

تحضير وتقييم كريم يحتوي الميتفورمين لعلاج الجروح المزمنة

ديما ابراهيم¹، ميساء علوش²، غيث الشمالي³، ليال خضور³، بتول غريب³، لجين حمدان³، صالح الحسن³

1-قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية-كلية الصيدلة-جامعة حمص

2-قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة-كلية الصيدلة-جامعة حمص

3-طلاب في كلية الصيدلة-جامعة حمص

ملخص:

تمثل الجروح المزمنة تحديًا صحيًا كبيرًا، إذ يؤدي ضعف الالتئام إلى إطالة مدة ترميم الأنسجة وزيادة خطر حدوث المضاعفات، مما يبرز الحاجة إلى علاجات موضعية فعالة. وتشير الأدلة المتزايدة إلى امتلاك الميتفورمين خصائص مضادة للالتهاب والأكسدة، ومضادة للميكروبات، ومحفزة لتكوين الأوعية الدموية، والتي قد تسهم في دعم إصلاح الأنسجة، مما يجعله مرشحًا واعدًا للاستخدام الموضعي. هدفت الدراسة إلى تحضير كريم من نوع ماء في زيت يحتوي على هيدروكلوريد الميتفورمين، وتقييم خصائصه الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية. أظهرت التركيبة المطورة مظهرًا متجانسًا، وقيمة درجة حموضة متوافقة مع الجلد (pH 6.1)، وثباتًا فيزيائيًا دون حدوث انفصال في الطورين تحت ظروف الثبات المسرع، بالإضافة إلى قابلية انتشار مناسبة وخصائص حسية مقبولة للتطبيق الموضعي. أظهر التحليل الطيفي باستخدام الأشعة فوق البنفسجية-المرئية (UV-Visible) خطية ممتازة لمنحنى المعايرة ($R^2 = 0.999$)، في حين بلغ محتوى الميتفورمين المقاس % 83.33 من القيمة النظرية، مما يشير إلى احتمالية عدم اكتمال استخلاص الدواء من مصفوفة التركيبة أثناء التحليل. أظهر الاختبار الميكروبيولوجي وجود حمل ميكروبي لبكتريا إيجابية الغرام ضمن الحد المسموح للمستحضرات غير العقيمة، مع غياب أي نوع بكتيري من عائلة الإيمعائيات، كما أظهر اختبار الفعالية المضادة للميكروبات تأثيرًا مثبطًا تجاه الإشريكية القولونية *Escherichiacoli* وتنشيط ضعيف تجاه المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcusaureus* بالعموم أظهر الكريم المحضر خصائص صيدلانية ملائمة، وقد يمثل

منصة واعدة لتطوير مزيد من التركيبات الموضعية للميتفورمين. وينبغي أن تركز الدراسات المستقبلية على تحسين استخلاص الدواء، وتقييم تحرره باستخدام خلايا الانتشار من نوع فرانز (Franz diffusion cells)، والتحقق من فعالية التركيبة وأمانها من خلال إجراء دراسات إضافية على حيوانات التجربة ودراسات سريرية.

كلمات مفتاحية: ميتفورمين، علاج الجروح، كريم، الفعالية المضادة للجراثيم

Abstract:

Chronic wounds represent a major health challenge, as impaired healing leads to prolonged tissue repair and an increased risk of complications, highlighting the need for effective topical treatments. Growing evidence indicates that metformin possesses anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, and angiogenesis-promoting properties, which may contribute to supporting tissue repair, making it a promising candidate for topical use. The study aimed to prepare a water-in-oil cream containing metformin hydrochloride and to evaluate its physicochemical and microbiological properties. The prepared formulation showed a homogeneous appearance, a skin-compatible pH value (6.1), and physical stability without phase separation under accelerated conditions, in addition to suitable spreadability and acceptable sensory properties for topical application. UV-Visible spectrophotometric analysis showed excellent linearity of the calibration curve ($R^2 = 0.999$), while the

measured metformin content was 83.33% of the theoretical value, indicating the possibility of incomplete drug extraction from the formulation matrix during analysis. The microbiological test showed the presence of a microbial load of Gram-positive bacteria within the permissible limit for non-sterile preparations, with no bacterial growth of Enterobacteriaceae. The antimicrobial activity test also showed an inhibitory effect against Escherichia coli and weak inhibition against Staphylococcus aureus. Overall, the prepared cream demonstrated suitable pharmaceutical properties and may represent a promising platform for further development of topical metformin formulations. Future studies should focus on improving drug recovery, evaluating its release using Franz diffusion cells, and verifying the efficacy and safety of the formulation through additional studies in experimental animals and clinical studies

Keywords: Metformin, wound healing, cream, antibacterial efficacy

1- مقدمة:

تعتبر الاستجابة لأي إصابة بالجروح في نسيج جلد الإنسان السليم عملية معقدة ومتسلسلة تتمثل بأربعة مراحل، تبدأ بمرحلة الإرقاء، ثم الالتهاب، فالتكاثر لتنتهي بمرحلة إعادة التشكيل، مؤدية عادة لتكوين الظهارة كاملة (1). ولكن الجروح المزمنة لا تتبع هذه الآلية حيث تتوقف عملية التئام الجروح غالباً في مرحلة الالتهاب (2)، يعزى هذا التوقف للعديد من الأسباب منها الأدوية

كأدوية مضادات الإلتهاب غير الستيروئيدية (NSIDs) (3) ، والأمراض التي تسبب خللاً وظيفياً داخل الخلية مثل داء السكري (4)، الذي يسبب العديد من المضاعفات، كالإلتهاب لفترة طويلة، وحدوث نقص بقدرة الجسم على ترميم الأنسجة، ما يؤدي لحدوث جرح مزمن صعب الالتئام (5)، لذلك كان من الضروري البحث عن دواء موضعي يساعد على تحقيق التئام كامل للجرح بعيداً عن الإلتهاب والتأكسد والأخماج.

