تقييم جودة المستحضرات الحاوية على مادة البنزويل بيروكسيد ضمن صيغ مختلفة ودراسة ثباتيتها خلال عمر الاستخدام

الطالبة: آلاء حجو كلية الصيدلة – جامعة حمص

إشراف: أ.د. عماد الحداد

ملخص

تشغل المستحضرات الجلدية حيزا كبيرا من الأدوية ضمن الصيدلية، وتعرف بأنها أشكال صيدلانية نظيفة معدة للتطبيق الموضعي على الجلد أو الأغشية المخاطية لتدبير الأمراض والإنتانات الجلدية المختلفة.

يفضل استخدامها أكثر من المستحضرات الجهازية بسبب التطبيق المباشر للمستحضر الجلدي على الآفة مما يزيد التوافر الحيوي للمادة الدوائية ويقلل من التأثيرات الجانبية لها، إضافة لتجنبها المرور الكبدي الأول الذي تتعرض له معظم المستحضرات الجهازية.

ولكن من ناحية أخرى، تعد هذه المستحضرات قليلة الثبات مقارنة بالأشكال الصيدلانية الصلبة الفموية، خاصة كونها غير مقسمة لجرعات محددة، وبالتالي من الضروري مراقبة جودة هذه المستحضرات ومراقبة ثباتها خلال فترة الاستخدام.

يعد البنزويل بيروكسيد بأشكاله الموضعية الخط العلاجي الأول لحب الشباب حيث يعمل كمضاد التهاب ومقشر لحل هذه البثور.

ضمن هذا البحث، تمت دراسة 20 عينة من الجل الحاوي على البنزويل بيروكسيد بتركيز 5%.

تم جمع هذه العينات من الصيدليات والمستودعات الدوائية الموجودة في مدينة حمص السورية.

حيث تبعت لـ 4 شركات دوائية محلية رُمزت.A, B,C,D,

أجريت مجموعة من الاختبارات الفيزيائية، والكيميائية، والمكروبيولوجية لتقييم جودة هذه المستحضرات عند الفتح، وتم تكرار الفحوص كل شهر على مدى ثلاثة أشهر من الاستخدام.

تمت مقايسة المادة الفعّالة ضمن الجل باستخدام تقنية الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء، وحساب النسبة المئوية للمادة الفعّالة من المحتوى المعنون، فأظهرت النتائج انخفاض في محتوى المادة الفعالة خلال عمر الاستخدام وخرجت عينتين عن الحدود المقبولة دستوريا كما وتفاوتت قيم اللزوجة بين المستحضرات التابعة لشركات دوائية مختلفة.

الكلمات المفتاحية :بنزوبل بيروكسيد، جل، تقييم الجودة، اللزوجة، ثبات.

Quality Evaluation of preparations containing Benzoyl Peroxide and monitoring their stability during Use-life

Abstract

Dermatological preparations occupy a significant space among medicines in pharmacies. They are defined as clean pharmaceutical forms intended for topical application on the skin or mucous membranes to manage various skin diseases and infections. Their use is preferred over systemic preparations due to the direct application of the dermatological product on the lesion, which increases the bioavailability of the active ingredient and reduces its side effects, in addition to avoiding the first-pass hepatic

metabolism that most systemic preparations undergo. However, on the other hand, these preparations are less stable compared to solid oral pharmaceutical forms, especially since they are not divided into specific doses. Therefore, it is essential to monitor the quality of these products and their stability during the use life. Benzoyl peroxide in its topical forms is considered the first-line treatment for acne, used as anti-inflammatory and keratolytic. In this study, 20 samples of gel containing 5% benzoyl peroxide were examined. These samples were collected from pharmacies and drug stores in Homs, Syria, belonging to four local pharmaceutical companies denoted by the letters A, B, C, and D. Physical, chemical, and microbiological tests were conducted to evaluate the quality of these products after opening, with repeated tests performed over three months of use.

The active ingredient in the gel was quantified using high-performance liquid chromatography, and the percentage of the active ingredient relative to the labeled content was calculated. The results showed a decrease in the active ingredient content over the usage period, with two samples falling outside the acceptable pharmacopoeial limits. The viscosity values varied among products from different pharmaceutical companies.

Keywords: benzoyl peroxide, gel, quality evaluation, viscosity, stability.

المقدمة:

يعد حب الشباب من أكثر الأمراض الجلدية شيوعا وتظهر بثور حب الشباب عندما يشكل الشعر ومزيج المواد الدهنية والخلايا سدادة تمنع القيح من الوصول لسطح البشرة من خلال المسام وبالتالي ينتج وسط مناسب لنمو ونشاط بكتيريا البروبيونيك التي تنمو في الجريبات مسببة ألم واحمرار وتورم ،ومن الضروري التنويه بأن حب الشباب غير مرتبط بعمر معين فمن الممكن إصابة البالغين في عمر الثلاثينيات أو الأربعينيات به، وبالرغم من أن حب الشباب لا يعتبر قضية مهددة للصحة والحياة إلا أنه من الممكن أن يؤثر تأثير عظيم على حياة المصابين به مسببا صدمة نفسية. [1]

يتم علاج حب الشباب بالكثير من المستحضرات الموضعية والجهازية وغالبا يتم اللجوء للمستحضرات نصف الصلبة الموضعية أولا وتتضمن مضادات التهاب –صادات حيوية–مقشرات وتعتبر المستحضرات نصف الصلبة غير المجزأة أكثر عرضة للتخرب الفيزيائي، الكيميائي والميكروبي خلال عمر الرف(الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر مناسبا للغاية المخصص لها إذا تم تخزينه مغلفا ضمن شروط حفظ صحيحة ويعرف أيضا بأنه الفترة الزمنية التي يبقى فيها 90% من المادة الفعالة وبدون تخرب) وخلال عمر الاستخدام (وهو الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر محافظا على المواصفات المحددة له ومناسبا للغاية المستخدم لأجلها بعد فتح العبوة). (2)

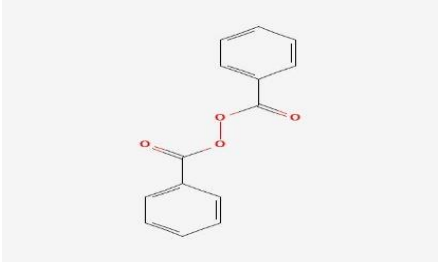
من أهم هذه العلاجات هو البنزويل بيروكسيد وهو مركب عضوي من عائلة البيروكسيدات. يتألف من مجموعتي بنزويل بينهما رابط بيروكسيدي. وهو واحد من أهم البيروكسيدات العضوية بتطبيقاته واستخداماته. حيث يستخدم في علاج حب الشباب، تبييض الأسنان، في البلمرة والعديد من الاستخدامات الأخرى.] 3[

في بداية القرن العشرين كان استخدام البنزويل بيروكسيد المسيطر وقتها كمبيض للطحين وفي صناعة البلاستيك إلا أن استخدامه الطبي بدأ عام 1929 عندما أثبت ريون ورينولد فعاليته العلاجية للحروق والجروح وقرحات دوالي الساقين وعلى الرغم من اكتشاف تأثيره على حب الشباب في 1934 إلا أنه لم يدرس هذا التأثير حتى عام 1960، في الوقت الذي حدد ويليام البنزويل بيروكسيد كمكون فعال في مرهم الكبريت الذي يستخدم في إزالة حب الشباب. يستخدم

