



الجمهورية العربية السورية

جامعة البعث

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الصيدلانية و المراقبة الدوائية

## تقييم جودة مادة الديكسابانتينول في الكريمات الجلدية الصيدلانية والتجميلية المُسوَّقة محلياً ومُراقبة ثباتها خلال عُمر الاستخدام

رسالة أُعدَّت لنيل درجة الماجستير في المراقبة الدوائية

إعداد الصيدلاني :

حُسام عارف عبّود

إشراف :

أ.م.د . يُمن الهلال

٢٠٢١م - ١٤٤٣هـ

## فهرس المحتويات

1	مقدمة.....	21
2	تعاريف.....	22
1-2	عُمر الرّف Shelf Life.....	22
2-2	عُمر الاستخدام In Use Shelf life.....	22
3-2	تاريخ انتهاء الصلاحية Expiry Date.....	25
4-2	ثباتيّة الدّواء Drug Stability.....	26
3	أنواع تخربّ المُستحضّرات الصيدلانيّة Types Of Pharmaceutical.....	
	Degradation.....	28
4	حمض البانتوتينيك فيتامين B5 ( Panthotenic Acid ).....	31
1-4	التأثيرات الدوائيّة لحمض البانتوتينيك ( جهازياً وموضعيّاً).....	31
2-4	تعريف الديكسابانتينول.....	33
3-4	الخواص الفيزيائيّة والكيميائيّة للديكسابانتينول.....	34
4-4	الأشكال الصيدلانيّة الموضعيّة للديكسابانتينول.....	35
5-4	المُشاركة مع فيتامين E في المُستحضّرات الموضعيّة.....	35
6-4	اختبارات المُراقبة للمُستحضّرات الصيدلانيّة نصف الصلبة.....	37

42.....	5	الدراسات السابقة Previous Studies
47.....	6	المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة Used materials, devices and method
47.....	1-6	المواد المستخدمة.....
47.....	2-6	الأدوات والأجهزة المُستخدمة.....
7 العيّنات وشروط الحفظ والاستخدام Samples , using and preservation		
49.....		conditions
49.....	1- 7	العيّنات المدروسة.....
50.....	2- 7	طريقة تسمية العيّنات بالرموز.....
50.....	3- 7	محاكاة الاستخدام المنزلي.....
50.....	4- 7	شروط حفظ العيّنات.....
8 طريقة إجراء اختبارات مُراقبة الجودة على المُستحضّرات المدروسة Method of quality		
51.....		control tests of pharmaceuticals preparation examined
51.....	1- 8	طريقة اختبار المواصفات الحسيّة.....
51.....	2- 8	طريقة اختبار الصفات الظاهريّة.....
51.....	3- 8	طريقة اختبار تحرّي وجود الأجسام الغريبة.....
52.....	4- 8	طريقة تحديد نمط المُستحلّب.....
52.....	5- 8	طريقة قياس درجة اللزوجة.....

52.....	طريقة قياس درجة الحموضة.	6- 8
53.....	طريقة معايرة المادّة الفعّالة	7- 8
55.....	طريقة الاختبارات الميكروبيّة ( الجرثومية والفطرية )	8- 8
55.....	1- 8-8 التعداد العام للجراثيم.	
55. Pseudomonas Areuginosa	2- 8- 8 الكشف عن جرثومة الزائفة الزنجاريّة	
56. Staphylococcus Aureus.	3- 8-8 الكشف عن جرثومة العنقوديات المذهّبة.	
56.....	4- 8-8 التعداد العام للفطور.	
57.....	9 النتائج والمناقشة.	
57.....	1-9 النتائج.	
57.....	9-1-1 نتائج اختبار المواصفات الحسيّة.	
58.....	9-1-2 نتائج اختبار مراقبة الصفات الظاهريّة.	
60.....	9-1-3 نتائج اختبار تحرّي وجود الأجسام الغريبة.	
61.....	9-1-4 نتائج تحديد نمط المُستحلب.	
61.....	9-1-5 نتائج فحص اللزوجة.	
61.....	9-1-6 نتائج فحص الحموضة.	
65.....	9-1-7 نتائج فحص معايرة المادّة الفعّالة.	

65.....	9-1-7-1 معايرة الطريقة التحليلية المتبعة.
75.....	9-1-7-2 نتائج فحص المعايرة.
79.....	9-1-8 نتائج الفحوص الميكروبيّة.
84.....	9-2 مناقشة النتائج.
84.....	9-2-1 مناقشة نتائج الفحوص الحسيّة وفحص القوام الظاهري.
85.....	9-2-2 مناقشة نتائج فحص اللزوجة.
85.....	9-2-3 مناقشة نتائج فحص الحموضة.
86.....	9-2-4 مناقشة نتائج فحص معايرة المادة الفعّالة.
88.....	9-2-5 مناقشة نتائج الاختبارات الميكروبيّة.
89.....	9-2-6 تأثير نوع مادّة أنبوب التعبئة على ثباتيّة المستحضر.
89.....	9-2-6-1 على القوام والصفات الظاهريّة.
89.....	9-2-6-2 على تغيّر درجة الحموضة.
90.....	9-2-6-3 على تغيّر درجة اللزوجة.
90.....	9-2-6-4 على معدّل تخرب المادة الفعّالة.
91.....	9-2-7 تأثير المشاركة مع فيتامين E على ثباتيّة المستحضر.
91.....	9-2-7-1 على تغيّر درجة الحموضة.

92.....	2-7-2-9 على معدّل تخرب المادّة الفعّالة
93.....	10 ملخص النتائج
95.....	11 التوصيات
96 .....	12 المراجع



## فهرس الأشكال التوضيحية والمخططات

- الشكل 1: آلية استقلاب حمض البانتوتينيك تحوّل Coenzyme A لـ 32.....
- الشكل 2: اصطناع الديكسابانتينول مخبرياً 33.....
- الشكل 3: مماكبات الديكسابانتينول 33.....
- الشكل 4 : البنية المفصلة للديكسابانتينول 34.....
- الشكل 5 :تغيّر لون الكريم في D42 و D43 بعد 12 أسبوع من الفتح 57.....
- الشكل 6 : انفصال الأطوار في طبخة من الشركة الدوائية الثانية قبل البدء بالتحاليل 58.....
- الشكل 7 : اختلاف السواغات المستخدمة بين طبخات الشركة التجميلية الأولى 58.....
- الشكل 8 : اختلاف السواغات المستخدمة بين طبخات الشركة الدوائية الثالثة 58.....
- الشكل 9 : ترسّب مسحوق أبيض صلب أثناء تحضير عيّنات الطبختان الأولى والثالثة من الشركة التجميلية الأولى 59.....
- الشكل 10 : ترسّب كمية كبيرة نسبياً من الفازلين على أوراق الترشيح من عيّنات الشركات الدوائية بشكل عام 59.....
- الشكل 11 : بدء انفصال الأطوار في الطبخة الأولى من الشركة الدوائية الثالثة بعد الفتح بتسعة أسابيع 60.....
- الشكل 12 : بدء انفصال الأطوار في الطبخة الثالثة من الشركة التجميلية الثانية بعد الفتح بستة أسابيع 60.....



- الشكل 13 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة الدوائية الأولى.....61
- الشكل 14 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة الدوائية الثانية.....61
- الشكل 15 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة الدوائية الثالثة.....62
- الشكل 16 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة الدوائية الرابعة.....62
- الشكل 17 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة التجميلية الأولى.....62
- الشكل 18 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة التجميلية الثانية.....62
- الشكل 19 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة التجميلية الثالثة.....62
- الشكل 20 : مخطط تغير درجة الزوجة لعينات الشركة الأجنبية.....62
- الشكل 21 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة الدوائية الأولى .....63
- الشكل 22 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة الدوائية الثانية.....63
- الشكل 23 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة الدوائية الثالثة.....63
- الشكل 24 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة الدوائية الرابعة.....63
- الشكل 25 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة التجميلية الأولى.....64
- الشكل 26 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة التجميلية الثانية.....64
- الشكل 27 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة التجميلية الثالثة.....64
- الشكل 28 : مخطط تغير درجة الحموضة لعينات الشركة الأجنبية.....64

- الشكل 29: مخطط بياني يوضح كيفية حساب معادلة accuracy of dexpanthenol.....68
- الشكل 30: مخطط بياني يوضح كيفية حساب معادلة range of dexpanthenol.....69
- الشكل 31: مخطط بياني يوضح كيفية حساب معادلة accuracy of panthomed cream.. 70
- الشكل 32: مخطط يوضح كيفية حساب معادلة QOD.LOD of dexpanthenol.....72
- الشكل 33 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة الدوائية الأولى.....75
- الشكل 34 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة الدوائية الثانية.....75
- الشكل 35 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة الدوائية الثالثة.....75
- الشكل 36 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة الدوائية الرابعة.....75
- الشكل 37 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة التجميلية الأولى.....76
- الشكل 38 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة التجميلية الثانية.....76
- الشكل 39 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة التجميلية الثالثة.....76
- الشكل 40 : مخطط انخفاض تركيز المادة الفعالة لعينات الشركة الأجنبية.....76
- الشكل 41 : كروماتوغرام الديكساباننتينول المعياري ( الشاهد ).....77
- الشكل 42 : كروماتوغرام عينة من الطبخة الأولى من الشركة الدوائية الثانية.....77
- الشكل 43 : كروماتوغرام عينة من الطبخة الثانية من الشركة التجميلية الثانية.....77

- الشكل 44 : تغيّر كروماتوغرام عيّنة من الطبخة الأولى من الشركة الدوائية الأولى بمرور أزمان مختلفة بعد تاريخ الفتح.....78
- الشكل 45 : مخطّط النمو الجرثومي للشركة الدوائية الثانية.....80
- الشكل 46 : صورة طبق TSA لـ D22.....80
- الشكل 47 : مخطّط النمو الجرثومي للشركة الدوائية الثالثة .....80
- الشكل 48 : صورة طبق TSA لـ D33.....80
- الشكل 49 : مخطّط النمو الفطري الدوائية الرابعة.....81
- الشكل 50 : صورة طبق SDA لـ D41.....81
- الشكل 51 : مخطّط النمو الفطري للشركة التجميلية الثانية.....81
- الشكل 52 : صورة طبق SDA لـ C23.....81
- الشكل 53 : صورة طبق SDA لـ C22.....81
- الشكل 54 : مخطّط النمو الجرثومي للشركة التجميلية الثانية.....82
- الشكل 55 : صورة طبق TSA لـ C22.....82
- الشكل 56 : مخطّط النمو الفطري للشركة التجميلية الثالثة.....82
- الشكل 57 : صورة طبق SDA لـ C32.....82
- الشكل 58 : صورة طبق توضّح خلو العيّنة S11 من أي نمو ميكروبي.....83

- الشكل 59: ظهور عكر أثناء وضع العيّنة من الطبخة الثانية من الشركة التجميلية الثانية في المرق  
المغذي ومقارنتها بالشاهد.....83
- الشكل 60 : صورة طبق توضّح خلو العيّنة C22 من العنقوديات المذهبة.....83
- الشكل 61 : صورة طبق توضّح خلو العيّنة C22 من الزوائف الزنجارية.....83
- الشكل 62: البنية المفصلة لحمض البانتوتينيك .....31
- الشكل 63 : البنية المفصلة لفيتامين E .....36
- الشكل 64: حلمة الديكسابانتينول وتحويله لـ B-alanol .....42

## فهرس الجداول

- جدول (1) : عُمر الاستخدام المتوقع للمستحضرات الصيدلانية حسب نوعها.....25
- جدول (2) : التخريبات الفيزيائية التي تطرأ على المستحضرات الصيدلانية.....30
- جدول (3) : تصنيف العينات المدروسة وطريقة تسميتها بالرموز.....49
- جدول (4) : شروط جهاز الـ HPLC المتبعة في الدراسة.....56
- جدول (5): حساب الـ RSD لـ system repeatability للطريقة التحليلية المتبعة.....65
- جدول (6): حساب الـ RSD لـ method repeatability للطريقة التحليلية المتبعة.....66
- جدول (7): حساب الـ RSD لـ intermediate precision للطريقة التحليلية المتبعة.....67
- جدول (8): حساب الـ RSD لـ linearity للطريقة التحليلية المتبعة.....67
- جدول (9): حساب الـ RSD لـ range of concentration للطريقة التحليلية المتبعة.....68
- جدول (10): حساب الـ RSD لـ accuracy of standard injections.....69
- جدول (11): حساب الـ RSD لـ accuracy of panthomed cream.....70
- جدول (12): حساب الـ detection limit & quantitation limit.....71
- جدول (13): حساب الـ RSD لـ accuracy of quantitation limit.....72
- جدول (14): حساب الـ stability of standard solutions.....73
- جدول (15): حساب الـ stsbility of sample solutions.....74

## شرح لبعض الاختصارات

– CA ..... Cetremide Agar

طبق منمّي خاص لجراثيم الزوائف الزنجارية

–CFU ..... Colony Forming Unit

الوحدة المشكلة للمستعمرة

– FDA..... Food and Drug Administration

منظمة الغذاء والدواء

–GHP..... Good Hygiene Practices

ممارسات النظافة الجيدة

–HPLC..... High-performance liquid chromatograph

الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء

–IUPMB..... International Union of Biochemistry and Molecular Biology

الاتحاد العالمي للكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية

–IUPAC..... International Union of Pure and Applied Chemistry

الاتحاد العالمي للكيمياء التطبيقية

-MSA ..... Mannitol Salt Agar

طبق منمي خاص لجراثيم العنقوديات المذهبة

-pH..... Power of Hydrogen

مقياس لدرجة الحموضة تعبر عن تركيز شوارد الهيدروجين في الوسط

-ROS..... Reactive Oxygen Species

جزيئات الأوكسجين المتفاعلة (الجنور الحرّة)

-RSD..... Relative Standard Deviation

الانحراف المعياري النسبي

-SDA..... Sabouraud Dextrose Agar

طبق منمي عام للفطور

-TSA..... Tryptone Soya Agar

طبق منمي عام للجراثيم

-TSB..... Trypton Soya Broth

المرق التكتيري للجراثيم

-UV ..... Ultraviolet

الأشعة فوق البنفسجية

## ملخص

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

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

تضمّن البحث تحليل عيّات من الكريمات المحلية الصنع الحاوية على الديكسابانتينول (الدوائية والتجميلية) المحفوظة في درجة حرارة الغرفة، ومقارنتها بالكريم الأجنبي ذو العلامة التجارية المماثل بالتركيب عند فتحها وأثناء استخدامها من قبل المرضى من خلال محاكاة طريقة استخدامها منزلياً، ومراقبة ثباتها أثناء فترة استخدامها.

وأجري على هذه الكريمات مجموعة من الإختبارات لمراقبة ثباتها وهي : اختبارات عيانية، فيزيائية، كيميائية، ميكروبية، كما تمّ تحديد تأثير نوع أنبوب التعبئة وتأثير المشاركة مع فيتامين E على ثباتية الديكسابانتينول، حيثُ وجدنا أنّه لا فرق ملحوظ في الجودة بين الكريمات المنتجة من قبل الشركات المحلية (دوائية أو تجميلية)، وأنّ الكريم المُعبأ في أنبوب معدني كانت ثباتيته أفضل من الكريم المُعبأ في الأنبوب البلاستيكي، كما أنّ وجود فيتامين E (alpha-tocopherol) ساهم بزيادة ثباتية الديكسابانتينول، وكان الكريم الأجنبي ذو العلامة التجارية هو الأفضل من حيث كل المعايير.

وفي النهاية، تم تحديد عُمر الاستخدام للكريم المحلي (دوائي أو تجميلي) الحاوي على الديكسابانتينول والمحفوظ بدرجة حرارة الغرفة بـ 13 أسبوع، مقابل 21 أسبوع للكريم ذو العلامة التجارية المماثل بالتركيب.





## هدف البحث

يهدف هذا البحث إلى تقييم جودة المُستحضرات الصيدلانية الدوائية والتجميلية الحاوية على مادة الديكسابانتينول والمُسوّقة محلياً في السوق السورية بشكل كريمات موضعية معدة للاستخدام الجلدي الخارجي، والمقارنة بين إنتاج المعامل الدوائية والتجميلية لهذه المُستحضرات، وبيان أثر تغيّر نوع أنبوب التعبئة والمشاركة مع فيتامين E على ثباتية مادة الديكسابانتينول، ونهايةً تحديد عُمر الاستخدام الأمثل الذي تبقى فيه هذه المُستحضرات صالحة للاستخدام بعد فتحها، وذلك نظراً للانتشار الكبير للكريمات الحاوية على الديكسابانتينول ووفرته في السوق السوريّة (دوائية وتجميلية) والمُسجّلة في وزارة الصحة السورية، وإقبال الأطباء والصيدلة على استبدال الكريم الدوائي بالتجميلي علماً أنّ هذه الكريمات تطبّق على الحروق والجروح دون مراعاة ما تحمله من حمل ميكروبيولوجي مبدئي كونها مُستحضرات صيدلانية تخضع لمعايير النقاوة الميكروبيولوجية وغير مجرّاة الجرعة، خاصّة مع تراجع الوظيفة الحاجزية والدفاعية للجلد في تلك الإصابات، بالإضافة للاستخدام الشائع للكريمات الحاوية على الديكسابانتينول وبدون وصفة طبية، مع الأخذ بعين الاعتبار أنّ العبوة ممكن أن تبقى عند المريض لعدة أشهر، كما أنّ الديكسابانتينول هو من أكثر المواد التي تتشارك المعامل الدوائية والتجميلية بإنتاج مُستحضرات تحوي عليها مما يتيح مجالاً لإجراء المقارنة.

وبناءً على ما تقدم، كان من الضروري إجراء الإختبارات العيانية والفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية للتأكد من جودة هذه المُستحضرات خاصّة مع عدم وجود دراسات على مستوى الجمهوريّة العربية السورية تدعم مراقبة وثبات تلك المُستحضرات وعدم وجود دراسات حول المقارنة بين إنتاج المعامل الدوائية والتجميلية لها.

كما سنُحدّد في هذا البحث تأثير المادة التي صنعت منها عبوة الكريم (بلاستيكية أو معدنية) وتأثير المشاركة مع فيتامين E على ثبات مادة الديكسابانتينول.



الدراسة النظرية

**Theoretical study**



## 1 - مُقدّمة Introduction

تقوم شركات الأدوية بتحديد تاريخ انتهاء صلاحية المُستحضر الصيدلاني خلال عُمر الرّف وتقوم بتدوينه على عبوة الدّواء في حين أنّها لا تُعير أي اهتمام لتاريخ انتهاء صلاحية المُستحضر بعد فتحه، ويقوم العديد من المرضى بفتح عبوة الدّواء لاستخدامها ورُبّما قد تُترك بعدها لفترة طويلة لحين الحاجة إليها، وبهذه الحالة يكون المستحضر تعرض للتخرّب ورُبّما يصبح عديم الفعالية وغير صالح للاستخدام.