يتيحالياً استخدام علاجات عديدة لتدبير الجروح المزمنة منها استخدام ضغط الأكسجين العالي (6)، العلاج بالخلايا الجذعية (7) البلازما الغنية بالصفائح الدموية وعوامل النمو (8)، الامواج فوق الصوتية (9) واستخدام مركبات حاوية على الفضة النانوية كمضاد بكتيري (10) أثبت العديد من هذه العلاجات فعالية علاجية عالية، إلا أن التكلفة الكبيرة لهذه التدابير والخطر المرتبط باستخدام بعضها لفترات طويلة (11) (12) جعل من الضروري البحث عن حلول علاجية ذات فعالية عالية وآثار جانبية قليلة وبتكاليف قليلة. بينت العديد من الدراسات الحديثة أن الميتفورمين يمكن أن يكون بديلاً فعالاً للمواد الدوائية المعروفة، وخلال سنوات طويلة كان الميتفورمين -المشتق من البيغوانيد- الخط العلاجي الأول لعلاج الداء السكري من النمط الثاني فموياً عن طريق زيادة الحساسية المحيطية للأنسولين (13) ، تشير الدراسات الحديثة إلى قدرة الميتفورمين الخافضة للإلتهاب والمضادة للأكسدة والمضادة للميكروبات (14) والمحفزة لترميم الأنسجة (15) مما يجعله مرشحاً ليلعب دوراً في علاج أو دعم علاج أحد أهم آثار داء السكري وهي الجروح والقروح السكرية المزمنة.

2- هدف البحث

هدفت الدراسة إلى تصميم ودراسة شكل صيدلاني موضعي (كريم) يحوي الميتفورمين كمادة فعالة ودراسة خواصه الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية ودوره كمضاد للجراثيم بغرض تحسين فعالية التئام الجروح المزمنة.

3- مواد وطرائق البحث Material and Methodes

3- 1- المواد:

استخدم في البحث كل من المواد التالية: الميتفورمين من شركة Lol Chemicals and Pharmaceuticals، غليسرين من شركة Tian Biotic India، الكحول السيتيلي من شركة Merck-Germany، زيت اللوز الحلو من شركة Dms Sino Chem India، اللانولين من شركة Sigma-Aldrich-USA، Span 60 من شركة Elements India، أوساط زرع جرثومي (وسط مأكوني أجار MacConkey ووسط الآجار المغذي Nutrient Agar ووسط مولر هنتون أجار) من شركة Himedia Laboratories، ووسط بطاطا دكستروز آغار لتنمية الفطريات من شركة TM Media و ميزان تحليلي (Hettich)، حمام مائي، مطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئي (Optima)، حمام فوق صوتي (Elma)، جهاز قياس درجة الحموضة (pH Meter) (Sartorius Stedim Biotech)، وألمانيا)، وحاضنة (Carbolite). بكتريا سالبة الغرام (الإشريكية القولونية *Escherichiacoli*) وأخرى موجبة الغرام (المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcusaureus*) تم الحصول عليها من مخبر الأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة بجامعة حمص، بالإضافة إلى بياشر، وقضبان تحريك زجاجية، ودورق حتمي، وماء مقطر.

3-2- الطرائق

3-2-1 تحضير كريم الميتفورمين

تم تحضير الكريم، بإذابة 6 غ من هيدروكلوريد الميتفورمين في 40 مل من الماء المقطر منزوع الأيونات. ثم أضيف 5 غ من الغليسرين إلى الطور المائي مع التحريك المستمر، وتم تسخين المزيج إلى درجة حرارة 75°C، وفي بيشر منفصل موضوع داخل حمام مائي أضيف 2 غ من الكحول السيتيلي، ثم 27 غ من اللانولين بالتتابع، ثم أضيف 18 غ من زيت اللوز الحلو و 2 غ من Span 60، وتم تسخين الطور الزيتي إلى درجة حرارة 70°C، أخيرًا، أضيف الطور المائي تدريجيًا إلى الطور الزيتي مع التحريك المستمر، تُرك المستحلب الناتج ليبرد إلى درجة حرارة الغرفة، مما أدى إلى الحصول على كريم من نوع ماء في زيت (W/O) يحتوي على 6% (وزن/وزن) من هيدروكلوريد الميتفورمين بوصفه التركيبة النهائية.

3-2-2 تقييم كريم الميتفورمين

3-2-2-1 التقييم العياني: يتضمن فحص القوام، اللون، الرائحة، التجانس، المظهر العام.

3-2-2-2 قياس درجة الحموضة (pH): تم قياس قيمة درجة الحموضة للتركيبية لتقييم مدى توافقها مع بيئة الجلد باستخدام مقياس درجة الحموضة. تم وزن 1 غ من الكريم وإذابتها في 50 مل من الماء المقطر، ثم تعريضها للموجات فوق الصوتية باستخدام حمام فوق صوتي بهدف تعزيز الذوبان وضمان التجانس. بعد ذلك، تم تسجيل قيمة درجة الحموضة النهائية.

3-2-2-3 اختبار الثبات المسرع تحت الإجهاد الميكانيكي: تم تقييم الثبات الفيزيائي للتركيبية باستخدام اختبار الطرد المركزي للكشف عن احتمالية حدوث انفصال في الطورين. حيث وُضع 2 غ من الكريم في أنبوب اختبار، ثم أخضعت للطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 30 دقيقة، وبعد بعد انتهاء عملية الطرد المركزي، تم فحص العينات بصرياً تحت الإضاءة المباشرة للتحقق من وجود أي علامات على انفصال الطورين أو تغير اللون أو تغير القوام (16).

3-2-2-4 اختبار الثبات الحراري المسرع: تمت دراسة الثبات الحراري للتركيبية نصف الصلبة من خلال تقييم تأثير التعرض لدرجات حرارة مختلفة في خصائصها الفيزيائية وثبات بنية المستحلب. ولهذا الغرض، نُقلت 2 غ من الكريم المحضر إلى أنبوبي اختبار زجاجيين مقاومين للحرارة. عُرضت العينتان لإجهاد حراري متسارع، حيث حُضنت إحدى العينتين عند درجة حرارة 35°C، بينما حُضنت الأخرى عند الدرجة 45°C لمدة 24 ساعة. بعد انتهاء فترة التعرض الحراري، نُركبت العينتان لتعودا إلى درجة حرارة الغرفة قبل إجراء التقييم. تم تقييم الخصائص الفيزيائية للتركيبية، بما في ذلك اللون والقوام والرائحة، ومقارنة النتائج التي تم الحصول عليها مع نتائج عينة مرجعية من التركيبية نفسها، تم الاحتفاظ بها تحت ظروف التخزين الطبيعية لمدة أربعة أشهر.

