Lidocaine release from different topical pharmaceutical preparation

تحرر الليدوكائين من مستحضرات صيدلانية تطبق خارجيا

المؤتمر الدولي الطبي الأول

٧ – ٨ - ٩ / ٥ / 2017

حماة – فندق أفاميا الشام

الدكتور طلال العجلاني

أمين سر نقابة صيادلة سورية

Dr. Talal al-ajlani

تأثير الصيغة الصيدلانية على سرعة تحرر الليدوكائين من المستحضرات الهلامية

1 - مقـدمة:

يهدف البحث الذي وضعناه نصب أعيننا الوقوف على آلية تحرر العناصر الفعالة الدوائية من المراهم والكريمات والهلاميات، وتأثير تغيير صفات وقوام هذه المستحضرات من خلال السواغات المكونة لها على التحرر، لأنه لم يعد هناك مجال للشك في وقتنا الحاضر حول الأثر الذي تبديه العوامل المساعدة « السواغات » في تحرر المواد الفعالة بشكل عام، وهذا ما يأخذه الباحثون بعين الاعتبار عند اختيار صيغة مركب ما يستخدم عن طريق الجلد، ووضع الصيغة النهائية للأساس المرهمي الذي يجب أن يناسب المرهم الموصوف، والذي يعطي حياة جديدة للمواد الفعالة الدوائية التي عرف تأثيرها الدوائي منذ سنوات، فقوام المرهم والحالة الفيزكيميائية للمواد الدوائية، وطبيعة السواغ الحامل وطريقة التصنيع المتبعة، وتركيز المواد الفعالة ضمن السواغات الحاملة، وبالتالي الفعالية الترموديناميكية للدواء في السواغ، جميعها تؤثر في الفعالية الدوائية للمستحضر الجلدي،

ومن هنا كانت الخطة تستند إلى دراسة تحرر ، الليدوكائين هيدروكلورايد، من الكريمات والمستحلبات الدقيقة والهلاميات، وذلك من خلال دراسة تغيير عدد كبير من الثوابت كالزيوت، والعوامل الاستحلابية، والمواد المساعدة الأخرى التي يمكن أن تعطي تغييرات مختلفة.

إن تغيير القوام وقدرة السواغ على حل المواد الدوائية وتغير قيمة التوازن المائي الزيتي لهذه السواغات، وكذلك تغييرات البنية الكيميائية لتوضع الوظائف الاسترية أو غيرها بجانب الفحوم الهيدروجينية، ووجود أو غياب مجموعات الهيدروكسيل في بنية السواغ، جميع هذه العوامل يمكن أن تغير من تحرر المادة الدوائية من المراهم التي تطبق موضعياً على سطح الجلد.

ولدراسة العوامل السابقة الذكر، انتقينا مادة والليدوكائين هيدروكلوريدو كمادة دوائية فعالة يمكن أن تساعدنا على فهم أوسع لتأثيرات هذه العوامل

فردية كانت أم جماعية على انتقال المواد الدوائية من المستحضرات الصيدلانية المطبقة على سطح الغشاء المستخدم لدراستها، إلى أوساط مستقبلة مختلفة (مائية كانت أم زيتية)، ذات درجات باهاء معتدلة أو حامضة "PH = 1".

وقد تمت عمليات تحرر المواد الدوائية في الزجاج باستخدام خلية شبيهة بخلية ainsworth ، والدراسات المقارنة بين هذه التراكيب توضح الهدف المرجو من هذا العمل.

2 - مواد وطرائق:

2 - 1: الجهاز المستخدم لدراسة تحرر المواد الدوائية من المستحضرات المطبقة خارجياً:

استخدم في هذا البحث خلية تحرر شبيهة بخلية ainsworth والتي تتمتع بصفات وخصائص تسمح لنا من خلالها بالقيام بمقارنة النتائج بشكل أفضل في الزجاج (In vitro) وكذلك عند استكمال العمل في الحيوية (In vitro)، حيث تبين ومن خلال الدراسات النظرية قدرة هذه الخلية على إعطاء نتائج متقاربة عند دراسة تحرر المواد الدوائية في الزجاج والعضوية كما أسلفنا.

2 - 1 - 1: أقسام الجهاز:

يتألف الجهاز من ثلاثة أقسام رئيسية: (انظر الشكل (18))

أ- خلية التحرر:

عبارة عن وعاء مفتوح الطرفين، اسطواني الشكل، قطره 157ملم، يثبت بواسطة حامل يوضع ضمن السائل المستقبل. ويثبت بطرفه السفلي غشاء، هو عبارة عن جلد الغزال، وقد انتقي جلد الغزال بعد تجارب ومقارنات عديدة مع أنواع مختلفة من الجلود، كان منها جلد الخاروف والبقر والأسماك. وفي النهاية وضمن دراستنا المقبلة، انتقينا جلد الغزال لما يعطيه من نتائج مرضية وجيدة لدراسة تحرر المواد الدوائية وانتقالها من سواغاتها إلى السائل المستقبل، وفي كل مرة ولكل مادة فعالة كنا نعتمد نفس جلد الغزال في العمل.

أما الطرف العلوي من الاسطوانة فيغلق بغطاء خاص به بعد وضع المستحضر المدروس داخل الوعاء الاسطواني وبالتأكيد على الوجه العلوي للغشاء.

يغمر جزء من الاسطوانة بعد تركيبها في السائل المستقبل.

ب ـ حوض الاستقبال:

وهو عبارة عن حوض زجاجي نضع فيه الوسط المستقبل حسب نوعه زيتي أو مائي وتغمس فيه الخلية ويتم تحريك الوسط بواسطة محرك مغناطيسي بحركة 50 دورة / د. ويوضع الحوض الزجاجي في حمام مائي مناسب.

جـ ـ الحمام المائي:

وهو عبارة عن حوض زجاجي كبير يوضع فيه حوض الاستقبال، ويتم ضبط درجة حرارة الحوض بواسطة منظم حراري (ترموستات) لكي نضبط درجة حرارة حوض الاستقبال على 37°م ± 0,5°م ، أما ماء هذا الحوض فيتم تحريكه بواسطة مضخة أو بمحرك مغناطيسي وذلك لضمان تجانس توزع درجة الحرارة.