وهكذا فإن عُمر الاستخدام قد يعني للبعض أن الدّواء بعد هذا العُمر يصبح منتهي الفعاليّة ولم يعد استخدامه آمناً، بينما لا يعطي الكثير من المرضى أي اهتمام لهذا العُمر خاصة في حال عدم تدوين التاريخ الذي تم فيه فتح العبوة، أو عدم معرفة العُمر الفعلي لإمكانية استخدام الدّواء بعد فتحه.

سيتم في هذا البحث الإضاءة على مدى ثبات وفعالية المُستحضر المدروس خلال عُمر استخدامه، حيثُ يعتبر موضوع مُراقبة المُستحضر بعد فتحه محوراً هاماً للنقاش خاصة بالنسبة للمُستحضرات النظيفة غير المجزأة لما يترتّب على ذلك من اعتبارات صحيّة واقتصادية، فصحياً من الممكن أن يشكّل المستحضر خطر على صحة المريض في حال تعرّض المستحضر لنموّ ميكروبي أثناء استخدامه وتم تطبيقه على الحروق والجروح بعد فترة طويلة من فتحه، وبالمقابل، اقتصادياً يمكن أن يبقى المستحضر صالحاً للاستخدام لعدة أسابيع بعد الفتح و بالتالي يمكن أن نخفف على المريض عبء مادي عند تحديد عمر الاستخدام للمستحضر ليتمكن المريض من استخدامه لعدة أسابيع بعد الفتح.

## 2 - تعاريف Definitions

توجد بعض المصطلحات الصيدلانية الخاصة التي يجب الإشارة إليها في البداية لتسهيل وتوضيح الأفكار في النص لاحقاً

### 2-1 عُمر الرّف Shelf life

يختلف مُصطلح عُمر الرّف عن مُصطلح عُمر الاستخدام، حيث يرتبط عُمر الرّف بجودة الدّواء خلال فترة تخزين محددة في حين أن عُمر الاستخدام يرتبط بجودة الدّواء خلال فترة زمنية معيّنة بعد فتح العبوة، أي أن الدّواء يصبح استخدامه مشكوكاً فيه بعد هذه الفترة [1] [2].

يُعرّف عُمر الرّف بأنّه الفترة الزمنية التي يبقى فيها المُستحضر مناسباً للغاية المخصّص لها كما يُعرّف بأنّه الزّمن اللازم لبقاء الحد الأدنى من محتوى المادّة الفعّالة المنصوص عنها ضمن اللائحة الدستورية، بشرط عدم ظهور نواتج تخرّب لها فعاليّة مغايرة أو معاكسة للمادّة الدوائيّة أو ذات تأثير سُمّي [3]، كما يجب أن يبقى الشكل الصيدلاني مُحافظاً على المواصفات المقبولة له، بشرط أن يُخزّن وفق ما هو مدوّن على العبوة وبحسب تعليمات الشركة المُصنّعة [4].

ومن المُتوقّع أن يُحافظ المُستحضر على ثباته الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي وموافقاً للمعايير الدستورية من حيث الفعالية والجودة والنقاوة والأمان، وذلك عند تخزينه بشروط صحيّة، ويجب التنويه إلى أنّ فعاليّة الدّواء تبدأ بالانخفاض بعد فترة زمنية من تاريخ إنتاجه وليس بعد مرور تاريخ انتهاء صلاحيته، كما أنّ ظروف التخزين غير المناسبة تنقص فترة صلاحية المُستحضر [5].

### 2-2 عُمر الاستخدام In Use Shelf Life

يمكن تعريف عُمر الاستخدام بأنّه الفترة الزمنية التي يبقى فيها المُستحضر مُتعدّد الفتح والاستخدام مُحافظاً على المواصفات المُحدّدة له ومُناسباً للغاية المُستخدم لأجلها بعد فتح العبوة [6]، كما أنّ عُمر الاستخدام أقل من عُمر الرّف للمُستحضرات الصيدلانية وذلك كون مواد التغليف الأولي (التي هي على تماس مع المُستحضر) من أهمّ عوامل حمايته من التخرّب والتلوّث، وبمُجرّد فتح عبوة التغليف الأولي فإنّ هذه الحماية سوف تتضاءل [2] مما يعرض المُستحضر للعوامل الخارجية التي تؤثر على

الثبات خاصة في حال تم تخزين الدواء ضمن شروط حفظ غير مناسبة، يختلف عُمر الاستخدام من شكل صيدلاني لآخر تبعاً لعدة عوامل، أهمها نوع مواد التغليف والتعبئة كونها على تماس مباشر مع المستحضر، حيث تُعبأ المستحضرات نصف الصلبة في حاويات (أنابيب أو مرطبات) مصنوعة من مواد متنوعة (تغليف أولي)، إما من الزجاج أو البورسلان أو البلاستيك أو المعادن، و أكثرها استخداماً الأنابيب البلاستيكية و المعدنية، تصنع الأنابيب البلاستيكية من مواد متنوعة مثل بولي إيثيلين ، بولي بروبيلين ، بولي فينيل كلوريد ، بوليسترين ، وبدرجة أقل ، بولي ميثيل ميثاكريلات ، بولي إيثيلين تريفثاليت ، بولي تريفلورو إيثيلين ومن ميزات أنها قليلة التكلفة وخفيفة الوزن، متينة غير قابلة للكسر، بالمقابل لها عدة مساوئ أهمها أنها تتعرض لظاهرة تدعى (Suck back) أو الامتصاص للخلف كونها مرنة elastic، حيث يعود الأنبوب لشكله الأساسي بعد الاستخدام ساحباً معه كمية من الهواء من الوسط الخارجي ومعرضاً المستحضر للتلوث والأكسدة وذلك يؤثر سلباً على الثبات الفيزيائي والكيميائي للمستحضر، كما أنها غير عاتمة كلياً ومنفذة للضوء، بينما تصنع الأنابيب المعدنية بشكل رئيسي من الألمنيوم وقد يضاف له القصدير والرصاص، وتبطن جدرانها الداخلية بطبقة من الشمع أو الراتنج أو الإيبوكسيدات و الفينولات منعاً لتمام المعدن مع المستحضر لتفادي أثره، أهم ميزات أنها عاتمة، قابلة للطّي لذلك لا تتعرض لظاهرة Suck back وتحمي المستحضر من التلوث أكثر من الأنابيب البلاستيكية، إلا أنها قد تتعرض لتكسر في البنية مع الاستخدام ممّا يتسبب بتسرب المستحضر من جدران الأنبوب [61][63].

ومن أهم التعليمات الواجب اتباعها عند تخزين الأدوية خلال عُمر الاستخدام [7]:

-الاحتفاظ بجميع الأدوية ضمن عبواتها الأصلية.

- عدم إزالة الأدوية من عبواتها الخارجية (التغليف الثانوي) للحماية من أشعة الشمس والرطوبة.

- تخزين الأدوية على النحو الموصى به من قبل الشركة المصنّعة.

- تدوين التاريخ الذي تم فيه فتح العبوة حيث يختلف تاريخ انتهاء الصلاحية بمجرد فتح العبوة.

يوضح الجدول (1) عُمر استخدام المُستحضرات الصيدلانية تبعاً لعوامل مختلفة كما يلي:



-المُستحضرات الصلبة تمّ تحديد عُمر استخدامها بحسب طريقة التغليف [8].

-المُستحضرات نصف الصلبة بحسب التغليف والمواد الحافظة والشكل الصيدلاني (كريم أو مرهم)، أو حاجة المُستحضر للتمديد فالمُستحضرات نصف الصلبة الموضوعة في عبوات بلاستيكية أو زجاجية عُمر استخدامها أقل من الموضوعة في أنابيب، والمُستحضرات بدون مواد حافظة عُمر استخدامها أقل من المُضاف لها، والكريمات من نمط زيت/ماء أكثر عرضة للتلوث الميكروبي من المراهم نظراً للمحتوى المائي الكبير بالتالي عُمر استخدامها أقل من المراهم كما أن المُستحضرات المُمدّدة عُمر استخدامها أقل من غير المُمدّدة [9].

المُستحضرات السائلة تمّ تحديد عُمر استخدامها تبعاً لطريقة إيتاء الدواء داخلياً أو خارجياً وتبعاً لإضافة أو عدم إضافة المواد الحافظة مع الأخذ بعين الاعتبار عدد مرات فتح العبوة (بشكل متكرر خلال اليوم أو عند الضرورة) حيثُ أنّ بعض السواغات كالكلوروفورم الذي يعمل كمادّة حافظة تتطاير عند تكرار الفتح كما تبدأ مشكلة أكسدة المُستحضرات السائلة بمجرد فتح العبوة وخروج السائل حيثُ أن فوهة العبوة الكبيرة تؤدي لدخول كمية أكبر من الأكسجين، مما يعني أن عُمر استخدام المُستحضرات السائلة أقل بكثير من عُمرها على الرّف [10]، وبشكل عام فإن تاريخ صلاحية المُستحضرات الصلبة أكثر من السائلة [7].

جدول (1) عُمر الاستخدام المتوقع للمستحضرات الصيدلانية بحسب نوعها وتغليفها [2]

الشكل الصيدلاني	عُمر الاستخدام
مضغوطات أو كبسولات أحادية الجرعة، أو مُعبأة ضمن بليستر	بحسب تاريخ انتهاء الصلاحية المجدد من قبل المصنع
مضغوطات أو كبسولات مُعبأة ضمن عبوة بلاستيكية	سنة
كريم مُعبأ ضمن أنبوب بلاستيكي أو معدني إن كان من نمط م/ز أو ز/م.	ثلاثة أشهر ويمكن تقليلها إلى شهر بالنسبة للكريمات غير المضاف لها مواد حافظة
كريم مُعبأ ضمن عبوة بلاستيكية أو زجاجية	شهر
كريم مُمدد	أسبوعين
مرهم مُعبأ ضمن أنبوب بلاستيكي أو معدني	سنة أشهر
مرهم مُعبأ ضمن عبوة بلاستيكية أو زجاجية	ثلاثة أشهر
مرهم مُمدد	أسبوعين
سائل محفوظ غير مُمدد	سنة أشهر للسوائل الداخلية والخارجية، ويمكن تقليلها إلى ثلاثة أشهر بالنسبة للسوائل الداخلية
سائل محفوظ مُمدد	أسبوعين
سائل مضاف له كلوروفورم	أسبوعين

## 3-2 - تاريخ انتهاء الصلاحية Expiry Date

فرضت منظمة الغذاء والدواء (FDA (Food And Drug Administration عام 1979 م تدوين تاريخ انتهاء الصلاحية على عبوات الأدوية في الولايات المتحدة الأمريكية [11][12].

ويُعرّف تاريخ انتهاء الصلاحية بأنه التاريخ المُسجّل على عبوة المُستحضر والذي يصبح بعده المُستحضر غير مقبول أو غير فعّال [13] ويفقد عنده المُستحضر ثباتيته، وتبعاً لنوع المُستحضر يتم تعيين تاريخ انتهاء صلاحيته بعد التصنيع، بعد التغليف، وبعد فتح عبوة المُستحضر [14].

ويحدّد تاريخ صلاحية المُستحضر إمّا بتخرّب المادّة الفعّالة الذي يختلف حسب المادّة والمُستحضر الصيدلاني أو بتلوّث المُستحضر، ويعتبر استخدام دواء منتهي الصلاحية غير صحيح حيثُ من الممكن أن [15]:

-يصبح الدّواء أقل ثباتاً من الناحية الكيميائية.

- تتغير فعالية الدّواء .

- تتخرّب المادّة الدوائية وتعطي نواتج تخرّب قد تملك تأثيرات سُمّية.

-يزداد خطر التلوّث بالميكروبات.

## 4-2 ثباتيّة الدّواء Drug Stability

يعرف مصطلح ثباتيّة الدّواء بأنه قدرة المُستحضر على الاحتفاظ بخواصه الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية طيلة مدة تخزينه واستخدامه من قبل المريض، وتقاس الثباتيّة بسرعة وحجم التبادلات التي تطرأ على المُستحضر، حيثُ تُعتبر من معالم الجودة المهمّة للحفاظ على فعالية وأمن الدواء وعدم حدوث تغيّر في جودة المُستحضر أو المادّة الدوائية مع تقدم الزمن [16] [17].

من ناحية أخرى، تعني الجودة توافر العوامل التي تسهم في فعالية الدّواء Efficacy، ومأمونيّة استخدامه Safety، وهي عوامل يُجرى تحديدها منذ بداية تطوير الدّواء مروراً بعمليات التصنيع وانتهاء باستخدامه من قبل المريض [16]، علماً أنّ الجودة يجب أن تكون مُحقّقة ومُطابقة في كل مرحلة من مراحل تطوير وتصنيع الدّواء. والجودة بالنسبة للمُستحضر الصيدلاني تعني تمتّع المُستحضر بالموصفات التالية:

-حاوي على مقدار المادّة الفعّالة Active Substance الموسوم على عبوة الدّواء وذلك على مستوى الجرعة التي ستؤدّي التأثير العلاجي المطلوب أيّ يجب أن يحوي على الأقل 90% من الكمية المعنونة [18] [19].

-خالي من الشوائب Impurities والملوثات Contaminants مما يضمن مأمونيّة استعماله [19].

-ثابت فيزيائياً وكيميائياً حتى نهاية صلاحيته المحدّدة ضمن شروط التخزين الموسومة Labeled Storage Conditions [18].

ويتعلّق ثبات المُستحضّرات بالاختيار الصحيح لصيغة التحضير والسواغات والمواد الحافظة ومواد التعبئة والتغليف، كما أنّ تخزين المُستحضّرات خلال عُمر الاستخدام ضمن شروط غير مناسبة مثل الحرارة، الرطوبة والضوء تؤثر على الثبات الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي وتقلّل من صلاحية المُستحضّر [20].

### 3 - أنواع تخرّب المُستحضّرات الصيدلانية Types of Pharmaceutical Degradation

تميل المُستحضّرات الصيدلانية للتخرّب نتيجة لتعرضها لعوامل محدّدة تسرّع من ذلك مثل: الحرارة، الرطوبة، الضوء.... الخ، فعند تعرّض المُستحضّر لظروف غير مناسبة سيفقد فعاليته بشكل أسرع وبالتالي تقل فترة صلاحيته عن التاريخ المدوّن على العبوة، مما يجعل طريقة التخزين عاملاً مُهمّاً للحفاظ على ثبات الدّواء [21] [13].

وبشكل عام يصيب الشكل الصيدلاني ثلاثة أنواع من التخرّب:

#### - تخرّب كيميائي Chemical Degradation

ويمثّل جانباً مُهمّاً من الجوانب الخاصة بثباتية المُستحضّرات الصيدلانية، حيثُ يلعب التركيب الكيميائي والمجموعات الوظيفية الموجودة ضمن بنية جزيء المركب الدّوائي دوراً هامّاً في العمليات الكيميائية التي يمكن أن تسلكها هذه المركبات مما يؤثّر على فعالية الدّواء وسلامة المرضى [22] كاحتوائه على زمر وظيفية قابلة للأكسدة مثلاً.

#### - تخرّب فيزيائي Physical Degradation

وهنا يفشل الشكل الصيدلاني الحاوي على المادّة الفعّالة في أداء وظيفته نظراً للتخرّب الفيزيائي الحاصل، حيثُ أنّه في العديد من الحالات تبقى المادّة الفعّالة ضمن الحدود الدستورية المسموحة إلّا أنّ الشكل الصيدلاني يصبح غير صالح للاستخدام [16]، ويمكن تلخيص التخرّبات الفيزيائية التي تحدث على الأشكال الصيدلانية كما في الجدول (2).

#### - تخرّب ميكروبيولوجي Microbiological Degradation

وهو ما يجعل المُستحضّر مؤذياً للمريض، أو يؤدّي إلى تأثير معاكس لخصائص المُستحضّر وقد يبدأ هذا التخرّب حالما يتم فتح العبوة [13]، ومن بعض المخاطر الناتجة عن التلوّث الميكروبي [23]:

• تخرّب كيميائي.

• تخرّب فيزيائي كتغيّر اللون، الطعم، الرائحة، تخرّب قوام المُستحضر الصيدلاني، تثبيط فعالية العوامل الفعّالة على السطح.

• تغيّر درجة الحموضة.

ولكل شكل صيدلاني أنواع تخرّب خاصّة به حيثُ تُعدّ الأشكال الصيدلانية نصف الصلبة والمُستحلبات السائلة من أكثر الأشكال عرضة للتخرّب خاصة إذا كانت غير مجزّأة (متعدّدة الفتح والاستخدام) ومن أنماط تخرّبها: تخرّب فيزيائي، تغيّر درجة الحموضة، تلوّث ميكروبي، تنافر كيميائي في مكونات الصيغة [20].

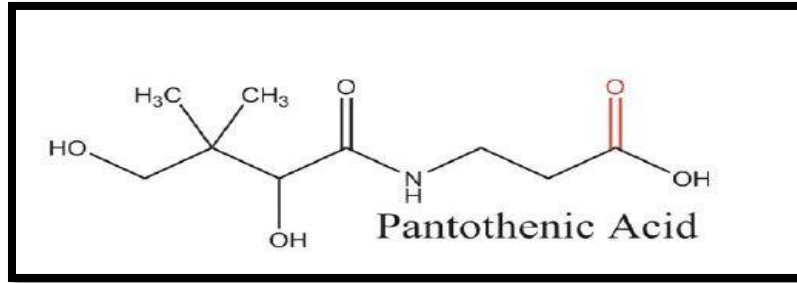
ويظهر التخرّب بعدّة أشكال منها: تغيّر واضح في الاتّساق أو في مظهر المُستحضر، تغيّر اللون والرائحة، انفصال المُستحلب وتشكّل البلورات، تقلّص المُستحضر نظرا لتبخّر الماء، تغيّر بسبب النمو الميكروبي [24].

جدول (2) التخرّبات الفيزيائية التي تطرأ على المُستحضرات الصيدلانية [13]

الشكل الصيدلاني	التخرّب الفيزيائي	التأثير على الشكل الصيدلاني
الأشكال الصلبة	تشقّق المضغوطات، الإغلاق غير المحكم للكبسول، تدبّق الكبسولات، تغيير المقاومة الميكانيكية، تغيير زمن التفتّت	مظهر غير مقبول، فقدان حماية المادّة الدوائيّة، تغيير معدّل الذوبان والانحلاليّة، تغيير زمن التفتّت
المُستحضرات السائلة	ادمصاص الدّواء على العبوة أو الغطاء، تسرّب بعض جزيئات الغطاء أو العبوة إلى داخل السائل، تبخّر الكلوروفورم الذي يستخدم كمادّة خافضة	خسارة الدّواء، احتمال السُميّة، مظهر غير مقبول، تلوّث جرثومي
المُعَلّقات	تجمّع الجزيئات المُبعثرة لتشكّل راسب	مظهر غير مقبول، عدم تجانس الجرعة المأخوذة
المُستحلبات	تكدّس، تندّف، تصدّع، تقشّد المستحلب، انخفاض اللزوجة	مظهر غير مقبول، مُستحضر غير متجانس، غير مقبول للتطبيق الموضعي

## 4 - حمض البانتوتينيك Panthotenic Acid

فيتامين B5، هو واحد من مجموعة فيتامينات B ، له عدّة مصادر طبيعية، حيثُ يوجد في الخضار والفواكه ومشتقات الحليب والبيض والأسماك والكبد [25] لذا سُمّي بهذا الاسم ويعني (في كل مكان) باللغة الإغريقية، تمّ عزله أول مرة من الخميرة عام 1933م، ثمّ من كبد الأسماك بعد عدة سنوات [25]، ولاحقاً تمّ اصطناعه كيميائياً وحيوياً [25].