3-2-2-5 اختبار قابلية الانتشار: تم تقييم قابلية الانتشار باستخدام طريقة الشريحتين الزجاجيتين، لمحاكاة التطبيق الموضعي. حيث وُضعت كمية ثابتة من الكريم بين شريحتين زجاجيتين، ثم وُضع

وزن مقداره 250 غ لمدة دقيقة واحدة لتشكيل طبقة متجانسة. بعد إزالة الوزن، حُركت الشريحة العلوية لمسافة 4 سم، وسُجل الزمن اللازم لذلك. تم حساب قابلية الانتشار باستخدام المعادلة التالية: $S = (M \times L) / t$ حيث:

M: الوزن المطبق، L: المسافة المقطوعة، t: الزمن اللازم لقطع المسافة

3-2-2-6 التقييم الحسي: تم تطبيق التركيبة على 20 متطوعاً سليماً تتراوح أعمارهم بين 15 و 50 عاماً، بهدف تقييم خصائصها الحسية، بما في ذلك قابلية الانتشار، ومدى ملاءمتها للتطبيق على الجلد (17).

3-2-2-7 اختبار محتوى المادة الفعالة: تم تحديد محتوى المادة الفعالة في التركيبة باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV-Visible Spectroscopy). حيث تم وزن غرام واحد من الكريم بدقة، ثم أُضيف 50 مل من الإيثانول بتركيز 70%. عُرض المزيج للموجات فوق الصوتية لمدة 20 دقيقة لضمان الاستخلاص الكامل للميتفورمين من القاعدة الدهنية. بعد ذلك، رُشح المحلول الناتج باستخدام ورق ترشيح مناسب، ونُقلت كمية مناسبة من الرشاحة إلى خلية كوارتز معقمة لإجراء التحليل.

تمت تحضير عينة الشاهد (Blank) باستخدام محلول الإيثانول 70% لتصفير جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV-Vis) قبل إجراء القياسات. كما تم تحضير السلسلة العيارية حيث تم تحضير محاليل قياسية من الميتفورمين بتركيزات 2%، و 4%، و 6%، و 8%، و 10% باستخدام الإيثانول 70% باستخدام دורך حجمي معاير. تم وزن كميات دقيقة مقدارها 2 غ، و 4 غ، و 6 غ، و 8 غ، و 10 غ على التوالي، ثم أُذيبت وضُبط الحجم إلى 100 مل مع الرج لضمان الذوبان الكامل، ولقياس الامتصاصية؛ تم تصفير جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية والمرئية باستخدام الإيثانول 70%، ثم قيسَت امتصاصية المحاليل المعيارية عند طول موجة 233 نانومتر. ورُسمت قيم الامتصاصية مقابل التراكيز المقابلة لها لإنشاء منحنى معايرة قياسي باستخدام برنامج Microsoft Excel. بعد ذلك،

قيست امتصاصية عينة الكريم المرشحة تحت الظروف نفسها، وحُسب محتوى المادة الفعالة بالاعتماد على منحنى المعايرة.

3-2-2-8 اختبار المحتوى الميكروبي: حيث تم تقييم المحتوى البكتيري والفطري للكريم المحضر باستخدام طريقة التخفيف والزرع على أوساط الزرع المعدة لهذا الغرض وهي Nutrient Agar بوصفه منمي بكتيري عام، وآغار MacConkey كوسط انتخابي لتنمية عائلة الامعاثيات، و Potato Dextrose Agar بوصفه منمي عام للفطريات، وتم الحضان عند درجات حرارة مناسبة للنمو (البكتريا عند 37°C مدة 24 ساعة والفطريات عند 27°C مدة 5 أيام) ثم عد المستعمرات النامية بعد الحضان. تم تحضير أوساط الزرع الجرثومي والفطري حسب توصيات الشركة الصانعة، وتعقيمها بالصاد الموصد عند 121°C مدة 15 دقيقة، ثم صُبت في أطباق بتري معقمة وتركحت حتى تتصلب.

ولدراسة الحمل الميكروبي في مستحضر الكريم؛ تم تحضير مادة مخففة مكونة من محلول ملحي نظامي معقم (0.9% NaCl) مضافاً إليه 4% من Tween 80، وذلك لتسهيل تشتيت الطور الزيتي الخارجي وضمان تجانس العينة. وخُفف الكريم بنسبة 1:9 (المادة المخففة: الكريم)، وتم زرع مقدار 100 ميكرو لتر من التخفيف 10^{-1} في أطباق تحوي وسط الآجار المغذي وماكونكي آغار، وآغار البطاطا والدكستروز بواقع ثلاث مكررات على كل وسط، وفرشها باستخدام ماسحة زجاجية معقمة، وتم عد المستعمرات النامية بعد الحضان وحساب متوسط عدد المستعمرات في المكررات الثلاثة، وتم تقييم الحمل الميكروبي في 1 غرام من عينة الكريم المحضر (CFU/g Colony Form Unit) وفقاً للمعادلة:

$$\text{CFU/g} = \text{متوسط عدد المستعمرات في ثلاث مكررات} \times 10 \times 10$$

3-2-2-9 اختبار الفعالية المضادة للميكروبات: تم اختبار فعالية ثلاثة تراكيز لمستحضر كريم الميتفورمين (10^{-1} ، 10^{-2} ، 10^{-3}) تم التعبير عنها بالأرقام 1، 2، 3 على التوالي) باعتبار أن الحفرة رقم 1 ذات تركيز 6 مل/مل و الحفرة رقم 2 ذات التركيز 0.6 مل/مل والحفرة رقم 3 ذات التركيز 0.06 مل/مل لتقييم الفعالية المضادة للميكروبات تجاه سلالات منمطة من بكتريا الإشريكية القولونية، المكورات العنقودية المذهبة باستخدام طريقة الانتشار بالحفر على وسط مولر هينتون آجار بواقع ثلاث مكررات (33)، حيث تم فرش حجم ثابت من المعلق الجرثومي (تركيزه 10^8 / مل) وتركحت 10 دقائق

في غرفة العزل للسماح للبكتريا بالانتشار، تم تقسيم الطبقات افتراضياً لأربعة قطاعات، وتم إحداث أربعة آبار بقطر 6 ملم باستخدام أداة معقمة، وأضيفت 70 ميكرو لتر من كل تخفيف من تخفيفات الكريم داخل الآبار 1، 2، 3 وتمت إضافة قرص صلب حيوي مناسب كشاهد إيجابي للدراسة، ثم حضنت الأطباق عند درجة حرارة 37 °C لمدة 20 ساعة، وبعد التحضين تم قياس أقطار مناطق التثبيط حول الآبار في المكررات الثلاث باستخدام مسطرة مدرجة بالمليمتر وحُسب المتوسط لثلاث مكررات.

