

# مراقبة جودة كريمات الكلوتريمازول المسوقة محلياً

## خلال عمر الاستخدام

طالبة الماجستير: يارا محمود عوده

قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية- كلية الصيدلة- جامعة حمص

إشراف: أ.م.د. هاني سليم

### ملخص البحث

يعتبر الكلوتريمازول أحد أهم الأدوية المستخدمة لعلاج الإنفلونزا الفطرية الموضعية. وتعتبر مستحضرات الكلوتريمازول الجلدية من المستحضرات الشائعة الاستخدام والتي تُعطى دون وصفة طبية. يتواجد الكلوتريمازول ضمن أشكال صيدلانية عديدة صلبة ونصف صلبة وسائلة، وتعتبر الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة قليلة الثبات مقارنة بالأشكال الصلبة وذلك بسبب كونها غير مقسمة لجرعات مضبوطة ويمكن أن تكون متعددة الأطوار كالكريمات كما أن هناك إمكانية لعرضها للعوامل الخارجية وهذا يتطلب دراسة عمر الاستخدام الفعلي لهذه المستحضرات.

تضمن هذا البحث تقييم جودة كريمات الكلوتريمازول المحفوظة في درجة حرارة الغرفة أثناء استخدامها من قبل المرضى من خلال محاكاة طريقة الاستخدام (مع اتباع ممارسات النظافة الجيدة (وبدونها).

تم إجراء البحث على العديد من طبخات كريمات الكلوتريمازول الجلدية من عدة شركات محلية (ثلاث شركات)، حيث تم إجراء عدد من الاختبارات لمراقبة ثباتها وهي: الفحوص الحسية (مراقبة

لون، رائحة، قوام ومظهر الكريم)، فحص تحديد نمط المستحلب، فحص الزوجة، فحص الامتداد، فحص درجة الحموضة، مقاييس المادة الفعالة واختبارات مكروبيولوجية (اختبار التعداد المكروبي والتحري عن العنقوديات المذهبة والزائفة الزنجارية) عند الفتح وخلال ثلاثة أشهر من عمر الاستخدام.

أظهرت الدراسة أن جميع الكريمات المدروسة حققت الشروط الدستورية المطلوبة من الناحية الفيزيائية والكيميائية عند الفتح. وأما خلال عمر الاستخدام فقد حافظت الكريمات المدروسة على جودتها باستثناء كريمات الشركة A التي أصبحت خارج الحدود الدستورية. وتشير نتائج الدراسة إلى أن مستحضرات الكلوتريمازول (الكريمات) التي تم استخدامها مع اتباع ممارسات النظافة الجيدة GHP هي الأفضل نسبياً من ناحية الثباتية، ومن الممكن استخدام كريمات الكلوتريمازول لمدة ثلاثة أشهر باستثناء كريمات الشركة A التي أصبحت خارج الحدود المقبولة.

**الكلمات المفتاحية:** مراقبة جودة، كلوتريمازول، عمر الاستخدام، الكريمات، ثباتية.

# Quality Control of Locally Marketed Clotrimazole Creams During in-Use Shelf-Life

## Abstract

Clotrimazole is one of the most important drugs used to treat fungal infections. Clotrimazole skin preparations are among the commonly used preparations that are given as OTC. Clotrimazole is available in many pharmaceutical forms: solid, liquid and semi-solid. The semi-solid pharmaceutical forms are considered as low stability forms because they are not divided into specific doses, may contain multiple phases (creams) and there is the possibility of them being exposed to external factors. This requires studying the actual in-use shelf life of these preparations.

This research involved evaluating the quality of clotrimazole creams kept at room temperature during their use by simulating the method of use (with and without good hygiene practice).

The research was conducted on many batches of clotrimazole skin creams from several local companies(3 companies) , where number of tests were conducted to monitor their stability: sensory tests (monitoring the color, smell, texture and appearance of the cream) , examination of Emulsion

Type Determination , Spreadability Test , viscosity test, pH test, assay of the active substance) and microbiological tests (Microbial Enumeration Test and investigation of *Pseudomonas aeruginosa* and *staphylococcus aureus*) at opening and within three months of use.

Upon opening the containers all the studied creams met the required pharmacopoeia conditions in terms of physical and chemical aspects. During the life of use, the thoughtful creams maintained their quality, with the exception of Company A, which have become outside the acceptable limits. The results of the study indicate that clotrimazole preparations (creams) that were used while following good hygiene practice GHP were relatively better in terms of stability. It is possible to use clotrimazole creams for three months, with the exception of Company A creams, which have become outside the acceptable limits.

**Keywords:** quality control, clotrimazole, in-use shelf-life, creams, stability.

## 1 مقدمة نظرية Introduction

يعتبر الجلد أكبر عضو في الجهاز الغطائي لجسم الإنسان إذ يغطي كامل الجسم ويعمل ك حاجز واقٍ من البيئة الخارجية (الدفاع ضد العدوى البكتيرية، الحماية من المواد الكيميائية والسموم.. إلخ) ويعمل أيضاً على تنظيم درجة حرارة الجسم، يعتبر الجلد عرضة للإصابة بمختلف الأضطرابات كالصدفية، العدوى البكتيرية، العدوى الفطرية وغيرها. لذا يتم استخدام المستحضرات الموضعية لعلاج الأضطرابات الجلدية حيث تتميز هذه المستحضرات بتطبيق مباشر للمادة الدوائية على الجلد (موقع الأضطراب أو الآفة) أي علاج الأنسجة المصابة فقط [1][2].

تعرف المستحضرات الموضعية الجلدية بأنها أشكال صيدلانية نظيفة تطبق على الجلد أو الأغشية المخاطية لتعطي تأثيرها الموضعي [2][3].

ويمكن تصنيف المستحضرات الجلدية بالاعتماد على شكلها الفيزيائي وصفاتها إلى مستحضرات صلبة كالمساحيق، ومستحضرات نصف صلبة كالكريمات، المراهم، الجل، المعجون، ومستحضرات سائلة كالمحاليل، المعلقات، والغسولات [2].

وبالحديث عن الكريمات تُعرف بأنها أشكال صيدلانية نصف صلبة على هيئة مستحببات مكونة من طورين غير مترججين طور مائي وطور زيتى، حيث يتبعثر الزيت بشكل قطرات صغيرة ضمن الطور المائي ليعطي مستحببات زيت في ماء (الكريمات الغسولة)، أو العكس يتبعثر الماء ضمن الطور الزيتى ليشكل مستحببات ماء في زيت (الكريمات الزيتية) [4].

وتعتبر الكريمات مستحضرات ضعيفة الثبات باعتبارها مستحببات فمن أشكال عدم ثباتها الفيزيائي (التقشد، الاندماج، انقلاب الطور.. إلخ)، وأيضاً لأنها عرضة للتلوث الميكروبي كونها تحتوي على الماء وإمكانية تلوثها أثناء الاستخدام من قبل المريض [2][5]. بشكل عام تعتبر المستحضرات الجلدية (الكريمات) مستحضرات غير مجزأة لجرعات مضبوطة وبالتالي فهي أكثر

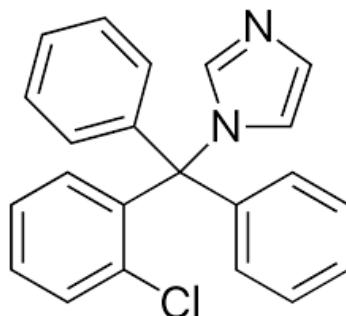
عرضة مقارنةً بالمستحضرات الأخرى للتخرّب الفيزيائي أو الكيميائي أو المكروبيولوجي خلال عمرِ الرف والاستخدام[6].

