البارابينات كما يتضاعف تأثير البارابينات بوجودها [25] ، وهي آمنة لجميع مناطق

الجلد وحتى على جفن العين، أعطت الـ FDA الموافقة على استخدامها عام 1999 م [25].

- تقوم بعض الشركات التجميلية بإضافة خلاصات نباتية مائية إلى الكريمات المُعالجة للحروق والجروح لزيادة فعالية المستحضر ودون ذكر هذه الإضافات في تركيب المستحضر (خلاصة الألويفيرا - القريص - الطيون) سيّما أنّ هذه الخلاصات تستخلص محلياً وقد تكون حاملة للنموّات الفطرية من البداية ممّا قد يكون سبب التلوّث الفطري الكبير في الطبخة الثالثة من الشركة التجميلية الأولى.

- **السواغات** : يستخدم في صناعة الكريمات سواغات مثخنة للقوام ورافعة للزوجة، مثل مشتقات السيللوز، وتعد هذه السواغات من الركائز الأساسية للنموّات الميكروبية [6] [16].

- **تأثير درجة حرارة الحفظ** : وجود وزيادة النموّات الفطرية في بعض العينات قد يكون بسبب تأثير الحرارة، حيث تم حفظ العينات أثناء فترة الدراسة بدرجة حرارة الغرفة، كما أنه في المعامل والمستودعات والصيدليات يتم حفظ وتخزين هذه الكريمات في الدرجة (20-25) مئوية، وهي الدرجة الملائمة للنموّات الفطرية.

4-9-5- تأثير نوع أنبوب التعبئة على ثباتية المستحضر :

يعود الأنبوب البلاستيكي إلى شكله الأصلي بعد الضغط عليه عند الاستخدام، ساحباً معه كمية من الهواء في كل مرة يتم استخدامه فيها، و يؤدي ذلك إلى تسريع تفاعلات التخرّب الحاصلة على الكريم بداخله، بينما الأنبوب المعدني فهو غير قابل للانضغاط و يأخذ شكل جديد بعد الضغط عليه عند الاستخدام، و يصل الكريم إلى فوهة الأنبوب مانعاً دخول الهواء لداخله، و ذلك يبطئ من تفاعلات التخرّب، و ظهر تأثير الأنبوب تجريبياً على نتائج الاختبارات التالية:

4-9-5-1- على الصفات الحسية والظاهرية : بالعودة للفقرة (4-1-) نلاحظ أنّ العينات التي طرأ عليها تغيّر بالمواصفات (الحسية تغيّر اللون) والظاهرية (انفصال أطوار) كانت مُعبأة في أنابيب بلاستيكية (باستثناء الطبخة C23 المُعبأة في تيوب معدني والتي ظهر فيها نمو فطري كبير وحدث فيها انفصال في الأطوار).

4-9-5-2- على درجة الحموضة :

حُسِبَ معدّل انخفاض الحموضة لكل شركة كنسبة مئوية لفرق القيمة بين نقطتين، عند الفتح والقيمة بعد 15 أسبوع منه لكل طبخة على جدى، ثم حُسب المتوسط للطبخات الثلاثة.

العينات المُعبأة في أنابيب معدنية كان معدّل انخفاض درجة الحموضة فيها أقل من المُعبأة في أنابيب بلاستيكية منها، ويتّضح ذلك من الفقرة (4-6-) بمقارنة معدل انخفاض درجة الحموضة للشركة D1 (أنبوب معدني بدون مشاركة فيتامين

(E الشكل (15)، مع معدل انخفاض درجة الحموضة للشركة D3 (أنبوب بلاستيكي بدون مشاركة فيتامين E) الشكل (16)، حيث يظهر تأثير الأنبوب على الحموضة، نلاحظ أن معدل الانخفاض في D1 كان 9.66 %، بينما في D3 كان 14.3 %.

4-9-5-3- على اللزوجة :

حُسِبَ معدّل انخفاض اللزوجة لكل شركة كنسبة مئوية لفرق القيمة بين نقطتين، القيمة عند الفتح والقيمة بعد 15 أسبوع منه لكل طبخة على جدي، ثم حُسب المتوسط للطبخات الثلاثة.

إنّ العينات المُعبّأة في أنابيب معدنية كان معدّل انخفاض اللزوجة فيها أقلّ منه في العينات المُعبّأة في أنابيب بلاستيكية، من الفقرة (4-5) يتبيّن أنّ متوسط معدّل انخفاض اللزوجة في العينات المُعبّأة في أنابيب معدنية كان 1.65 %، بينما كان في العينات المُعبّأة في أنابيب بلاستيكية 3.6 %.

4-9-5-4- على معدّل انخفاض تركيز المادة الفعّالة

- حُسِبَ معدّل انخفاض تركيز المادة الفعّالة بالنسبة المئوية للانخفاض بين كل قياس واخر، أيّ كل 3 أسابيع (مع الاخذ بعين الاعتبار أن التحليل الثاني للعينات كان بعد ستة أسابيع وليس ثلاثة).