البنزويل بيروكسيد اليوم في علاج حب الشباب المتوسط إلى المعتدل ويمكن استخدامه بالمشاركة مع الصادات الفموية والريتينوئيدات للحالات المتوسطة حتى الشديدة لحب الشباب.] 4[

الصفات الفيزيائية والكيميائية للبنزويل بيروكسيد:

- يتواجد بشكل حبيبات أو بودرة بيضاء عديم الرائحة، يحفظ في مكان بارد معزول بعيد عن الحرارة والشمس.] 5[
- وزنه الجزيئي: 242.23g/mol
- الصيغة الكيميائية: $C_{14}H_{10}O_4$



الشكل رقم (1)

- نقطة الانصهار:217إلى221 فهرنهايت/104إلى 105 درجة مئوية.[6]
- الانحلالية: منحل في المحلات العضوية وغير منحل بالماء، sparingly soluble في البولي ايتلين غليكول على رغم من قلة ثباته فيه إلا أنه يستخدم في حل البنزويل بيروكسيد في المستحضرات الصيدلانية الموضعية بالمشاركة مع الماء فكان الحل هو استخدام مزيج من المحلات [7] .
- البنزويل بيروكسيد محب للدسم جدا ويتغلغل بسهولة في طبقات الجلد وإلى الجريبات الشعرية الدهنية.[8]

- الرابط الأوكسجيني في البيروكسيدات ضعيف لذلك البنزويل بيروكسيد يخضع بسهولة للانشطار المتماثل معطيا جذور حرة، ويتحطم عند التماس مع الجلد مما ينتج عنه البنزويك أسيد والأوكسجين.[9]
- هو عامل مؤكسد قوي، طرق تحليله تعتمد على استخدام خواصه المؤكسدة أو تحويله إلى البنزويك أسيد الذي تتم معايرته.] 3[

آلية تأثيره:

البنزويل بيروكسيد علاج شائع لحب الشباب ويستخدم بشكل واسع بسبب فعاليته وتحمله الجيد. يملك خواص مضادة للالتهاب ومضادة للبكتيريا، حال للتقرنات، وعلاج للجروح والندبات.

خاصية مضاد الجراثيم للبنزويل بيروكسيد تعود لتشكيل أوكسجين حر متفاعل بشدة يؤكسد البروتينات في غشاء الخلايا الجرثومية. البنزويل بيروكسيد عامل قاتل جراثيم قوي وسام لكل من الجراثيم والفطور. في دراسة أجراها كل من cove and Holland فحصوا تأثير البنزويل بيروكسيد على عدد من البكتيريا الجلدية الشائعة حيث كان سام لبكتيريا (البروبيونية العدية_المكورات العنقودية البشرية_الملاسيزية البيضوية).

كما أن البنزويل بيروكسيد فعال في علاج حب الشباب بسبب خواصه مضادة للالتهاب.

في عام 2006 قارن waller *et al* الفعالية الحالة للتقرنات بين البنزويل بيروكسيد 2% والريتينوئيدات 0.05% والساليسيليك أسيد 2% فكان البنزويل بيروكسيد الأكثر تأثيرا بحل الطبقة المتقرنة خلال ثلاث ساعات. على كل حال كان التأثير نفسه للثلاث مكونات خلال ست ساعات.[12] [11] [10]

التأثيرات الجانبية:

بعض الدراسات أكدت ظهور تأثيرات جانبية بعد عدة أيام من الاستخدام المستمر. حيث تمت دراسة على 445 مريض فحصت التأثيرات الجانبية لاستخدام البنزويل بيروكسيد مرتين يوميا لمدة

12 شهر، لوحظ التهاب جلدي وتسلخات على 14.2 إلى 24.1% من المرضى بعد شهرين مع العلم انخفضت هذه التأثيرات مع الاستخدام المستمر.

وفقا لخواصه المؤكسدة يمكن أن يسبب البنزويل بيروكسيد بياض في الشعر والملابس التي يمكن أن تكون على تماس معه وفي حالات نادرة يسبب التهاب الجلد التماسي.

لتلافي هذه التأثيرات يجب استخدام البنزويل بيروكسيد في صيغ مناسبة لنوع البشرة. حيث يتوفر البنزويل بيروكسيد بشكل جل، جل مائي،غسول،محاليل[13] .

المشاركة الدوائية مع البنزويل بيروكسيد:

يستخدم البنزويل بيروكسيد لوحده أو بالمشاركة مع الكليندامايسين أو الأدابالين أو الريتنوئيدات.

المشاركة العلاجية للبنزويل بيروكسيد مع الصادات الحيوية فعال بشكل كبير في علاج حب الشباب المتوسط حيث أن جراثيم البروبيونيك يمكن أن تطور آلية مقاومة للصادات الحيوية الشائع استخدامها وهذه المقاومة لم تسجل في العلاج بالبنزويل ومشاركته. فالأنظمة العلاجية التي تتضمن البنزويل بيروكسيد لها ايجابية على العلاج بالصادات لوحدها.[14]

وفق ال Guideline يستخدم البنزويل بيروكسيد للحالات المتوسطة بينما يبقي الصادات الحيوية للحالات الأكثر شدة.[16] [15]

أي أن العديد من الدراسات بينت أفضلية المعالجات المشاركة من حيث فعالية أكبر باستخدام أكثر من دواء بآليات تأثير متكاملة في الحالات الشديدة، إلا أن البنزويل أفضل كخط علاجي أول للحالات البسيطة والمتوسطة ولا يحدث مقاومة جرثومية له.

ثبات البنزويل بيروكسيد:

- يتخرب البنزويل بيروكسيد بالحرارة بسبب عدم ثبات رابطة البيروكسيد.[17]
- بعض المحلات المستخدمة في صياغة الجل غالبا مثل الايتانول والبولي ايتلين غليكول تؤثر بشكل سلبي على الثباتية مع مرور الوقت أثناء التخزين. وبالتالي ثباتية البنزويل بيروكسيد في المستحضرات الصيدلانية يعتمد على نوع المحل.

حيث أنه منحل في البولي ايتلين غليكول والايزوبروبيل ميرستات الا أنه يتخرب بسرعة فيهما وغير منحل في الماء إلا أنه ثابت فيه وبالتالي كان الحل هو استخدام مزيج من المحلات.[18]

- إضافة هيدروكسيد الصوديوم لضبط درجة الحموضة قلل من التخرب.[19]
- وجود الايتانول عزز من التخرب لذلك تم استبداله إلى الأسيتون[19] .

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم ومراقبة جودة مجموعة من مستحضرات الجل الجلدية النظيفة المسوقة ضمن السوق الدوائية السورية والحاوية على البنزويل بيروكسيد كمادة دوائية من خلال تطبيق مجموعة من الفحوص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية عليها للتأكد من مطابقتها للشروط الدستورية، وتطبيق درجات حرارة مختلفة بعد الفتح لتحديد شروط الحفظ وعمر الاستخدام المناسبين.

حيث يتعلّق ثبات المستحضرات بالاختيار الصحيح لصيغة التحضير والسواغات والمواد الحافظة ومواد التعبئة والتغليف كما أن تخزين المستحضرات خلال عمر الاستخدام ضمن شروط غير مناسبة مثل الحرارة، الرطوبة والضوء تؤثر على الثبات الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي وتقلل من فترة صلاحية المستحضر.[20]

وذلك نظراً لتأثر ثبات البنزويل بيروكسيد بدرجة حرارة الحفظ واختلاف السواغات من جهة وسهولة تخرب الجل من جهة أخرى، بالإضافة لشيوع استخدام هذه المستحضرات وصرفها ضمن الصيدليات بدون وصفة طبية لعلاج حب الشباب، حيث لا توجد دراسات سابقة لتقيم معالم الجودة لمستحضرات الصيدلانية الجلدية الحاوية على البنزويل بيروكسيد.