يُعرف عمر الرف بأنه الفترة الزمنية التي من المتوقع أن يبقى المنتج الدوائي خلالها ضمن الموصفات المطلوبة، شريطةً أن يتم تخزينه في ظروف التخزين الموصى بها[7]. ويمكن تعريف عمر الاستخدام بأنه المدة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر الدوائي المتعدد الجرعات multi dose بعد فتح عبوته محافظاً على جودته الكيميائية والفيزيائية والمكروبيولوجية[6][8].

ويمجد فتح العبوة المتعددة الجرعات سيعرضها ذلك إلى عوامل خارجية (الرطوبة، الضوء، الأكسجين، والكائنات الدقيقة.. إلخ) يمكن أن تؤثر على ثباتها. مما قد يؤدي إلى إمكانية حدوث تغير في الخصائص الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية للمنتج الدوائي أثناء الاستخدام، وبالتالي فإن فترة صلاحية استخدام المنتج بعد فتح عبوته ستكون أقصر مما هي عليه في حال العبوة المختومة[6][9].

تُعرف اختبارات الثبات أثناء الاستخدام بأنها اختبارات ثباتية يتم تطبيقها على المستحضرات المتعددة الجرعات للتأكد بأن المستحضر يبقى محافظاً على موصفات جودته ضمن الحدود المقبولة بعد فتح العبوة خلال عمر الاستخدام. إذ ينبغي تحديد الموصفات الفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية للمستحضر الصيدلاني على مدار فترة الصلاحية المقترنة بعمر الاستخدام[8][10].

ومن المستحضرات الجلدية غير المجزأة والتي تستخدم موضعياً وبشكل شائع نذكر كريمات الكلوتريمازول، حيث يعتبر الكلوتريمازول (Clotrimazole) (الشكل 1) أحد أهم العلاجات المستخدمة لعلاج الإنتانات الفطرية، ويقع ضمن فئة الـايميدازول الفرعية من أدوية الآزول المضادة للفطور[11].



الشكل (1) بنية Clotrimazole

يُعمل الكلوتريمازول عن طريق تثبيط اصطناع الارغوستيرول الذي يعتبر العنصر الأساسي في الغشاء السيتوبلازمي الفطري، حيث أثناء اصطناع الارغوستيرول يمنع الكلوتريمازول نزع الميتيлен Lanosterol 14 $\alpha$  demethylase (demethylion) من طريق تثبيط إنزيم Lanosterol 14 $\alpha$  demethylase [12][13]. وبالتالي يسبب اضطراب في نفاذية الغشاء. وباعتبار الارغوستيرول يحفز بشكل مباشر نمو الخلايا الفطرية بطريقة تشبه الهرمونات فإن ذلك يؤدي إلى تثبيط نمو الفطريات [12][13].

يعتبر الكلوتريمازول مضاد فطري واسع الطيف حيث يملك فعالية ضد فطريات المبيضات البيض وغيرها من الإناثنات الفطرية الأخرى، ويملك فعالية تجاه بعض الجراثيم إيجابية الغرام. حيث يستخدم الكلوتريمازول موضعياً لعلاج أمراض ك سعفة القدم، سعفة الفخذ (السعفة الاربية)، سعفة الجسم، الفطريات الشعرية، الفطريات البشروية والمبيضات البيض [14].

وانطلاقاً من قلة ثباتية المستحضرات المتعددة الفتح والاستخدام نتيجة الفتح المتكرر للعبوات وإمكانية تغير الخصائص الفيزيائية والكيميائية والمicrobiological أشأء التخزين والاستخدام والتي قد تؤدي إلى تخرب المنتج وانخفاض الفعالية العلاجية، وباعتبار كريمات الكلوتريمازول مستحضرات شائعة الاستخدام لعلاج الإناثنات الفطرية وتحطى دون وصفة طبية ويتم استخدامها لفترات طويلة

ومتكررة بسبب طبيعة الأمراض الفطرية تم العمل على مراقبة جودة هذه المستحضرات خلال عمر الاستخدام.

هدف البحث 2

- ❖ تقييم جودة كريمات الكلوتريمازول المسوقة محلياً عبر إجراء مجموعة من الفحوص الفيزيائية والكيميائية والمicrobiologية.
  - ❖ مراقبة جودة وثبات كريمات الكلوتريمازول خلال عمر الاستخدام واقتراح عمر الاستخدام المناسب.

3 مواد وطرائق البحث

### 3.1 المواد المستخدمة

### 3.2 الأدوات والأجهزة المستخدمة

أدوات زجاجية (بيشر، دوارق حجمية، مقصات عيارية بأحجام مختلفة)، أطباق بيترى ( 90 mm )، مراشح ميكرونية (0.45 um)، مقياس درجة الزوجة ( Brookfield DV-ii + )، جهاز (viscometer/ China Sartorius/ Germany)، مقياس درجة الحموضة ( الكروماتوغرافية السائلة عالية الأداء (HPLC Shimadzo/Japan.)، ميزان إلكترونی

حسّاس (Elma s) Sartorius Basic /Germany، حوض أمواج فوق الصوتية (80H/Germany)، حاضنة جرثومية وفطرية، صاد موصد للتعقيم.

### 3.3 العينات وشروط الاستخدام والحفظ

#### 3.3.1 العينات المدروسة

تم جمع عينات الكريم المدروسة للكلوتريمازول من السوق المحلية، حيث تم الاعتيان من ثلاثة شركات. وتم ترميز الشركات بالأحرف A,B,D ويشير الرقم إلى رقم الطبخة. أما الرمز C يشير للكريم. يوضح الجدول (1) العينات المدروسة مع ترميزها.

جدول (1) عينات كلوتريمازول التجارية المدروسة

الترميز	الشركة
CA1	A
CA2	
CA3	
CB1	B
CB2	
CD1	D
CD2	

#### 3.3.2 شروط استخدام العينات والحفظ

##### ❖ شروط الاستخدام

تم محاكاة طريقة استخدام المريض لمستحضرات الكلوتريمازول الموضعية وفق مايلي:

- مع مراعاة ممارسات النظافة الجيدة (GHP:Good Hygiene Practices) :
- غسلت الأيدي جيداً، ثم فتحت العبوة وأخذ مقدار صغير من المستحضر بواسطة قطنة نظيفة ثم أغلقت العبوة. مع مراعاة عدم لمس فوهة العبوة باليد أو سطح الجلد.
- دون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة (GHP:Good Hygiene Practices) :
- فتحت العبوة بدون غسل الأيدي وأخذ مقدار صغير من المستحضر باستخدام إصبع اليد ثم أغلقت العبوة.

#### ❖ شروط الحفظ

تم حفظ العينات بدرجة حرارة الغرفة.

### 3.4 الطرائق المستخدمة

أجريت الاختبارات على الكريمات الجلدية المدروسة عند بداية الفتح وبعد ثلاثة أشهر.

#### 3.4.1 الفحوص الحسية sensory tests

هي الفحوص التي يتم إجراؤها باستخدام حواس الإنسان، حيث يتم مراقبة (تجانس اللون، الرائحة، القوام، جودة العبوة، سهولة الغسل.. إلخ)[15]. بالإضافة لانتباه للضغطة الأولى عند فتح العبوة عند بداية استخدام المستحضر.

#### 3.4.2 تحديد نمط المستحلب Emulsion Type Determination

تم اعتماد طريقة التلوين لمعرفة نمط المستحلب بحيث تخلط بعض قطرات من أزرق الميثيلين مع العينة على صفيحة زجاجية، ثم مراقبة اللون الناتج تحت المجهر الضوئي. فإذا امتنج الكريم مع الصبغة مع ظهور لون أزرق واضح ومتجانس، كان المستحلب من النمط (زيت/ماء) ز/م، لأن الماء يُشكل الطور الخارجي. وبالحالة المعاكسة يكون المستحلب من النمط (ماء/زيت) م/ز[16].