لاحظنا أنّ معدل انخفاض تركيز المادّة الفعّالة في العينات المُعبّأة في أنابيب معدنية كان أقلّ منه في العينات المُعبّأة في

أنابيب بلاستيكية، ويتّضح ذلك بالعودة للفقرة (4-7) حيث أنه بمقارنة معدل الانخفاض في الشركة D1 (18) مع معدّل الانخفاض للشركة D3 (الفقرة 4-7) حيث يظهر تأثير الأنبوب على المعدّل، نلاحظ أنّه في D1 كان من (1 - 1.7 %)، بينما أنّه في D3 كان (2.5 - 3.5 %).

4-9-6- تأثير المشاركة مع فيتامين E

يقوم فيتامين E بالتقاط الجذور الحرّة ، مما يعطيه خواصّ مضادة للأكسدة، وتعود هذه الخواص إلى زمرة الهيدروكسيل الموجودة على الحلقة العطرية، حيث ترتبط بالجذور الحرة ويتحول إلى الشكل المؤكسد من الفيتامين، وبذلك يقوم بحماية المواد الموجودة معه في الصيغة من التخرّب، وفي الدراسة لاحظنا تأثيره :

4-9-6-1- على الحموضة

لاحظنا أنّ وجود فيتامين E قد قلّل من معدّل انخفاض درجة الحموضة، بالعودة إلى الفقرة (4-6) يتضح دوره في ذلك بالمقارنة بين معدل انخفاض درجة الحموضة للشركة D1 (أنبوب معدني دون مشاركة فيتامين E) (الشكل 15) ومعدّل الانخفاض للشركة D2 (أنبوب معدني مع مشاركة فيتامين E) (الفقرة 4-6) حيث يظهر فقط تأثير وجود فيتامين E على ذلك، نلاحظ أنّه في D1 كان 9.66 %، بينما في D2 كان 7%.

4-9-6-2- على معدّل انخفاض تركيز المادة الفعّالة

لاحظنا أن وجود فيتامين E قد قلّ من معدّل تخزّب المادة الفعّالة، يتّضح ذلك بالعودة للفقرة (4-7-) بمقارنة معدّل انخفاض تركيز المادة الفعّالة للشركة D1 (أنبوب معدني بدون مشاركة فيتامين E) (الشكل 18) مع معدّل انخفاض تركيز المادة الفعّالة للشركة D2 (أنبوب معدني بمشاركة مع فيتامين E) (الفقرة 4-7)، حيثُ أنه في D1 كان (1-1.7%) بينما في D2 كان (- 0.5 1.3%).

5- الاستنتاجات والتوصيات :

في نهاية الدراسة، توصلنا إلى أنّه لا فرق يُذكر في الجودة بين الكريّمات الحاوية على الديكسابانتينول المُصنّعة من قبل الشركات الوطنية إن كانت دوائيّة أو تجميلية، وأنّ الكريم الأجنبي المُماثل بالتركيب هو الأفضل جودةً من كل المعايير، كما أن الأنبوب المعدني قد حافظ على ثباتية المُستحضر أكثر من الأنبوب البلاستيكي، ووجود فيتامين E قد زاد من ثبات الديكسابانتينول وقلّ معدّل تخزّبه، وأخيراً استنتجنا أن عُمر الاستخدام الواسطي للكريّمات الوطنية (الدوائيّة والتجميلية) الحاوية على الديكسابانتينول كان 13 أسبوع، مقابل 21 أسبوع للكريم الأجنبي المُماثل بالتركيب.

وُوصي بالنقاط التّاليّة :

1- عدم استخدام الكريمات المحلية الحاوية على الديكسابانتينول بعد مُضيّ 13 أسبوع من تاريخ فتحها وخاصة للحالات الحرجة (جروح وحروق).

2- مشاركة فيتامين E مع مستحضرات الديكسابانتينول لدوره في زيادة ثباتيته و ثباتية صيغة المستحضر و ذلك بفضل خوّاصه المضادّة للأكسدة الحامية من الجذور الحرّة.

3-- تعبئة الكريمات الحاوية على الديكسابانتينول في أنابيب معدنية مصنوعة من الالمنيوم.

4- إجراء دراسات لتقييم جودة المستحضرات الأخرى الحاوية على الديكسابانتينول أوأملاح حمض البانتوتينيك.

5- تشديد المراقبة من وزارة الصحة السورية على خطوط إنتاج الكريمات في المعامل التجميلية والدوائية، ومتابعة سحب الطبخات التالفة.

6- التأكيد على المعامل التجميلية والدوائية بتدوين كل المواد الداخلة بتركيب الكريمات، وخاصة في الحالات التي يكون فيها الكريم مُستطبّ لعلاج حالات حرجة مثل الجروح والحروق والقرحات.