2 ـ 1 ـ 2: طريقة العمل وكيفية أخذ العينات:

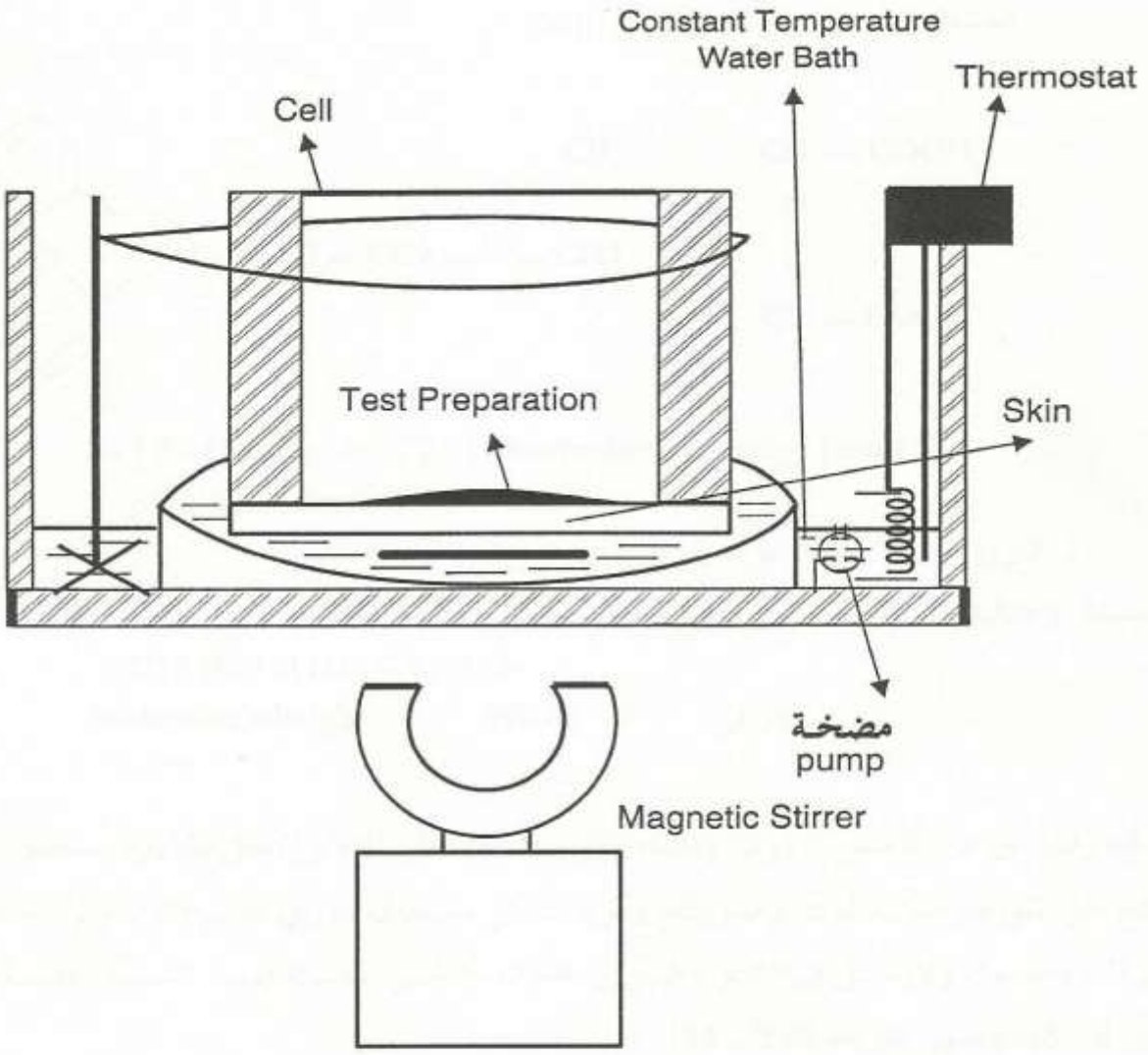
تضبط درجة حرارة الحمام المائي، بحيث نحصل على درجة حرارة 37°م + 0,5°م للوسط المستقبل والذي هو عبارة عن ماء مقطر محمض بحمض كلور الماء ذات قيمة باهاء = 1 "PH = 1" أو ماء مقطر عادي أو زيت البارافين.

وفي جميع تجاربنا ولجميع الأوساط كان حجم الطور المستقبل 600 مل، وعند تجهيز الخلية والغشاء المستعمل، يترك الجميع ولمدة نصف ساعة ضمن الحمام المائي وذلك لتثبيت درجة الحرارة.

بعد ذلك يوضع المستحضر الجلدي المدروس على الوجه العلوي للغشاء وبوزن قدره 60غ على أن يمد بشكل متساوي على سطح الغشاء ثم تثبت الخلية ضمن الطور المستقبل بحيث يكون الغشاء مغموساً بعمق 2 سم تقريباً. ويعتبر هذا هو بدء العمل "الزمن صفر" تغلق اسطوانة الخلية بغطاء خاص ويترك المحرك المغناطيسي الموجود في الطور المستقبل يدور بسرعة 50 دورة/دقيقة.

أما بالنسبة لأخذ العينات من الوسط المستقبل، فقد كان بمعدل 10 مل من الوسط المستقبل كل 30 دقيقة ولمدة ثلاثة أو أربعة ساعات في كل مرة كنا نعوض تلك الكمية بكمية مماثلة وبنفس درجة حرارتها من سائل كان محضون وبدرجة حرارة 37°م وفي بعض الأحيان كنا نضطر إلى أخذ عينة للمعايرة بعد 24 ساعة.

أما عن طريقة معايرة المواد الدوائية الفعالة. فقد ذكرناها عند دراسة خواص وماهية المواد الفعالة في كل طور إن كانت معايرة مباشرة أو مع الاستخلاص.

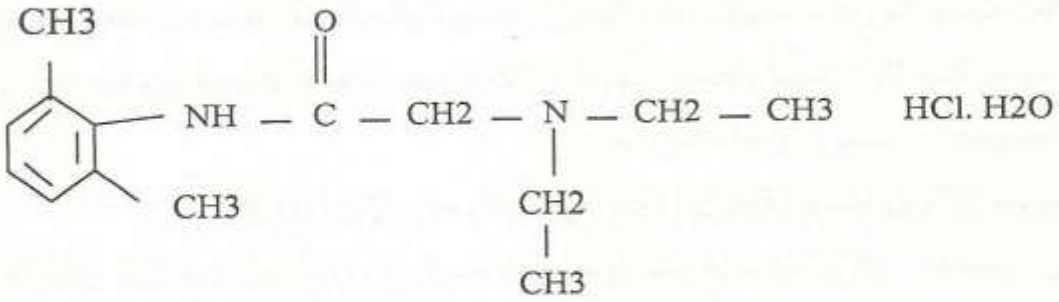


مخطط لخلية التحرر المستخدمة

الشكل رقم (18)

2 - 2 - 2: الليدوكائين هيدروكلوريد Lidocain Hydrochloride: (23) (25)

الصيغة التفصيلية والاسم العلمي:



A Cetamide, 2 - (diethylamino) - N - (2,6 - dimethylphenyl) -, monohydrochloride, monohydrate.