### 3.4.3 فحص الزوجة Viscosity Test

تم قياس الزوجة باستخدام جهاز مقياس الزوجة وذلك بعد اختيار المغزل (Spindle) المطلوب وعدد الدورات المناسبة لحدود الزوجة المطلوبة بحسب تعليمات عمل جهاز مقياس الزوجة، حيث تم استخدام المغزل LV4 بعد دورات 6RPM بالدقة لقياس لزوجة الكريم ودرجة حرارة 25 °C، ولا توجد حدود دستورية لاختبار الزوجة، بل تختلف حسب المستحضر المدروس والسواغات الداخلة في تركيبه.

### 3.4.4 فحص الامتداد Spreadability Test

فحص غير دستوري تم إجراؤه عن طريق قياس قطر انتشار 1 g من الكريم بعد دقيقة واحدة من وضعه بين صفيحتين زجاجيتين ووضع وزن 125 g فوق الصفيحة العلوية [17].

### 3.4.5 تحديد درجة الحموضة pH Determination

تم استخدام جهاز قياس درجة الحموضة pH meter لقياس درجة حموضة المستحضرات المدروسة وذلك بعد إخضاعه للمعايرة (Calibration) وغسل المسري بالماء المقطر وتجفيفه جيداً. تم غمس مسري الجهاز في العينات، ثم تمأخذ القيمة بعد ثباتها على الجهاز حيث أخذت ثلاثة قياسات متتالية وتم اعتماد المتوسط الحسابي لهذه القياسات كدرجة حموضة للعينة المدروسة [15][18].

### 3.4.6 مقاييس المحتوى من الكلوتريمازول Assay

تمت المقاييسة باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء-الطور العكوس، وفق الطريقة الدستورية USP44 بالشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول (2) [19].

الجدول (2) الشروط الكروماتografية للطريقة الدستورية

C18 (250×4.6mm,5um)	العمود المستخدم
أسيتونترييل + وقاء فوسفاتي (1;3)	الطور المتحرك
254nm	طول الموجة
1.5ml/min	معدل التدفق
25μm	حجم الحفنة
Ambient	درجة الحرارة

تحضير محلول الشاهد:

تم تحضير محلول الشاهد بوزن 25 ملغ من عياري الكلوتريمازول ونقلها إلى دورق حجمي ذو سعة 50 مل ومن ثم حلها في المذيب (الميتانول)، وبُكمل الحجم حتى الخط العياري بالمذيب، يوضع الدورق ضمن حمام الأمواج الصوتية لمدة 5 دقائق ثم يُرشح باستخدام مراشح ميكرونية فتحصل على محلول تركيزه 0.5 ملغ / مل.

تحضير عينة الكريم:

يتم وزن ما يعادل 25 ملغ كلوتريمازول من الكريم في بيسير ثم يضاف 50 مل ميتانول، ثم يتم التسخين مع التحريك باستخدام المحرك المغناطيسي وذلك حتى تمام احلال الكريم، بعد تبريد

المحلول ضمن الحمام التجي تم ترشيحه باستخدام ورق الترشيح ثم تم سحب عينة باستخدام السيرنك وترشيحها بمراشح ميكرونية قبل وضعها في الفيال المخصص ضمن جهاز ال HPLC، ثم تم حقن العينات في الجهاز بتطبيق الشروط الكرماتوغرافية حيث حددت نسبة الكلوتريمازول وفُورنت مع المجال المقبول ضمن دستور الأدوية USP من الرقم المعون.

#### 3.4.7 الفحوص المكروبيولوجية

تم تقييم النقاوة المكروبيولوجية للمستحضرات المدروسة بإجراء اختبارين هما:

- اختبار التعداد المكروبي Microbial Enumeration Test

- اختبار التحري عن أحياء دقيقة معينة Test for Specified Microorganisms

حيث يحدد دستور الأدوية الأمريكي معايير الجودة المكروبيولوجية للمستحضرات الجلدية كما هو موضح في الجدول (3) [20].

الجدول (3) الحدود الدستورية المسموحة

Route pf Administration	TAMC (cfu/g or cfu/ml)	TYMC(cfu/g or cfu/ml)	Specified Miroorganicism
Cutaneous use	$10^2$	$10^1$	Absence of S.aureus(1g or 1ml)
			Absence of P.aeruginosa(1g or 1ml)

#### 3.4.7.1 تحضير العينات للفحوص المicrobiologique

لإجراء الفحوص المicrobiologique كان ينبغي إلغاء الفعالية المضادة للمicrobates لكل من الكلوتريمازول والمواد الحافظة المضافة للمستحضر قبل زرعها على أوساط الزرع. لذا تم ذلك باستخدام تقنية الترشيح الغشائي *memberane filtration technique*، كما تم تمديد العينات بال محلول الممدد المستخدم في تحضير العينات، بالإضافة إلى ذلك تم إضافة مادة بولي سوربات 80 والتي تسمح باستحلاب الماء الدسمة.

تم تحضير عينات الكريم بأخذ 10g من المستحضر إلى أرلينة معقمة ثم مُرجلت مع أقل كمية لازمة من 80 Polysorbates (عامل فعال على السطح) ثم تم التسخين ضمن حمام مائي درجة الحرارة 40 درجة مئوية. تم بعد ذلك تمديد العينات باستخدام المحلول الممدد المكون من وقاء فوسفاتي ذو pH=7 وحتى الوصول إلى 100 مل.

تم وضع مرشحة ميكرونية (قطر مسامها  $0.45\mu\text{m}$ ) باستخدام ملقط عقيم على قم الترشيح. وأخذ 2 مل من المحلول الناتج إلى المرشحة الميكرونية وتم غسلها بالوقاء الفوسفاتي بمقدار 100 مل على ثلاث دفعات وذلك تحت تطبيق ضغط سلبي. وبعد الترشيح أخذت المرشحة باستخدام ملقط عقيم ووضعت على سطح وسط الزرع التي تم صبها مسبقاً في طبق البترى [21].

#### 3.4.7.2 اختبار التعداد المكروبي Microbial Enumeration Test

يسمح هذا الاختبار بالتلخيص الكمي للجراثيم والفطور التي تتمو تحت الظروف الهوائية. تم استخدام وسط Tryptone Soya Agar للتعداد الكلي للمicrobates الهوائية (TAMC)، بالمقابل تم استخدام وسط Sabouraud Dextrose Agar لتحديد التعداد الكلي لمجموع الخمائر والعنفات (TYMC).

بعد تحضير العينة للفحص وإزالة الفعالية المضادة للمicrobates، أخذت المرشحة بواسطة ملقط عقيم إلى طبق بترى حاوي على وسط Tryptone Soya Agar مع وضع طبق شاهد يحوي

(TSA)، ثم تم الحضن بدرجة حرارة 30-35 ° مئوية لمدة 3-5 أيام، وتم تحديد (TAMC) على ألا تتجاوز قيمته  $10^2$  (cfu/g or ml) أي ما يعادل (cfu/g or ml) [20].

تم تكرار العملية السابقة ونقل المرشحة إلى طبق بتري حاوي على وسط Sabouraud Dextrose Agar مع وضع طبق شاهد يحوي (SDA) ومن ثم الحضن عند درجة حرارة 20-25 ° مئوية لمدة 5 أيام، وتم تحديد (TYMC) على ألا تتجاوز قيمته  $10^1$  (cfu/g or ml) أي ما يعادل (cfu/g or ml) [21].