4- النتائج والمناقشة Results and Discuss:

1-4 افضت الدراسة إلى تحضير كريم يحتوي الميتفورمين كمادة فعالة لدعم معالجة الجروح والقروح المزمنة نظراً لما يمتلكه المركب من خصائص علاجية يمكن توظيفها في هذا المجال، حيث يمتلك الميتفورمين قدرة خافضة للالتهاب ومضادة للأكسدة ولنمو الميكروبات إضافة إلى دوره في تحفيز ترميم الأنسجة (18). تم اختيار أساس الكريم المحضر مستحلب نمط ماء في زيت نظراً لقدرته الإطباقية التي قد تجعله أكثر ملاءمة للتطبيق في حالات الجروح المزمنة مقارنة ببعض كريمات نمط زيت في ماء التي تمتلك طوراً خارجياً أقل قدرة على تشكيل حاجز واقٍ وأكثر عرضة لفقدان الماء بالتبخّر، بالإضافة لإمكانية تطبيقه في حالة الجروح المزمنة شحيحة الإفرازات والجافة (19)(20)، تم اختيار الغليسيرين حيث يقوم الغليسيرين بدور جاذب للرطوبة بجانب قدرته على إعادة نشاط الانزيم المسؤول عن تحلل الكراتين بشكل طبيعي (25)، تم اختيار اللانولين حيث يعمل اللانولين كمادة ثنائية الميل amphiphilic وكعامل استحلاب surfactant مساعد ومثبت لبنية الكريم، إضافة لخاصيته في زيادة الإطباقية على الجلد، وإطالة زمن بقاء المستحضر على الجلد (21) أيضاً تم اختيار زيت اللوز الحلو نظراً لاحتوائه على فيتامين E ذو الفعالية المضادة للأكسدة مما يقلل الاجهاد التأكسدي إضافة إلى دوره في تعزيز سرعة ترميم الجلد (23) تم استخدام سبان 60 كعامل استحلاب عبر تثبيت توزع قطيرات الماء ضمن الطور الزيتي من خلال خفض التوتر السطحي بين الطورين (22) تم ضبط درجة حرارة الطورين خلال التحضير (70 °C للطور الزيتي و 75 °C للطور المائي) ، بهدف تحقيق تقارب حراري بينهما أثناء عملية الاستحلاب كما تم استخدام الغول الستيلي الذي يعتبر مادة رافعة للزوجة، كما انه يعتبر مطري يمنع جفاف البشرة (24).

4-2 التقييم العياني: أظهر التقييم الحسي لكريم الميتفورمين المحضر تميزه بلون أبيض مائل إلى الأصفر الفاتح، وقوام كريمي متجانس (شكل 1)، ورائحة خفيفة مرتبطة بالسواغات أثناء التحضير، ولملمس زيتي، وهذه الخصائص متوافقة مع الخصائص المتوقعة لكريم من نوع ماء في زيت. ويمكن أن يُعزى اللون الأبيض المائل إلى الأصفر الفاتح والملمس الزيتي إلى وجود مكونات الطور الزيتي، في حين يشير القوام الكريمي المتماسك إلى نجاح عملية الاستحلاب وتمتع التركيبة بتجانس جيد. بالإضافة إلى ذلك، تعكس الرائحة الخفيفة لطبيعة السواغات المستخدمة أثناء تحضير التركيبة، دون أن تؤثر سلباً في الخصائص الحسية للمستحضر.



شكل 1: المظهر العياني لكريم الميتفورمين

4-3 قياس درجة الحموضة: بلغت قيمة درجة الحموضة pH للكريم المحضر 6.1 ± 0.1 ، وتعد هذه القيمة ملائمة للتطبيق على الجروح المفتوحة، إذ تساعد البيئة الحمضية الخفيفة في الحفاظ على ظروف ملائمة لحياة الخلايا وتعزيز تكاثرها، مما قد يدعم عملية التئام الجروح، وقد أظهرت دراسات معتمدة على نظام علاجي حمضي جديد لتعزيز النشاط الأيضي وهجرة خلايا الجلد أن خفض درجة حموضة الجرح عن طريق التحميض يحسّن التجدد الديناميكي للجروح من خلال دعم العمليات الخلوية ضمن شلال الالتئام (26). علاوة على ذلك، تتوافق هذه النتيجة مع دراسات سابقة تناولت تقييم

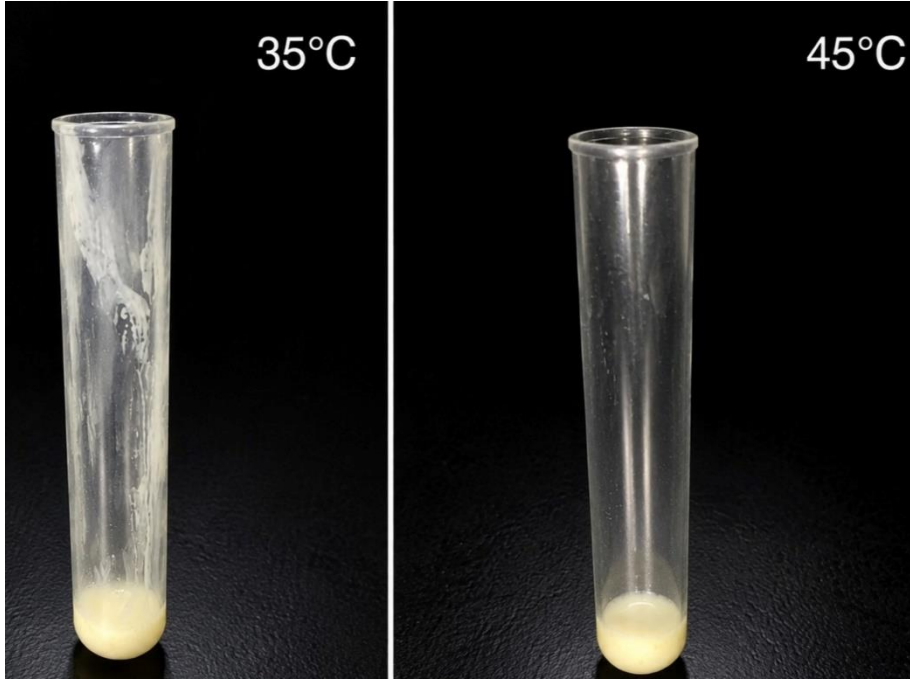
كريم موضعي محمل بقطران الصنوبر لترميم الجروح الجلدية، حيث كانت قيمة الـ pH على مدى ثلاثة أشهر بين 6.01-6.72 وبذلك فإن المستحضرات الموضعية ذات درجات الحموضة الحمضية الخفيفة لا تسبب تهيجاً أو انزعاجاً جلدياً عند تطبيقها (27)، كما وجدت دراسة أخرى تناولت تحضير 4 كريمات من أعشاب طبية درجة حموضة بلغت 6.10 (28)