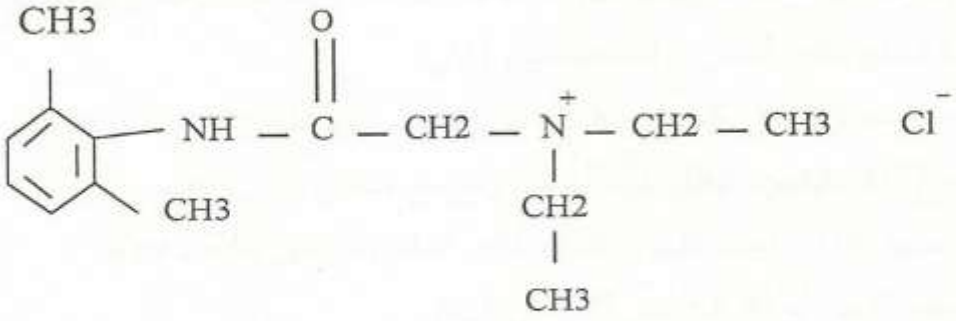
2 - (Diethylamino) - 2 , 6 - acetoxylidide monohydrochloride.

كلوريدات الدي إيتيل أمينو - دي ميتيل 2 ، 6 أسيتانيليد

الصيغة الإجمالية:

C14 H22 N2O. Hcl H2O = 288,82 = Molecular Wheight

وهناك الليدوكائين هيدروكلوريد غير المائي:



C14 H22 N2O HCl = 270,80 = Molecular Wheight

له عدة أسماء أخرى: Xylocaine Hcl

Lingocaine Hcl

يجب ألايقل محتواه عن 97,5٪ وليس أكثر من 102,5٪ من C14 H22 N2O Hcl (8)
محسوبة إلى الأساس غير المائي. علماً بأننا استخدمنا الشكل اللامائي في جميع تجاربنا.

الليدوكائين هيدروكلوريد مسحوق مبلور أبيض، عديم الرائحة، ذو طعم مر خفيف مع خدر باللسان. هو مركب ثابت نسبياً لايتميه بسهولة وذلك لتوضع الوظيفة الأميدية بين مجموعتي ميتل مما يعيق الإماهة وهذا ما يسمى بالإعاقة الفراغية.

ينحل بالدرجة 20°م في الماء والكحول والكلورفورم ولاينحل بالإيتر. (8) (23)

ينصهر بين درجة 74 ـ 79°م، أما نسبة الماء الموجود فيه فتتراوح وزنياً بين 5 ـ 7٪، ومحلوله المائي بتركيز 0,5٪ له قيمة باهاء (PH) تتراوح بين 4 ـ 5,5.

أما بالنسبة للمعادن الثقيلة فالمسموح به ليس أكثر من 0,002٪. (18)

1 ـ الذاتية Identifecation: (U. S. P. INF 1995) (23)

1 ـ تستجيب محاليله للفحوص المجراة على المركبات الكلورية.

2 ـ يحل حوالي 300 ملغ من الليدوكائين هيدروكلوريد بـ 10 مل من الماء وتنقل لحبابة ابانة (حبابة فصل) Separator ثم يضاف 4 مل من هيدروكسيد الأمونيوم 6 نظامي، وتستخلص بـ 15 مل من الكلوروفورم أربع مرات، تجمع الخلاصات الكلورفورمية ثم تبخر على بخار ماء ساخن وتجفف البقية بالخلاء بواسطة سيليكا جيل لمدة 24 ساعة، ويجب أن يطابق الراسب المبلور في ذاتيته لذاتية الليدوكائين أساس، ولفحصه نقوم بمايلي:

1°ـ يحل 100 مل منه في 1 مل كحول ويضاف له 10 نقط من كلور الكوبالت المحضر حديثاً ويحرك المزيج لمدة دقيقتين، فيظهر لون أخضر لامع مع تشكل راسب ناعم.

2°ـ إن مجال انصهار هذا الراسب المبلور (الليدوكائين أساس) هو بين 66°م ـ 69°م.

3°ـ إن البقية بعد التزميد أو الحرق: ليس أكثر من 0,1٪.

4°ـ الكلور Chloride :

يحل 1غ في مزيج من 3 مل حمض آزوت 2 نظامي و12 مل من الماء، ويضاف له 1مل من نترات الفضة، إن العكر الحاصل ليس أكثر من العكر الذي يحدثه 50 ميكروليتر من حمض كلور الماء 0,02 نظامي (0,0035٪).

3 ـ السلفات Sulfate: يحل 200 ملغ من الليدوكائين هيدروكلوريد أو الليدوكائين أساس في 20 مل ماء ويضاف إليه 2 مل حمض كلور ماء 3 نظامي "لليدوكائين هيدروكلوريد" أو 2 مل حمض آزوت 2 نظامي (لليدوكائين أساس) ويرشح إذا كان هناك حاجة. يقسم بعدها هذا المحلول لقسمين، يضاف للقسم الأول 1مل من محلول كلور الباريوم، فالعكر الحاصل لايتجاوز العكر الموجود ضمن القسم الثاني الذي لم يضاف له شيء.

2 ـ **المعايرة** Assay: (23)

يعمل سلسلة عيارية من الليدوكائين هيدروكلوريد ويقرأ درجة امتصاص هذه السلسلة بجهاز مقياس الطيف الضوئي بطول موجة 254 نانومتر "بمجال الأشعة فوق البنفسجية"، ولقد تم اعتماد قراءة محلول عياري لليدوكائين هيدروكلوريد تركيزه 500 مكغ / مل حيث أعطى قيمة امتصاص 0,669 وهي عبارة عن متوسط قراءات امتصاص لهذا التركيز.

وبذلك يمكن صياغة القانون التالي:

$$Q = C (AU / AS)$$

حسب مايلي:

$$Q = 500 (AU / 0,669)$$

حيث Q كمية الليدوكائين هيدروكلوريد بالمكغ / مل.

و C تركيز العياري أو كميته بالمكغ / مل.

AU قراءة العينة.

0,669 قراءة العياري.

أما معايرة العينات فقد تمت حسب مايلي:

أ ـ العينة من طور مستقبل مائي:

تأخذ العينة ويقرأ قيمة امتصاصها بجهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer بطول موجة 254 نانومتر "مجال الأشعة فوق البنفسجية" ثم يحسب تركيز المادة بالمكغ / مل بعد تطبيق القانون السابق.

ويضرب الجواب بـ 600 ويقسم على 1000 فنحصل على الكمية الكلية المتحررة بالملغرامات خلال الزمن المحدد.

ب ـ العينة من طور مستقبل زيتي:

بعد أخذ العينة يتم استخلاص الليدوكائين بماء محمض بحمض كلور الماء ذات قيمة باهاء (PH = 1) وعلى عدة دفعات، وبكمية كلية قدرها 100مل، ثم تقرأ الخلاصة المائية الحاوية على الليدوكائين هيدروكلوريد بمقياس الطيف الضوئي على طول موجة 254 نانومتر ونطبق القانون التالي:

$$Q = 500 (AU / 0,669)$$

فنحصل على الكمية الموجودة في مل (مكغ / مل)، فنضرب هذه القيمة بـ 100 لأننا استخلصنا بواسطة 100 مل فنحصل على الكمية بالمكغرامات / 100مل وهذه الكمية هي نفسها الموجودة ضمن 10 مل زيت (الأخيذة الأولية).