#### 3.4.7.3 اختبار التحري عن أحياe دقيقه معينة

يسمح هذا الاختبار بالتحري عن غياب أحياe دقيقه معينة والتي قد تتوارد في المستحضر الدوائي.

##### 3.4.7.3.1 الكشف عن جرثومة الزائفة الزنجارية *Pseudomonas Aeruginosa*

بعد تحضير العينة وترشيحها كما سبق تُنقل المرشحة إلى زجاجة تحوي 100 مل من Teypton Soy Broth Medium المعقم وتحتفظ في درجة حرارة 35 ° مئوية لمدة 48 ساعة. يؤخذ 1 مل من المستتبt السائل وتقرش على سطح Cetirimide Agar Medium وتحضن بدرجة حرارة 35 ° مئوية لمدة 48 ساعة.

تعتبر العينة خالية من جراثيم الزائفة الزنجارية إذا لم تعط المستعمرات النامية على أي تألق أخضر [22].

##### 3.4.7.3.2 الكشف عن جراثيم العنقوديات المذهبة *Staphylococcus Aureus*

بعد تحضير العينة وترشيحها كما سبق تُنقل المرشحة إلى زجاجة تحوي 100 مل من Teypton Soy Broth Medium المعقم وتحتفظ في درجة حرارة 35 ° مئوية لمدة 48 ساعة.

ساعة. يؤخذ 1 مل من المستببت السائل وتقرش على سطح Mannitol Salt Agar Medium وتحضن بدرجة حرارة 35° مئوية لمدة 48 ساعة [22].

تعتبر العينة خالية من جراثيم العقدويات المذهبة إذا لم تعط المستعمرات النامية على Mannitol Salt Agar أي لون أصفر.

#### 4 النتائج والمناقشة

##### 4.1 نتائج الفحوص الحسية

عند الفتح:

كانت جميع الكريمات المدروسة ذات لون أبيض يتوافق مع لون المواد الأولية المستخدمة في صيغة الكريم [23]. ولا يوجد اختلاف بين ألوان طبخات الشركة ذاتها. يوضح الجدول (4) الصفات الحسية للمستحضرات المدروسة.

وبدت جميع المستحضرات متجانسة من حيث المظهر وخلالية من أي تكتلات ظاهرية أو مواد غريبة. ولم يظهر على الكريمات أي مظاهر انفصال.

وبمراقبة الكريم أثناء خروجه من الأنابيب فقد سمع صوت فقاعة هوائية واضح عند فتح الأنابيب للمرة الأولى (الضغطة الأولى) في عينات الشركة A وهذا قد يشير إلى سوء التعبئة أو عدم التجانس أو دخول الهواء أثناء عملية التحضير والتعبئة.

خلال فترة الدراسة:

لم يلاحظ حدوث اختلاف بالصفات الحسية للكريمات المدروسة خلال فترة الدراسة.

الجدول (4) الصفات الحسية للمستحضرات المفحوصة

سهولة الغسل	المظاهر	الرائحة	اللون	المستحضر
سهل الإزالة، غير متذبذق	متجانس	عديم الرائحة	أبيض	CA1
				CA2
				CA3
سهل الإزالة، غير متذبذق	متجانس	عديم الرائحة	أبيض	CB1
				CB2
سهل الإزالة، غير متذبذق	متجانس	عديم الرائحة	أبيض	CD1
				CD2

#### 4.2 نتائج تحديد نمط المستحلب

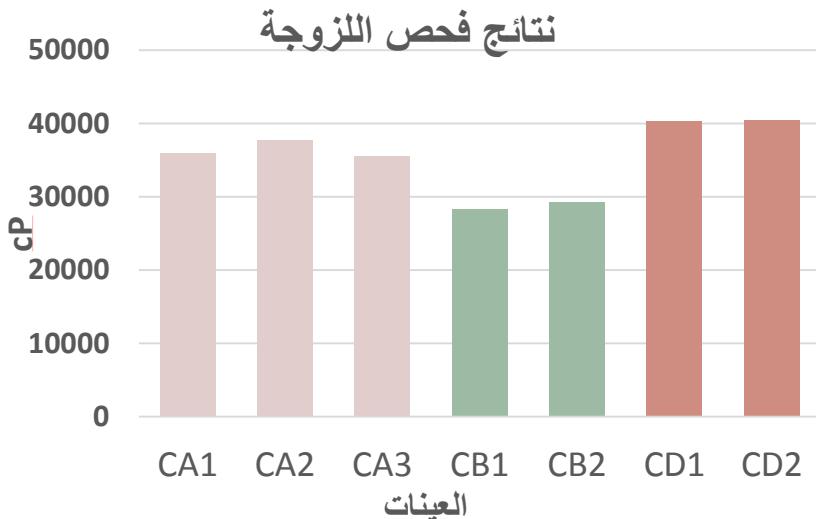
تلونت العينات المأخوذة من المستحضرات المدروسة مع الملون أزرق الميثيلين Methylene Blue مما يدل على أن نمط مستحلب هذه المستحضرات هو ز/م، وبقي نمط المستحلب ثابت خلال فترة الدراسة.

قد يعود ذلك كون مادة الكلوتريمازول غير منحلة في الماء، و اختيار الطور المستمر مائي يسرع تحرر الكلوتريمازول من الصيغة مما يحسن اخترافية الدواء [2].

#### 4.3 نتائج فحص الزوجة

عند الفتح:

امثلت مستحضرات الكريم قيمةً لزوجة تراوحت بين (40452-28300) CP وقد تفاوتت قيمة الزوجة بين المستحضرات المدروسة. وكانت كريمات الشركة D هي الأعلى لزوجة، وكريمات الشركة B هي الأقل لزوجة. ويوضح الشكل (2) درجات الزوجة لكريمات الكلوترويمازول عند الفتح.



الشكل (2) قيم الزوجة لكريمات الكلوترويمازول عند الفتح

#### خلال فترة الدراسة:

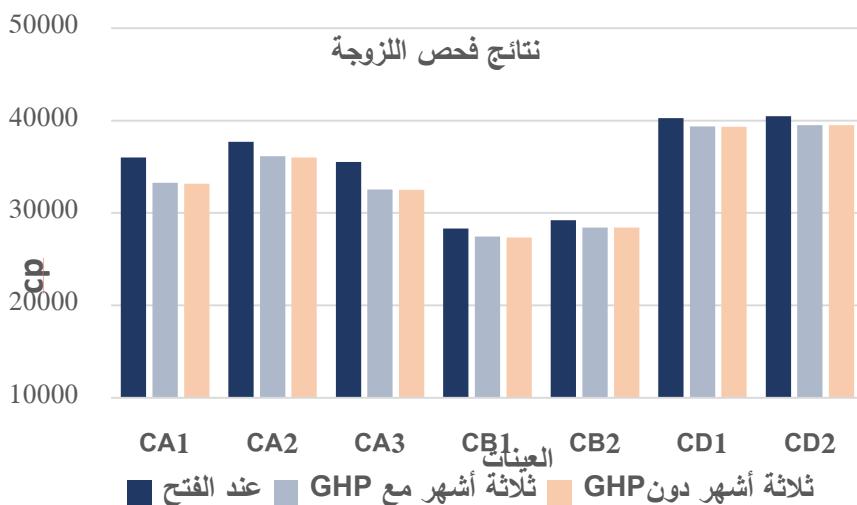
انخفضت قيمة الزوجة عن القيمة الأولية في جميع عينات الكريم بعد ثلاثة أشهر. وهذا يتوافق مع دراسة Aboud على كريمات الديكسابانيتول إذ انخفضت لزوجة العينات المدروسة خلال عمر الاستخدام [7]. ويوضح الشكل (3) قيم الزوجة أثناء عمر الاستخدام.