الشكل 62: الصيغة المفصلة لحمض البانتوتينيك [30]

### 4-1- التأثيرات الدوائية لحمض البانتوتينيك (Vitamin B5)

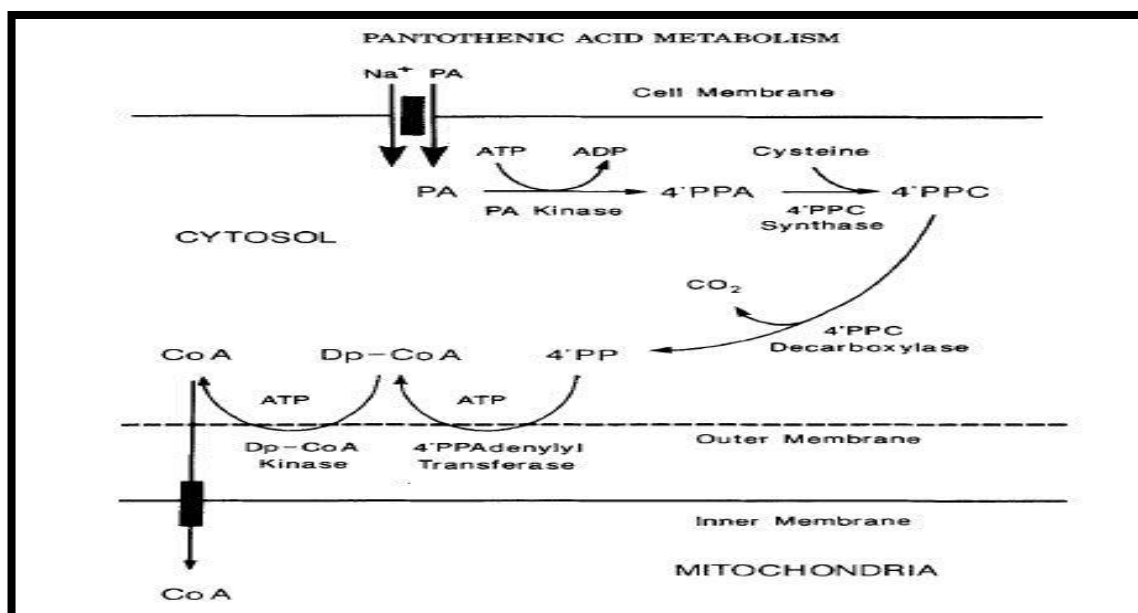
يدخل في تركيب الإنزيم المساعد Co enzyme A (الشكل 1) الذي يتدخّل في مجموعة متنوّعة من التفاعلات المحفّزة بالإنزيم والتي تعتبر مُهمّة في اصطناع واستقلاب كلّ من الكربوهيدرات والأحماض الدهنية والبروتينات وتكوين السكر والستيرويدات والهرمونات الستيرويدية، كما يساهم في زيادة اصطناع الغلوتاتيون الذي يعدّ من أهمّ مضادات الأكسدة التي تحمي الشحوم الفوسفورية في أغشية الخلايا الحيّة، وبالتالي الحفاظ على سلامتها ورفع مستويات الـATP فيها، كما يساعد في اصطناع الأنسولين والأدرينالين، وزيادة مناعة الجسم، وله دور في سلامة الجلد والشعر والجهاز الهضمي والعصبي والعظمي والعضلي [25] ، ويوضّح الشكل [1] آلية تحوّل حمض البانتوتينيك إلى Coenzyme A.

يُعدّ الديكسابانتينول طليعة له، يستخدم في التطبيقات الموضعية على الجلد لأنّه أكثر ثباتاً من الشكل الحمضي ويتمتع باختراقية عالية، حيثُ يتحوّل بعد امتصاصه من قبل الجلد إلى حمض البانتوتينيك (الشكل الفعّال من الفيتامين) [25]، له تأثير مرطّب للبشرة، يزيد رطوبة الطبقة المتقرنة Stratum



Corneum، يخفف الحكة وخشونة الجلد ويحافظ على مرونته، يقوم بتحفيز استشفاء الجروح والحروق عن طريق تحفيز تكاثر الـ Fibroblast، وعن طريق تنظيم التعبير الجيني للمستقبلات وتنظيم إفراز الوسائط التالية : IL-6 ، CCL18 ، IL-1 ، CYP1B1, CXCL1, CCL2, CCR1 ، وهي المستقبلات المسؤولة عن انقسام و تكاثر الخلايا في الجلد، ولُوَحِظَ ذلك في العديد من التجارب سواء في المختبر أو على النسيج الحي [26].

يُحسّن مقاومة البشرة للعوامل الخارجية، له تأثير مضاد للالتهاب، تأثير إيجابي في تخفيف ظهور حبّ الشباب (العُدّ الشائع) وإزالة آثاره، كما له دور مفيد في تشكيل النسيج الحبيبي عند المرضى الذين خضعوا لزراعة الجلد أو علاج الندبات ودور وقائي في حماية الجلد من التخرش والاحمرار في حال تم تطبيقه قبل التعرض للمواد المخزّشة، يقوّي الشعر ويحافظ على رطوبته وصحته ويزيد معدل نموّه [26] كما يزيد من رطوبة الظفر ويحسن ثباته ومقاومته [27].



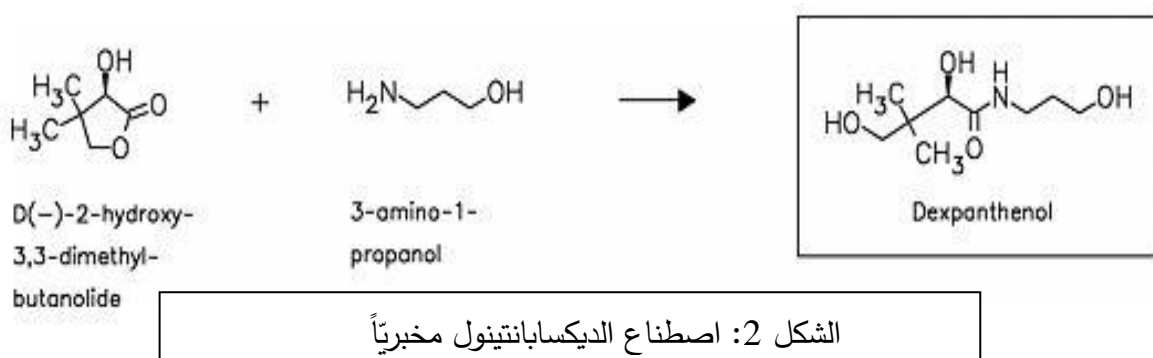
الشكل 1: آلية استقلاب حمض البانتوتينيك وتحوّله لـ Co A [58] .

## 4-2- الديكسابانتينول Dexapanthenol

- هو الشكل الكحولي من فيتامين B5، حيث يتحول بعد امتصاصه وأكسدته في النسيج الحي إلى الشكل الفعّال للفيتامين (حمض البانتوتينيك) [25].

- للديكسابانتينول عدة أسماء: Panthenol , pantotenyl alcohol , Provitamin B5

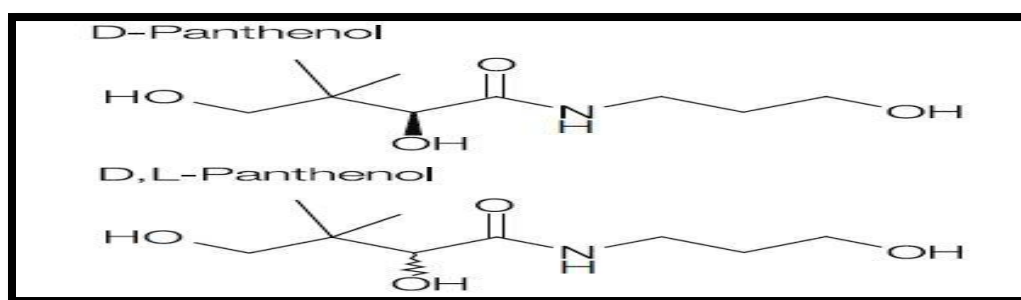
- اصطناعه مخبرياً (الشكل 2) : يتم بتفاعل وفق التفاعل التالي:



- للديكسابانتينول مماكبين (الشكل 3) هما:

DEXTROROTATORY PANTHENOL- (D-Panthenol) هو الذي يعدّ طليعة فعّالة لفيتامين B5، وهو الذي يحفز انقسام خلايا الظهارة وتسريع التئام الجروح والحروق، كما يتمتع بالخواص المرطبة للشعر والبشرة [28].

LEVOROTATORY PANTHENOL- (L-Panthenol) غير نشط حيوياً، يمتلك فقط الخواص المرطبة للشعر والبشرة [28].



الشكل 3: مماكبات الديكسابانتينول [28]

#### 4-3 - الخواص الفيزيائية والكيميائية للديكسابانتينول [29]

الصيغة المجملة :  $C_9H_{19}NO_4$

-الصيغة المفصلة : يبين (الشكل 4) بنية مركب الديكسابانتينول الكيميائية

-الوزن الجزيئي : 205.3 g/mol

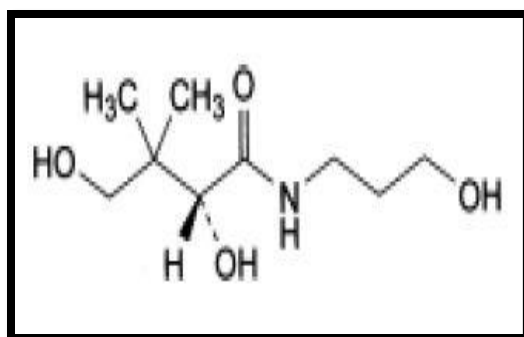
-النقاوة: يحوي الديكسابانتينول الخام حسب دستور الأدوية البريطاني 2009، على ما لا يقل عن

98%، وما لا يزيد عن 102 % من  $C_9H_{19}NO_4$  محسوبة على أساس الكتلة الجافة.

-الوصف: سائل شفاف، صافي، مصفر قليلاً، عالي اللزوجة في درجة حرارة الغرفة، له رائحة مميزة، ذو خواص محبة للماء، أملاحه تكون بشكل مسحوق أبيض ذو بلورات كريستالية.

-الانحلالية: منحل جداً في الماء والإيثانول والميتانول والبروبيلين غليكول، منحل في الكلوروفورم والإيتر، منحل قليلاً في الغليسرين.

التخزين: يحفظ في أوعية محكمة الإغلاق.



الشكل 4: البنية المفصلة للديكسابانتينول [29]

#### 4-4- الأشكال الصيدلانية الموضعية للديكسابانتينول:

يتوفر الديكسابانتينول عالمياً ومحلياً بأشكال موضعية مختلفة إما كمستحضرات نصف صلبة مثل: كريم Cream، هلام Gel، مستحضرات عينية، أو كمستحضرات سائلة مثل شامبو Shampoo، محاليل مقوية للشعر Hair Tonic Solution، غسول lotion، منتجات العناية بصحة الأظافر، ويكون فيها بتراكيز مختلفة بدءاً من 0.1 % ولغاية 5 % [30].

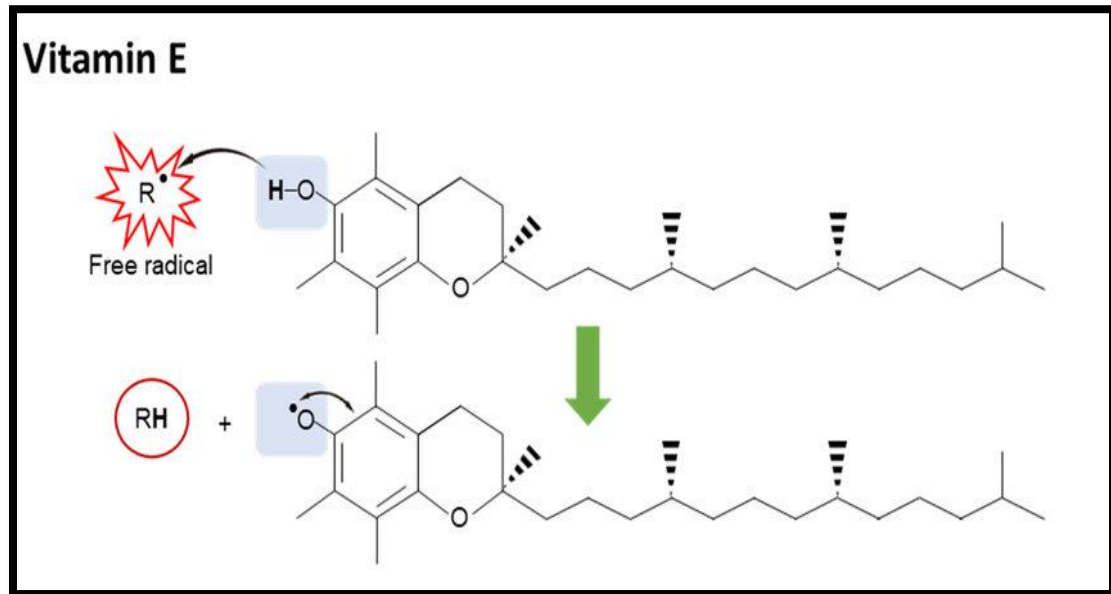
تُعرف المستحضرات نصف الصلبة بأنها أشكال طرية القوام مُصمّمة للتطبيق على الجلد أو الأغشية المخاطية (الأنف، المهبل، المستقيم...)، وتُستخدم لتأثيرها المطري، أو لحماية الجلد، أو لإعطاء تأثير علاجي موضعي [24] [31]، ومن ضمن هذه الأشكال الصيدلانية: الكريمات Cream

• **الكريم:** شكل صيدلاني نصف صلب لزج يحوي أكثر من 20% من وزنه ماء ومواد مُتطايرة أو يحوي أقل من 50% من وزنه مواد دسمة، يتكون عادة من مُستحلب زيت في ماء (كريم مائي) أو مُستحلب ماء في زيت (كريم زيتي)، وتكون المواد الدوائية في الكريمات مُذابة أو مُبعثرة. تُطبق الكريمات موضعياً على الجلد وبعض الأغشية المخاطية للمعالجة الدوائية أو للوقاية [32].

#### 4-5 المشاركة مع فيتامين E Acetate في المستحضرات الموضعية

تقوم بعض الشركات الدوائية والتجميلية بمشاركة فيتامين E مع الديكسابانتينول في المستحضرات الحاوية عليه كالكريمات الموضعية لما له من دور هام في حماية النسيج الحي من الجذور الحرة الناتجة عن الإجهاد التأكسدي (ROS ( Reactive Oxygen Species ، حيث يُسمى بـ كانس الجذور الحرة، وتعود هذه الخاصية لذرة الهيدروجين في الرابطة الهيدروكسيلية حيث يربط الجذور الحرة ويتفاعل معها متحولاً إلى الشكل المؤكسد، كما أنه يحمي الأحماض والمواد الدسمة من الأكسدة التي قد تطرأ عليها مُتسببة بتغيير الخصائص المسؤولة عنها (تغيير في السيولة، وانفصال الأطوار)، يساعد على تسريع التئام الجروح وتخفيف الندبات، تخفيف أعراض التهاب الجلد التأتبي، وخفض

مستويات Ig E المرافقة له في الدم عندما يعطى فمويًا وموضعيًا، مُخَفَّفٌ للتصبغات والكلف الحملّي، له دور في تدعيم الوظيفة الحاجزية للبشرة وتحسين مرونتها ورطوبتها [33] [34].



الشكل (63): البنية المفصلة لفيتامين E،  
وكيفية ربطه للجذور الحرة [62].

#### 4-6- اختبارات المراقبة للمستحضرات الصيدلانية نصف الصلبة:

تُجرى على المُستحضرات نصف الصلبة مجموعة من الاختبارات لمراقبة جودتها وهي اختبار تسرب الأنابيب، اختبار تجانس الوزن، مقياسة المحتوى المائي، الاختبار الحدي لحجم الجسيم، الاختبار المجهرى للأشكال نصف الصلبة، اختبار التوزع والامتداد، اختبار درجة التلّين، اختبار مقاومة الحرارة، اختبار فعالية المواد الحافظة، اختبار المواصفات الحسيّة، مراقبة الصفات الظاهريّة، اختبار الأجسام الغريبة، تحديد نمط المُستحلب، قياس درجة اللزوجة، قياس درجة الحموضة، معايرة المادّة الفعّالة، الاختبارات الميكروبيّة (الجرثومية والفطرية) [35] [36]، تمّ في هذا البحث التطرق لبعض هذه الاختبارات للتأكد من جودة المُستحضرات المدروسة وهي :

#### 4-6-1 اختبار المواصفات الحسيّة

تعطي دساتير الأدوية طرائق متعددة لاختبار المظهر الخارجي الخاصّ بالمواد الدوائيّة والأشكال الصيدلانية ضمن شروط مختبرية محددة واختبار المظهر الخارجي كالشكل واللون والرائحة يتطلب خبرة وتدريب فقد يقع المحلل غير الخبير في أخطاء كبيرة نتيجة عدم تقويمه الصحيح لهذه المواصفات الحسيّة [37].

ومن أهم المواصفات الحسيّة بالنسبة للمستحضرات الموضعية فحص اللون والرائحة الذي يجب أن يكون مقبول ولا يظهر أي مظهر من مظاهر التخرّب.

#### 4-6-2 مراقبة الصفات الظاهريّة

يُراقب خروج الشكل الصيدلاني خلال عملية فتح العبوة، حيثُ تُلاحظ جودة العبوة والتعبئة والمظهر الخارجي للمحتوى المعبأ. كما تُدقّق أي ملاحظة غريبة قد تُشاهد أثناء الاختبار، فسماع صوت فقاعة الهواء أثناء الضغطة الأولى على الأنبوب أو العبوة هو معيار مهم عن سوء التعبئة أو عدم التجانس أو دخول الهواء أثناء عمليتي التحضير والتعبئة أو تخرّب ما قد حصل وخاصّة إذا رافق ذلك الصوت خروج رائحة غريبة أو تطوّر رائحة جديدة أو اختفاء رائحة مميزة (مثل المننول) [36].

ويمكن تطبيق كمية صغيرة على سطح الجلد أو على صفيحة زجاجية باستخدام ملوق معدني وملاحظة قوام الشكل الصيدلاني أو الشعور عند التطبيق بظهور تقشّر أو تشحّم، كما يُلاحظ تناسب قوام المُستحضر مع مكان تطبيقه حيثُ أن قوام الأشكال العينية غالباً أعلى لزوجة من المطبقة على الجلد، بينما الأشكال التي تُطبق على الأغشية المخاطية هي الأقل لزوجة [37].