4-4 اختبار الثبات المسرع تحت الإجهاد الميكانيكي: لم يلاحظ حدوث أي انفصال في الطورين بعد إخضاع الكريم المحضر للطرْد المركزي بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 30 دقيقة (شكل 2)، مما يشير إلى تمتع تركيبة الكريم المحضر بثبات فيزيائي جيد، ويُعزى ذلك إلى كفاءة المواد الخافضة للتوتر السطحي في تقليل التوتر البيني بين الطورين المائي والزيتي، وبالتالي الحفاظ على ثبات المستحلب تحت تأثير الإجهاد الميكانيكي



شكل 2: كريم المبتفورمين بعد إجراء عملية الطرد المركزي

4-5 اختبار الثبات الحراري المسرع: حافظت العينة المرجعية على خصائصها الحسية، بما في ذلك اللون-القوام-الملس والرائحة بعد تخزينها لمدة أربعة شهور تحت الظروف الطبيعية. كما حافظت العينات المحضونة عند الدرجتين 35-45 °C على الخصائص الحسية نفسها للعينة المرجعية (شكل 3).



شكل 3: الخصائص الحسية لكريم الميتفورمين بعد الحضانة بدرجتَي حرارة 35° و 45° C

4-6 اختبار قابلية الانتشار: احتاج الكريم 12 ثانية للانتشار حتى مسافة 4 سم تحت وزن ثابت مقداره 250 غرام، وبذلك فقد بلغ معامل الانتشار 83.33% غ.سم/ثانية، وهذا الرقم يدل على أن كريم الميتفورمين المحضر يمتلك خصائص انتشار مناسبة للتطبيق الموضعي، إذ أن مقدار انتشار الكريم يرتبط بثلاثة عوامل رئيسية هي الوزن المضاف والمسافة التي قطعها الشريحة الزجاجية بالإضافة إلى الزمن اللازم لقطعها وقد أشارت دراسة سابقة إلى قدرة مجموعة من الكريمات المحضرة من أعشاب طبية قابلية انتشار بلغت 0.5 سم خلال 10 ثواني (28). كما تعكس هذه النتيجة وجود توازن مناسب بين اللزوجة وسهولة الانتشار، إذ حافظت تركيبة الكريم على لزوجة كافية أثناء التخزين، في حين انخفضت لزوجته تحت تأثير إجهاد القص أثناء التطبيق، مما يسهل توزيعه بشكل متجانس على سطح الجلد، وهذه النتيجة تتطابق مع ما توصلت إليه دراسة سابقة حول تقييم طرائق قياس قابلية الانتشار للمستحضرات شبة الصلبة الموضعية حيث كان لمرهم بيتافال قيمة معامل انتشار قريبة مما توصلت إليه الدراسة الحالية، وتقابل درجة ترتيب 10 بناء على معيار قابلية الانتشار، إذ حظى بأعلى قابلية مد

وانتشار حسب العوامل الثلاثة (الوزن المطبق والمسافة التي قطعتها الصفيحة و الزمن اللازم لقطع هذه المسافة) بالنسبة لكريم الميتفورمين و مرهم بيتافال (29)

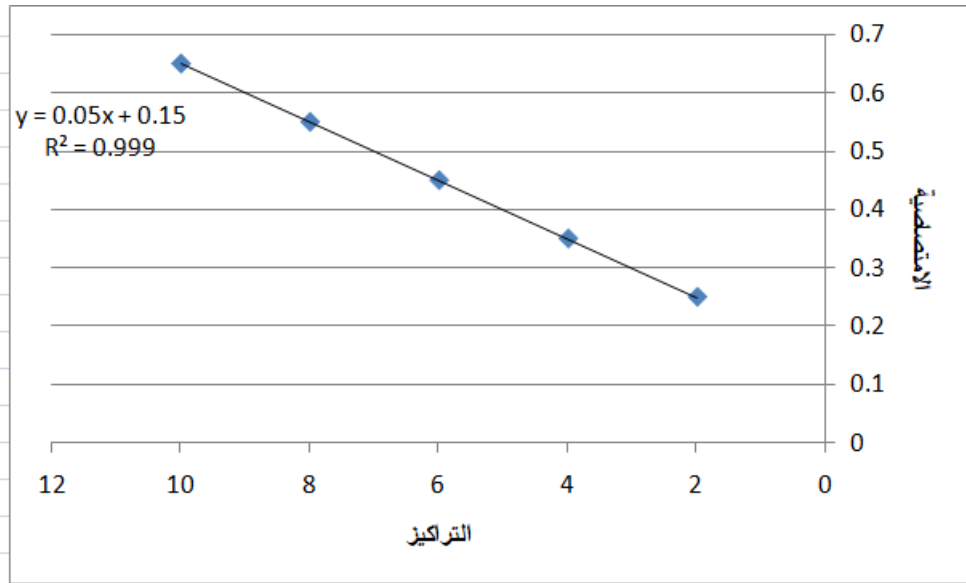
4-7 التقييم الحسي: أعطى 75% من المتطوعين تقييمهم بأن الكريم سهل ومريح في المد على الجلد، مما يدل على ملائمة خصائص اللزوجة للكريم من أجل الاستخدام الموضعي، إذ تسمح الطبيعة شبه الصلبة للتركيبية بحدوث تمدد تحت تأثير الضغط المطبق أثناء الاستخدام، مما يسهل توزيعه بصورة متجانسة على سطح الجلد. بينما وصف جميع المتطوعين الكريم بأنه يتميز بلمس زيتي خفيف، ولا يُعد هذا الإحساس عاملاً سلبياً، إذ قد تكون الطبقة الدهنية المتشكلة بعد التطبيق ملائمة للمستحضرات المخصصة للجلد الجاف والجروح المزمنة، نظراً لما توفره من تأثير انسدادى قد يساعد على المحافظة على رطوبة سطح الجلد ويرتبط هذا الإحساس ببنية المستحضر من نوع ماء في زيت، حيث يشكل الطور الزيتي الخارجي طبقة دهنية رقيقة بعد التطبيق، وهو ما قد يسهم في الحد من فقدان الماء من سطح الجلد وتعزيز الإحساس بالترطيب. وبالاستناد إلى دراسة سابقة والتي تدرس العلاقة بين الخصائص الحسية والفيزيائية للكريم الموضعي، تبين أن معظم المشاركين فضلوا الكريمات المرطبة غير الدهنية والناعمة ذات الملمس المريح، بينما فضل بعض المشاركين الكريمات المرطبة الخفيفة وغير الدهنية والناعمة ذات الملمس المريح. وعند ترتيب أهم المعايير المتعلقة بخصائص الكريم الجيد، كانت أهم ثلاثة معايير بالنسبة للمشاركين هي فعالية الترطيب، والشعور بعد الاستخدام، والملمس. وبناءً على هذه المعلومات، يتضح أن الخصائص الحسية والشعور بعد استخدام الكريم يمثلان عوامل مهمة في تقبل المستحضر من قبل المستخدمين. وفي الدراسة الحالية، أظهر كريم الميتفورمين سهولة جيدة في الامتداد وملمساً ناعماً، إلى جانب إحساس مرطب، (17)