إن اختلاف قيمة الزوجة بين العينات عند الفتح وانخفاضها بعد ثلاثة أشهر قد يعود لعدة أسباب مثل:

-اختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها يؤدي إلى اختلاف لزوجة الطبخات التابعة لشركات مختلفة، إذ أكد Teresa Alves أن سواغ سيتيل بالميتات يؤثر على لزوجة كريم الكلوتريمازول المحضر [24][25]. كما أن عملية التحضير تؤثر على قطر الجسيمات المبعثرة وبالتالي على لزوجة الكريم [26].

-قوى الجذب بين الجزيئات: إن 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 منخفضة، وعندما تكون قوى الجذب ضعيفة تختفي لزوجة [7][27].

قد يؤدي التلوث الميكروبي إلى انخفاض الزوجة، حيث قد تتغذى الميكروبات على السواغات الداخلة في المستحضر الصيدلاني (كرافعات الزوجة، بوليمرات السيلولوز، الكحولات) وهذا ما نلاحظه في عينات الشركة A حيث انخفضت فيها الزوجة بشكل أكبر من باقي العينات، وهذا يتوافق مع دراسة Hamdan على مستحضرات حمض الفوسفديك، حيث حدث أكبر انخفاض في الزوجة في المستحضرات التي أبدت نمو ميكروبي [28].



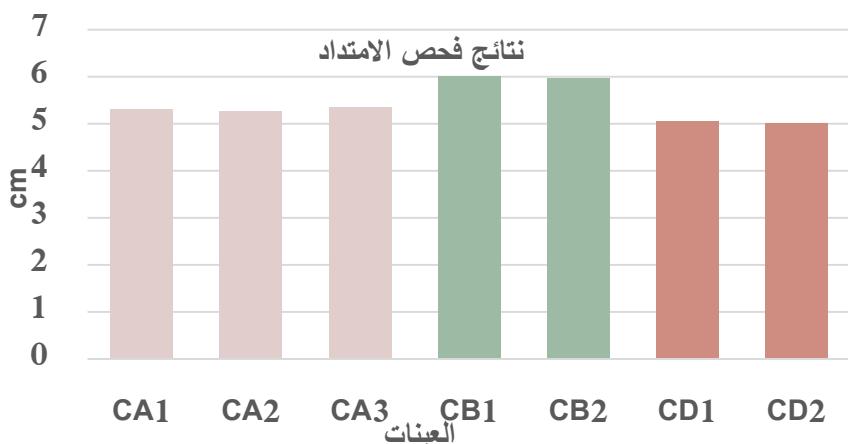
الشكل (3) نتائج لزوجة كريمات كلوتريمازول خلال عمر الاستخدام

#### 4.4 نتائج فحص الامتداد

##### عند الفتح:

تراوح قطر الانتشار لعينات الكريم (5~6) سم. ولا توجد قيمة دستورية لهذا الاخبار، بينما هناك العديد من الدراسات التي تشير إلى أن الانتشار المثالي للكريم يتراوح (5~7) سم [29]. ويوضح المخطط (4) نتائج فحص الامتداد عند الفتح.

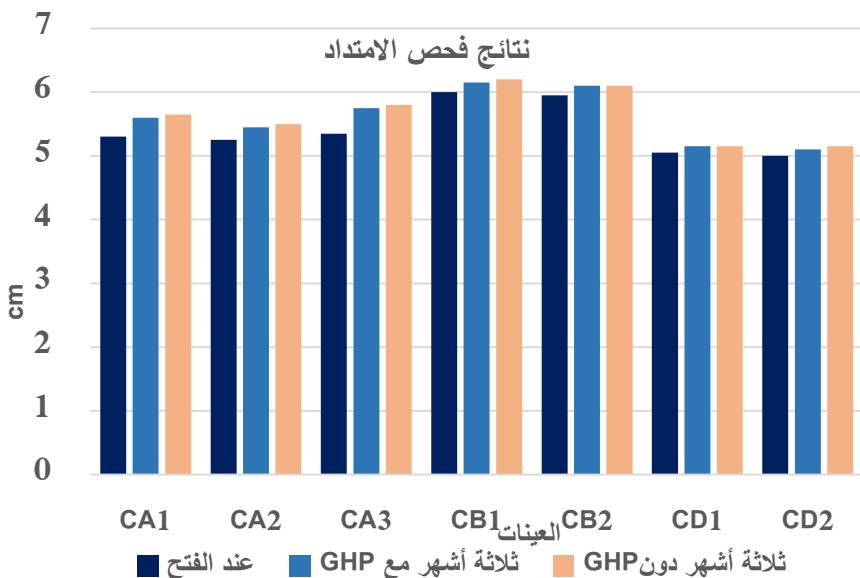
كانت عينات الشركة B الأكثر قدرة على الامتداد وتعطية المساحة الأكبر، في حين كانت عينات الشركة D هي الأقل انتشاراً. وبالرّيـط مع نتائج الزوجة فإن المستحضر ذو درجة الزوجة الأقل هو المستحضر الأكثر قدرة على الامتداد. وذلك وفقاً لعدة دراسات [30].



الشكل (4) نتائج فحص الامتداد لكريمات الكلوتريمازول عند الفتح

##### خلال فترة الدراسة:

زادت قيم قطر الانتشار في جميع العينات، ويمكن تفسير ذلك بانخفاض لزوجة المستحضر بمرور الوقت. يوضح المخطط (5) نتائج فحص الامتداد عند الفتح وبعد ثلاثة أشهر.



الشكل (5) نتائج فحص الامتداد خلال عمر الاستخدام

#### 4.5 نتائج فحص درجة الحموضة

وهو فحص مهم حيث من الضروري ضبط درجة حموضة المستحضرات الجلدية بحيث تحافظ على فعاليتها وثباتها من جهة، وتكون قريبة من درجة حموضة الجلد كي لا تسبب أي تهيج أو تحرش للجلد.

لا توجد قيمة دستورية لدرجة حموضة مستحضرات الكلوتريمازول، لكن قيمة درجة الحموضة التي يتحملها الجلد هي [18] 4~7.

#### عند الفتح:

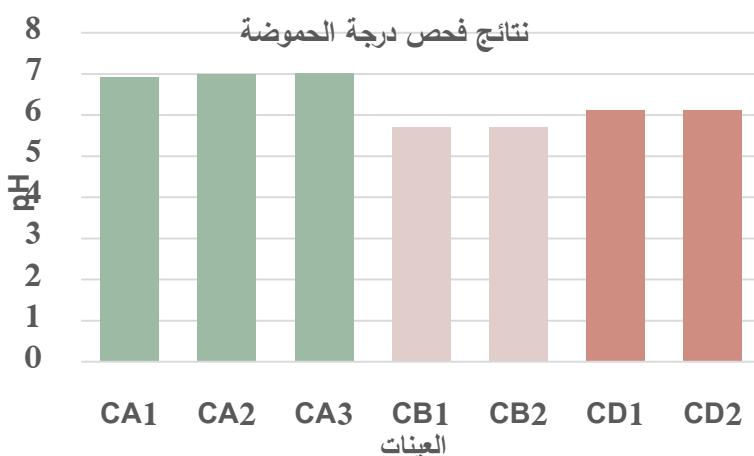
تفاوتت قيم درجة الحموضة بين المستحضرات المدروسة، حيث امتلكت كريمات الشركة A أعلى درجة حموضة في حين كانت كريمات الشركة B هي الأخفض ويوضح الشكل (6) نتائج درجة الحموضة عند الفتح. ولم يلاحظ وجود اختلاف ملحوظ بين طبخات الشركة الواحدة بينما لوحظ

وجود اختلاف بين مستحضرات الشركات المدروسة. قد يُعزى ذلك لاختلاف السواغات المستخدمة بين الشركات.