مواد وطرائق البحث:Materials and Methods

المواد المستخدمة:

1. البنزويل بيروكسيد كمادة مرجعية نقية standardذات نقاوة تعادل 99% . loba chemie)
2. أسيتونتريل مخصص للاستخدام ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة (Acetonitrile HPLC Grade / Li Chrosolv® / Germany)
3. ماء مقطر حديثا من أجل عمليات التمديد
4. أسيتون Alpha 99.5%
5. يوديد البوتاسيوم Honeywell99%
6. تيوسلفات الصوديوم99% Shicem
7. مشعر مطبوخ النشاء
8. مستلزمات الفحوص المكروبيولوجية:
   - أطباق بتري
   - المحلول K (1 غ من الخلاصة المعدية للنسيج الحيواني 3 + غ من خلاصة لحم البقر+

     10 غ بوليسوربات80)
   - وسط Tryptose Soya Agar (Himedia / India) من أجل تعداد الجراثيم الهوائية.
   - وسط Sabouraud Dextrose (Himedia / India) من أجل تعداد الفطور والأبواغ.

الأدوات والأجهزة المستخدمة:

1. ميزان الكتروني حساس(Sartorius CPA225D / Germany)
2. جهاز قياس درجة اللزوجة Brookfield DV–ii + (Viscometer)
3. جهاز قياس درجة الحموضة (Sartorius PB–11)
4. رجاجة الأرلينات.
5. جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (Digital Pro / China)
6. جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء shimadzu) Prominence I 2HPLC/33 / Japan)
7. حاضنة للجراثيم وحاضنة الفطور.
8. فرن كهربائي Autoclave للتعقيم.
9. بياشر زجاجية – أنابيب زجاجية مدرجة – مراشح ميكرونية – محركات مغناطيسية–سحاحة معايرة حجمية–ممصة عيارية
10. صفيحتين زجاجيتين ومسطرة معدنية.

العينات:

تم جمع عينة من العينات المدروسة لمركب البنزويل بيروكسيد عيار 5% من السوق المحلية بشكل هلامة (جل) من 4 شركات حيث تحتوي شركتان على مادة البنزويل بيروكسيد بشكل مفرد (A–B)بينما تحتوي الشركات الأخريات على مشاركة البنزويل بيروكسيد مع الكليندامايسين(C–D

)تم ترميزهم بالأحرف A ،B ،C،D مع العلم أنه تم أخذ طبختين من الشركة D ترميزهما ب D1وD2.

تم إجراء الاختبارات على 8 عينات حاوية على البنزويل بيروكسيد و12 عينة حاوية على البنزويل بيروكسيد مع الكليندامايسين.

الطرائق:

1 –الفحوص الحسية :وهي الفحوص التي يتم إجراؤها باستخدام حواس الإنسان، حيث يتم تحديد لون وتجانس ورائحة المستحضرات المدروسة عيانيا، إضافة لملسه على الجلد وسهولة ازالته بعد التطبيق .21

2– فحص اللزوجة:Viscosity Test

تعبر لزوجة المادة عن مقاومتها للتدفق، مما يؤثر بشكل كبير في قدرتها على المد والامتداد، وتتحدد لزوجة المادة بقوة الروابط بين جزيئاتها، ويتم تحديد درجة لزوجة المستحضرات الجلدية عبر القياس بشكل مباشر ضمن جهاز Brookfield، وذلك باستخدام المحور رقم 7وسرعة دوران 45دورة/د، وتم الاختبار بدرجة حرارة 25 درجة مئوية حيث لا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة، بل تختلف حسب المستحضر المدروس والسواغات الداخلة في تركيبه.

3–فحص درجة الحموضة:pH Determination

يعد هذا الفحص عظيم الأهمية بسبب تأثيره المباشر في ثبات الشكل الصيدلاني وثبات المادة الدوائية الفعالة ضمنه، إضافة لتأثيره في درجة تشرد المادة الفعالة وبالتالي قدرتها على اختراق طبقات الجلد لتعطي التأثير العلاجي المرغوب. [22]

حدد دستور الأدوية الأميركي USP 41 القيمة الدستورية لدرجة حموضة جل البنزويل بيروكسيد ضمن المجال (6 – 4.5) حيث يكون ثابت ضمن هذا المجال وبنفس الوقت لا يسبب الجل أي تخريش أو تهيج للجلد، ويتم القياس على الجل بشكل مباشر وبدون أي تمديد.[23]

4–تحديد محتوى المادة الفعالة:

تم إجراء مقايسة لمحتوى المادة الفعالة ضمن المستحضرات المدروسة باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC من أجل مقايسة مادة البنزويل بيروكسيد وذلك حسب طريقة الدستور الأميركي .USP41

الطور المتحرك: أسيتونتريل/ ماء مقطر بنسبة(30/70) على الترتيب، وعمود C18 (250×4.6) nmوطول الموجة 254 نانومتر ضمن درجة حرارة c °25 بحيث يكون التدفق 1ml/minوحجم الحقنة µl 20.

تحضير المحلول العياري من أجل المقايسة:

يتم وزن 25 mg من عياري مادة البنزويل بيروكسيد بدقة، وتحل بـ 50 ml من الأسيتونتريل ضمن حوجلة عيارية سعة 100ml، ثم يتم وضع الحوجلة ضمن جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق لضمان انحلال المادة الفعالة .نأخذ عينة من المحلول

الناتج للمعايرة والمقارنة مع عينات جل البنزويل بيروكسيد.

تحضير العينات:

يتم وزن 0.5g بدقة، و يضاف لها 50 ml من الطور المتحرك ضمن بيشر سعة 100 ml ، ثم يتم التسخين مع التحريك باستخدام المحرك المغناطيسي حتى تمام انحلال الجل ضمن الطور المتحرك .يتم ترشيح المحلول باستخدام سيرنغ ترشيح ذو قطر 0.45 ميكرون. نأخذ عينة من المحلول الرائق من أجل المقايسة.

تم تحديد نسبة المادة الفعالة ضمن جل البنزويل بيروكسيد ومقارنتها بالمجال المقبول ضمن

دستور الأدوية الأمريكي وهو (90–125%) من الرقم المعنون على العلبة.

تم تكرار أخذ العينات خلال ثلاثة أشهر ،مرة كل بداية شهر.

5–الفحوص المكروبيولوجية:

حدد دستور الأدوية الأمريكي 41 (USP) الحدود المكروبيولوجية المقبولة للأشكال الصيدلانية المطبقة على الجلد،حيث يجب أن يكون الحد الأعلى للتعداد الكلي للجراثيم الهوائية هو 200 مستعمرة، والحد الأعلى للتعداد الكلي من الفطور والخمائر هو 20 مستعمرة، مع غياب تام لجراثيم العنقوديات المذهبة SA والزائفة الزنجارية.