#### 4-6-3- اختبار تحري وجود الأجسام الغريبة

يُعتبر فحص هامّ بالنسبة للمستحضرات الموضعية حيثُ يجب خلو المُستحضر من أيّ أثر لمعدن أو مادّة لاصقة أو طلاء أو أي شائبة أخرى نظراً لإمكانية حصول تأثير مُخرش أو مُحسّس ناتج عن مثل هذه الشوائب كما أن تماس المواد الدوائية مع المعادن يُعد عاملاً من أهم عوامل التخرب [36].

#### 4-6-4- تحديد نمط المُستحلب

يُعد الحجم النسبي للطورين الداخلي والخارجي لمُستحلب ما معلماً مهماً، حيثُ أنّه بالرغم من أنّ طريقة تحضير المستحلبات وتركيز ونوع المواد الداخلة في تركيبها تُحدّد مسبقاً نوع المُستحلب، إلا أنّ ذلك لا يعني عدم اختبار نوعه بعد عملية التحضير وهذا لضمان نجاح عملية التحضير وعدم حصول الانقلاب. كما أنّ تحديد نوع المُستحلب عملية مهمّة أثناء اختبار الثبات نظراً لإمكانية حدوث انقلاب لنوع المُستحلب قبل تخزينه وخاصة في مستحلبات (زيت/ماء) [37]، ومن الطرائق التقليدية المستخدمة لمعرفة نمط المُستحلب:

**طريقة التلوين:** تخلط بضع قطرات من ملون أزرق الميثيلين مع العينة، فعندما يتلون المستحلب كله فهذا يعني أن المستحلب من نمط ز/م، لأن الماء يشكل الطور الخارجي، أما الطريقة المعاكسة فهي باستخدام ملون منحل بالدهن مثل أحمر السودان الزيتي، فالتلون المتجانس يدلّ على أنّ المُستحلب من نمط م/ز [36].

**طريقة التمديد:** يُضاف حجم من الماء إلى العينة وتُحرّك جيداً، فعند الحصول على مُستحلب متجانس فهذا يعني أن المستحلب ز/م، وعندما يُخلط المُستحلب نفسه مع الزيت سيؤدي ذلك إلى انفصاله [38].

**طريقة الغسل:** يمكن غسل أو شطف مُستحلب ز/م بالماء بشكل سهل، أما مُستحلب م/ز فيصعب غسلها [37].

**طريقة الحلقة:** توضع قطرة من المُستحلب على ورقة ترشيح فيُلاحظ وجود حلقة مائية حول موضع القطرة في مستحلب ز/م تجف بسرعة تاركَةً وراءها بقعة صغيرة، حيثُ تبقى الطبقة الدسمة في المركز، وينتشر الطور المائي خارجها، أمّا إذا لم تظهر أي حلقة بل انتشار لبقعة الدسم فهذا يعني أن المُستحلب م/ز [35].

**قياس الموصُولِيَّة الكهربائيَّة:** وهو أدقُّ طرائق القياس، ويُطبَّق قياس الموصُولِيَّة على مُستحلبات ز/م، حيثُ يُغطَّس قضيبان من البلاتين مربوطان بجهاز قياس الموصُولِيَّة في وعاء يحوي المُستحلب، ثم تُسجَّل قيمة الموصُولِيَّة مع مراعاة درجة الحرارة [37].

تُلاحظ من خلال هذه الطريقة تغيرات في بنية المُستحلب قبل ملاحظتها عيانياً، وتبلغ موصُولِيَّة مستحلبات م/ز قيماً أقل من ١ ميكروسيمنس/سم، بينما تكون موصُولِيَّة مستحلبات ز/م أكبر من 22 ميكروسيمنس/سم.

#### 4-6-5 - قياس درجة اللزوجة

يجب أن تُحافظ المُستحضرات نصف الصلبة على ليونة محدَّدة خلال فترة الصلاحية، ويُعبَّر عن هذه الليونة بنفاذ قضيب زجاجي أو كرة زجاجية بأبعاد ووزن محددين ضمن جسم الشكل الصيدلاني خلال زمن محدَّد، أو يمكن أيضاً إجراء الاختبار باستخدام جهاز النفاذ المخروطي الذي يعمل على المبدأ السابق نفسه مع استبدال القضيب الزجاجي بمخروط ذي أبعاد محدَّدة حيثُ يُسجَّل مدى نفاذ المخروط ضمن كتلة الشكل الصيدلاني نصف الصلب، كما يمكن اختبار اللزوجة أو خاصَّة الدفق Rheology التي تعبَّر عن مُمانعة جسم الشكل الصيدلاني نصف الصلب لدوران كتلة معلَّقة بمحور Spindle مع الأخذ بعين الاعتبار درجة حرارة الاختبار [38].



#### 4-6-6- قياس درجة الحموضة (pH)

تعرّف درجة الحموضة (Power of hydrogen) pH بأنها تركيز أيونات الهيدروجين الموجودة في المحلول، وهو يقيس حموضة أو قلوية المحلول [39]، ويُعبّر عنها بالعلاقة الآتية:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

يتم قياس درجة الحموضة باستعمال جهاز قياس درجة الحموضة بحيث يكون هذا الجهاز مُعاير بالوقاءات العيارية المناسبة (  $\text{pH} = 4$  ,  $\text{pH} = 7$  ) وتسجل القيمة المقاسة حيث يجب أن تكون ضمن مجال درجة الحموضة المقبول للمستحضر، وتكمن الأهمية الأساسية في قياس درجة حموضة المستحضرات الموضعية في التأكد من ثباتية المستحضر وضمان تحمّل الجلد والأنسجة للمستحضر المطبق.

#### 4-6-7- معايرة المادة الفعالة

تعدّ من أهم اختبارات المراقبة لجميع الأشكال الصيدلانية وتمثّل المعايرة تحديد المحتوى الكمي من المادة أو المواد الفعالة في المستحضر، ومن أهم الطرائق المستخدمة حديثاً [38].

- طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC(High-performance liquid chromatograph) ، حيث يعتمد التحديد الكمي في هذه الطريقة على تناسب المساحة تحت القمم طرداً مع كمية المادة المراد معايرتها.

- طريقة مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية UV Spectrophotometer ، حيث يعتمد التحديد الكمي في هذه الطريقة على العلاقة الطردية بين الكثافة الامتصاصية والتركيز على حسب المعادلة التالية:

$$A = \epsilon.C.b$$

حيثُ:

(A) الكثافة الامتصاصية أو التماس (Absorbance).

(ε) الامتصاص المولي (Molar Absorption).

(C) التركيز (مول/لتر).

(b) سماكة الخلية مقدراً بال cm.

#### 4-6-8 - الاختبارات الميكروبيّة (الجرثومية والفطرية)

تعود أهميّة إجراء الاختبارات الميكروبيّة نظراً للمخاطر الناجمة عن تلوث الشكل الصيدلاني بالميكروبات على المريض (قد تحدث في بعض الأحيان إنتانات مختلفة أو حالات تحسس) وعلى المُستحضر الصيدلاني (قد يحدث تخرب فيزيائي، تخرب كيميائي، تغير ال pH، تغير اللون، تغير الطعم، تغير الرائحة، تخرب قوام المُستحضر، تثبيط فعالية المواد الفعّالة على السطح) [16] [23].

يُعرف التعداد العام للجراثيم والفطور في المُستحضرات نصف الصلبة المطبّقة على الجلد بأنه عدد المستعمرات النامية على المستنبتات الصلبة في الغرام أو المليلتر الواحد من المُستحضر الصيدلاني [40] [38].

وبحسب USP 39 فإن الحدّ المسموح به للتلوث الجرثومي والفطري في المستحضرات الجلدية غير العقيمة ذات الاستخدام الخارجي هو:

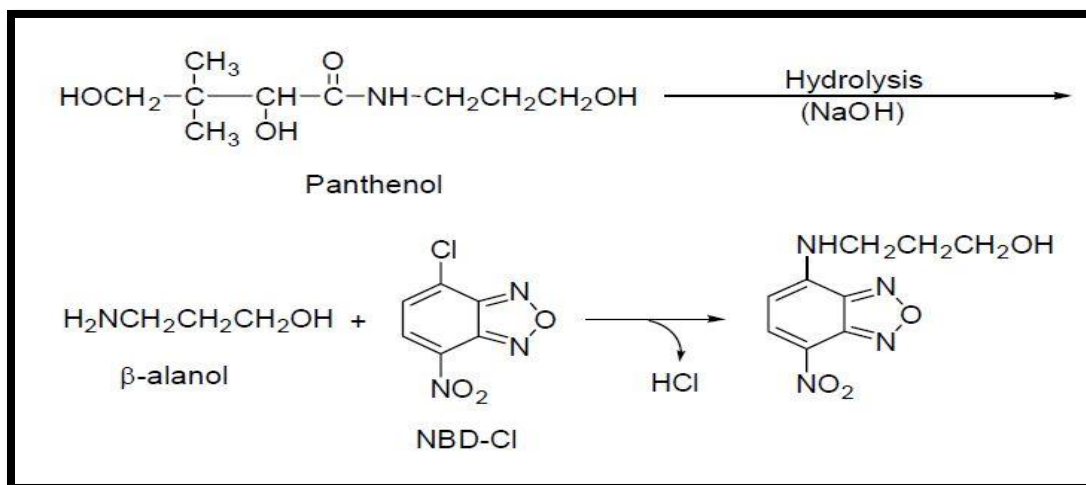
1. يجب ألا يزيد عدد المستعمرات الجرثومية عن 200 مستعمرة لكل 1 مل أو 1 غ من العينة المأخوذة.
2. يجب ألا يزيد عدد المستعمرات الفطرية عن 20 مستعمرة لكل 1 مل أو 1 غ من العينة المأخوذة.
3. يجب خلو المُستحضر من الزوائف الزنجاريّة *Pseudomonas Aeruginosa* والعنقوديات المذهّبة *Staphylococcus Aureus*.

## 5 الدراسات السابقة Previous Studies

- قام Kulikov وزميله في أوكرانيا عام 2006 بتطوير ومعايرة طريقة تحليلية لمعايرة الديكسابانتينول في بعض الأشكال الصيدلانية RP HPLC، وتم إثبات فعالية الطريقة في تحديد ومعايرة الديكسابانتينول في الجل والضبوبات [41].

- قام Saul H Rubini في الولايات المتحدة الأمريكية عام 1970 م بدراسة لتحديد درجة الحموضة المناسبة للثبات الأفضل لكل من الديكسابانتينول وملح بانتوتينات الصوديوم في المحاليل عن طريق معايرة حيوية، وبيّن فيها كيفية التحلل المائي الديكسابانتينول، ووجد أنّ أفضل ثبات للديكسابانتينول بدرجة حموضة (PH=3 - 5) [42].

- قام مصطفى وزملاءه في مصر عام 2001 م، بتطوير طريقة لونية لتحديد ومعايرة الديكسابانتينول في المُستحضرات الصيدلانية والتجميلية بجهاز السيكتروفوتومتر، حيث أنّ الديكسابانتينول لا يمتلك مجموعات وظيفية حاملة للون، لذلك لا يمكن معايرته بطريقة مباشرة بالسيكتروفوتومتر، فقام الباحثون بحلمهة قلوية للديكسابانتينول وتحويله لـ B-alanol حاوي على أمين أولي، ثمّ مفاعله مع الفانيلين بوجود وقاء pH=7.5 ثمّ قياس الامتصاصية عند 406 nm [43]، و يوضح الشكل (60) ذلك.



الشكل (64): حلمهة الديكسابانتينول وتحويله لـ B-alanol

- قامت منال وزملاؤها في مصر عام 2011 م بدراسة لمعايرة الديكسابانتينول وتحديد العوامل المؤثرة على ثباتيته في المُستحضرات الطبية والتجميلية، وبالتالي تحديد شروط الحفظ والتخزين، قاموا بتحليل عدة مُستحضرات حاوية عليه ( كريم - هلام - غسول ) بجهاز السيكتروفوتومتر بطريقة غير مباشرة، لا يمكن معايرة الديكسابانتينول مباشرة عن طريق السيكتروفوتومتر بسبب عدم احتواء بنيته على مجموعات وظيفية حاملة للون (Chromophores)، لذلك لا يمكنه امتصاص الأشعة، قام الباحثون في هذه الدراسة بلمهة قلوية للدكسابانتينول، ناتج اللمهة يحوي مجموعة أمينية أو لية تتفاعل مع (NBD-CL (nitrobenzoxadiazole chloride، ثم قياس امتصاصية المعقد الناتج عند طول موجة 480 nm. حيثُ وجدوا أنَّه يزداد تخرب الديكسابانتينول بازدياد الحرارة والرطوبة [44].

- قامت Arash Mahboubi وزملاؤها في إيران عام 2018 م بدراسة لتطوير طريقة لتحديد ومعايرة الديكسابانتينول في الجل العيني بجهاز HPLC، كما تم دراسة ثباتية الديكسابانتينول من خلال تطبيق شروط إجهاد حمضي، قلوي، تأكسدي، حراري، ضوئي، حيثُ وجدوا أنَّ هذه العوامل تؤثرها قليل على تخرب الديكسابانتينول عدا الـ Ph المرتفع ( الوسط القلوي )، حيثُ وصل معدّل تخرب الديكسابانتينول إلى 75.8% بعد حفظه بوسط من NaOH بتركيز 0.1M لمدة 6 ساعات [45].

- قام Amit Kumar وزملاؤه في الهند عام 2016 م بدراسة لمعايرة الديكسابانتينول والريزورسينول في محاليل للعناية بالشعر باستخدام جهاز HPLC، وتم إجراء معايرة للطريقة المتبعة وكانت النتائج ملائمة لـ ICH Guideline [46].

- قام A. Doganay وزملاؤه في تركيا عام 2018 م، بتطوير طريقة لتحليل عدّة أشكال صيدلانية موضعية حاوية على الديكسابانتينول والليدوكائين والميبيرامين معاً، ومعايرة هذه المواد بجهاز الـ HPLC [47].

- يُعابير الديكسابانتينول حسب دستور الأدوية البريطاني مُعايرة حجمية (حمض أساس بوسط غير مائي) حيثُ يضاف 50 مل من perchloric acid بتركيز 0.1M إلى 0.4 غرام ديكسابانتينول، نسخّن ل 5 ساعات مع الحماية من الرطوبة، نبرد، نضيف 50 مل Dioxan، ثم نضيف 0.2 مل Nephtolbenzein، ونعابير بـ potassium hydrogyn phthalate بتركيز 0.1M حتى يتحوّل

اللون من الأخضر للأصفر، كل 1 مل من Perchloric Acid 0.1 M تعابر 20.53 ملغ  
ديكسابانتينول [29] .

- قامت Sezen Yarimkaya Bas وزملاؤها في تركيا عام 2014 م بتطوير طريقة لمعايرة كل  
من الديكسابانتينول و الميرامين ماليات وهيدروكلوريد الليدوكائين في مستحضر صيدلاني على شكل  
جل بوساطة الرحلان الكهربائي، و تم التأكد من صحة ومقبولية الطريقة بإجراء معايرة لها، وأظهرت  
النتائج أن الطريقة المقترحة كانت دقيقة و انتقائية وقابلة للتكرار في تحديد هذه المواد في الجل  
الصيدلاني بدون ضرورة لفصلها عن بعضها [65].

- قامت Elena Gabriela Oltean وزملاؤها في إيطاليا عام 2016 م بتطوير طريقة باستخدام  
HPLC للتقدير الكمي للديكسابانتينول والجليسرتينيك أسيد في مستخلص عشبي، وتم تحديد شروط  
الكروماتوغرافيا للديكسابانتينول وتم التأكد من مقبولية وصحة الطريقة [66].

القسم العملي

**Practical Part**



## 6 المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة Used materials, devices and methods

### 6-1 المواد المستخدمة :

-ديكسابانتينول مرجعي كمادة أولية عيارية Standard ذات نقاوة 99.64%

- أسيتونتريل ( Chem lab N.V, Bilgium )

- بولي سوربات

- ماء مقطر حديثاً من أجل عمليات التمديد والتحضير

- وقاء فوسفاتي

- أوساط زرع: Tryptone Soya Agar, Sabouraud Dextrose Agar

Trypton Soya Broth ،Mannitol Salt Agar, Cetirimide Agar

- أزرق الميثيلين Methylene Blue

قُدمت هذه المواد من معمل ميديكو للصناعات الدوائية، والشركة الابتكارية للصناعة والتجارة.

### 6-2 الأدوات والأجهزة المستخدمة

- أدوات زجاجية (بيشر، أرلنماير، دوارق حجمية، ممصات عيارية بأحجام مختلفة )

- أطباق بيتري (90 mm )، عروة زرع، مراشح ميكرونية (0.45 um)

- مقياس درجة الحموضة ( Jenway 3505/England )



- مقياس درجة اللزوجة ( Sheen VM2-R/England )
- حاضنة ( WTB binder B28-3002807000000/Germany )
- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC Shimadzo L203048/Japan.)
- جهاز تقطير الماء ( WERTLAB 010106/Germany )
- حمام مائي دوّار ( Grant XB2/England )
- مازج دوّار ( Boeco OS-20/Germany )
- حجيرة المراقبة الإبصارية (MEDNIF EN-203/China)
- عدسة مُكبّرة
- ميزان إلكتروني حسّاس ( Sartorius Basic  $\pm 0.1$  mg GE2102 /Germany )
- حوض أمواج فوق الصوتية ( Elma s 80H/Germany )
- صاد موصل ( MEDNIF VX-280B/China )

## 7 العيّنات وشروط الاستخدام والحفظ Samples, using and preservation conditions

### 1-7 العيّنات المدروسة

تمّ جمع العيّنات المدروسة (بشكل كريم مُعبأ في أنبوب) من السوق المحلية، حيثُ تمّ الاعتيان من

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

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

شركة دوائيّة أجنبيّة، رمّزنا لها بالرمز (S)، 2 طبخة منها.

يجب التنويه إلى أنّ جميع الشركات التي تمّ الاعتيان منها مُسجّلة أصولاً في وزارة الصحة السورية، تمّ مراعاة نوع المادّة التي صُنّع منها أنبوب التعبئة، كما تمّ أخذ المشاركة مع فيتامين E في بعض العيّنات يعين الاعتبار، وكان ذلك كله وفق الجدول (3) التالي :

جدول (3) تصنيف العيّنات وطريقة ترميزها

أنبوب معدني، بدون مشاركة مع فيتامين E	أنبوب معدني، بمشاركة مع فيتامين E	أنبوب بلاستيكي، بدون مشاركة مع فيتامين E	أنبوب بلاستيكي، بمشاركة مع فيتامين E
D1	C2	D3	D4
S	D2		C1
			C3

كانت الانابيب المعدنية للعينات المختارة في الدراسة مصنوعة من الألمنيوم و جدرانها الداخلية مبطنة بالايوكسيدات بينما صنعت الأنابيب البلاستيكية للعينات المختارة في الدراسة من البولي فينيل كلوريد PVC.

## 7-2 طريقة تسمية العينات بالرموز :

يرمز الحرف إلى نوع الشركة (دوائية أو تجميلية)، والرقم الأول بعده يرمز لرقم الشركة، والرقم الأخير يرمز لرقم الطبخة.