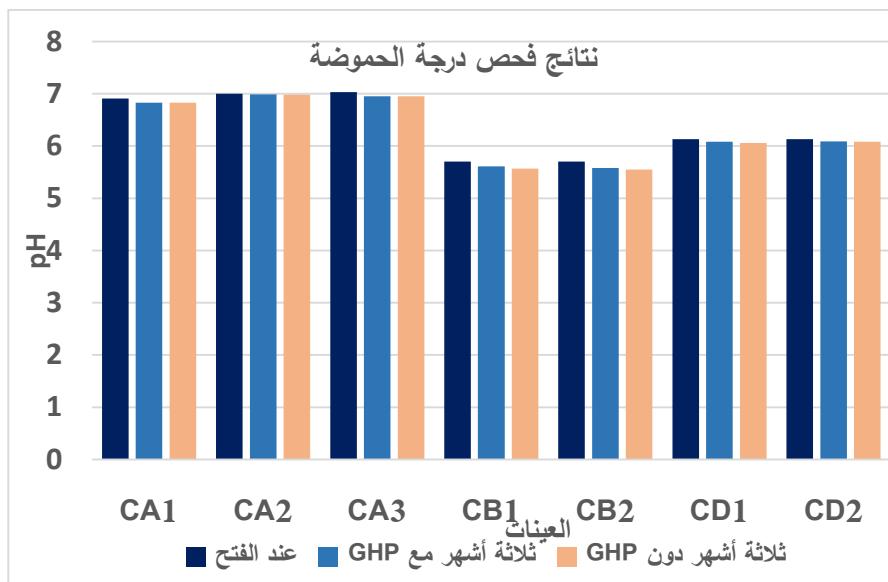
**خلال فترة الدراسة:**

لُوحظ انخفاض بسيط بدرجة الحموضة في معظم المستحضرات المدروسة، وقد يعزى السبب إلى:

- انخفاض تركيز مواد ذات طبيعة قلوية مثل الكلوتريمازول [31].
- إنتاج مستقلبات ذات طبيعة حمضية نتيجة النمو الميكروبي في عينات الشركة A [32].



الشكل (6) نتائج فحص درجة الحموضة للمستحضرات المدروسة عند الفتح



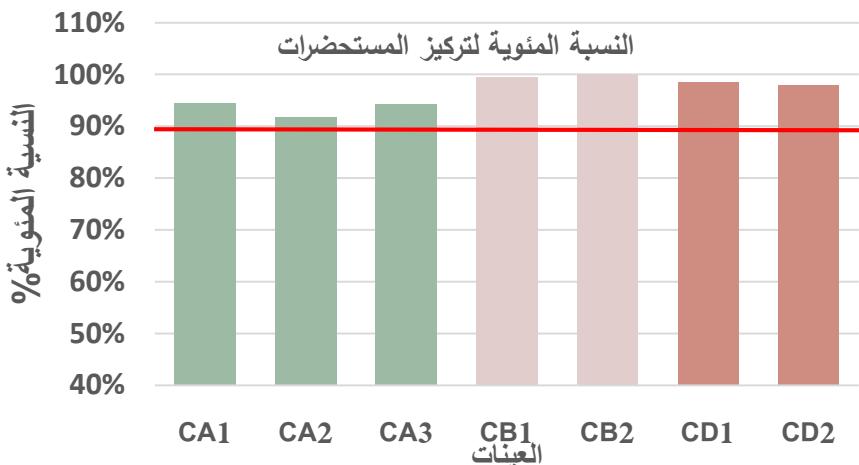
الشكل (7) نتائج فحص درجة الحموضة للمستحضرات المدروسة بعد ثلاثة أشهر

#### 4.6 نتائج فحص المقايسة

تمت مقاييسة المستحضرات وفقاً للطريقة الدستورية وذلك بعد إجراء اختبار ملائمة نظام لها وحساب الانحراف المعياري الذي كان أقل من [19].

##### عند الفتح:

احتوت جميع المستحضرات على النسبة المئوية المسموح بها، حيث حدد دستور الأدوية الأمريكي النسبة المئوية المسموح بها لمستحضرات الكريم [19] 90.0%-110.0%. ويوضح الشكل (8) النسبة المئوية لتركيز.



الشكل (8) النسبة المئوية لتركيز المستحضرات المدروسة

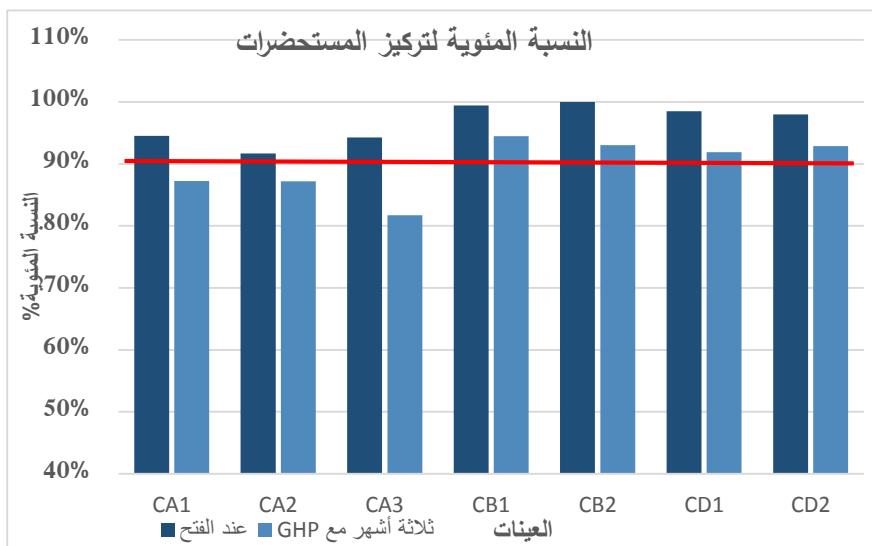
#### خلال فترة الدراسة

حافظت العينات على نسبة من المادة الفعالة ضمن الحدود الدستورية (باستثناء عينات الشركة A بشرطي الاستخدام والعينة CD1 دون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة) مع حدوث انخفاض بسيط في تركيز الكلوتريمازول في معظم مستحضرات الكريم، وكانت أكبر نسبة انخفاض في العينات CA1 و CA3 وهي العينات التي أبدت أكبر نمو جرثومي وفطري. فخرجت جميع مستحضرات كريم الشركة A من الحدود الدستورية المسموح بها للنسبة المئوية لتركيز الكلوتريمازول.

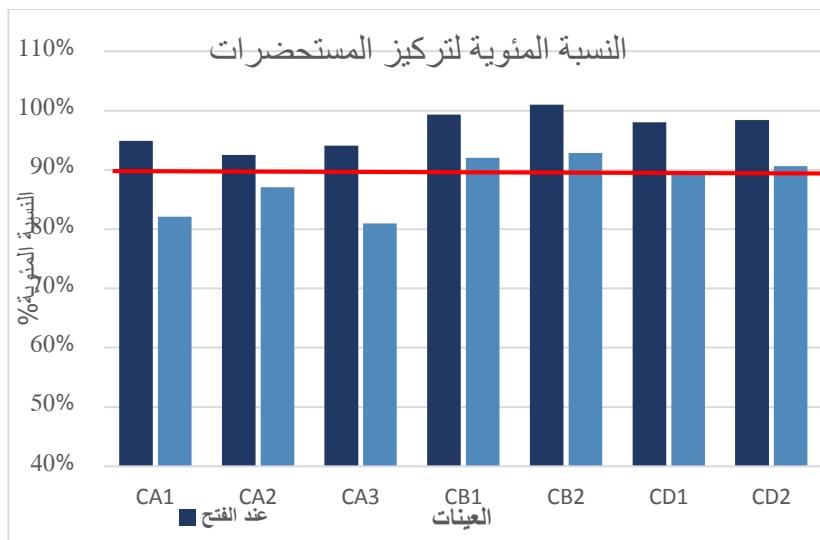
وبالمقارنة بين شرطي الاستخدام: لُوِظَ أن العينات التي لم يتم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة كانت نسبة الانخفاض في معظم عيناتها أكبر بشكل طفيف مقارنةً بالعينات التي تم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة. يوضح الشكل (9) نتائج مقاييس المستحضرات خلال عمر الاستخدام مع مراعاة ممارسات النظافة الجيدة والشكل (10) نتائج مقاييس المستحضرات خلال عمر الاستخدام دون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة.