تحضير العينات للزرع الجرثومي:

يتم وزن 5 g من الجل بدقة،وتحل بكمية كافية من الوقاء ونكمل الحجم حتى 100 وتترك لمدة 15 دقيقة ثم يتم الترشيح باستخدام أوراق ترشيح ذات أبعاد أقطار 0.45 µm تدعى أوراق نترات السيللوز العقيمة، ويتم الغسل على المرشحة باستخدام المحلول الممدد ثلاث مرات من أجل إزالة الفعالية المضادة للجراثيم للبنزويل بيروكسيد والكليندامايسين. يسحب 2 مل من المحلول ويتم زرع على أطباق Tryptose Soya Agar والحضن لمدة يومين بحرارة 35 درجة مئوية لمدة ثلاث أيام، وعلى أطباق Sabouraud Dextrose Agar بحرارة 25 درجة مئوية لمدة 5 أيام، وأخيرا نضرب عدد المستعمرات الظاهرة بعد الحضن بعامل التمديد n=10.

5-النتائج والمناقشة:

5-1نتائج الفحوص الحسية:

عند الفتح :كانت جميع المستحضرات المدروسة ذات لون أبيض موافق للون المادة الفعالة (البنزويل بيروكسيد) حسب ما تم ذكره ضمن دستور الأدوية البريطاني، كما بدت جميع المستحضرات متجانسة من حيث المظهر وناعمة الملمس وخالية من أي انفصالات أو تكتلات ظاهرية، لم يطرأ تغيرات واضحة بعد الفتح على أي من المستحضرات.

الشكل رقم (2): المستحضرات المدروسة بعد 6 أسابيع من الفتح

5-2نتائج فحص اللزوجة الظاهرية:

-تفاوتت قيم اللزوجة بين المستحضرات المدروسة، فقد تمتعت الشركة D درجة اللزوجة الأعلى ، بينما امتلكت الشركة C اللزوجة الأقل. نلاحظ تفاوتا ملحوظا في لزوجة المستحضرات التابعة لشركات مختلفة، قد يعود لاختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها، حيث أكد Kulawik-Pioro عام 2016 أن استخدام البروبيلين غليكول بنسبة كبيرة سيقلل من لزوجة المستحضر بسبب طبيعته السائلة أما استخدام حمض الزيت أو الغول السيتيلي سيرفع من اللزوجة ضمن المستحضر بسبب طبيعته الصلبة[24]، ويمكن أن تعود الاختلافات في قيم اللزوجة أيضا إلى اختلاف العوامل الرافعة للزوجة المستخدمة من قبل الشركات المختلفة.[25] وقد يكون اختلاف

حجم الطور المستمر أو اختلاف حجم جزيئات المادة الفعالة سببا لاختلاف لزوجة المستحضرات.[26]

أما التفاوت في لزوجة المستحضرات التابعة لنفس الشركة فقد يتم تفسيره بتعرض هذه المستحضرات لدرجات حرارة متفاوتة نسبيا في أثناء عمليات النقل والتخزين، ومن المعروف أن الحرارة العالية ستزيد من الطاقة الحركية للجزيئات وتقلل من الروابط بين الجزيئية، وجميعها عوامل تؤدي لانخفاض اللزوجة ضمن هذه المستحضرات.[27]

بعد 6 أسابيع من الفتح: نلاحظ كما يوضح الجدول 1 ارتفاع قيمة اللزوجة ضمن المستحضرات، وقد يعزى ذلك لاختلاف درجات الحرارة والظروف التي تم فيها قياس اللزوجة، أو تبخر المحل في الهلامة، ماعدا الطبخة الثانية للشركة D كان هناك انخفاض في اللزوجة قد يعزى ذلك لحدوث نمو جرثومي حيث تهاجم المتعضيات الدقيقة العوامل الرافعة للزوجة ضمن صيغة لأنها تعد غذاء جيدا للجراثيم كونها عبارة عن بوليميرات ومشتقات سيللوز.[28]

بعد 12 أسبوعا من الفتح:ارتفعت درجة اللزوجة لجميع المستحضرات المدروسة مع مرور الزمن ولكن بشكل طفيف.

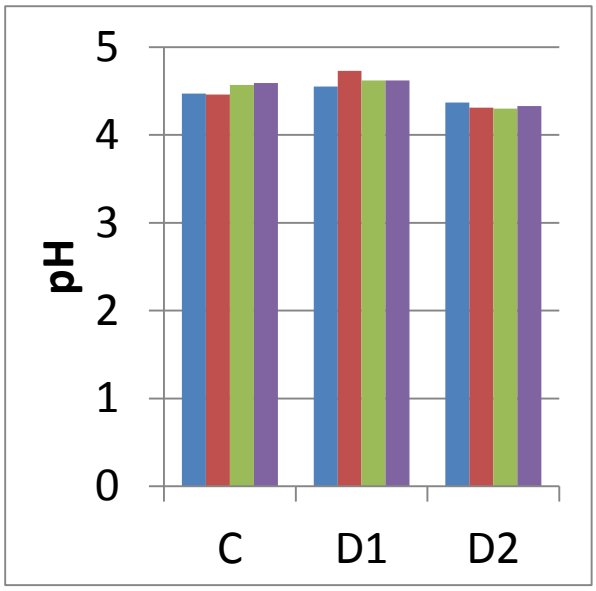
الجدول(1) قيم اللزوجة لمدة ثلاثة أشهر:

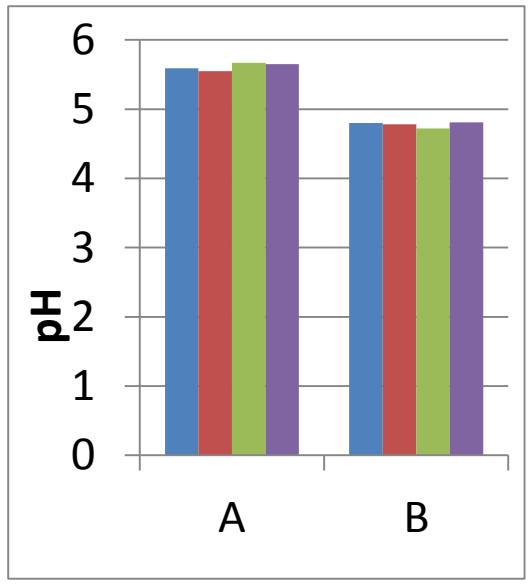
الشركة	اللزوجة عند الفتح CP	اللزوجة بعد شهر ونصف CP	اللزوجة بعد ثلاث أشهر CP
A	19000	19100	19700
B	18200	18400	18800
C	13300	14300	13900
D1	21600	34800	33100
D2	19200	16400	16900

5-3—نتائج فحص درجة الحموضة:

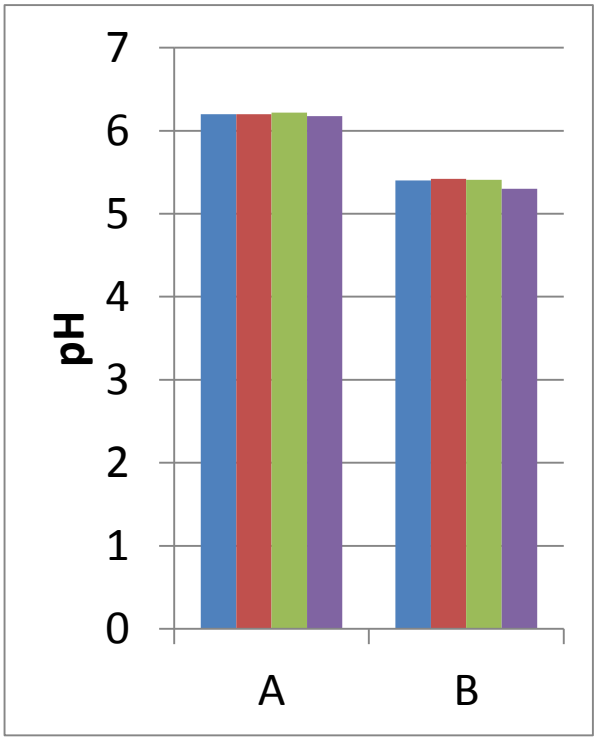
-عندالفتح :تفاوتت قيم درجة الحموضة بالنسبة للمستحضرات المدروسة، إلا أن جميع المستحضرات كانت ضمن الحدود المقبولة دستوريا حيث تراوحت القيم بين 4.3 و5.6، ولم يُلاحظ وجود اختلاف ملحوظ بين طبخات الشركة الواحدة أو بين الشركات المدروسة.