4-8 اختبار محتوى المادة الفعالة: أظهر منحني المعايرة علاقة خطية بين الامتصاصية والتركيز (شكل 4)، وفق المعادلة التالية:

$$A = 0.05C + 0.15$$

بلغ معامل الارتباط (R^2) قيمة 0.999 وبالتعويض عن قيمة امتصاصية العينة البالغة 0.40 في معادلة المعايرة، تم حساب التركيز العملي للمادة الفعالة، حيث بلغ محتوى الميتفورمين في الكريم المحضر

5%، وهو ما يمثل 83.33% من المحتوى النظري للمادة الفعالة حيث تدل قيمة معامل الارتباط إلى خطية جيدة للطريقة التحليلية وقد يعزى النقص في نسبة المادة الفعالة في المستحضر إلى أحد الأسباب : طبيعة المستحضر من نمط ماء في زيت أي بطور خارجي زيتي وبما أن الميتفورمين ذو إلفة عالية للماء متواجد ضمن قطيرات الماء الداخلية فإن هذه البنية تحبس المادة وتؤدي إلى إعاقة عملية استخلاصه بالكامل أثناء التحليل، بالإضافة إلى لزوجة الطور الزيتي التي تشكل عائقاً إضافياً أثناء ترشيح العينة أو عدم قدرة المحل على استخلاص كامل كمية الميتفورمين.



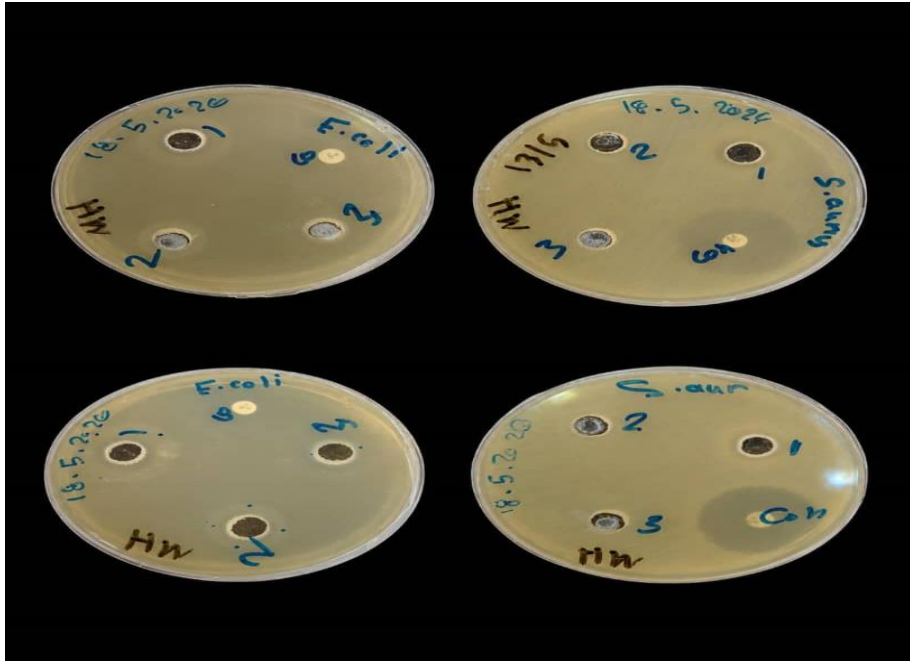
شكل 4: منحنى معايرة هيدروكلوريد الميتفورمين.

4-9 اختبار المحتوى الميكروبي للمستحضر: أظهر التقييم الميكروبيولوجي للكريم وجود نمو بكتيريا هوائية على وسط الآجار المغذي بأعداد قليلة، حيث بلغ متوسط التعداد العام لها 30 CFU / g. كما أظهر وسط آغار البطاطا والدكستروز نمواً فطرياً في واحد من المكررات فقط بتعداد بلغ 10 CFU / g ويمكن إهمال هذه النتيجة بالنظر إلى خلو بقية المكررات من النمو الفطري. ولم يُلاحظ أي نمو جرثومي

من عائلة الإمعائيات على وسط مأكوني آغار في جميع العينات المختبرة لعائلة الإمعائيات Enterobacteriaceae، وهذا يعد مؤشر إيجابي، إذ إن العديد من الأنواع التابعة لهذه العائلة يمكن أن تسبب مشاكل صحية، مثل بكتريا *Salmonella*، *Klebsiella* spp، *Escherichiacoli*، *Proteus* sp، *Enterobacter* sp، spp وهذه النتيجة تتطابق إلى حد بعيد مع الدراسات السابقة (30)