وللحصول على الكمية المتحررة وفي زمن ما نضرب الناتج السابق بـ 60 ونقسم على 1000 فنحصل على الكمية المتحررة بالملغرامات والموجودة ضمن 600 مل زيت "الطور المستقبل".

3 ـ **استعماله** Use: (25)

الليدوكائين هيدروكلوريد عبارة عن مخدر موضعي، يستخدم بشكل واسع في الحقن وفي التطبيقات الموضعية على الجلد والعضلات، لأنه وبنفس الجرعات أقوى وأسرع من البروكائين، ولكنه أكثر سمية.

لاتستخدم المحاليل الليدوكائين والتي تحوي أدرينالين في إبطال الحس في الأصابع لأن ذلك يمكن أن يؤدي إلى فقر دم موضعي (فاقة دم مؤقتة) عميقة يمكن أن تقود إلى مرض تماوت الأطراف. (Gangerene) .

٣-٢-٢: تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من المستحلبات الدقيقة "الهلاميات الشفافة " Gelly:

عند دراسة تحرر الليدوكائين كلوريد من المستحلبات الدقيقة اعتمدنا سبع صيغ مختلفة بدرجات باهاء متنوعة مع اختلاف في الطور المستقبل ؟

الصيغة الأولى : هلامية شفافة تحتوي الغول السيتوستئريلي المرتبط مع ٣٠_جزيئة أوكسيد اتيلين " ايمو-لجين B3 " كعامل استحلابي وغير متشرد ذو قدرة استقطابية مائية عالية .

أما الطور الزيتي فيتألف من زيوت مستقطبة وبكميات كبيرة من زيت السيرافيل وزيت السيتول " cetiolhe" he

أما الطور المائي فهو عبارة عن الغليسرين وماء المقطر ووقاء (حمض الليمون / ليمونات الصوديم) ذو قيمة باهاء مساوية ph=5

والجدول (٢٦) يبين نتائج تحرر الليدوكائين هيدرو كلوريد من هذه الهلامة الشفافة.

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحرر بالمل مكغ \مل	الكمية الكلية المتحرر ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	٥٨	٣٤.٨	٢.٩	٠
٦٠	١٠٢.٤	٦١.٤٤	٥.١٢	٥٧
٩٠	١١٠	٦٦	٥.٥	٩٣.١
١٢٠	١١٨.١	٧٠.٩	٥.٩	٩٣.٢
١٥٠	١٢٦	٧٥.٦	٦.٣	٩٣.٧
١٨٠	١٢٧.١	٧٦.٢٣	٦.٤	٩٨

نلاحظ من الجدول السابق أن الليدوكائين كان سريعا خلال الساعة الآولى مقارنة بما حدث بعد ذلك . حيث نلاحظ تباطؤ التحرر حتى ١٨٠ دقيقة .

الصيغة الثانية : هلامية شفافة تحتوي الغول الستئريلي مع عدد من جزيئات أوكسيد الأيتلين غير محدد من قبل الشركة المصنعة والمسمى تجاريا جينوبول" genapo s l٢٠٠ "

وهو عامل استحلابي غير متشرد ذو استقطاب مائي عالي , وله توازن مائي عالي نسبيا , ويستطيع تكوين محلول مائي غروي مهلم بنسب لاتزيد عن ١٠- ١٥ % ومن المفيد أن نذكر أن هذه التراكيز تكون دوما أعلى من التركيز الحرج لتكوين المذيلات " c. m. c." , ليستطيع العامل الاستحلابي إعطاء لزوجة عالية وذلك بتشكيل المذيلات الغروية في الماء .

من الملاحظ أن هذه الهلامية المتشكلة ذات لزوجة عالية مع ملمس دهني دبق ناجم عن القطب الزيتي ، مما يجعل تطبيقها على الجلد يشابه ما يشاهد في حالة مركبات البولي ايتلين غليكول .

أما الطور الزيتي فهو زيت السيرافيل والطور المائي هو نفسه المستخدم في الصيغة الآولى .

النتائج الواردة في الجدول (٢٧) توضح نتائج تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هذه الهلامية الشفافة .

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحرر بالمل مكغ \مل	الكمية الكلية المتحرر ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	٤٦	٢٧.٦	٢.٣	٠
٦٠	٩٣.٣	٥٦	٤.٧	٤٩
٩٠	١٠٤	٦٢.٤	٥.٢	٩٠.٤
١٢٠	١١٣.٣	٦٨	٥.٧	٩١.٢
١٥٠	١٣٦	٨١.٦	٦.٨	٨٢
١٨٠	١٥٣.٣	٩٢	٧.٧	٨٨.٣
٢٤٠	١٩٢.٨	١١٥.٣	٩.٦١	٨٠
١٤٤٠	١٩٢.٠٨	١١٥.٣	٩.٦١	١

الجدول رقم (٢٧): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هلامية شفافة تحتوي الجينوبول 200s كعامل استحلابي وزيت السيرافيل .

نلاحظ من الجدول السابق أن تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد هنا أقل من الكريمات ز \م وخاصة ذو العامل الاستحلابي الايمولجين b1و b3 أو مع مزيج سبان ٨٠ وتوين ٨٠ بوجود زيت السيرافيل , فمن الملاحظ أن الهلامية المائية للجينوبول احتفظت بباقي كمية المادة الدوائية بعد أن حررت قسما منها وذلك لمدة أربع ساعات فقط .

الصيغة الثالثة: هلامة شفافة تحتوي متعددة اوكسيد الايتلين ومتعدد البروبيلين المسمى تجاريا بيلورونيك f127(pluronic f127) ,الطور المائي هو عبارة عن وقاء حمض الليمون وليمونات الصوديوم بدرجات باهاء متنوعة " 5او 7.2" مع أو بدون الغليسرين وباستخدام الماء المقطر ذو درجة باهاء = 1 (وقد استخدام حمض كلور الماء لهذا الغرض) أو زيت البارافين كطور مستقبل وقد كان التوزيع كالتالي :

١. هلامية شفافة ذات قيمة باهاء = 5من خلال الوقاء السابق مع الغليسرين والماء المقطر كطور مستقيل .
٢. هلامة شفافة ذات قيمة باهاء = ٧,٢ مع الغليسرين والماء المحمض كطور مستقبل.
٣. هلامة شفافة ذات قيمة باهاء = ٥ بدون إضافة الغليسرين أما الطور المستقبل فهو زيت البارافين.
٤. هلامة شفافة ذات قيمة باهاء = ٥ مع إضافة الغليسرين والطور المستقبل هو زيت البارافين.
٥. هلامة شفافة ذات قيمة باهاء = ٧,٢ بدون إضافة الغليسرين والطور المستقبل هو زيت البارافين.