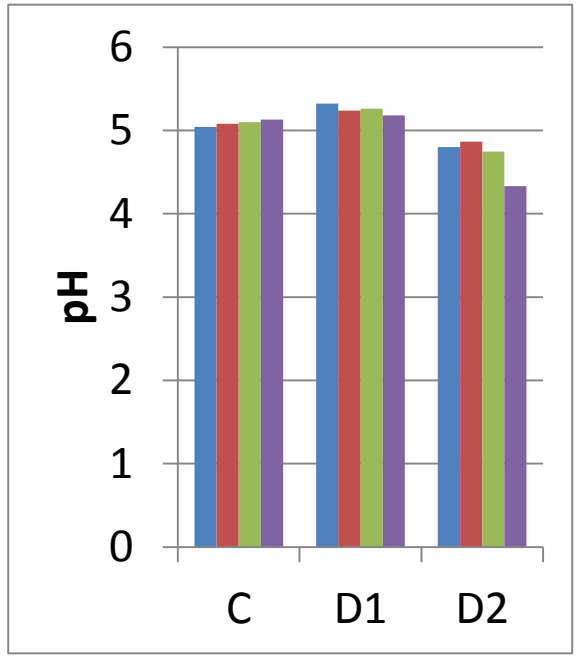
-بعد الفتح لوحظ انخفاض بدرجة pH المستحضرات مع مرور الزمن، قد يكون بسبب تعرض المادة الفعالة للأكسدة مما يعطي مستقلبات أكثر حامضية وذات درجة pH أقل، إلا أنها بقيت جميعها ضمن الحدود المقبولة دستوريا.



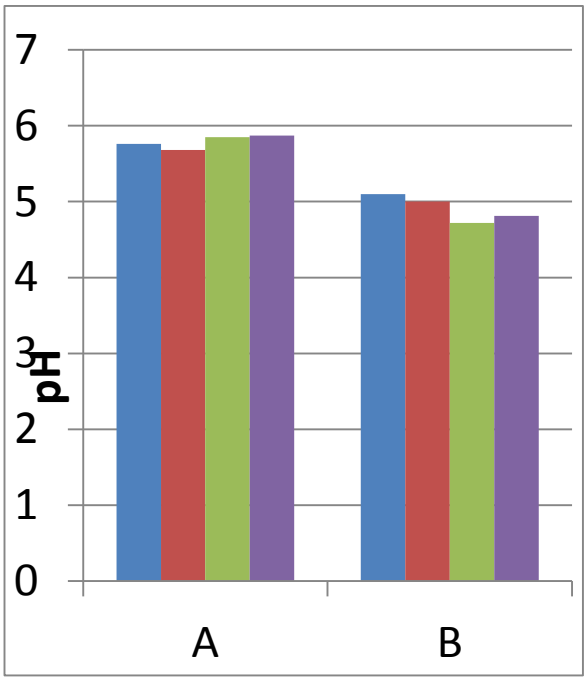


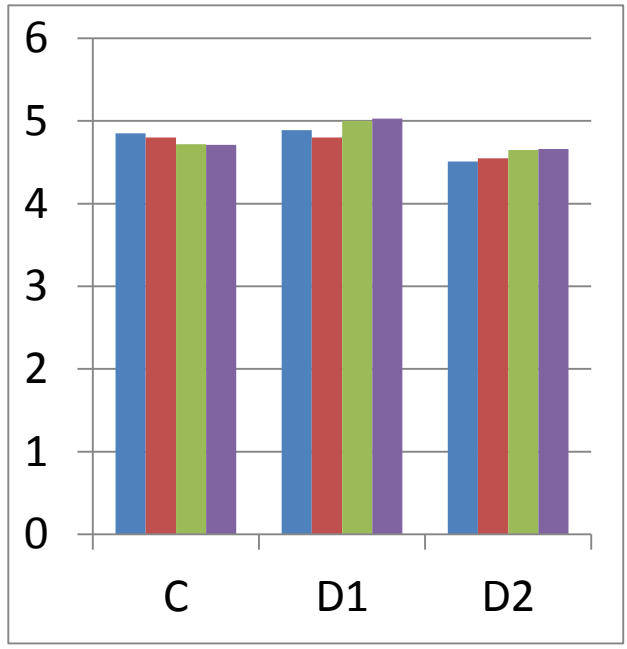
الشكل رقم (3):نتائج درجة الحموضة عند الفتح





الشكل رقم (4):نتائج درجة الحموضة بعد 6 أسابيع





الشكل رقم 5 :نتائج درجة الحموضة بعد 12 أسبوع

5-4-تحديد محتوى المادة الفعالة:

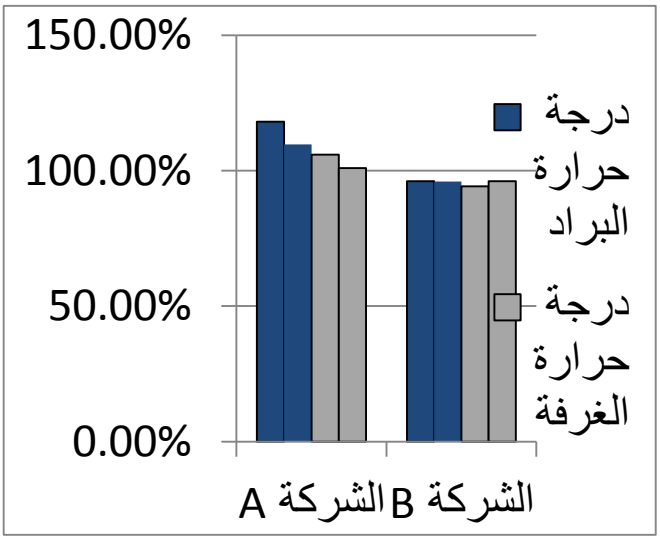
تمّت معايرة هلام البنزويل بيروكسيد باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء Hplc كما ذُكر سابقا في الفقرة وتبين مايلي:

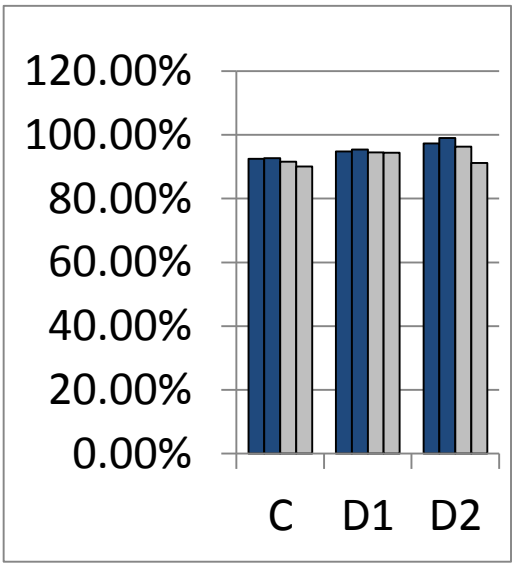
امتلكت المُستحضَرات المدروسة عند بداية فتحها نسبة مئوية لتركيز المادّة الفعّالة فيها تراوحت بين% 90و% 118 وهي ضمن المجال المسموح % 120.0-% 90.0 بحسب اللائحة الدستورية الواردة في دستور الأدوية USP41 ،وبقيت خلال فترة الدراسة أغلب العينات ضمن

هذه الحدود إلا أنه لوحظ خروج عينة من الشركة B المحفوظة بدرجة حرارة الغرفةعن المجال المسموح دستوريا حيث أصبح تركيزها 83% عند الأسبوع السادس من فتح المستحضرات ولوحظ أيضا خروج إحدى عينات الشركة A المحفوظة ضمن حرارة الغرفة عن المجال الدستوري المسموح حيث أصبح تركيزها 89.60% بعد اثني عشر أسبوع من الفتح.