مثال : D3,2 أي الشركة الدوائية الثالثة، الطبخة الثانية منها.

C1,3 أي الشركة التجميلية الأولى الطبخة الثالثة منها.

## 7-3 محاكاة الاستخدام المنزلي :

تم فتح كل عينة 3 مرات يومياً لمدة 5 أيام متواصلة من كل 3 أسابيع ( على فرض حدوث إصابة حرق أو جرح أو تحسس أو جفاف وحكة تستدعي استخدامه وذلك حسب ما يوصف من قبل الأطباء) وأخذ كمية قليلة من الكريم بدون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة (Good Hygiene Practices) فتحت العبوة بدون غسل الأيدي وأخذ مقدار صغير من المستحضر باستخدام أصبع اليد ثم أغلقت العبوة.

## 7-4 شروط الحفظ :

تم حفظ العينات بدرجة حرارة الغرفة ( 20-25) درجة مئوية.

## 8 طريقة إجراء اختبارات مراقبة الجودة على المستحضرات

### Method of quality control tests of pharmaceuticals preparation examined

أُجريت الاختبارات على كريمات الديكسابانتيول المدروسة عند بداية فتح عبوات العبوات، ثم بعد ستة أسابيع من فتح العبوات، ثم كل 3 أسابيع حتى انتهاء التحاليل وخروج جميع العينات عن الشروط المطلوبة، كما كُرِّرت كل تجربة ثلاث مرّات وأُخذ متوسط القراءات.

#### 1-8 طريقة اختبار المواصفات الحسية

تمّ إجراء اختبار اللون من خلال أخذ 3 غرام من الكريم، ونقلها إلى أنابيب اختبار وتم فحص اللون للكريم على خلفية بيضاء بضوء النهار.

وأُجري اختبار الرائحة من خلال أخذ 2 غ من الكريم وجرّنت للحصول على سطح كبير نسبياً، ثم بعد دقيقتين أُجري الشمّ من بعد 4 سم [37].

#### 2-8 طريقة مراقبة الصفات الظاهرية

تمّ هذا الاختبار من خلال مراقبة قوام الشكل الصيدلاني بالعين المجردة عند خروجه من العبوة والذي يجب ألا يُبدي أي انفصال للأطوار، كما لوحظ مدى تجانس اللون أو حصول لمعان نتيجة تبلور المادّة الفعّالة أو تقشّد ما نتيجة لتخرّب حصل على المستحلب أو تجمع للطور الزيتي.... إلخ، بالإضافة للانتباه للضغط الأولى عند فتح العبوة في بداية استخدامها [37].

### 3-8 طريقة اختبار الأجسام الغريبة

وذلك بتفريغ محتوى العينة ضمن علبة بيتري، أُغلقت العلب، ثم وضعت في فرن بدرجة حرارة (80-85) °م حتى انصهار المستحضر كاملاً وتشكيل طبقة مُتجانسة السماكة، تُركت العلب لتبرد حتى تتجمد القاعدة المنصهرة، ثم فُحصت العلب من الجهتين من خلال عدسة مكبرة [36].

### 4-8 طريقة تحديد نمط المستحلب

تم الاعتماد على طريقة تلوين المستحلب المشروحة سابقاً في الفقرة رقم (4-6-4) [36].

### 5-8 طريقة قياس درجة اللزوجة

قيست درجة اللزوجة بالاعتماد على مُمانعة جسم الشكل الصيدلاني نصف الصلب لدوران كتلة معلقة بمحور (Spindle) مع الأخذ بعين الاعتبار درجة حرارة الاختبار [38].

حيث تم قياس درجة اللزوجة وتسجيل القيمة بالسنتيوايز (Cp) بعد اختيار المحور (Spindle) المطلوب وعدد الدورات المناسبة لحدود اللزوجة المطلوبة بحسب تعليمات عمل جهاز قياس درجة اللزوجة في معمل ميديكو للصناعات الدوائية حيث استخدم المحور R5 بعدد دورات 60 RPM لقياس لزوجة الكريم بدرجة حرارة 25 °م، حيث لا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة، بل تختلف حسب المستحضر المدروس والسواغات الداخلة في تركيبه.

### 6-8 طريقة قياس درجة الحموضة

وجب تحضير العينات قبل قياس درجة الحموضة بحل 2 غ من المستحضر في 100 مل ماء مقطراً حتى تمام التجانس، قيس درجة حموضة المستحضرات المدروسة بعد معايرة جهاز قياس درجة الحموضة، وتم تسجيل القيم المقاسة وحساب المتوسط ومقارنته مع الحدود المقبولة دستورياً.

## 7-8 طريقة معايرة المادة الفعالة

تم إجراء هذا الاختبار بجهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC، وفق طريقة مرجعية تم تطويرها من قبل معمل ميديكو للصناعات الدوائية بشروط كروماتوغرافية مدرجة بالجدول (4)، وتم إجراء معايرة للطريقة و سيتم عرضها لاحقاً خلال البحث.

جدول (4) شروط جهاز الـ HPLC المستخدمة

العمود المُستخدم	C18 (250 mm. 4.6mm)Europher11
الطور المتحرك	(10:90) ماء مقطر، أسيتونتريل، على الترتيب
معدل التدفق	1.5 ml/min
حجم الحقنة	20 ul
طول الموجة	200 nm ، مكشاف الـ uv.

### 1-7-8 - تحضير العينة:

نأخذ وزنة من العينة حاوية على 100 ملغ ديكسابانتينول ونضعها في بيشر، ثم نضيف 50 مل من المذيب، ونضع مغناطيس دوّار داخل البيشر، ونضع البيشر على سخّان مغناطيسي، نسخّن مع التحريك حتى الذوبان الكامل للوزنة وحتى شفافية الطور الدسم ونستمر بالتحريك بعدها بـ 5 دقائق، ثم نبرد في الثلاجة ليتصلّب الطور الدسم الموجود في الوزنة الماخوذة، ونرشّح ترشيح عادي، نأخذ من الرشاحة 2مل وننقلها إلى ورق حجمي سعة 50 مل، ونكمل الحجم حتى الخط العياري بالمذيب.

### 2-7-8 - تحضير الشاهد:

نأخذ 100 ملغ ديكسابانتينول عياري، نضعها في بيشر جاف، ونضيف عليه 30 مل من المذيب، ثم ننقل محتوى البيشر كاملاً إلى ورق حجمي سعة 50 مل، ونغسل البيشر بـ 10 مل مذيب

ونضيفها على الدورق الحجمي، ثم نُكمل الحجم إلى الخط العياري للدورق بالمذيب، نأخذ من الدورق 2 مل ونضعها في دورق آخر سعة 50 مل، ونكمل إلى الخط العياري بالمذيب.

وتمّ حساب النسبة المئوية للديكسابانتينول من العلاقة التالية :

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

حيثُ أنّ:

Avg pro: المساحة تحت القمّة للعيّنة Product.

Avg w.s : المساحة تحت القمّة للشاهد Working Standard.

W w.s : وزن الشاهد.

W pro : وزن العيّنة.

Dilution pro : عدد مرّات تمديد العيّنة.

Dilution w.s : عدد مرات تمديد الشاهد.

Dilution Factor pro: عامل التمديد للعيّنة بالنسبة للشاهد ويساوي الواحد.

Dilution Factor w.s : عامل تمديد الشاهد بالنسبة للعيّنة ويساوي الواحد.

Dose : الجرعة من المستحضر (تساوي واحد غرام للكريمات والمراهم)

Active ing / Dose : كمية المادّة الفعّالة الموجودة في 1 غرام من العيّنة حسب المعنون عليها.

Potency : النقاوة للشاهد المستخدم.

## 8-8 طرائق إجراء الاختبارات الميكروبيّة (الجرثومية والفطرية):

### 1-8-8 التعداد العام للجراثيم

تم تحضير معلّق من عيّات كريم الديكسابانتيبول بأخذ 10 غ من المُستحضَر إلى أريئنة معقّمة وأضيف لها 10 مل من Polysorbates (عامل فعّال على السطح) من أجل استحلاب الكريم، واستُخدم المازج الدوّار من أجل الحصول على المعلّق، نُسخّن على اللهب لتسريع الذوبان، ثم أتممنا الحجم إلى 100 مل بوقاء فوسفاتي (pH = 7.2) معقّم وأغلقت الزجاجاة ومُزجت جيداً. ثم أخذنا 2 مل ورشّحنا على ورقة ترشيح بأبعاد 0.45 ميكرون مصنوعة من نترات السيللوز، وتمّ زراعة ورقة الترشيح على طبق يحوي وسط Trypton Soya Agar (TSA) مع وضع طبق شاهد، وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة 35 مْ لمدة ثلاثة أيام [38].

**حساب عدد المستعمرات:** في حال ظهور مستعمرات على ورقة الترشيح الموضوعة في الطبق، تُعدّ المستعمرات النامية ويضرب عددها بـ 5 (عامل التمديد) للوصول إلى عدد المستعمرات الجرثومية في الغرام الواحد من العيّنة.

### 2-8-8 الكشف عن جرثومة الزائفة الزنجاريّة *Pseudomonas Aeruginosa*

في حال ظهور نموّ جرثومي على الطبق المُنمي العام، تُحضّر العيّنة كما في الفقرة السابقة، وصولاً إلى ترشيح 2 مل من الوقاء، وُضعت ورقة الترشيح في زجاجة تحوي تحوي 90 مل من Trypton (Soy Broth Medium) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 مْ، ثم أخذ 1 مل من المستتب السائل وفُرشّت على سطح (Cetrimide Agar medium) وحُفظت بدرجة حرارة 35 مْ لمدة 48 ساعة.

تُعتبر العيّنة خالية من جراثيم الزائفة الزنجاريّة (*Pseudomonas Aeruginosa*) إذا لم تُعطِ المستعمرات النامية على وسط (Cetrimide Agar) أي تألّق أخضر [40].



### 8-8-3 الكشف عن جرثومة العنقوديات المذهبة *Staphylococcus Aureus*

في حال ظهور نمو جرثومي على الطبق المنمي العام، تحضّر العيّنة كما في الفقرة السابقة، وصولاً إلى ترشيح 2 مل من الوقاء، توضع ورقة الترشيح في زجاجة تحوي تحوي 90 مل من (Trypton Soy Broth Medium) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م، ثم أُخذ 1 مل من المستتبت السائل وفُرشت على سطح (Mannitol Salt Agar) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م، اعتبرت العيّنة خالية من جراثيم العنقوديات المذهبة (*Staphylococcus Aureus*) عندما لا تكون المستعمرات النامية صفراء اللون [38].

### 8-8-4 التعداد العام للفظور

بعد تحضير العيّنة كما في الفقرة وصولاً لترشيح 2 مل من الوقاء الفوسفاتي، يتم نقل ورقة الترشيح ووضعها على طبق (SDA) Sabouraud Dextrose Agar مع وضع طبق شاهد يحوي SDA، وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 25 °م لمدة خمسة أيام [38].

يتمّ حساب عدد المستعمرات النامية على الطبق في حال ظهورها، ويُضرب العدد بـ 5 (عامل التمديد)، للوصول إلى عدد المستعمرات الفطرية في الغرام الواحد من العيّنة

## 9 النتائج والمناقشة Results and discussion

### 1-9 النتائج

#### 1-1-9 نتائج اختبار المواصفات الحسية :

أُجري الاختبار كما ورد في الفقرة (8-1) وكانت النتائج كالتالي :

- عند الفتح :

- كلّ العينات كانت ذات لون أبيض متجانس.

- كلّ العينات كانت عديمة الرائحة، عدا عينات الطبخات الثلاثة للشركة الدوائية الثانية ( D2,1 , D2,2 , D2,3 )، كانت رائحة العطر قويّة وواضحة ( رائحة عطر الصابون وسوائل التنظيف)، وعينات الطبختان الأولى والثانية من الشركة التجميلية الثالثة (C3,1, C3,2) كانت رائحة اللانولين (شحم الصوف) قويّة ومُنْفَرة فيها.

- مع الاستخدام :



- كل العينات بقيت ذات لون أبيض حتى انتهاء التحاليل عدا عينات الطبخات الثانية والثالثة من الشركة الدوائية الرابعة (D4,2 , D4,3) تحوّل لونها إلى أبيض مصفرّ بعد فتحها بـ 12 أسبوع (الشكل 5)، قد يكون هذا التحوّل ناتج عن أكسدة المواد الدسمة الموجودة في تركيب الكريم.

الشكل 5: تغير لون الكريم في D4,3  
D4,2 , بعد الفتح بـ 12 أسبوع

- كلّ العينات بقيت بدون رائحة تزنج عدا الطبختين الثانية والثالثة من الشركة الدوائية الرابعة ( D4,2 D4,3) حيث ظهرت رائحة تزنج بعد فتحها بـ 12 أسبوع.

## 2-1-9 نتائج فحص مراقبة الصفات الظاهرية



**ملاحظة :** كانت عينات إحدى طبخات الشركة الدوائية الثانية ( D2) تعاني من انفصال كامل بالأطوار (الشكل 6) (تمّ جمع العينات من صيدليات مختلفة) وتمّ استبدالها بطبخة أخرى من نفس الشركة قبل البدء بالتحاليل لتكون التحاليل مُجرّاة على ثلاثة طبخات (مثل بقية الشركات).

الشكل 6: انفصال الأطوار في طبخة من D2 منذ الفتح

- **عند الفتح :** جميع العينات كانت ذات قوام متجانس، ولم يظهر عليها أيّ مظهر من مظاهر الانفصال أو التخرّب.

لُوحظ اختلاف في السواغات المستخدمة بين الطبخات في كل من الشركات : الدوائية الثالثة (الشكل 7)، والتجميلية الأولى (الشكل 8)، حيث ظهر اختلاف في لون محلول العينات قد يكون بسبب اختلاف السواغات والشموع المستخدمة بين كل طبخة وطبخة.



الشكل 8: اختلاف السواغات بين طبخات C1



الشكل 7: اختلاف السواغات بين طبخات D3



الشكل 9: ترسب مسحوق صلب أثناء تحضير العينات C1,1 , C 1,3

- عند مدّ الكريم من الشركة التجميلية الأولى من الطبختين الأولى والثالثة، لوحظ بقاء مشحة بيضاء بعد امتصاص الكريم، وعند تحضير العينات وتمديدتها لمتابعة الفحوص، ترسب مسحوق أبيض في أسفل الأريلينة (الشكل 9) قد يكون أكسيد الزنك أو ثاني أكسيد التيتانيوم، أضيف لدواعي علاجية (كونه مقبض ومضاد للحكة والاحمرار) دون ذكر وجوده في تركيب المستحضر، وتم إجراء اختبار استعراف لتحديد ماهية المسحوق و تم التأكد من أنه أوكسيد الزنك بتجفيف المسحوق، ثم تسخينه فتحول للون أبيض مصفر، وعاد للونه الطبيعي بعد التبريد(64).

-بمراقبة الطور المترسب على ورقة الترشيح أثناء تحضير العينات للمعايرة، لوحظ ترسب كمية كبيرة نسبياً من الفازلين على أوراق الترشيح في عينات الشركات الدوائية بشكل عام (الشكل 10)، وتبين أنّ الشركات الدوائية تستخدم الفازلين أكثر من الشركات التجميلية وبنسبة تصل إلى 15%، مما يجعل استخدام الكريم الدوائي على الوجه غير محبذ (للتطبيب) و خاصة قبل التعرض للشمس، كون جزيئة الفازلين كبيرة الحجم و تعمل على سد المسام.



الشكل 10: ترسب كمية كبيرة نسبياً من الفازلين على أوراق الترشيح من عينات الشركات الدوائية المحلية بشكل عام

- مع الاستخدام :

- لُوِحِظ بدء ظهور انفصال في الأطوار في عَيِّنات الطبخة الأولى من الشركة الدوائية الثالثة مع خروج نقط ماء عند ضغط عبواتها بعد فتحها بـ 9 أسابيع (الشكل 11).

- لُوِحِظ أيضاً بدء انفصال بالأطوار في عَيِّنات الطبخة الثالثة من الشركة التجميلية الثالثة بعد فتحها بـ 6 أسابيع (الشكل 12).



الشكل 12: بدء انفصال الأطوار  
في C3,3 بعد الفتح بـ 6 أسابيع



الشكل 11: بدء انفصال الأطوار  
في D3,1 بعد الفتح بـ 9 أسابيع

عدا ذلك، كل العَيِّنات بقيت ذات قوام متجانس حتى انتهاء التحاليل.

### 3-1-9 نتائج اختبار تحرّي وجود الأجسام الغريبة

أُجري الاختبار كما ذُكر سابقاً في الفقرة (4-6-3)، وتبيّن عدم وجود أيّ أجسام غريبة عند بداية فتح عبوات المُستحضرات المدروسة، ولم يظهر وجود أجسام غريبة خلال فترة الدراسة.

#### 4-1-9 تحديد نمط المُستحلب

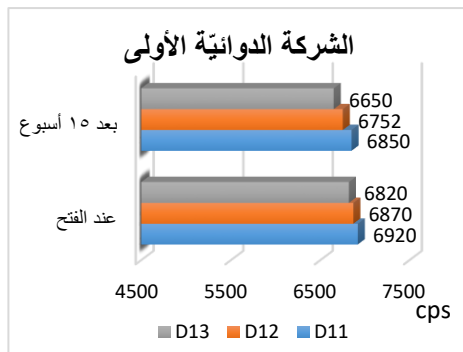
اعتمدت طريقة التلوين المذكورة سابقاً في الفقرة (4-6-4) من أجل تحديد نمط المُستحلب، حيثُ تلوّنت العينات المأخوذة من المُستحضرات المدروسة مع الملوّن أزرق الميثيلين Methylene Blue مما يدلّ أنّ نمط مُستحلب هذه المُستحضرات هو ز/م، وبقي نمط المُستحلب ثابت خلال فترة الدراسة.

ويعود سبب اختيار نمط المُستحلب ز/م في العينات المدروسة لأنّ الديكسابانتيول مُحبّب جداً للماء وينحل فيه بحُرّيّة [40]، فوضعه في الطور الخارجي يؤمن تأثير سريع واختراقية عالية للجلد، وبذلك يستطيع تأمين فيلم رقيق يمنع تبخّر الماء بأكبر مساحة ممكنة (كونه موضوع في الطور الخارجي المُستمر).

#### 5-1-9 نتائج فحص اللزوجة

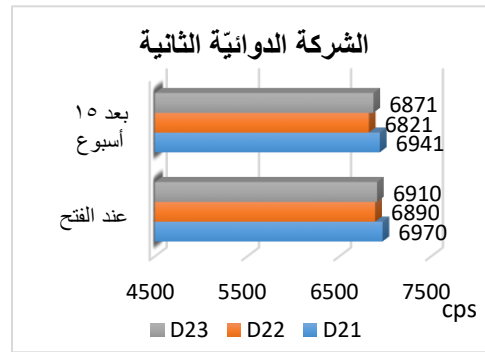
- عند الفتح: تراوحت درجة اللزوجة بين ( 4500 - 7150 ) سانتى بواز.