مع الإشارة الى أن جميع الهلاميات السابقة تأخد القوام الهلامي بالحرارة العادية (حرارة المخبر) أما مع خفض الحرارة إلى الدرجة ٨ مئوية فتعطي محلول سائل شفاف.

أما نتائج تحرر الليدوكائين هيدروكلورايد من هذه الهلاميات الشفافة فقد أشير إليها ضمن الجداول التالية (٢٨-٢٩-٣٠-٣١-٣٢).

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحررة بالمل مكغ / مل	الكمية الكلية المتحررة ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	١٢٠	٧٢	٦	٠
٦٠	١٨٠	١٠٨	٩	٦٧
٩٠	١٩٠	١١٤	٩.٥	٩٥
١٢٠	٢٠١,٨	١٢١	١٠,١	٩٤.١
١٥٠	٢٢٤	١٣٤,٤	١١.٢	٩٠.٢
١٨٠	٢٤٥,٠	١٤٧.٠	١٢.٢٥	٩١.٤

الجدول رقم(٢٨): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هلامية شفافة تحتوي البيلورونيك f127ووقاء حمض الليمون / ليمونات الصوديوم بدرجة باهاء = ٥ وباستخدام الغليسرين. أما الوسط المستقبل هو الماء المحمض.

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحررة بالمل مكغ / مل	الكمية الكلية المتحررة ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	١١٠	٦٠	٥.٥	٠
٦٠	١٦٥	٩٩	٨.٢٥	٦٧
٩٠	٢٢٤	١٣٤.٤	١١.٢	٧٤
١٢٠	٢٨٥	١٧١	١٤.٢٥	٧٩
١٥٠	٣٢٤	١٩٤.٤	١٦.٢	٨٨
١٨٠	٣٦٣.٣	٢١٨.٠	١٨.٢	٨٩
١٤٤٠	٥٠٠.٨	٣٠٠.٤٥	٢٥.١	٧٣

الجدول رقم(٢٩): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هلامية شفافة تحتوي البيلورونيك F127ووقاء حمض الليمون / ليمونات الصوديوم بدرجة باهاء=٧.٢ وباستخدام الغليسرين، أما الوسط المستقبل فهو الماء المحمض.

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحررة بالمل مكغ / مل	الكمية الكلية المتحررة ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	١٨٠	١٠٨	٩	٠
٦٠	٢٨٥	١٧١	١٤.٢٥	٦٣.٢
٩٠	٣٥٨	٢١٤.٨	١٧.٩	٨٠
١٢٠	٤٣٣.٣	٢٦٠	٢١.٧	٨٢.٤
١٥٠	٧٧٠	٤٦٢	٣٨.٥	٥٦.٤
١٨٠	١٠٩١.٧	٦٥٥	٥٤.٦	٧٠.٥
٢٤٠	١٤٠٥.٠	٨٤٣	٧٠.٢٥	٧٨

الجدول رقم(٣٠): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هلامية شفافة تحتوي البيلورونيك F127ووقاء حمض الليمون / ليمونات الصوديوم بدرجة باهاء=٥ بدون إضافة الغليسرين، أما الوسط المستقبل فهو زيت البارافين.

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحررة بالمل مكغ / مل	الكمية الكلية المتحررة ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	٢٨٠	١٦٨	١٤	٠
٦٠	٤٦٣.٣	٢٧٨.٠	٢٣.٢	٦٠.٣
٩٠	٥٢٦	٣١٥.٦	٢٦.٥	٨٨
١٢٠	٥٩٦.٧	٣٥٨.٠	٢٩.٨٣	٨٩
١٥٠	٩٢٠	٥٥٢	٤٦	٦٥
١٨٠	١٢٥٦.٧	٧٥٤	٦٢.٨٣	٧٣
٢٤٠	١٤٧٣.٣	٨٨٤	٧٣.٧	٨٦

الجدول رقم(٣١): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هلامية شفافة تحتوي لبيلورونيك F127ووقاء حمض الليمون / ليمونات الصوديوم بدرجة باهاء=٥ باستخدام الغليسرين، أما الوسط المستقبل فهو زيت البارافين

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحررة بالمل مكغ / مل	الكمية الكلية المتحررة ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	٣٦٠	٢١٦	١٨	٠
٦٠	٥٩١.٧	٣٥٥	٢٩.٦	٦١
٩٠	٧٩٢	٤٧٥.٢	٣٩.٦	٧٥
١٢٠	١٠٠٠	٦٠٠	٥٠	٧٩.٢
١٥٠	١٢١٠	٧٢٦	٦٠.٥	٨٣
١٨٠	١٤٠٠	٨٤٠	٧٠	٨٦.٤
٢٤٠	١٦٠٨.٣	٩٦٥	٨٠.٤٢	٨٧

الجدول رقم(٣٢): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من هلامية شفافة تحتوي لبيلورونيك F127ووقاء حمض الليمون / ليمونات الصوديوم بدرجة باهاء=٧.٢ بدون إضافة الغليسرين، أما الوسط المستقبل فهو زيت البارافين.