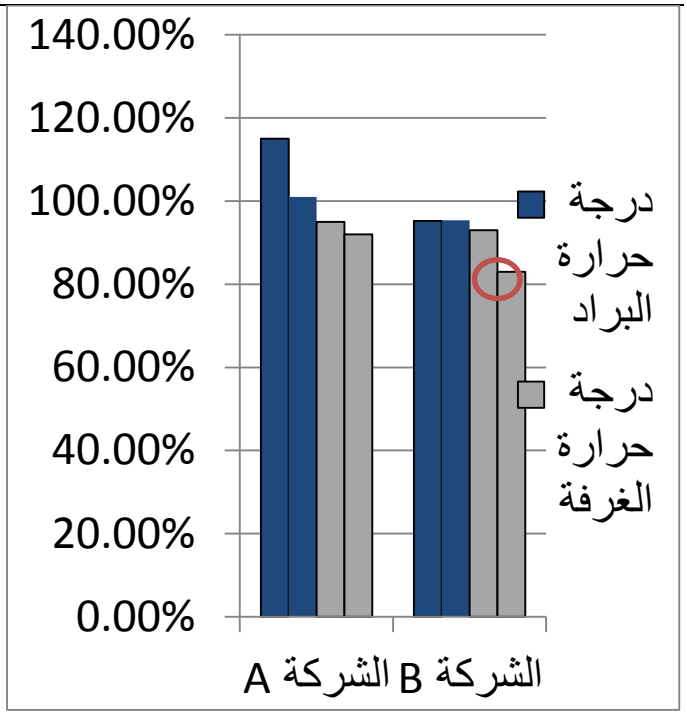
ويمكن تفسير ذلك إما بسوء تصنيع وغش عبر تقليل نسبة المادة الفعالة ضمن المستحضرات عن قصد، أو بحدوث تخرب للمادة الفعالة عن طريق الأكسدة أو التلوث الميكروبي مما أدى لاستهلاك مادة البنزويل بيروكسيد.[29]

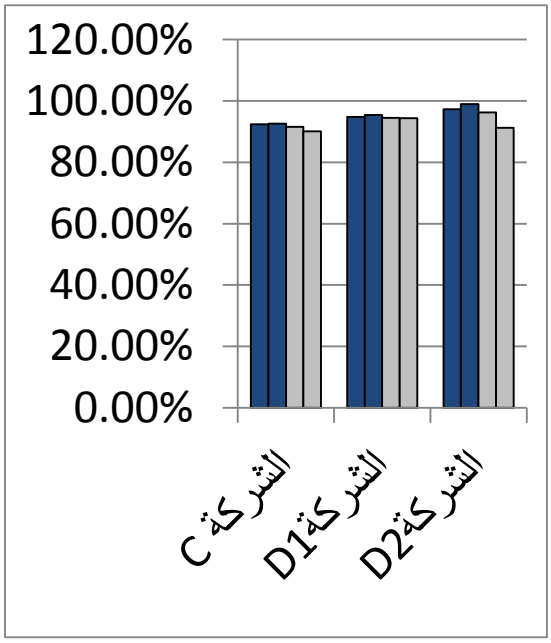
كما لاحظنا أن انخفاض تركيز المادة الفعالة بالنسبة للمستحضرات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة بشكل أكبر من المستحضرات المحفوظة في البراد ولكن بشكل ضئيل غير ملحوظ.



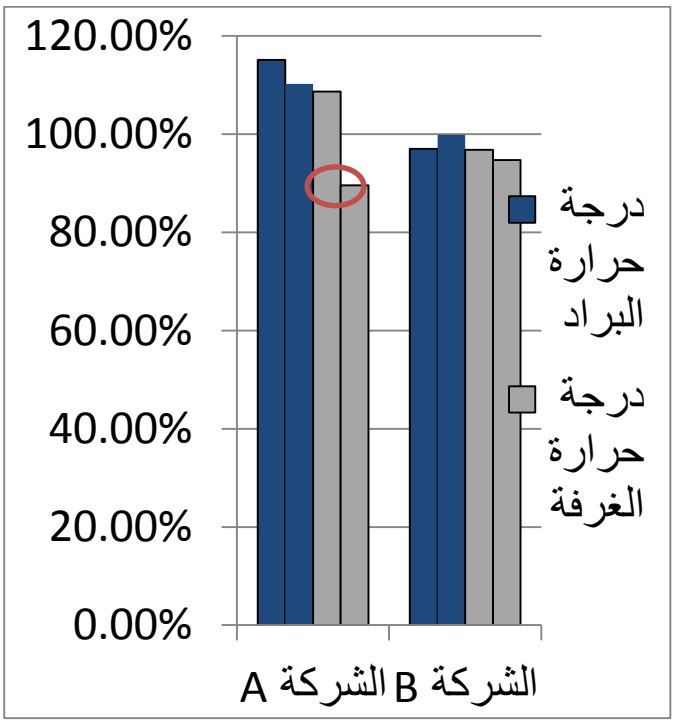


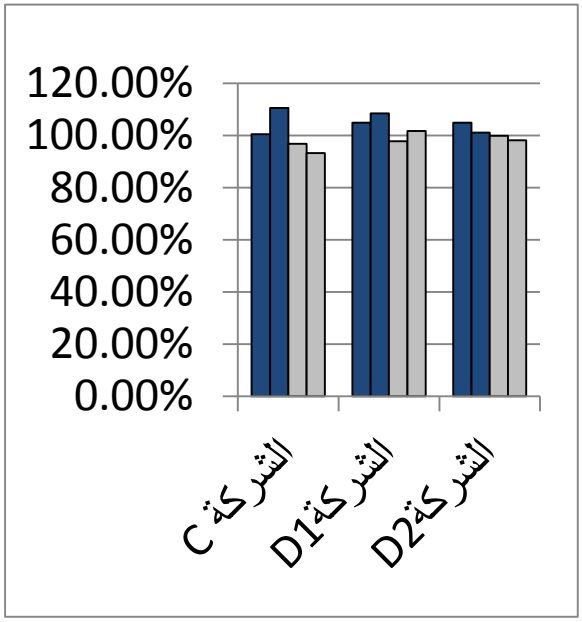
الشكل رقم (6): نتائج معايرة المادة الفعالة عند الفتح