- مع الاستخدام: تناقصت قيم اللزوجة لكل العينات إجمالاً، وتمّ حساب معدّل انخفاض اللزوجة بناءً على مقارنة القيم عند الفتح وبعد 15 أسبوع من الفتح وفق المخططات التالية:



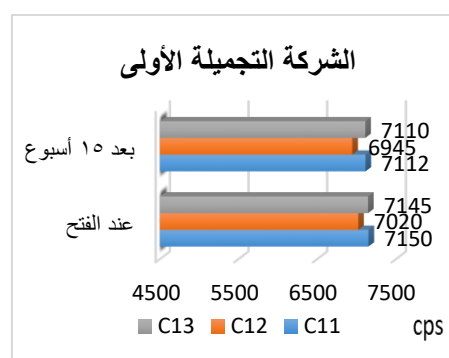
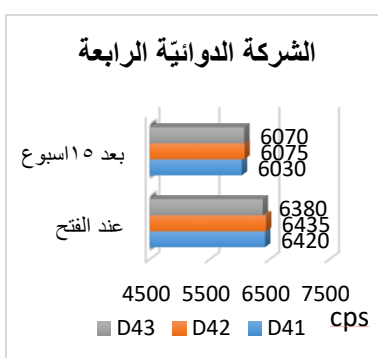
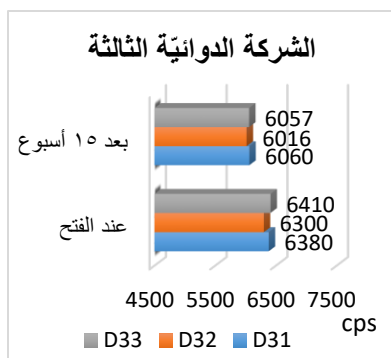
الشكل (13) معدّل انخفاض

اللزوجة % 2.5 - 1



الشكل (14) معدّل انخفاض

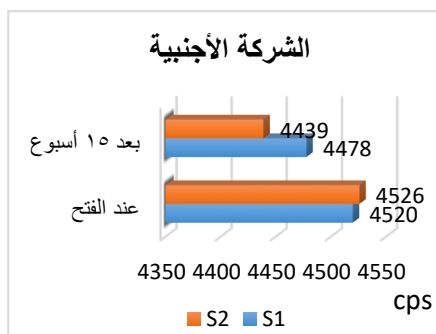
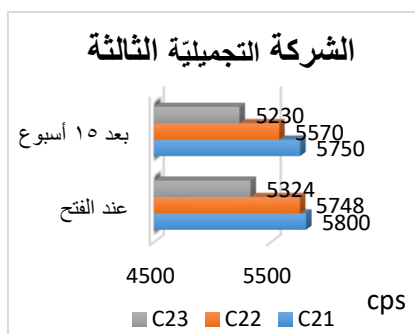
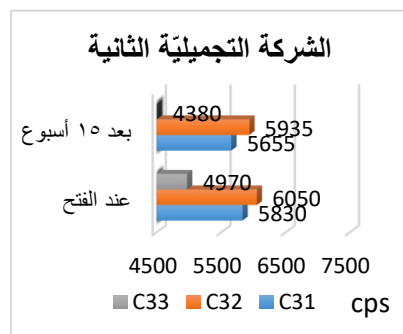
اللزوجة % 1 - 0.7



الشكل (15) معدّل انخفاض  
اللزوجة % 4.5 – 5.5

الشكل (16) معدّل انخفاض  
اللزوجة % 4 – 5

الشكل (17) معدّل انخفاض  
اللزوجة % 0.5 – 1



الشكل (18) معدّل انخفاض  
اللزوجة % 3 – 12

الشكل (19) معدّل انخفاض  
اللزوجة % 1 – 3

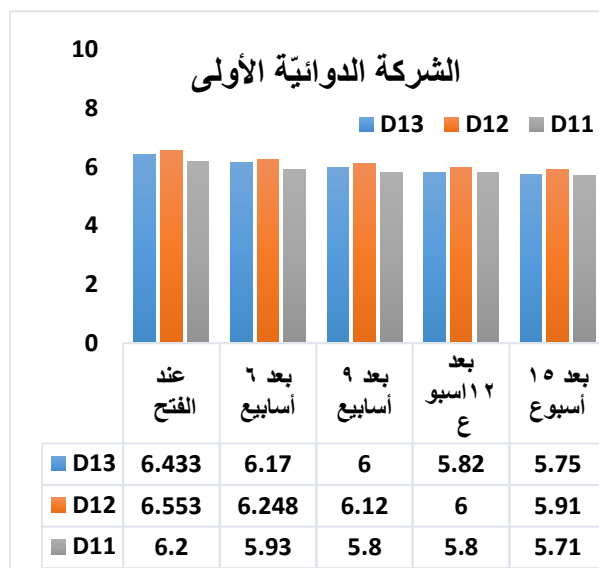
الشكل (20) معدّل انخفاض  
اللزوجة % 1

## 6-1-9 نتائج فحص درجة الحموضة

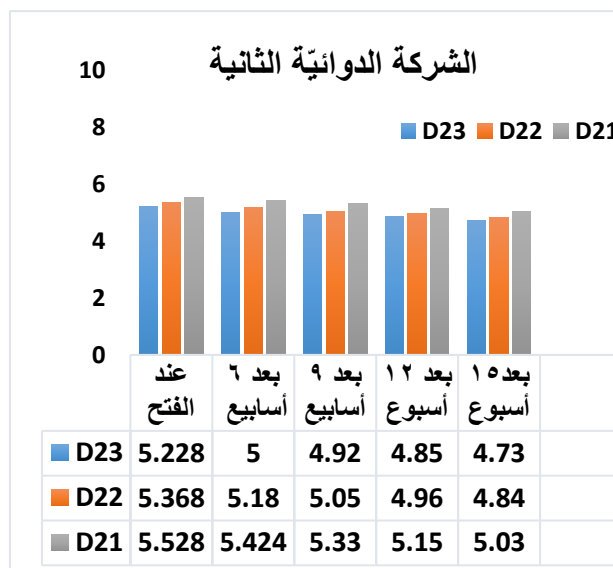
الديكساباننتينول ثابت في درجة حموضة بين (4 – 10)، ولكن يجب أن تكون حموضة الكريم أقرب لحموضة الجلد، كي لا يتسبب بحدوث تخريش للجلد، أي بين (5 – 7).

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

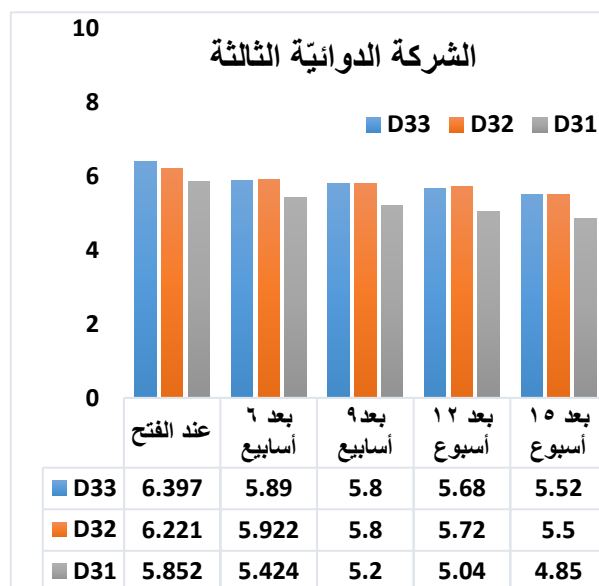
مع الاستخدام : انخفضت درجة الحموضة في كلّ العينات المدروسة لكنّها بقيت ضمن المجال المسموح وكان ذلك وفق المخطّطات التالية :



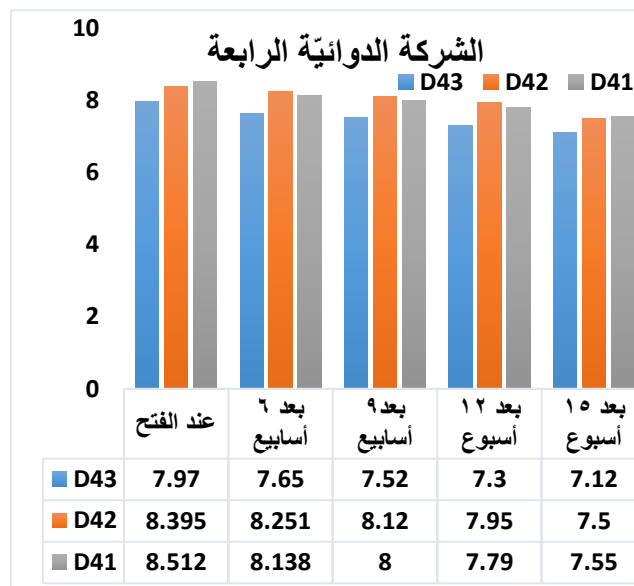
الشكل (21) معدّل انخفاض درجة الحموضة لـD1، أنبوب معدني، دون مشاركة vit e



الشكل (22) معدل انخفاض درجة الحموضة لـD2، أنبوب معدني، مع مشاركة VIT E

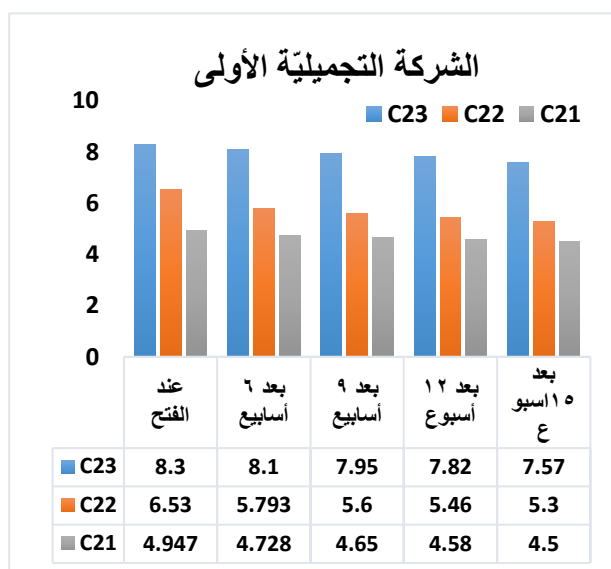


الشكل (23) معدل انخفاض درجة الحموضة لـD3 أنبوب بلاستيكي، دون مشاركة vit e

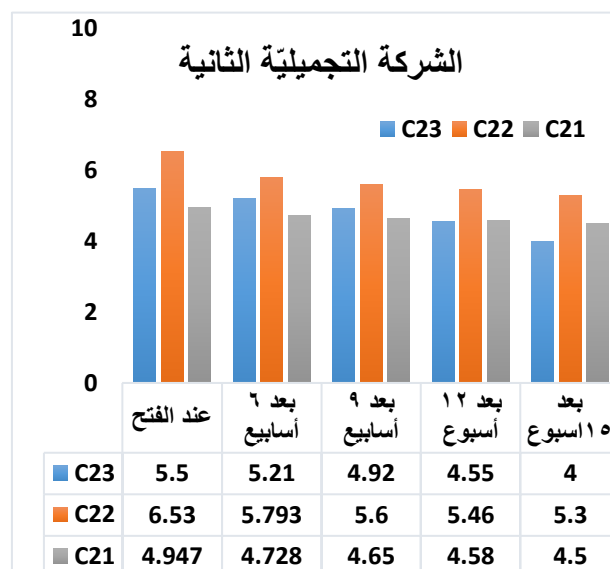


الشكل (24) معدل انخفاض درجة الحموضة لـD4، أنبوب بلاستيكي، مع مشاركة vite

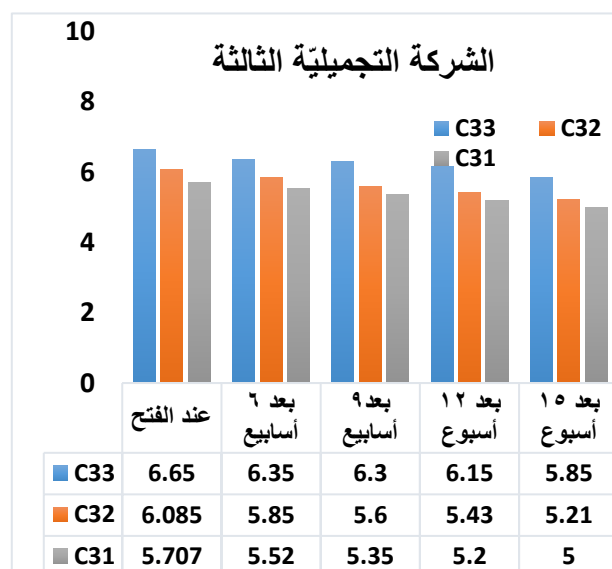




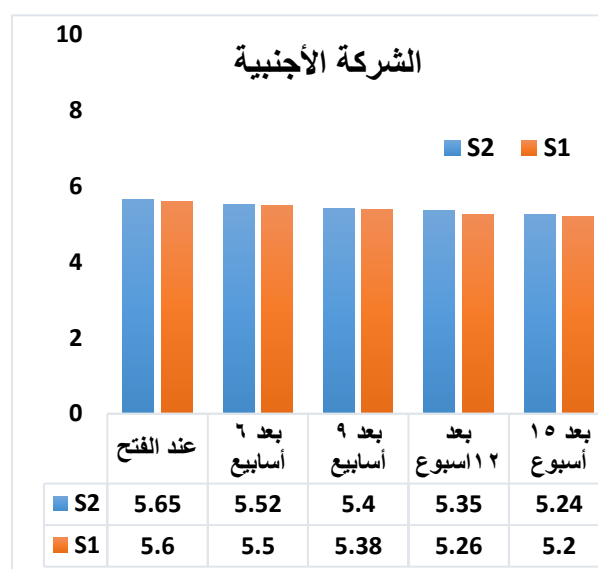
الشكل (25) معدل انخفاض درجة الحموضة لـC1، أنبوب بلاستيكي، بمشاركة vit e



الشكل (26) معدل انخفاض درجة الحموضة لـC2 أنبوب معدني، بمشاركة vit e



الشكل (27) معدل انخفاض درجة الحموضة لـC3، أنبوب بلاستيكي، بمشاركة vit e



الشكل (28) معدل انخفاض درجة الحموضة لـS1، أنبوب معدني، دون مشاركة vit e

## 7-1-9 نتائج فحص معايرة المادة الفعالة :

### 1-7-1-9 معايرة الطريقة التحليلية المتبعة:

قبل البدء بعرض نتائج الفحص، سوف نوضح كيفية إجراء فحوص المعايرة للطريقة التحليلية المتبعة وسندرج نتائج هذه الفحوص لنبين مقبولية وصحة الطريقة.

### 1- Precision :

#### System Repeatability 1-1

تم حقن 6 حقنات متتالية من المحلول العياري للديكسابانثينول، و تم حساب الانحراف المعياري النسبي RSD (Relative Standard Diviation) لمساحة القمم وكانت قيمته %0.63، وبلغت قيمته لارتفاع القمم %0.79، أي أقل من 2% تبعاً للقيم أدناه:

جدول (5): حساب ال RSD لـ system repeatability للطريقة التحليلية المتبعة		
Sample	Dexpanthenol WS Height	Dexpanthenol WS AERIA
I	198471	890505
II	196777	884828
III	196081	886220
IV	194327	876793
V	194653	876299
VI	195140	881172
<b>Average</b>	<b>195908.17</b>	<b>882636.17</b>
<b>SD</b>	<b>1550.39</b>	<b>5585.92</b>
<b>RSD ≤ 2%</b>	<b>0.79</b>	<b>0.63</b>

## Method Repeatability 2-1

تم تكرار حقن 6 حقنات متتالية من المحلول النهائي لعينة من الطبخة ذات الرقم 668 من مستحضر بانتوميد 40 غرام وفق الطريقة المحددة ، وحُسب الـ RSD لنتائج فحص المحتوى و كانت قيمته 0.64% (أقل من 2%)

جدول (6): حساب الـ RSD لـ method repeatability للطريقة التحليلية

	Weight ( gr)	Pr Area	Dexpanthenol WS Area	ASSAY %
I	2.0478	857557	863994	98.69
II	2.0816	861772	863209	97.57
III	2.1104	890540		99.45
IV	2.0791	870591		98.68
V	2.0509	860481		98.88
VI	2.0491	860973		99.02
<b>Average</b>			863601.50	<b>98.71</b>
<b>SD</b>				<b>0.63</b>
<b>RSD ≤ 2%</b>				<b>0.64</b>

## Intermediate Precision 3-1

تم تكرار حقن 6 حقنات متتالية من المحلول النهائي لعينة من الطبخة ذات الرقم 668 من مستحضر بانتوميد 40 غرام وفق الطريقة المحددة في يوم آخر بواسطة محلل آخر و على جهاز آخر، و تم حساب المتوسط و الـ RSD لنتائج المعايرة و كانت قيمة الانحراف المعياري النسبي 0.93% (أقل من 2%) وفقاً للقيم التالية:

جدول(7): حساب الـRSD لـ intermediate precision للطريقة التحليلية المتبعة

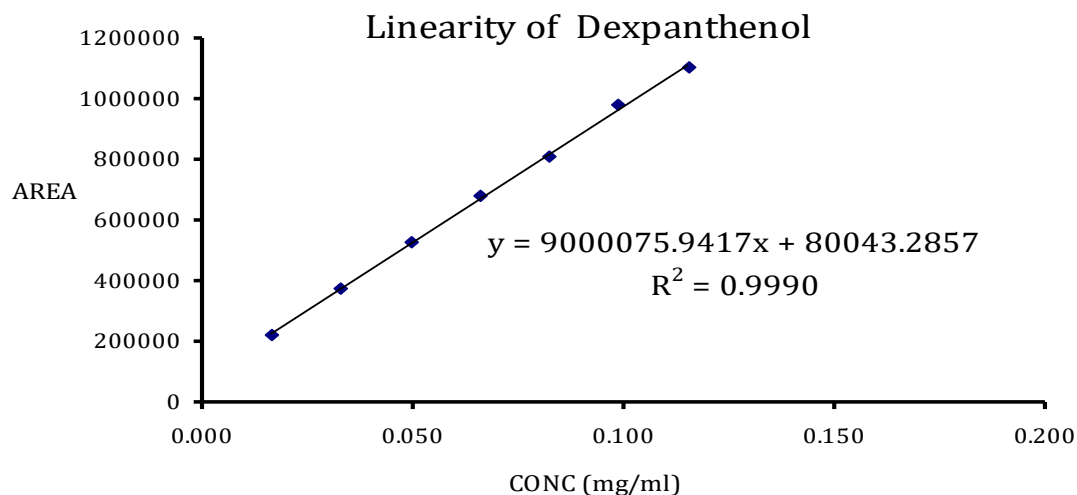
SAMPLE	Weight (gr)	Pr. Area	Dexpanthenol WS. Area	ASSAY %
I	1.9800	1475929	1502379	99.93
II	2.0307	1488906	1515925	98.29
III	1.9984	1453874	1492974	97.53
IV	2.005	1478322	1500156	98.85
V	2.01	1462013	1494603	97.51
VI	2.1264	1544431	1496073	98.77
Average			1500352	98.48
RSD ≤ 2%			0.56	0.93