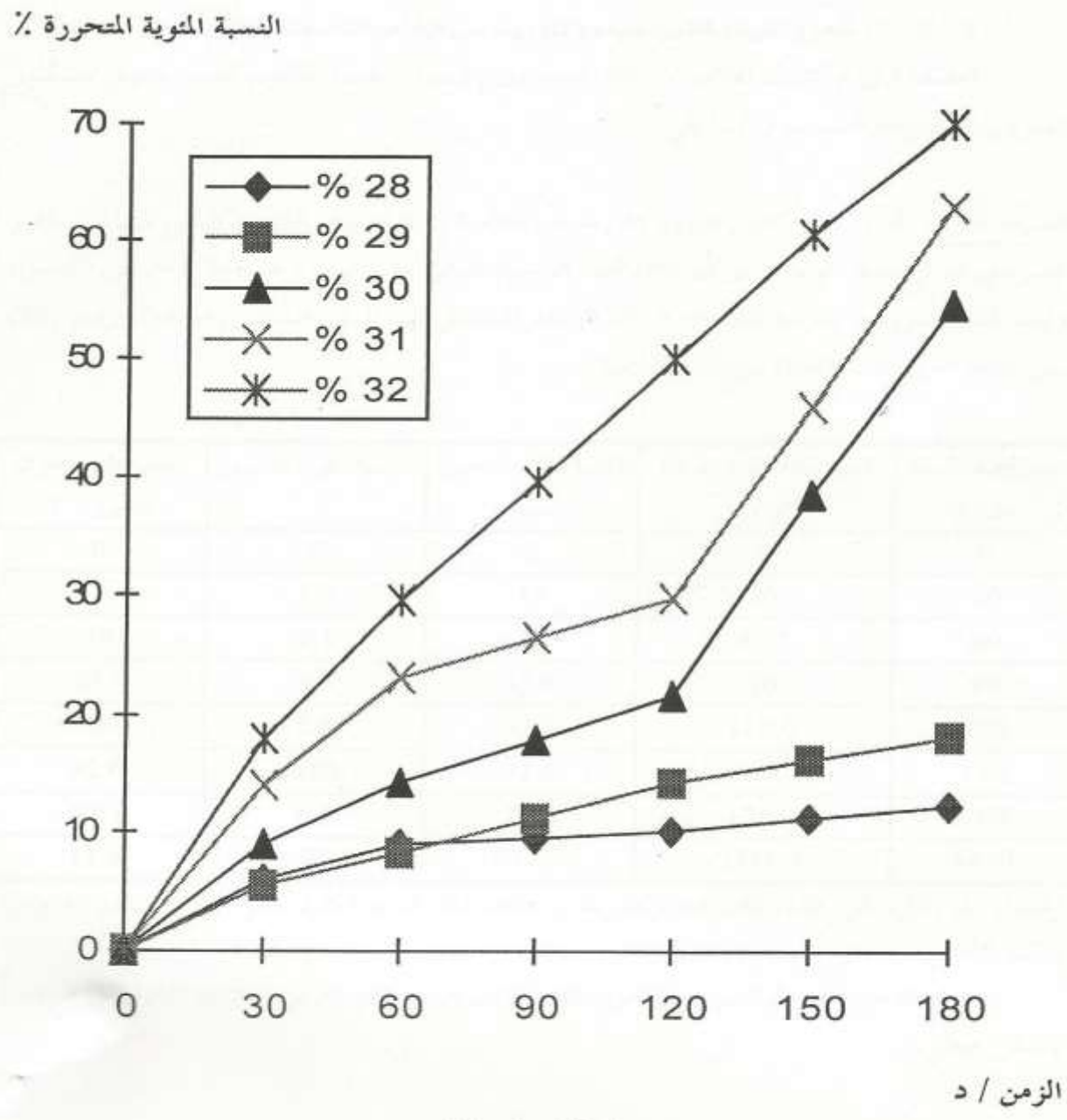
من خلال النتائج المدونة في الجداول الخمس السابقة نلاحظ بأن أفضل كمية تحرر لليدوكائين هيدروكلوريد كانت مع درجة باهاء = ٧.٢ وبوجود الغليسرين، ويفسر ذلك من خلال قيمة pka لليدوكائين هيدروكلوريد المرتبطة مباشرة بتغيرات باهاء الوسط"قيم pH للوسط"،فكلمل ارتفعت قيمة باهاء الوسط ، كلما زادت نسبة الليدوكائين الأساس القادر على إجتياز الغشاء المستخدم بحرية أكثر.

ومن خلال الجدول (٣٠) و(٣١) نلاحظ أنه كان هناك زيادة في كمية الليدوكائين المتحررة مترافقة مع وجود الغليسرين في الهلامية.

أما مع استخدام زيت البارافين كطور مستقبل فإن كمية الليدوكائين المتحررة قد ازدادت، ذلك لآن الطور الزيتي قد اجتذب الليدوكائين أساس بشكل أكبر، وساهم في زيادة نسبة الليدوكائين المتحررة مقارنة بالماء المحمض.

ومن ناحية أخرى، يجب الانتباه أنه عند أخذ العينة من الطور المستقبل الزيتي لابد من استخلاص الليدوكائين بماء محمض بحمض كلور الماء ذو قيمة باهاء=١(PH=١).

"انظر طرائق معايرة الليدوكائين هيدروكلوريد".



الشكل رقم (26)

النسبة المئوية المتحررة من الليدوكائين هيدروكلورايد مع الزمن من المستحلبات الدقيقة (هلاميات شفافة)

٣-٢-٤: تحرر الليدوكائين هيدوكلوريد من المراهم المنحلة بالماء"مراهم P. E. G".

تحتوي هذه المراهم على مكونات منحلة بالماء فقط ، يمكن غسلها بالماء كما في الأسس الغسولة بالماء، ويشار إليها عادة بالأسس اللادهنية"Greasless" بسبب غياب المواد الدهنية. من خصائص هذه المراهم سرعتها العالية في اجتياز طبقات الجلد، ولكن هذه الحادثة قد تتوقف أو تتغير بحسب طبيعة وخواص المواد الدوائية الفيزيائية والكيميائية ، ذلك لأن سرعة الامتصاص لا تتعلق فقط بنوع الأساس، بل إن طبيعة الدواء وحالة الجلد المطبق عليه المرهم يلعبان دورا فعالا في عملية الامتصاص وتحرر المواد الدوائية.

وإضافة لهذا فإن هذه المراهم تعمل على امتصاص الماء وبسرعة كبيرة مما يؤدي الى تجفاف جلد المريض، وبالتالي يمكن استخدامها في حالات: التهاب الجلد الاحتقانية.

الصيغة الاولى : تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من مرهم متعددات ايتلين الغليكول المكون من متعددات الايتلين غليكول (٦٠٠٠) ومتعددات الايتلين الغليكول(١٥٤٠) مع طور مائي نسبته ١٢% وهو عبارة عن وقاء حمض الليمون/ ليمونات الصوديوم ذو قيمة باهاء PH=٥.

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحرر بالمل مكغ \مل	الكمية الكلية المتحرر ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	١٦	٩.٦	٠.٨	٠
٦٠	٣١.٣٩	١٨.٨٦	١.٥٧	٥١
٩٠	٣٣.٦	٢٠.١٦	١.٦٨	٩٣.٥
١٢٠	٣٥.٨٧	٢١.٥٣	١.٧٩	٩٤
١٥٠	٦٤	٣٨.٣	٣.٢	٥٦
١٨٠	٩١.١٨١	٥٤.٧١	٤.٥٦	٧٠.٢
٢٨٨٠	٧٩٠.٧٣	٤٧٤.٤٤	٣٩.٥٤	١١.٥