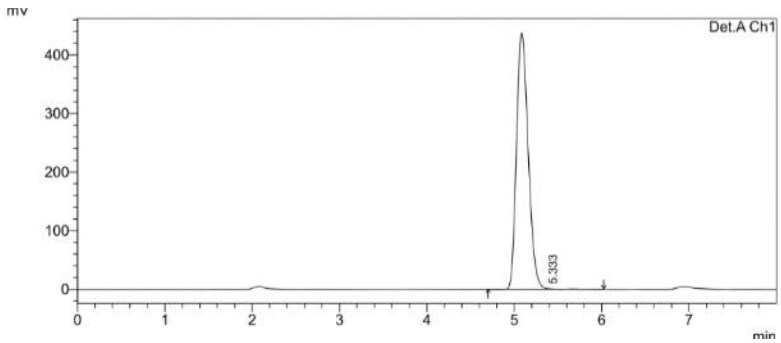


الشكل رقم 7:نتائج معايرة المادة الفعالة بعد 6 أسابيع من الفتح

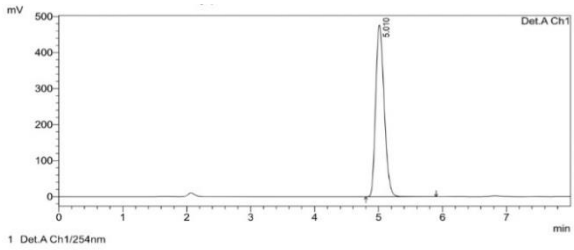




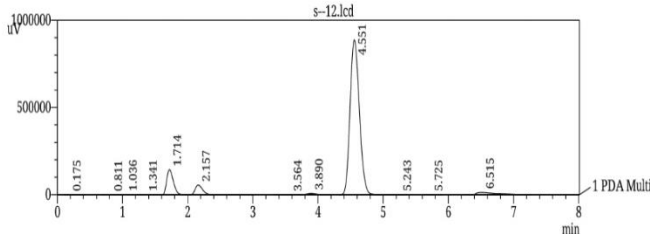
الشكل رقم 8:نتائج معايرة محتوى المادة الفعالة بعد 12 أسبوع من الفتح



الشكل رقم 9:كروماتوغرام محلول العياري من البنزويل بيروكسيد.



الشكل رقم 10 :كروماتوغرام عينة محفوظة في درجة حرارة الغرفة من الشركة Aعند الفتح.



الشكل رقم 11:كروماتوغرام عينة محفوظة في درجة حرارة الغرفة للشركة Aبعد 12 أسبوع من الفتح.

نلاحظ في الشكل 11 وجود عدة قمم صغيرة قبل قمة البنزويل بيروكسيد من الممكن أن تكون شوائب ناتجة عن تخرب في البنزويل بيروكسيد نتيجة فتحه لمدة ثلاثة أشهر في درجة حرارة الغرفة علما أن الشركة Aتحتوي على البنزويل بيروكسيد بشكل مفرد.

5-5-نتائج الفحوص المكروبيولوجية:

عندالفتح :على الرغم من اعتبار المستحضرات الجلدية عرضة للتلوث الجرثومي، إلا أن المستحضرات المدروسة استطاعت البقاء خالية من أي نمو جرثومي أو فطري.

وذلك بسبب خواص البنزويل بيروكسيد القاتلة للجراثيم من جهة، ونظام الحفظ الجيد من جهة أخرى.

- بعد 6 أسابيع من الفتح :ظهر نمو جرثومي وفطري في مستحضرات الشركة A ونمو فطري فقط في الطبخة الثانية من مستحضرات الشركة D، لكن بقيت ضمن الحدود المقبولة دستوريا.

بالنسبة لبقية الشركات التي بقيت خالية من التلوث قد يدل تناقص محتوى المادة الفعالة ضمن المستحضرات بمرور الزمن مع بقائها خالية من التلوث الجرثومي أو الفطري على استهلاك المادة الفعالة في القضاء على الجراثيم التي تهاجم المستحضرات، أو ربما حدوث تخرب كيميائي لها.

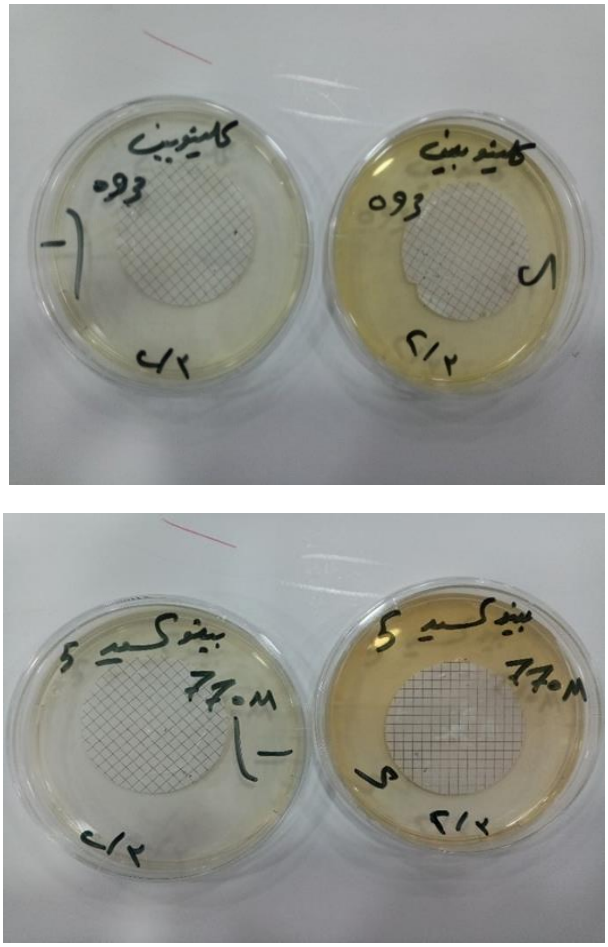
- بعد 12 أسبوع من الفتح :ظهرت بعض المتلوثات الفطرية فقط ضمن مستحضرات الشركة D

ولكنها بقيت ضمن الحدود الدستورية المحددة ضمن USP41.

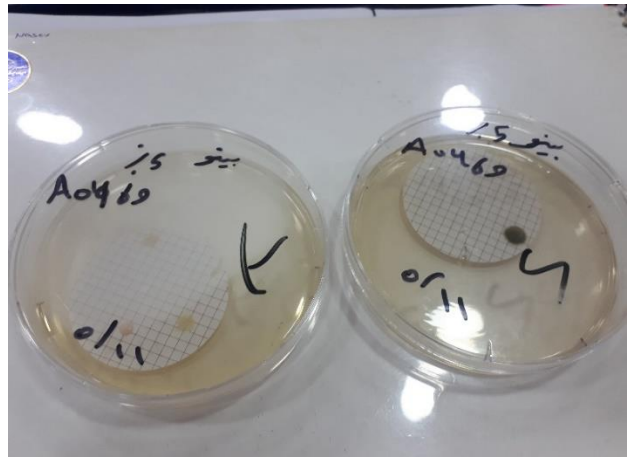
ويعود اختلاف النمو الميكروبي بين الطبخات المدروسة إلى اختلاف تركيز وفعالية المواد الحافظة من مُستحضَر إلى آخر والذي يُعتبَر مهماً جدا لتحديد ثبات المُستحضَر أثناء استخدام المريض للدواء.[30]

يبين الجدول نتائج الفحوص المكروبيولوجي بعد6 أسابيع من الفتح.

المستحضر	TAMC (CFU/g)	TCYMC (CFU/g)
A	0	10
D2	30	10



الشكل رقم 12:عينة من أطباق الزرع الخالية من التلوث الجرثومي والفطري.



الشكل رقم 13: الأطباق الخاصة بالمستحضرات التي أبدت نمواً جرثومياً بعد 6 أسابيع من الفتح.