## Linearity – 2

تم تحضير سبعة محاليل ديكسابانتينول عياري بدءاً من تركيز 20% حتى 140% من التركيز المسمّى في إجراء المعايرة، و أظهر تحليل الانحدار الخطي مقبولة الطريقة للتحليل الكمي ضمن مجال التركيز المدروس وفق التالي :

جدول(8): حساب الـRSD لـ linearity للطريقة التحليلية المتبعة

CONC %	CONC. (mg/ml)	Peak Height	Peak AREA
20%	0.016	41920	220962
40%	0.033	73798	377789
60%	0.049	106354	527835
80%	0.066	138646	682236
100%	0.082	167238	810411
120%	0.099	204476	983232
140%	0.115	231742	1105793
(R²≥0.999)		0.9994	0.9990
Slope		1934789.97	9000075.94



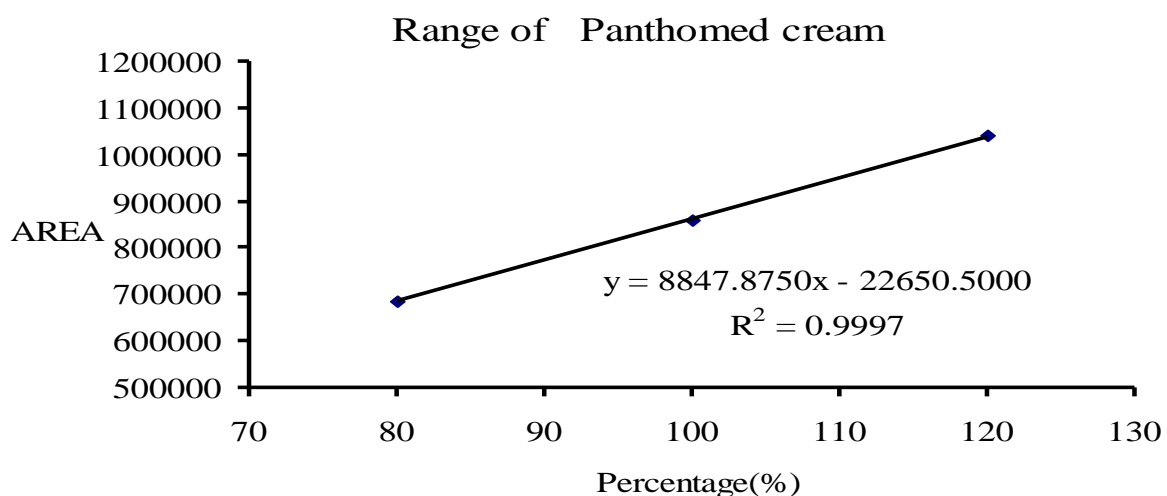
الشكل (29) مخطط بياني يوضح حساب معادلة linearity of dexpanthenol

### Range-3 :

تم تحضير عينات مختلفة من مستحضر بانتوميد كريم بتركيز مختلفة ضمن المجال 80-120% من التركيز المعنون على المستحضر، وتم حساب الـ RSD لنتائج المعايرة و كان 0.18% .

جدول (9): حساب الـ RSD لـ range of concentration للطريقة التحليلية المتبعة

Conc.(%)	Weight (gr)		Peak Area	Dexpanthenol WS Area	Assay (%)
	Th.	Ac.			
Av.80	1.6	1.6400	686853	863994	98.70
Av.100	2	2.0478	858790	863209	98.83
Av.120	2.4	2.4760	1040768		99.06
Average				863601.5	98.87
SD				555.08	0.18
RSD ≤ 2%				0.06	0.18



الشكل (30) مخطط بياني يوضح حساب معادلة Range of dexpanthenol

#### Accuracy -4

#### **Accuracy of Standard Injections 1-4**

تم تحضير وحقن ستة محاليل ديكسابانتينول عياري بتركيز متقاربة بدءاً من 0.0880 mg/ml حتى 0.0902 mg/ml ، وحُسب الـ RSD لنتائج المعايرة وكان % 0.77.

جدول (10): حساب الـ RSD لـ accuracy of standard injections

Solution No.	mg/ml	Peak Area	Accuracy %
I	0.0880	809969	102.27
II	0.0892	812859	101.25
III	0.0897	812486	100.68
IV	0.0885	809219	101.60
V	0.0902	811722	99.99
VI	0.0895	814122	101.07
<b>Average</b>			<b>101.14</b>
<b>SD</b>			<b>0.78</b>

<b>RSD ≤ 2%</b>		<b>0.77</b>
-----------------	--	-------------

$$\text{Slope} = \frac{\text{Area}}{C_{\text{mg/ml}}}$$

$$\text{Slope} = 9000075.94$$

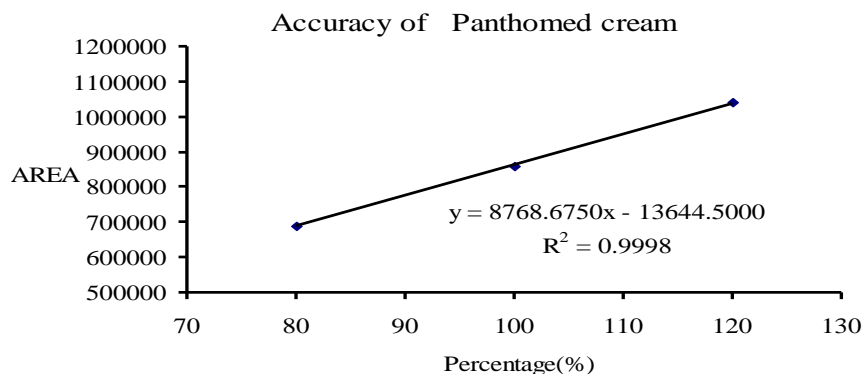
$$\text{Accuracy\%} = \frac{C(A)_{\text{mg/ml}}}{C(T)_{\text{mg/ml}}} \times 100$$

#### Accuracy of Panthomed cream 2 –4

تم تحضير مزيج من السواغات الداخلة بتحضير الكريم مع الديكسابانتينول بتركيز يتراوح بين 80-120% من التركيز المعنون على المستحضر بمعدل تحضيرية لكل تركيز، و تم حقنها و حساب الـ RSD لنتائج المعايرة و كانت قيمته 1.35%.

جدول(11):حساب الـ RSD لـ accuracy of panthomed

Conc.(%)	W active/dose		Peak Area	Dexpanthenol WS Area	Assay (%)
	Th.	Ac.			
<b>Av.80</b>	40mg	40mg	689121	859160	<b>101.77</b>
<b>Av.100</b>	50	50	860680		<b>99.56</b>
<b>Av.120</b>	60	60	1039868		<b>99.31</b>
<b>Average</b>					<b>100.22</b>
<b>SD</b>					<b>1.35</b>
<b>RSD ≤ 2%</b>					<b>1.35</b>



## 5- Detection limit & Quantitation limit :

الشكل (31) مخطط يوضح كيفية حساب معادلة accuracy of panthomed cream

١-Blank : المحلول الذي لا يحوي على أي تركيز من المادة المدروسة  $con=0$ .

٢-Spiked: محاليل من العينات حاوية على تراكيز منخفضة من المادة المدروسة.

CO	WS. CONC.	جدول (12): حساب detection limit & quantitation limit	PEAK HEIGHT
Blank	0.00	67938	18978
4%	0.0033	128368	25592
6%	0.0049	140996	28311
8%	0.0066	156953	31509
10%	0.0082	173460	35063
12%	0.0099	190979	38784
14%	0.0115	203500	41366
16%	0.0131	214076	43768
20%	0.0164	249111	50501
$(R^2 \geq 0.99)$		0.9973	0.9978
Slope		9168000.70	1906218.04

تم تحليل العينات و إدراج النتائج في الجدول التالي:



$$S/N=2H/h=3/1=D.L ; h=18978 \Rightarrow H= 28467$$

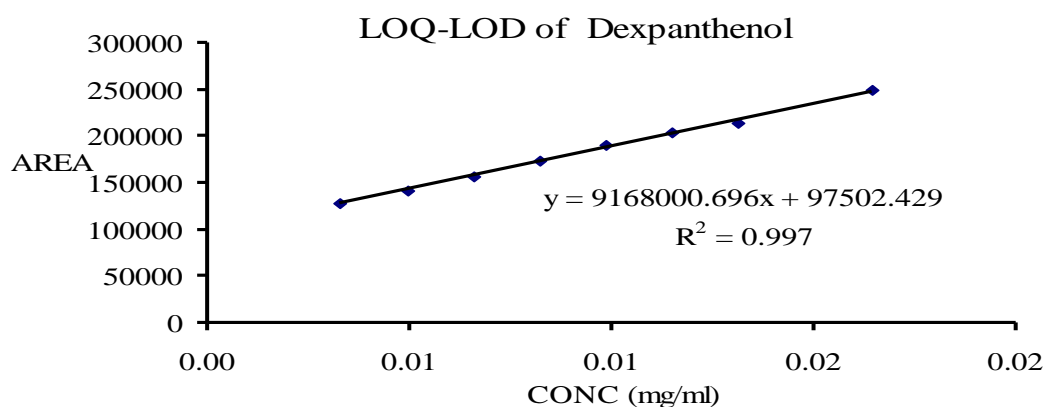
$$\text{Conc. mg/ml} = H/\text{Slope} \Rightarrow \text{Conc. mg/ml} = 28467 / 1906218.04 = 0.015 \text{ mg/ml}$$

$$S/N=2H/h=10/1=Q.L ; h=18978 \Rightarrow H=94890$$

$$\text{Conc. mg/ml} = H/\text{Slope} \Rightarrow \text{Conc. mg/ml} = 94890 / 1906218.04 = 0.05 \text{ mg/ml}$$

حيث :

S/N= Signal-to-noise ratio  
h: ارتفاع القمة لمحلول blank



الشكل (32) مخطط يوضح كيفية حساب معادلة LOQ-LOD of dexpanthenol

#### Accuracy of Quantitation Limit – QL –6

تم تحضير 6 محاليل عيارية working standard solution بتركيز 0.05 mg/ml (QL)، وتم حقنها وحساب الـ RSD لمساحة القمم وارتفاعها وكان ضمن المجال المسموح (أقل من 2%) حسب البيانات التالية:

جدول (13): حساب الـ RSD لـ accuracy of quantitation

Injection No.	LOQ (0.05 mg/ml)	
	PEAK AREA	PEAK HEIGHT
I	604743	81395

II	596176	80568
III	606448	81400
IV	592134	81300
V	592195	80456
VI	591359	79922
<b>Average</b>	<b>597175.83</b>	<b>80840.17</b>
<b>SD</b>	<b>6757.20</b>	<b>616.02</b>
<b>Acceptance Criteria RSD ≤ 2%</b>	<b>1.13</b>	<b>0.76</b>

## : STABILITY OF STANDARD & SAMPLE SOLUTIONS -7

### STANDARD SOLUTION TEST 1-7

تم تحضير محلول عياري، وتم حفظه في البراد بدرجة حرارة 4-8 مئوية لمدة 24 ساعة، ثم قمنا بمقايضة المادة الفعالة فيه و مقارنة النتائج بنتائج مقايضة محلول عياري مُحضر حديثاً، وكانت النتائج كالتالي:

جدول (14): حساب stability of standard solutions

Standard	Standard	<u>24h</u>	NEW
Preparation Date	28/12/2014		29/12/2014
Weight (mg)	102.5		103.7
Average Response	863601.50		9264512.4
Preparation Date	28/12/2014	<u>24 h</u>	29/12/2014
Weight (mg)	102.5		103.7
Average Response	920740.5		923441.3

Assay %	100.87%		100.93%
---------	---------	--	---------

## : SAMPLE SOLUTIONS 2-7

تم تحضير محلولين من الطبخة رقم 668 من مستحضر بانتوميد 40 غرام، و تم حفظهما في البراد بدرجة حرارة 4-8 مئوية لمدة 24 ساعة، ثم قمنا بمقايضة المادة الفعالة فيهما و مقارنة النتائج بمحاليل من نفس العينات محضرة حديثاً وكانت النتائج كالتالي:

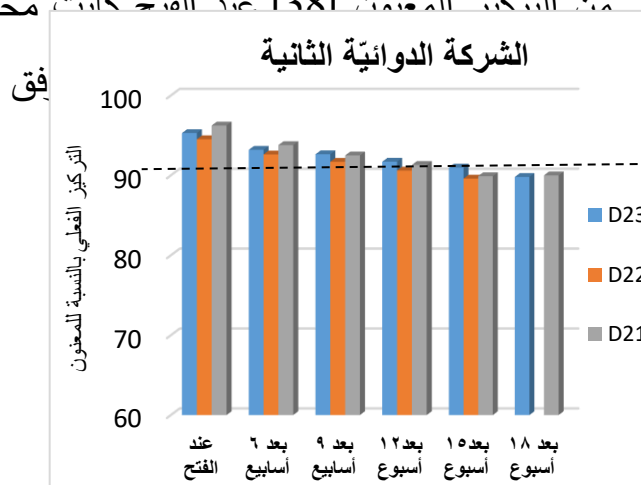
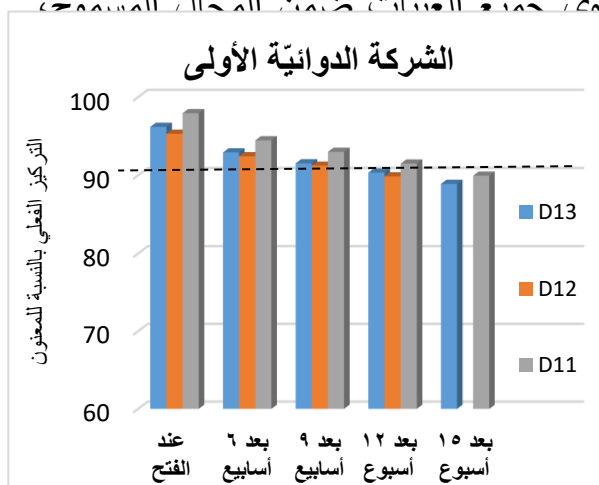
جدول (15): حساب stsbility of sample solutions

Product	I		II
Preparation Date	28/12/2014		28/12/2014
Weight (gr)	2.0478		2.0816
Average Response	857557.0		861772.0
Assay %	98.69%		97.57%
After 24H			
Weight (mg)	2.0478		2.0816
Average Response	935144.5		924895.0
Assay %	101.82%		99.07%

مما سبق وحسب القيم والنتائج، نستنتج صحة وملائمة الطريقة المتبعة في التحليل، وسننتقل الآن لعرض نتائج فحص معايرة المحتوى من المادة الفعالة:

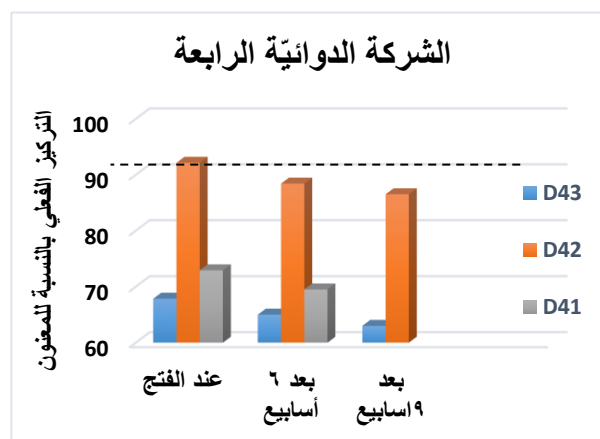
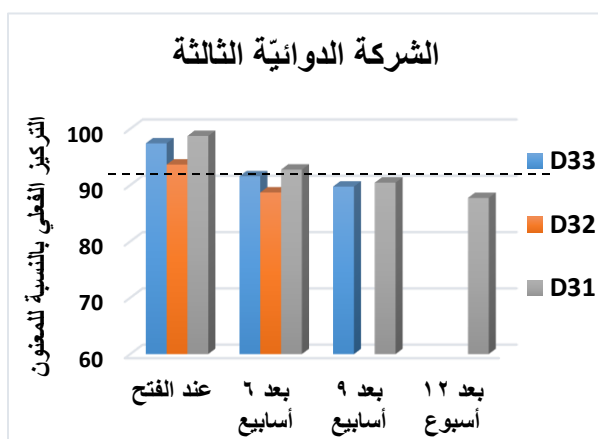
حسب اللائحة الدستورية الواردة في USP36 يُسمح أن يكون المحتوى بين % 90-110

من التركيز المعنون [38] عند الفتح كانت محتوى جميع العينات ضمن المجال المسموح



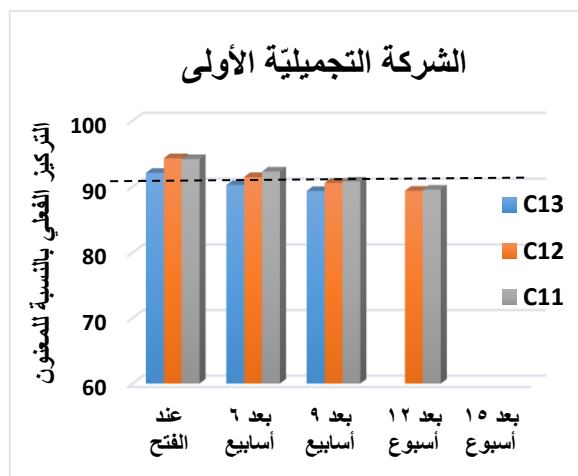
الشكل (33) أنبوب معدني، دون  
مشاركة VIT E، معدل انخفاض التركيز  
% 1.5 – 2.5

الشكل (34) أنبوب معدني، بمشاركة VIT E  
معدل انخفاض التركيز  
% 0.5 – 1.3

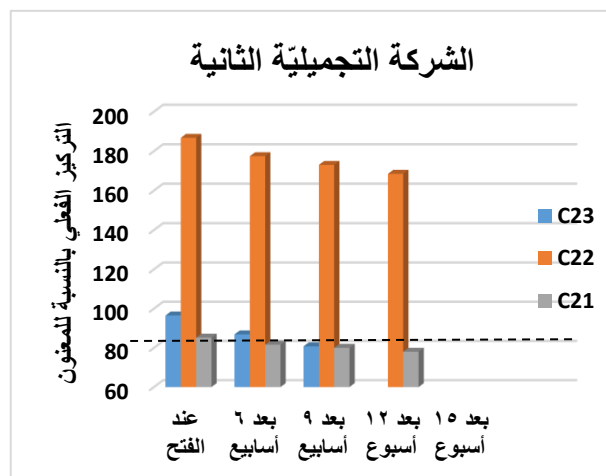


الشكل (35) أنبوب بلاستيكي، دون  
مشاركة VIT E، معدل انخفاض  
التركيز % 2.5 – 3.5

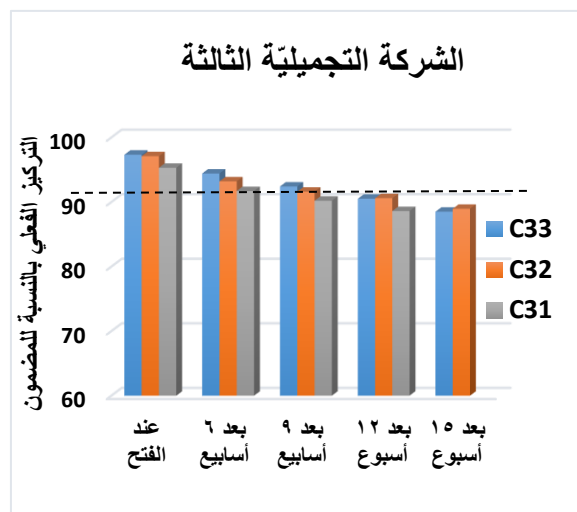
الشكل (36) أنبوب بلاستيكي،  
بمشاركة VIT E، معدل انخفاض  
التركيز % 2 – 3