6- المراجع References :

- [1] The International Pharmacopoeia 2019.
- [2] SINGH S., 1999. Drug Stability and Shelf-Life Determination According To International Guidelines, **Pharmaceutical Technology**, 68-88.
- [3] SABINE K, KSENIA F, 2017. **STABILITY TESTING OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS**, World Health Organization, UK, 1-53.
- [4] EBNER F, HELLER A, RIPPKKE F, TAUSCH I, 2002. Topical Use Of Dexpanthenol In Skin Disorders ,**American Jornal Of Clinical Dermatology**,3(6) :427-433.

[5] HEISE R, SHAZIK C, MARQURDT Y,2012. Dexpanthenol Modulates Gene Expression In Skin Wound Healing In Vivo,**Skin Pharmacology And Physiology**,25 :241-248.

[6] TRABER M, ATINSON J.2007 , Vitamin E, antioxidant and nothing more , **Free Radical Biology & Medicine** , 43 : 4-15

[7] LOWE R A., 2001. STORAGE, STABILITY AND IN-USE SHELF-LIFE GUIDELINES FOR NON-STERILE MEDICINES, LONDON.

[8] ALMARDENE MA., 2014. **Quality Control**, Damascus University, Syria, In Arabic,p:112.

- [9] DASOKI E., 1986. **Quality control of drugs and their technical problems**, Qatar National Library, Qatar, In Arabic.
- [10] British pharmacopoeia, 2015.
- [11] USP 38/NF 33, 2015.
- [12] USP36/NF31 ,2013 ,General Requirements / Topical and Transdermal Drug Products p: 39
- [13] USP 39 / NF 34 , Pharmacopeia Forum: Volume No. 29(5) Page 1733.
- [14] BRADY J, DURIND T, LEE PI, 2017. Polymer Properties and Characterization,**Developing Solid Oral Dosage Forms** , Chapter 7 :181-223.
- [15] Reachin Chemical.Co,Ltd , Technical Data Sheet , Repoly 315.

[16] EMAN A, MONA B, SEDIK Z., 2018.
THE RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY
OF COSMETIC (HAIR CONDITIONING
CREAM) AND MICROBIAL ACTIVITY
DURING STORAGE PERIOD,
RESEARCHGATE, 1-22.

[17] CARMEN M, ALEJANDRO J, 2012.
EFFECT OF TEMPERATURE AND
CONCENTRATION ON THE VISCOSITY OF
AQUEOUS SOLUTIONS OF 3-
AMINOPROPANOIC ACID, 4-
AMINOBUTANOIC ACID, 5-
AMINOPENTANOIC ACID, 6-
AMINOHEXANOIC ACID" **،REVISTA**
COLOMBIANA DE QUÍMICA, 123-131.

[18] YIMSIRIA P, MACKLEYB M.R , 2006.
SPIN AND DIP COATING OF LIGHT-
EMITTING POLYMER SOLUTIONS:

MATCHING EXPERIMENT WITH
MODELLING, **CHEMICAL ENGINEERING**
SCIENCE, 3496–3505.

[19] INTERMOLECULAR FORCES IN
ACTION– SURFACE TENSION, VISCOSITY,
AND CAPILLARY ACTION, **LIBRETEXTS**,
2019, CALIFORNIA.

[20] WIDIYATI E, SUHARTO T, SETIAJI
B,2015 ,The effect of stearic acid and
triethanolamine (tea) on physical and chemical
properties of cosmetic emulsion using coconut
oil as raw material , **International Jornal Of**
Applied Chemistry ,11(3) : 343 –349.

[21] Rahman S, Bhatia K, Khan AQ, Kaur M,
Ahmad F, Rashid H, et al 2008, Topically
applied vitamin E prevents massive cutaneous

inflammatory and oxidative stress responses induced by double application of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in mice. **Chem Biol Interact** ;172:195–205.

[22] ITO J, KOMURO M, PARIDA I, et la, 2019, Evaluation of lipid oxidation mechanisms in beverages and cosmetics via analysis of lipid hydroperoxide isomers , **Scientific Reports** , 14:9(1):7387.

[23] YEHYE W, ABDUL RAHMAN N, ARIFFIN A, et LA,2015. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT) , **European Journal of Medicinal Chemistry** , 101 :295 – 312.

[24] TADAR K ,2020 , Nutrition and Growth of Bacteria , Online Text Book Of Bacteriology,

[25] WILMA F, BERGFELD M , DONALD V, et la.2019.Safety Assessment of Imidazolidinyl Urea as Used in Cosmetics , Cosmetic Ingredient Review.

[26] WWW.MEDICO.SY. AV -14-41,2014.

[27] Shivsharan U, Raut E.S., and Shaikh Z.M.1997. PACKAGING OF COSMETICS ,Canadian medical association jornal, 15;156(6):764-5.