قد يُعزى سبب الانخفاض إلى:

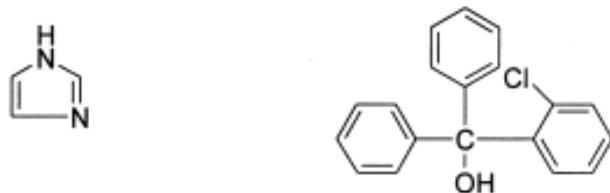
- حدوث تخرّب للكلوتريمازول ليعطّي منتجي تخرّب فحسب Batubara وزملاؤه تم تقسيم سبب انخفاض تركيز الكلوتريمازول في عينات الكريم إلى حدوث تخرّب له ليعطّي منتجي لتخرب الكلوتريمازول هما الـimidazol و (أوريوكلورووفينيل)ثنائي فينيل ميتانول، إذ تم الكشف عنّهما باستخدّام جهاز LC-MS/MS بعد ثلاثة أشهر من تخزين عينات الكريم[33]. يوضح الشكل (11) صيغ نواتج التخرب.
- استهلاك الكلوتريمازول باعتباره مضاد فطري واسع الطيف ويلك فعالية ضد بعض أنواع الجراثيم[14].



الشكل (9) نتائج مقايسة الكلوتريمازول مع مراعاة GHP



الشكل (10) نتائج مقاييس الكلوتريمازول دون مراعاة GHP



Imidazole

(o-chlorophenyl)diphenyl-methanol

الشكل (11) صيغ نواتج تجرب الكلوتريمازول

#### 4.7 نتائج الفحوص المكريبيولوجية

عند الفتح

كانت جميع المستحضرات خالية من النمو الجرثومي والفطري باستثناء مستحضرات كريم الشركة A التي أبدت نمو جرثومي وفطري وكان ضمن الحدود المقبولة.

قد يعزى سبب خلو المستحضرات من النمو الميكروبي إلى:

طبيعة المادة الفعالة المضادة للفطور وامتلاكها فعالية ضد بعض أنواع الجراثيم إيجابية الغرام .[14]

فعالية المادة الحافظة ونظام الحفظ المستخدم في الصيغة[31].

اتباع قواعد ممارسات التصنيع الجيد GMP [34].

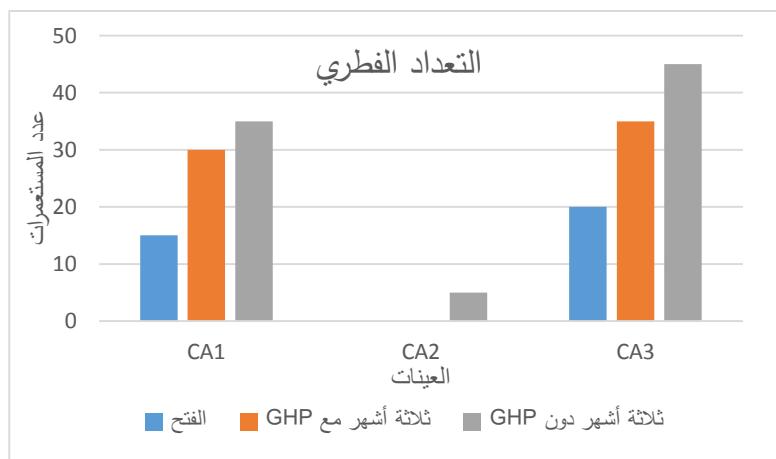
أما سبب تلوث مستحضرات الشركة A قد يعود إلى عدة أسباب ومصادر: المواد الخام، الماء، العمال، بيئة الإنتاج ( درجة الحرارة، الرطوبة النسبية والهواء ) و العبوات والتغليف[35] .

### خلال فترة الدراسة

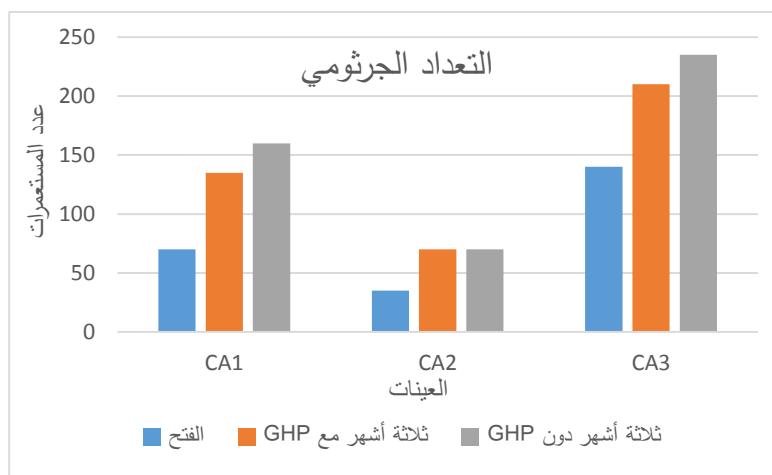
حافظت جميع المستحضرات على خلوها من النمو الجرثومي والفطري باستثناء مستحضرات كريم الشركة A. وتزايد النمو الميكروبي في كريمات الشركة A. تصبح العينة CA1 و CA3 خارج الحدود المقبولة دستورياً بعد ثلاثة أشهر وهذا يتواافق وهذا يتواافق مع دراسة Saad على مستحضرات التريتنيوزين حيث تزايد فيها النمو الميكروبي بمرور الزمن[36]. وقد ترافق ذلك مع خروج هذه العينات من حدود النسبة المئوية لتركيز مادة الكلوتريمازول .. يوضح الشكل 12 و 13 التعداد الفطري والجرثومي لعينات الشركة A على التوالي.

وبالمقارنة بين طرقي الاستخدام امتلكت عينات كريمات الشركة A التي لم يتم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة نمو مكروبي أعلى قليلاً من العينات التي تم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة.

ولم يشاهد نمو مستعمرات بلون كريمي محاط بهالة صفراء على وسط Mannitol Salt و Agar مما يدل على عدم وجود جراثيم المكورات العنقودية، بينما شوهد نمو مستعمرات خضراء مفلورة على وسط Cetrimide CA3 مما يدل على وجود الزائفة الزنجارية.



الشكل (12) التعداد الفطري في عينات الشركة A



الشكل (13) التعادد الجرثومي في عينات الشركة A

## 5 الاستنتاجات

- احتوت جميع المستحضرات المدروسة على نسبة المادة الفعالة الموسومة على العبوة عند الفتح، وتمتعت بمواصفات حسية وفيزيائية مقبولة، بالإضافة إلى ذلك كانت العينات خالية من المكروبي باستثناء كريمات الشركة A التي أبدت نمو مكروبي.
- خلال عمر الاستخدام (بعد ثلاثة أشهر) حافظت المستحضرات المدروسة على جودتها باستثناء كريمات الشركة A والتي خرجت عن الحدود المسموحة بها وذلك في كلا شرطي الاستخدام.
- بالمقارنة بين شرطي الاستخدام فإن المستحضرات التي تم فيها مراعاة ممارسات النظافة الجيدة (GHP) حافظت على جودتها بشكل أفضل نسبياً.