4-10 اختبار الفعالية المضادة للميكروبات: أظهرت نتائج اختبار الفعالية المضادة للميكروبات لكريم الميتفورمين المحضر تأثيراً مثبتاً لكافة التراكيز المستخدمة تجاه الإشريكية القولونية *Escherichia coli* (شكل 5)، حيث بلغ متوسط قطر منطقة التثبيط الناتج عن التخفيف 10^{-1} هالة عدم نمو بقطر 10 مم، وتتأقصر قطر التثبيط إلى 8.5 و 7 مم مع انخفاض تركيز الميتفورمين إلى 10^{-2} و 10^{-3} على التوالي، وهذه النتيجة تتوافق مع ما أوردته أحدث الدراسات (2026) حول امتلاك الميتفورمين نشاطاً مضاداً للبكتيريا وإمكانية عمله كعامل مساعد مضاد للميكروبات، إذ أظهر الميتفورمين نشاطاً مضاداً لجراثومة المعدة *Helicobacter pylori* السالبة لغرام، حيث بلغت قيمة التركيز الأدنى المثبط للنمو $\text{mic} = 6.83$ ميكروغرام/مل والتركيز القاتل $\text{mbc} = 9.75$ ميكروغرام/مل (14)، كما أبدى المركب فعالية متباينة تجاه الزائفة الزنجارية (*Pseudomonas aeruginosa* (ATCC BAA-2114)، إذ تفاوتت قيم mic بين 12-500 ميكروغرام/مل، دون أن يكون له سمية خلوية على الثدييات (32) أما تأثير الكريم على إيجابيات الغرام متمثلة بالعنقوديات المذهبية؛ فقد بينت الدراسة تأثير ضعيف للميتفورمين تجاه المكورات العنقودية الذهبية. *Staphylococcus aureus*. مقارنة بسالبة لغرام، حيث بلغ متوسط قطر هالة التثبيط 7 ملم مقارنة بالشاهد الإيجابي الأزيثروميسين الذي بلغت قطر هالة التثبيط 28 مم، وهذه النتيجة تتعارض مع دراسة سابقة (32)، حيث أبدى مركب الميتفورمين فعالية جيدة تجاه الجراثيم المقاومة للميتسلين (*Staphylococcus aureus* (MRSA; ATCC 33,591) وكانت قيم mic بين 0.04-130 ميكروغرام/مل، وازدادت فعالية الميتفورمين بالموازرة مع الصادات الحيوية مثل rifampicin, levofloxacin, chloramphenicol, ampicillin, doxycycline وربما يعود ذلك لاختلاف سلالات جراثيم *Staphylococcus aureus* المستخدمة في البحثين، أو إلى تأثير السواغات الأخرى الداخلة في تركيب الكريم. إذ إن الطبيعة الدهنية للطور الخارجي للمستحضر قد تحد من تحرر وانتشار الميتفورمين من الكريم ضمن وسط الآغار، ولا سيما أن الميتفورمين هيدروكلوريد مادة محبة

للماء وموجودة أساساً ضمن الطور المائي الداخلي للمستحضر. وقد يفسر تضافر هذه العوامل محدودة هالة التثبيط مقارنة بالدراسات التي استخدمت الميتفورمين دون إضافة سواغات (32) وقد تناسب التأثير مع تركيز الميتفورمين، حيث انخفض التأثير بزيادة تمديد العينة، بحيث أصبح التركيز متاح في الوسط أقل من التركيز المثبط الأدنى (MIC) اللازم لإحداث تثبيط مرئي للنمو؛ إذ يمثل MIC أدنى تركيز قادر على إحداث تثبيط واضح للنمو الجرثومي، وقد أظهرت الدراسات السابقة وجود تأثير مضاد للبكتيريا للميتفورمين عند تراكيز محددة مع اختلاف الاستجابة باختلاف السلالة الجرثومية، وربما تعود اختلاف فعالية الميتفورمين بين البكتيريا سالبة وموجبة الغرام بسبب اختلاف البنية التشريحية بينهما، حيث تتميز إيجابيات الغرام بطبقة سميكة من الببتيدوغليكان مقارنةً بالجراثيم سالبة الغرام، الأمر الذي قد يؤثر في نفاذ بعض العوامل المضادة للميكروبات ووصولها إلى أهدافها الخلوية (31)



شكل 5: التأثير المضاد لثلاثة تراكيز لكريم الميتفورمين تجاه بكتيريا *Escherichia coli* و *Staphylococcus aureus* بطريقة الانتشار في الحفر

5- الخلاصة:

أظهرت الدراسة نجاح تحضير كريم هيدروكلوريد الميتفورمين من نوع ماء في زيت، يتمتع بخصائص فيزيائية-كيميائية مناسبة للتطبيق الموضوعي. وأظهرت التركيبة المحضرة خصائص حسية مناسبة، وقيمة ملائمة لدرجة الحموضة، وثباتاً فيزيائياً جيداً، وخصائص مناسبة لقابلية الانتشار. وأكد تحليل المادة الفعالة إمكانية تحديد محتوى الميتفورمين ضمن التركيبة، على الرغم من أن تحسين إجراء الاستخلاص قد يكون ضرورياً لتحسين نسبة استرداد الدواء. كما كشف التقييم الميكروبيولوجي عن انخفاض الحمل الميكروبي، إلا أن الحفاظ على ظروف أكثر صرامة من حيث التعقيم والالتزام بالممارسات العقيمة يظل ضرورياً نظراً إلى إمكانية تطبيق التركيبة على الجروح المفتوحة. وأظهر اختبار الفعالية المضادة للميكروبات تأثيراً مثبطاً تجاه الإشريكية القولونية، وتأثير مثبط أقل تجاه المكورات العنقودية الذهبية، مما يشير إلى ضرورة مؤازرة عمل الكريم مع الصادات الحيوية. ويوصى بإجراء دراسات إضافية لتطوير التركيبة المحضرة، وتقييم تحرر الدواء باستخدام خلايا الانتشار من نوع فرانز (Franz diffusion cells)، وإجراء ودراسات سريرية لتقييم أمانها وفعاليتها في علاج الجروح المزمنة.

6- المراجع:

1. Li, R., Liu, K., Huang, X., Li, D., Ding, J., Liu, B., & Chen, X. (2022). Bioactive materials promote wound healing through modulation of cell behaviors. *AdvancedScience*,9(10),2105152.
2. Schilrreff, P., & Alexiev, U. (2022). Chronic inflammation in non-healing skin wounds and promising natural bioactive compounds treatment. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4928.
3. Bennett, G., Abbott, J., & Sussman, G. (2024). The negative impact of medications on wound healing. *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association*, 32(1), 17-24.

4. Kolluru, G. K., Bir, S. C., & Kevil, C. G. (2012). Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International journal of vascular medicine*, 2012(1), 918267.
5. Salazar, J. J., Ennis, W. J., & Koh, T. J. (2016). Diabetes medications: impact on inflammation and wound healing. *Journal of Diabetes and its Complications*, 30(4), 746–752.
6. Sharma, R., Sharma, S. K., Mudgal, S. K., Jelly, P., & Thakur, K. (2021). Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcer, a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *scientific reports*, 11(1), 2189.
7. Nourian Dehkordi, A., Mirahmadi Babaheydari, F., Chehelgerdi, M., & Raeisi Dehkordi, S. (2019). Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem cell research & therapy*, 10(1), 111.
8. Qu, W., Wang, Z., Hunt, C., Morrow, A. S., Urtecho, M., Amin, M., ... & Murad, M. H. (2021, September). The effectiveness and safety of platelet-rich plasma for chronic wounds: A systematic review and meta-analysis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 96, No. 9, pp. 2407–2417). Elsevier.
9. Chang, Y. J. R., Perry, J., & Cross, K. (2017). Low-frequency ultrasound debridement in chronic wound healing: a systematic review of current evidence. *Plastic Surgery*, 25(1), 21–26.