الاستنتاجات

Conclusions

تم تقييم جودة المستحضرات الجلدية بشكل جل المتوافرة ضمن السوق الدوائية السورية والحاوية على البنزويل بيروكسيد كمادة فعالة بشكل مفرد وبشكل مشاركة مع الكليندامايسين وبالاعتماد على نتائج الفحوص المطبقة في هذا البحث، استنتجنا ما يلي:

- تمتّعت المستحضرات المدروسة عند بداية فتحها بمواصفات دستورية مقبولة وخلال اثني عشر أسبوع حافظت المستحضرات على صفاتها الحسية والظاهرية.
- انخفاض محتوى المادة الفعالة ضمن بعض العينات المحفوظة في درجة حرارة الغرفة وخروج عينتين عن الحدود المقبولة دستوريا بعد 6 أسابيع من الفتح.
- عدم وجود فرق واضح بين ثباتية المستحضرات المفردة والمشاركة خلال فترة الاستخدام.
- أهمية ضبط درجة الحرارة خلال فترة التخزين لتأثيرها على الثباتية ودرجة اللزوجة.
- بدء ظهور بعض التلوثات الميكروبية بعد 12 أسبوع من الفتح.

التوصيات

Recommendations

- إجراء المزيد من اختبارات التكافؤ الحيوي الخاصة بالمستحضرات الصيدلانية الجلدية مثل معدل الانحلال والنفاذية.
- دراسة تأثير السواغات المستخدمة في أثناء التصنيع وشروط الحفظ والتخزين والحاويات المستخدمة للتعبئة على جودة المستحضرات الجلدية المدروسة.
- تفعيل دور الرقابة الدوائية لتقييم جودة جميع المستحضرات الدوائية المتوافرة ضمن السوق الدوائية السورية.
- إجراء دراسات إضافية حول النمو الفطري ضمن المستحضرات الصيدلانية الجلدية.
- عدم استخدام جل البنزويل بيروكسيد بعد 12 أسبوع من فتحها.
- تخزين مستحضرات البنزويل بيروكسيد بدرجة حرارة متوسطة بعد الفتح.
- إضافة عمر الاستخدام وشروط الحفظ المثالية بعد الفتح على عبوات مستحضرات البنزويل بيروكسيد المحلية.
- تطوير طريقة معايرة ذات مدة زمنية وتكاليف أقل.
- إجراء دراسة لمعرفة الشوائب الناتجة عن التخرّب باستخدام جهاز NMR.

المراجع

1-Leyden, J. J., & Shalita, A. R. (1986). Rational therapy for acne vulgaris: an update on topical treatment. Journal of the American Academy of Dermatology, 15(4), 907-915.

2-ABBOUD H, 2021Quality Evaluation OF Dexpanthenol In Locally Marketed Dermatological Pharmaceutical And Cosmetic Creams and Monitoring their Stability during In-Use Shelf-Life.Albaath University-Syria.

3- Hamdu, H. H. (2014). An isocratic normal-phase highperformance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of benzoyl peroxide and benzoic acid in one pharmaceutical preparation and their stability in different solvents. IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS), 9(1), 04-12.

4-Pace, W. E. (1965). A benzoyl peroxide-sulfur cream for acne vulgaris. Canadian Medical Association Journal, 93(6), 252.

5- U.S. Coast Guard. 1999. Chemical Hazard Response Information System (CHRIS) – Hazardous Chemical Data. Commandant Instruction 16465.12C.

6- National Toxicology Program, Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). 1992. National Toxicology Program Chemical Repository Database. Research Triangle Park, North Carolina.

7- Sarquis, A. M., Sennet, L. M., Canepa Kittredge, M., Kittredge, K. W., & Sokol, M. S. (2008). Investigating the stability of benzoyl peroxide in over-the-counter acne medications. Journal of chemical education, 85(12), 1655.

8- Taylor, G. A., & Shalita, A. R. (2004). Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. American Journal of Clinical Dermatology, 5, 261-265.

9- Li, H. (1998). Synthesis, characterization and properties of vinyl ester matrix resins (Doctoral dissertation, Virginia Polytechnic Institute and State University).

10- Jansen, T., & Plewig, G. (2000). What's new in acne inversa (alias hidradenitis suppurativa)? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 14(5), 342-343

11- Cove, J. H., & Holland, K. T. (1983). The effect of benzoyl peroxide on cutaneous micro- organisms in vitro. Journal of Applied Bacteriology, 54(3), 379-382.

12- Waller, J. M., Dreher, F., Behnam, S., Ford, C., Lee, C., Tiet, T., ... & Maibach, H. I. (2006). 'Keratolytic'properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man. Skin Pharmacology and Physiology, 19(5), 283-289.

13- Cunliffe, W. J., & Burke, B. (1982). Benzoyl peroxide: lack of sensitization. Acta Dermato-venereologica, 62(5), 458-459.

14- Eady, E. A., Farmery, M. R., Ross, J. I., Cove, J. H., & Cunliffe, W. J. (1994). Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic- sensitive and- resistant skin bacteria from acne patients. British journal of dermatology, 131(3), 331-336.

15- Goulden, V. (2003). Guidelines for the management of acne vulgaris in adolescents. Pediatric Drugs, 5, 301-313.

16- Longshore, S. J., & Hollandsworth, K. (2003). Acne vulgaris: One treatment does not fit all. Cleveland Clinic journal of medicine, 70(8), 670-680.

17- Acevedo, M. E., Fernandez, A., Pasquali, R. C., Sorichetti, P. A., Serrao, R., Bregni, C., & Mouriño, V. S. L. (2011). Solubility and stability studies of benzoyl peroxide in non-polar, non-comedogenic solvents for use in topical pharmaceutical formulation developments.

18- Nielloud, F., Mestres, J. P., & Mestres, G. M. (2002). Consideration on the formulation of benzoyl peroxide at ambient temperature: Choice of

non-polar solvent and preparation of submicron emulsion gels. Drug development and industrial pharmacy, 28(7), 863-870.

19- Bollinger, J. N., Lewis, D., & Mendez, V. M. (1977). Benzoyl peroxide stability in pharmaceutical gel preparations. Journal of Pharmaceutical Sciences, 66(5), 718-722.

20 -HAMDAN H, 2021-Quality Evaluation of Locally Marketed Dermatological Preparations Contain Fusidic Acid and Monitoring their Stability during "In-Use Shelf-Life. Q. Albaath University- Syria.

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

22- Østergaard Knudsen, N., & Pommergaard Pedersen, G. (2018). pH and drug delivery. Current Problems in Dermatology, 54, 143-151.

23- United States Pharmacopoeia 41,2018 – page 531.

24-Kulawik-Pióro, A., & 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, 14-20.

25-Nagelreiter, C., Kratochvilova, E., & Valenta, C. (2015). Dilution of semi-solid creams: Influence of various production parameters on rheological properties and skin penetration. International journal of pharmaceutics, 478(2), 429-438.

26-Wong, S. F., Lim, J. S., & Dol, S. S. (2015). Crude oil emulsion: A review on formation, classification and stability of water-in-oil emulsions. Journal of Petroleum Science and Engineering, 135, 498-504.

27-Williams, Lewis & Stapleton, Fiona & Carnt, Nicole. (2019). Microbiology, Lens Care and Maintenance.65_96.

28-Hodges, Norman. (2018). Microbial contamination, spoilage and preservation of medicines.850_861.

29-R A Lowe, 2001. "STORAGE, STABILITY AND NON-STERILE MEDICINES," NHS report.