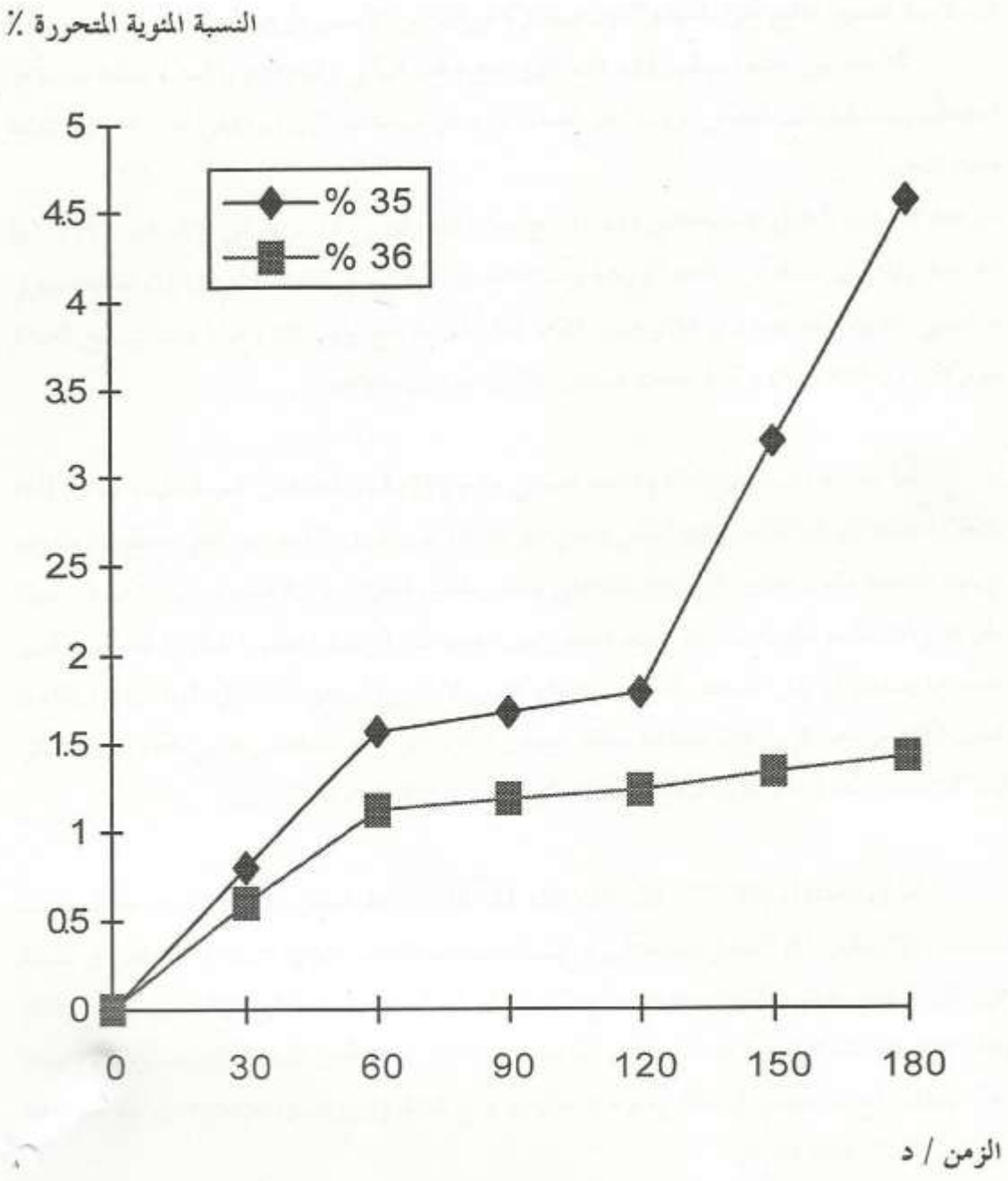
الجدول رقم (٣٥): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من مرهم متعددات ايتلين غليكول"٦٠٠٠ " و "١٥٤٠".

الصيغة الثانية :تحرر الليدوكائين من متعددات الايتلين غليكول والمكون من متعددات ايتلين غليكول (٦٠٠٠) ومتعددات ايتلين غليكول(٤٠٠)، وطور مائي كما في الصيغة الاولى ولكن نسبة الماء فيه ٣٠%.

زمن أخذ العينة دقيقة	كمية المادة المتحرر بالمل مكغ \مل	الكمية الكلية المتحرر ملغ	النسبة المئوية للتحرر %	النسبة المئوية لفرق التحرر %
٠	٠	٠	٠	٠
٣٠	١٢	٧.٢	٠.٦	٠
٦٠	٢٢.٠	١٣.٤٥	١.١٢	٥٤
٩٠	٢٣.٦	١٤.١٦	١.١٨	٩٥
١٢٠	٢٤.٦٧	١٤.٧٩	١.٢٣	٩٦
١٥٠	٢٦.٦	١٥.٩٦	١.٣٣	٩٢.٥
١٨٠	٢٨.٣	١٧.٠٤	١.٤٢	٩٤
١٤٤٠	١٠٦.١	٦٣.٦٨	٥.٣١	٢٧

الجدول رقم(٣٦): تحرر الليدوكائين هيدروكلوريد من مرهم متعددات ايتلين غليكول "٦٠٠٠" و "٤٠٠".

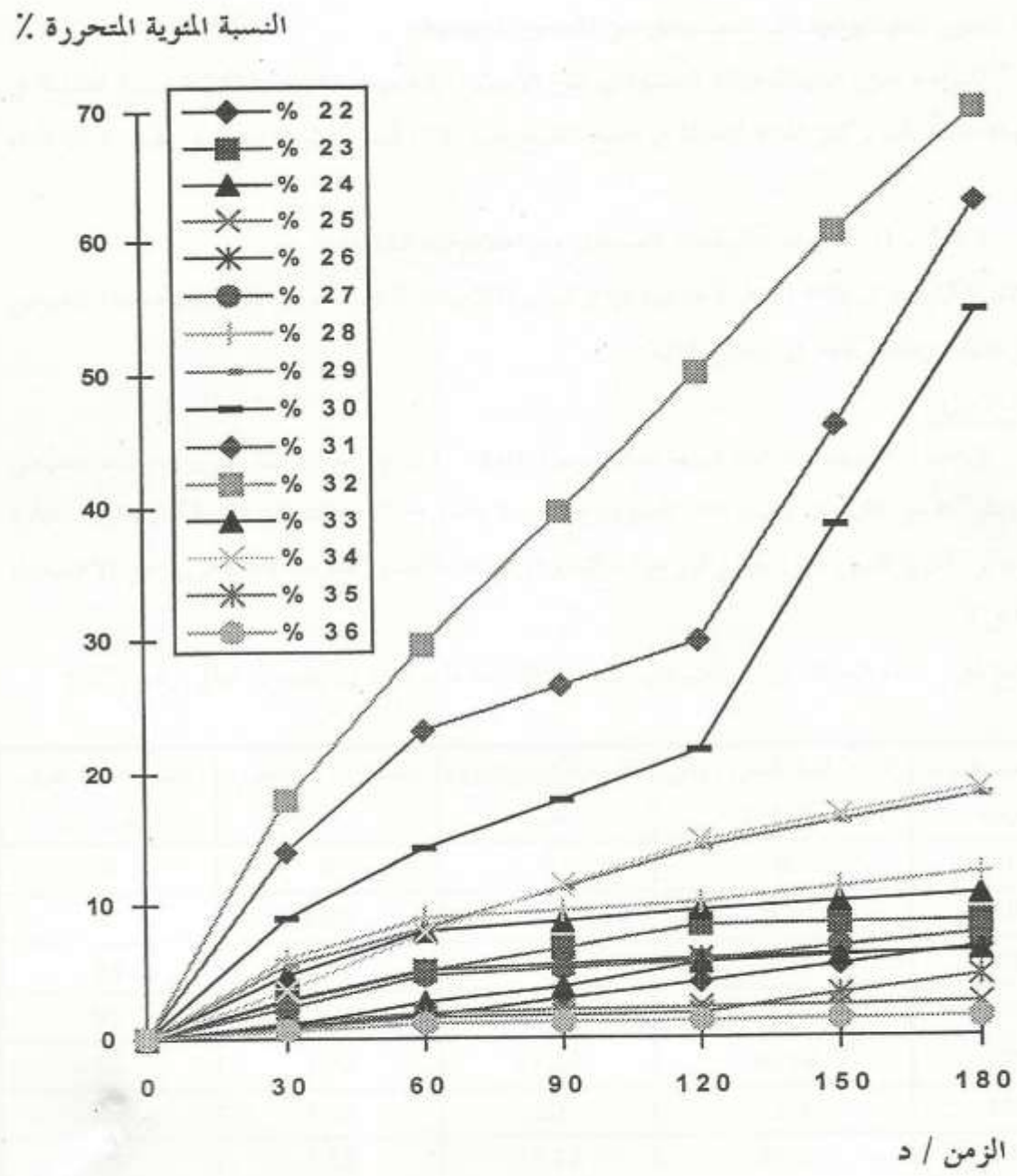
ونلاحظ من الجدول السابق انخفاض كمية الليدوكائين هيدروكلوريد المتحررة مقارنة بالصيغة الأولى وهذا دليل على أنه كلما ازدادت نسبة الماء الموجود ضمن المراهم" P.E.G" نقص من تحرر الليدوكائين " مع ملاحظة أن الليدوكائين هيدروكلوريد منحل بالماء بشكل كامل".