10. Pîrvulescu, L. E., Popescu, S. C., Popescu, R., Voiculescu, V. M., & Negrei, C. (2025). Skin Microbiome, Nanotoxicology, and Regulatory Gaps: Chronic Cosmetic Exposure and Skin Barrier Dysfunction—A Systematic Review. *Pharmaceutics*, 17(10),1246.
11. Díaz-Herrera, M. Á., González-Durán, M., Rodríguez-Martínez, F. J., Tujillo-Flores, G., Tuset-Mateu, N., Verdú-Soriano, J., ... & Martínez-Riera, J. R. (2025). The financial burden of chronic wounds in primary care: A real-world data analysis on cost and prevalence. *International Journal of Nursing Studies Advances*, 8, 100313.
12. Sproles, D. B., Colletti, D. T., Cook, F. M. R., Cox, D. D. G., & Rolfs, D. J. (2022). Hyperbaric Oxygen Therapy in the Management of Chronic Wounds. *Clinical Advisor*, NA-NA.
13. Top, W. M., Kooy, A., & Stehouwer, C. D. (2022). Metformin: a narrative review of its potential benefits for cardiovascular disease, cancer and dementia. *Pharmaceutics*, 15(3),312.
14. Rajab, W. H., Jaradat, N., Abdo, Q., Aljouda, N., & Qadi, M. (2026). Antimicrobial and Synergistic Activity of Metformin Against *Helicobacter pylori*. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2026(1), 3542284.

15. Maghsoodloo, D., Zartab, H., Alipour, M., Rukerd, M. R. Z., Mirkamali, H., Parsi-Moud, A., & Firooz, A. (2025). Topical metformin in wound healing: a comprehensive systematic review of therapeutic outcomes. *Archives of Dermatological Research*, 317(1), 760.
16. Kasparaviciene, G., Maslii, Y., Herbina, N., Kazlauskiene, D., Marksa, M., & Bernatoniene, J. (2024). Development and evaluation of two-phase gel formulations for enhanced delivery of active ingredients: sodium diclofenac and camphor. *Pharmaceutics*, 16(3), 366.
17. Ali, A., Skedung, L., Burleigh, S., Lavant, E., Ringstad, L., Anderson, C. D., ... & Engblom, J. (2022). Relationship between sensorial and physical characteristics of topical creams: A comparative study on effects of excipients. *International Journal of Pharmaceutics*, 613, 121370.
18. Zhang, J., Shimozaiki, K., Hattori, S., Pastukh, V., Maloney, D., Hogan, M. V., & Wang, J. H. (2024). Metformin lotion promotes scarless skin tissue formation through AMPK activation, TGF- β 1 inhibition, and reduced myofibroblast numbers. *PLoS One*, 19(9), e0311147.
19. Nikolic, M., Andjic, M., Bradic, J., Kocovic, A., Tomovic, M., Samanovic, A. M., ... & Petrovic, A. (2023). Topical application of siberian pine essential oil formulations enhance diabetic wound healing. *Pharmaceutics*, 15(10), 2437.
20. Otake, H., Mano, Y., Deguchi, S., Ogata, F., Kawasaki, N., & Nagai, N. (2023). Effect of ointment base on the skin wound-healing deficits in

streptozotocin-induced diabetic rat. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 46(5), 707–712.

21. Wafy, M. N., Hassan, E. A., Saeed, S., Khattab, M. S., AbuBakr, H. O., Yassin, A. M., & Abu-Seida, A. M. (2026). Nanostructured propolis ointment and platelet-rich plasma as novel biotherapeutics for cutaneous wound repair in an experimental canine model. *Discover Nano*, 21(1), 80.

22. Xie, P., Huang, M., Liu, J., Elbarbary, A., Jin, Q., Wang, X., & Jin, J. (2024). Effects of spans on whipping capabilities of aerated emulsions: Reinforcement of fat crystal-membrane interactions. *Journal of Food Engineering*, 372, 112008.

23. Zhao, W., Wang, L., Yang, F., Zhang, N., Fan, J., Qin, S., ... & Zhao, H. (2022). Antioxidant activity assessment of Yingjisha sweet almond oil. *International Journal of Food Science and Technology*, 57(3), 1773–1781.

24. Kurnianingrum, D. N., & Zulkarnain, A. K. (2023). Optimization and Physical Stability of Kembang Bulan (*Tithonia Diversifolia* [A. Gray] Extract Cream Formula. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 140–147.

25. Kang, S. Y., Um, J. Y., Chung, B. Y., Lee, S. Y., Park, J. S., Kim, J. C., ... & Kim, H. O. (2022). Moisturizer in patients with inflammatory skin diseases. *Medicina*, 58(7), 888.

26. Sim, P., Song, Y., Yang, G. N., Cowin, A. J., & Garg, S. (2022). In vitro

wound healing properties of novel acidic treatment regimen in enhancing metabolic activity and migration of skin cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7188.

27. Petrovic, B., Petrovic, A., Bijelic, K., Stanisic, D., Mitrovic, S., Jakovljevic, V., ... & Bradic, J. (2024). From nature to healing: development and evaluation of topical cream loaded with pine tar for cutaneous wound repair. *Pharmaceutics*, 16(7), 859.

28. Shivhare, Y., & Jain, A. P. (2020). Potential emphasis of formulated herbal cream on wound healing. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 8(1), 73–77.

29. Al-Barghouthy, E. Y., Hamed, S., Mehyar, G. F., & AlKhatib, H. S. (2025). Comparative evaluation of spreadability measurement methods for topical semisolid formulations/a scoping review. *Gels*, 11(12), 1006.

30. Feroz, F. (2024). Isolation of microorganisms from topical ointments collected in Dhaka City and identification of their susceptibility patterns. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 13(6), 380–383.

31. Lambert P. A. (2002). Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. *Journal of applied microbiology*, 92 Suppl, 46S–54S.

32. Masadeh, M. M., Alzoubi, K. H., Masadeh, M. M., & Aburashed, Z. O.

(2021). Metformin as a potential adjuvant antimicrobial agent against multidrug resistant bacteria. Clinical pharmacology: advances and applications, 83–90.

33.Ahmad, T., Khaddam, W., & Alnaddaf, L. (2002). Aspergillus niger as a bio-lab for extracellular synthesis of silver nanoparticles and its antibacterial activity. Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University, 45(1), 427–436.