## 6 التوصيات

- ضرورة أهمية اتباع قواعد الاستخدام النظيف أثناء الاستخدام. حيث أنها ساهمت في الحفاظ على المستحضرات المدروسة بشكل أفضل نسبياً. ومن هنا يأتي دور الصيادلة بإرشاد المرضى حول طريقة الاستخدام الصحيحة المستحضرات الموضعية.
- إجراء دراسة مقارنة بين الأشكال الصيدلانية المتوفرة لمادة الكلوتريمازول خلال عمر الاستخدام.
- دراسة جودة مستحضرات موضعية أخرى ذات استخدام شائع عند الفتح وخلال عمر الاستخدام.

المراجع

1. CHANGR, RAW A, LIONBERGER R, AND YU L, 2012– Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. American Association of Pharmaceutical Scientists.
2. BAKKER P, and WOERDENBAG H, 2012– Dermatological Preparations for the tropics. Beta Seince Shop, University of Groningen, The Netherlands.
3. GARG T, RATH G, and GOYAL A, 2015– Comprehensive review on additives of topical dosage forms for drug delivery, Drug Delivery, vol 22(8): 969–987.
4. MAYBA J and GOODERHAM M, 2017– A Guide to Topical Vehicle Formulations. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, vol 1– 6.
5. ECCLESTON G, Emulsions and creams. Editor(s) :Aulton M, Taylor K, 2018–Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier, Fifth edition, London, 918p.
6. TOUWD, THIESEN J and VIGNERONJ, Stability. In: Le BrunP, CrausteManciet S, Krämerl, SmithJ, WoerdenbagH (eds), 2023– Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the

- Preparation Care and Use of Medicinal Products. Springer Intenational Publishing, Second Edition(pp809–837).
7. ABOUD H,2021-Quality Evaluation OF Dexpanthenol In Locally Marketed Dermatological Pharmaceutical And Cosmetic Creams and Monitoring their Stability during In-Use Shelf-life, Al-Baath University Journal –Series of Medical and health,vol 43, 15, 61–112.(in Arabic).
  8. SABINE K, KSEНИA F. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Pharmaceutical Products. World Health Organ. 2017.
  9. LOWE A. STORAGE, STABILITY AND IN-USE SHELF-LIFE GUIDELINES FOR NON-STERILE MEDICINES, LONDON. 2001.
  10. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note ForGuidance On In-Use Stability Testing Of Human Medicinal Products [Internet]. COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP); 2001.
  11. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2812, Clotrimazole. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clotrimazole>. Accessed Nov. 1, 2024.
  12. CROWLEY P and GALLAGHER H, 2014–Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future, Journal of Applied Microbiology, vol 117, 611–617.

13. HAQ M , DESHMUKH P, 2022– Review of Recurrent Otomycosis and Clotrimazole in Its Treatment,Cureus, 14(10): e30098.
14. KUMAR S, KHAN R and SHARMA B,2021– CLOTRIMAZOLE: A REVIEW OF ITS STRUCTURE, THERAPEUTIC CLASS AND PHARMACEUTICAL PROPERTIES, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND ADMINISTRATION AND ANALYTICAL STUDY,WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND Pharmaceuticals Sciences, Vol 10, Iss 10, 325–338.
15. DEBEBE D, GABRIEL T, BRHANE Y, TEMESGEN A et al,2018– Comparative in vitro evaluation of brands of clotrimazole cream formulations marketed in ethiopia, Journal of Drug Delivery and Therapeutics, vol 8(1):17–22.
16. MAHA H, SINAGA K, 2018– Formulation and evaluation of Miconazole Nitrate nanoemulsion and crem,Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research,vol 11, issue 3.
17. GARG A, AGGARWAL I D, GARG S and SIGLA A K, 2002– Spreading of semisolid formulation An Update,Pharmaceutical Technology.
18. SARATH CHANDRAN C, VIPIN K.V, ANN ROSE AUGUSTHY et al,2013–Comparative evaluations between carbopol gel and paraffin ointment base for the development of topical semisolid formulation containing clotrimazoleip,World Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 2,Issue 4,2118–2130.
19. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44–NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021.

20. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44-NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021. <1111> Microbiological examination of nonsterile products: Acceptance criteria for pharmaceutical preparations and substances for pharmaceutical use.
21. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44-NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021. <61> Microbiological examination of nonsterile products: Microbiological enumeration tests.
22. THE UNITED STATES PHARMACOPOEIA 44-NATIONAL FORMULARY 39 (USP 44 – NF 39), 2021. <62> Microbiological examination of nonsterile products: Tests for specified microorganisms.
23. British pharmacopeia 2022.
24. ALVES T, ARRANCA D, MARTINS A, RIBEIRO H, et al, 2021– Complying with the Guideline for Quality and Equivalence for Topical Semisolid Products: The Case of Clotrimazole Cream, Pharmaceutics, vol13, 555.
25. INOUEY, FURUYA K, MATUMOTO M, MURATA I, et al, 2012– A comparison of the physicochemical properties and a sensory test of Acyclovir creams, International Journal of Pharmaceutics, vol 436 (2012) 265– 271.
26. SZEWCZYK E, KARŁOWICZ–BODALSKA K, HAN S and MUSIAL W, 2014–Influence of Liquid Paraffin, White Soft Paraffin and Initial

- Hydration on Viscosity of Corticosteroid Cream. Trop J Pharm Res, vol 13(8):1233.
27. Intermolecular Forces In Action– Surface Tension, Viscosity, and Capillary Action. 2019.
28. HAMDAN H, 2021–Quality Evaluation of Locally Marketed Dermatological Preparations Contain Fusidic Acid and Monitoring their Stability during "In–Use Shelf–Life, Faculty of pharmacy Al–Baath university, Syria, p 46–48. (in Arabic).
29. AISYAH Y, YUNITA D, IKHWANA Y, 2024– Formulation and characteristics of skin cream with the addition of essential oil blend,IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science, vol 1297(2024) 012080.
30. ROHMANI S, ESTHER DINDA K, AINUROFIQ A, 2021– Formulation and evaluation of the cream made from potassium azeloyldiglycinate as an antiaging. Journal of Physics: Conference Series, vol 1912 012041.
31. MAROUF M, 2023– Studying changes in quality of oxymetazoline nasal drops during " in \_ use shelf life",Al–Baath University Journal –Series of Medical and health, vol 45, 3, 117–152.(in Arabic)
32. BAIRD R, 2004– Microbial spoilage infection risk and contamination control, in Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology, Blckwell Science Ltd, Seventh Edition.
33. BATUBARA C, IRYANIA A and KUSUMAWARDANI L, 2021– Study of reaction kinetics and identification of clotrimazole degradation compounds in anti–fungal cream preparations,

- Helium: Journal of Science and Applied Chemistry, Vol 01, No 02.
34. GAD G, ALY R and ASHOUR M, 2011– Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, vol10 (4): 437–445.
35. NOOR R, ZERIN N, DAS K, 2015– Microbiological quality of pharmaceutical products in Bangladesh: current research perspective. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, vol 5(4): 264–270.
36. SAAD N, 2020—"Quality evaluation of the locally marketed Tretinoin drugs and monitoring their stability during "in use shelf-life", Faculty of pharmacy Al-Baath university, Syria, p 69–83. (in Arabic).