الشكل رقم (28)

النسبة المئوية المتحررة من الليدوكائين هيدروكلورايد من المراهم المنحلة بالماء (P. E. G.)

٣-٢-٥- تفسير نتائج تحرر الليدوكائين هيدروكلورايد :
نلاحظ أن استبدال زيت البارافين المعدني بزيت آخر نصف نفوذ هو ميرسات الإيزوبروبيلي قد ساهم في زيادة نسبة التحرر.
أما عند استبدال العامل الاستحلابي وهو (مزيج سبان ٨٠ وتوين ٨٠) بمزيج من الإيمولجين B1 وB2 فنلاحظ زيادة في نسبة تحرر المادة الدوائية وهذا عائد الى بنية العامل الاستحلابي وطول سلسلة بولي اوكسي ايتلين المتواجدة في الايمولجين B1 و B3 مقارنة مع توين ٨٠ وهذا يتطابق مع العالم ميروكس وزملائه وهناك ملاحظة إن انخفاض كمية الليدوكائين Hclالمتحررة عائد إلى أناالليدوكائين أساس ينتقل عبر الغشاء عن طريق الادمصاص على سطح القطيرات الزيتية، فعندما يكون الطور الزيتي هو الداخلي يتبعثر بشكل قطيرات زيتية صغيرة جدا تكون سهلة الحركة والانتقال وتكون مساحة سطح التماس بين القطيرات الزيتية والطور المائي الخارجي كبير جدا، مما يساهم في نقل كميات كبيرة من الليدوكائين الأساس الجاهز للانتقال، أما عندما يكون الطور الخارجي هو الزيتي فإن مساحة سطح التماس تكون أقل وحركة الطور الزيتي محدودة وبالتالي فإن كريمات زيت / ماء تحرر الليدوكائين بشكل أفضل من كريمات ماء / زيت.



الشكل (29)

النسبة المئوية المتحررة من الليدوكائين هيدروكلورايد مع الزمن من الأسس المرهمية المدروسة

أما في الجداول (٢٦-٢٧-٢٨-٢٩-٣٠-٣١-٣٢) والخط البياني رقم (٢٩)نلاحظ أنه عند استخدام الايمولجين B3 كعامل استحلابي ومهلم لصنع مستحلبات هلامية شفافة انخفاض في نسبة تحرر الليدوكائين هيدروكلورايد(مقارنة مع كريم ز/م ذو العامل الاستحلابي B1و B3) وهذا عائد إلى تشكل المذيلات المنحلة في المستحضر وبالتالي إعاقة تحرر الليدوكائين هيدروكلورايد. مع ملاحظة زيادة في انحلال المادة الدوائية.

أما بالنسبة للهلامية الشفافة الجينوبولS200 فالتحرر شبيه بما حدث مع الهلامية الايمولجين. مع نقصان في نسبة التحرر التي استمرت لمدة أربع ساعات فقط ثم احتفظت الهلامية بباقي كمية الدواء.

أما مع استخدام البيلورونيك F127 فنلاحظ ازدياد واضح في نسبة تحرر الليدوكائين هيدروكلورايد وهذا عائد للبنية الكيميائية للبيلورونيك ولطول سلسلة اوكسي ايتلين واوكسي بروبيلين وهذا يتطابق مع العالم ميروكس وزملائه (٤٢)، مع ملاحظة أن زيادة نسبة البيلورونيكF127 تؤدي لانخفاض نسبة الليدوكائين هيدروكلورايد المتحررة وهذا يتطابق مع العالم سانك وزملائه(٢٤)

أما باستخدام الغليسرين (كعامل مذوب) فنلاحظ زيادة في نسبة التحرر وهذا عائد إلى قطبية السواغ وزيادة انحلاله ويتطابق هذا الكلام مع العالم ناكونو وزملائه (٤٥)، والعالم وايتورث وزملائه (٥٣).

أما عند ارتفاع قيمة باهاء(PH) الوسط وحسب PKa لليدوكائين هيدروكلورايد: فنلاحظ ازدياد في نسبة الليدوكائين هيدروكلورايد المتحررة وهذا عائد إلى زيادة نسبة الشكل الأساس لليدوكائين هيدروكلورايد وهو الشكل المفضل للانتقال عبر الغشاء.

أساس PH= PKa+Log

أما عند استخدام الزيت كطور مستقبل فإن زيادة التحرر عائدة إلى انجذاب الليدوكائين أساس وبشكل كبير للادمصاص على الزيت والانحلال به.

مع ملاحظة أن التحرر هنا يحدث حسب خطة هيغوشي للتحرر من الهلاميات المائية.

أما الجداول (٣٥- ٣٦) ومن الشكل (٢٩) نلاحظ انخفاض شديد في نسبة تحرر الليدوكائين هيدروكلورايد وهذا عائد الى بنية المرهم بولي ايتلين غليكول الذي شكل معقدات مع المادة الدوائية ولم يحررها (هذا يتطابق مع ما جاء في المرجع(٩) مع ملاحظة أن زيادة نسبة الماء في المرهم P.E.G نقص من نسبة الليدوكائين المتحررة وهذا طبيعي وعائد لزيادة انحلال الليدوكائين هيدروكلورايد .

نشكر حسن
إصغائكم