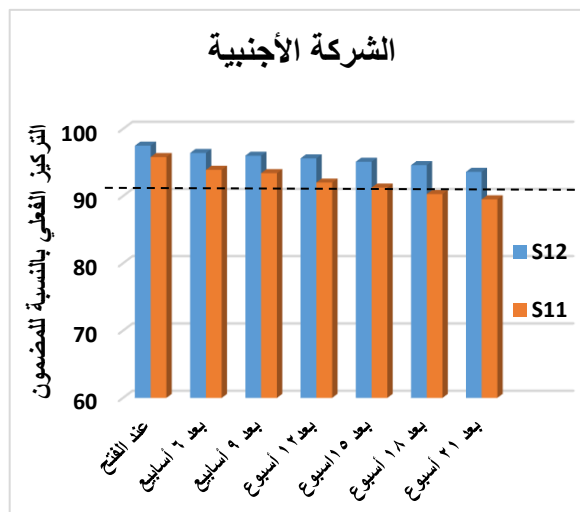
الشكل (37) أنبوب بلاستيكي، بمشاركة VITE  
معدل انخفاض التركيز 2 - 1%



الشكل (38) أنبوب معدني، بمشاركة VIT E،  
معدل انخفاض التركيز 8 - 1.5%

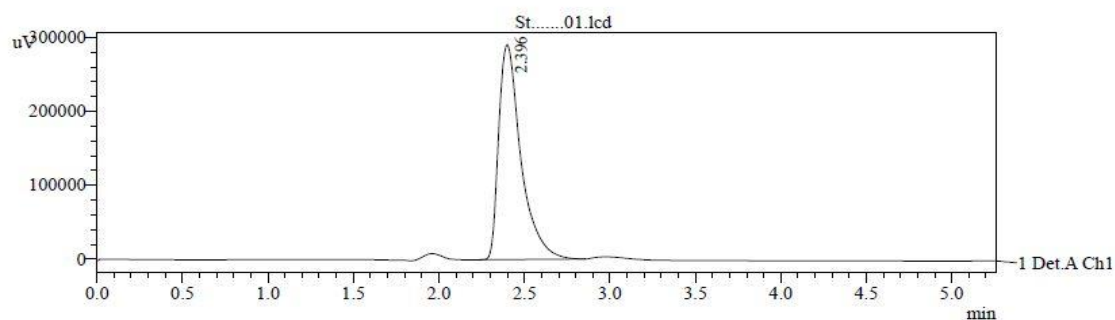


الشكل (39) أنبوب بلاستيكي، بمشاركة VIT E،  
معدل انخفاض التركيز 2 - 1.5%

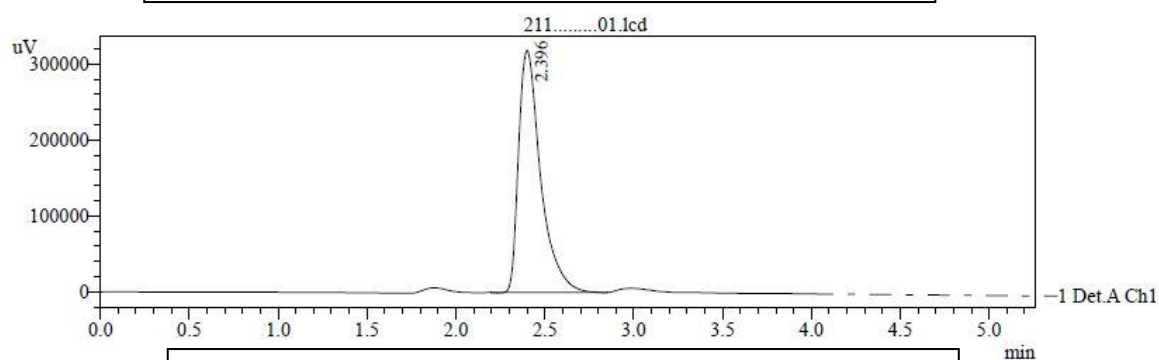


الشكل (40) أنبوب معدني، بدون مشاركة VIT E  
معدل انخفاض التركيز 0.5%

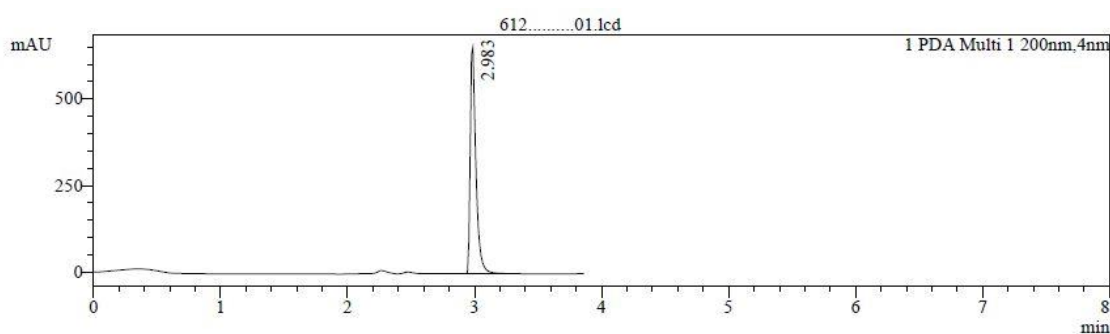
فيما يلي سنستعرض مجموعة من الكروماتوغرامات للعينات والشاهد :



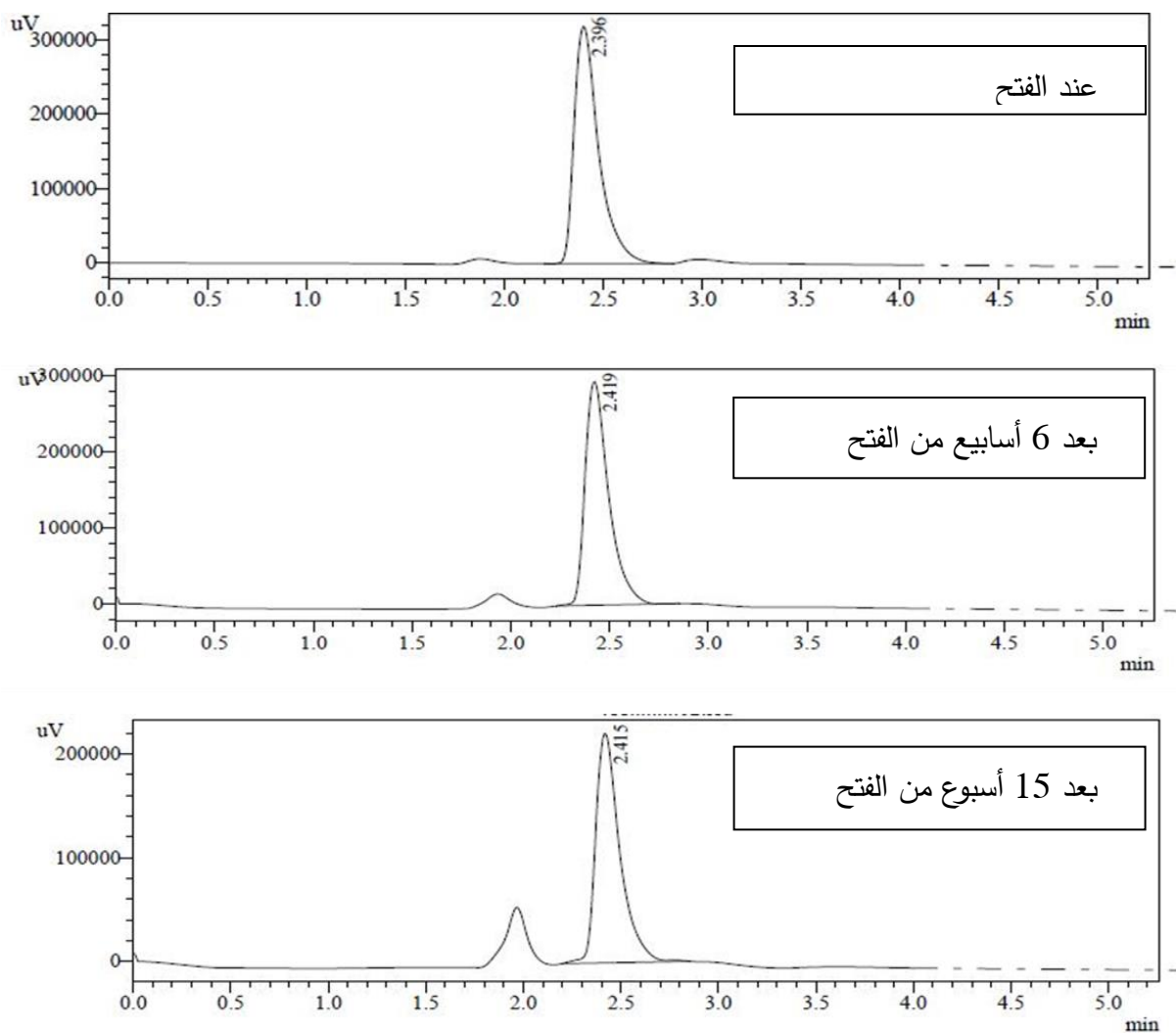
الشكل (41) : كروماتوغرام الديكسابانتينول العياري، (الشاهد)



الشكل (42) : كروماتوغرام العينة D21



الشكل (43): كروماتوغرام العينة C22 الحاوية على ضعف التركيز المعنون



الشكل (44) : تغيّر كروماتوغرام العينة D1,1 بمرور أزمان مختلفة عن تاريخ

من الشكل (44) يظهر بشكل واضح ازدياد مساحة و ارتفاع قمة أخرى مع مرور الزمن، قد تكون هذه المادة إحدى نواتج تحرّب الديكسابانتينول، لكن لا يوجد دراسات مرجعية قامت بتحديد نواتج تحرّب الديكسابانتينول لذا لم نتمكن من معرفة ماهية هذه المادة.

### 8-1-9 نتائج الاختبارات الميكروبيّة

أُجريت الاختبارات كما ورد في الفقرة (8-8) سابقاً، وكذكّير بالحدود المسموحة وفق الـ 39 Usp:

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

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

- الخلو من الجراثيم الممرضة ( الزوائف الزنجارية والعنقوديات المذهّبة ).

#### • عند الفتح :

كل العينات التي ظهر فيها نموّ ميكروبيّ كانت ضمن الحدود الدستورية المسموحة عدا الطبخة الثالثة من الشركة التجميلية الثانية.

- كانت جميع العينات خالية من الجراثيم الممرضة.

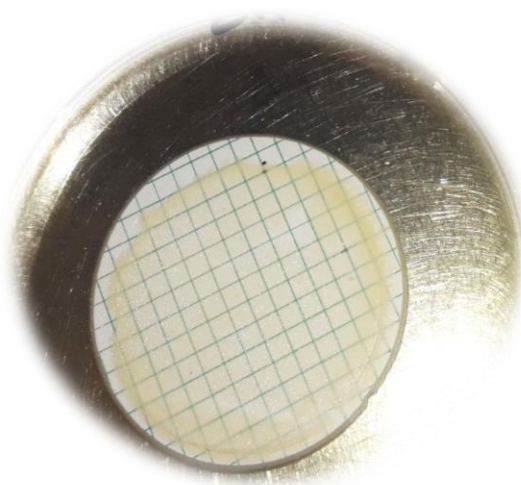
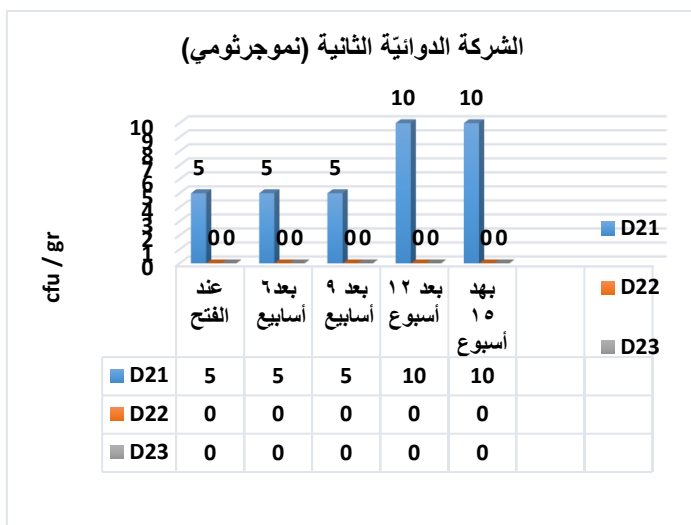
- جميع العينات ظهر فيها نمو ميكروبيّ (جرثومي أو فطري) عدا طبخات الشركات التالية: D1 , C1 , S

#### • مع الاستخدام

تزايد النمو الميكروبي في بعض العينات، وبقي ثابتاً في بعضها، بينما بقيت عينات الشركات D1 , C1, S خالية من أي نمو ميكروبي حتى انتهاء التحاليل.

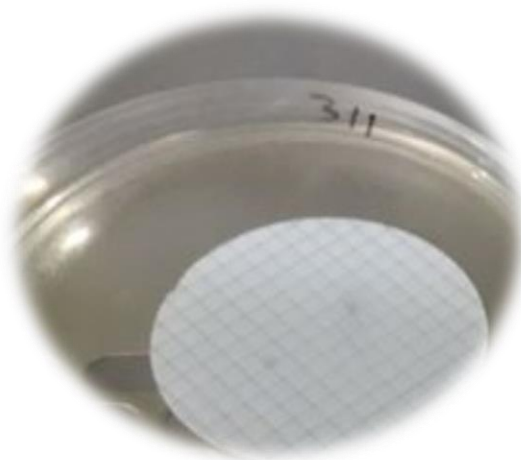
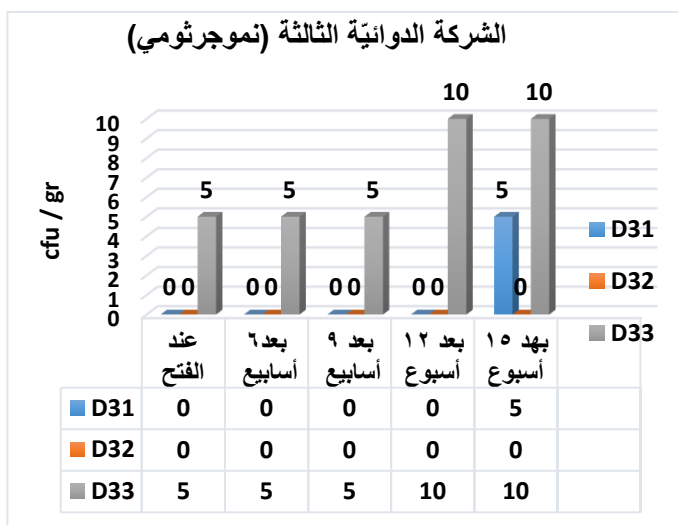
فيما يلي مخططات توضّح نتائج الفحص الميكروبي مع صور لأطباق الزرع :





الشكل (45): مخطط النمو الجرثومي لـ D2.

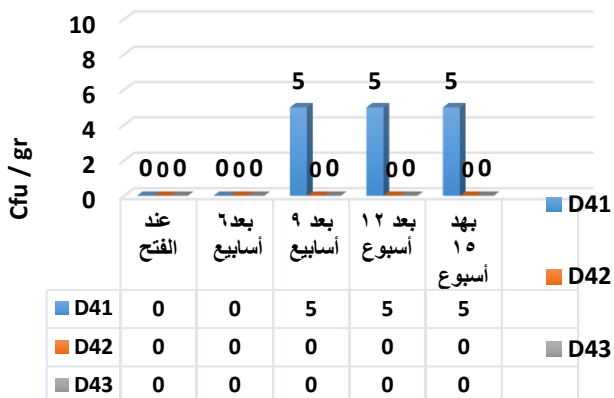
الشكل (46): صورة طبق TSA لـ D2,1 عند الفتح



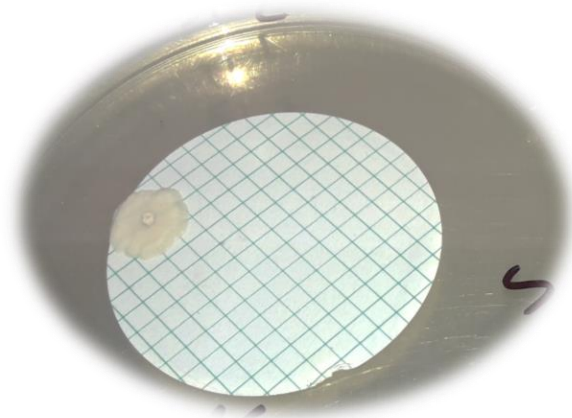
الشكل (47): مخطط النمو الجرثومي لـ D3.

الشكل (48): صورة طبق TSA لـ D3,3 بعد الفتح بـ 15 اسبوع

### الشركة الدوائية الرابعة (فطري)

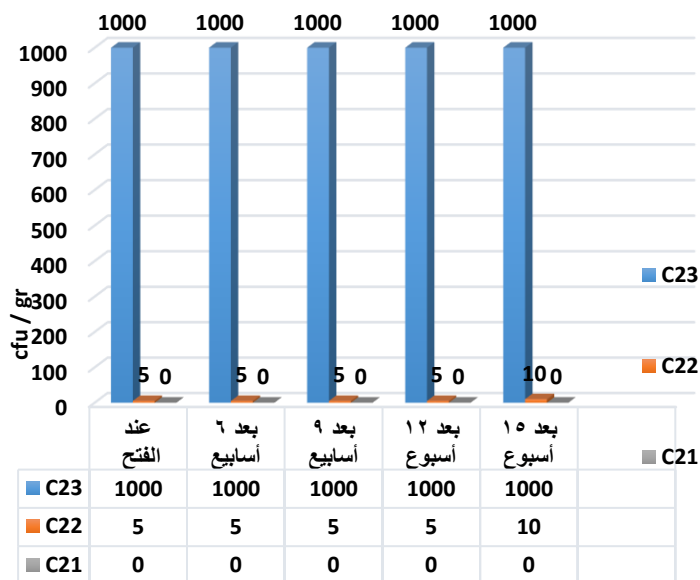


الشكل (49): مخطط النمو الفطري لـ D4.

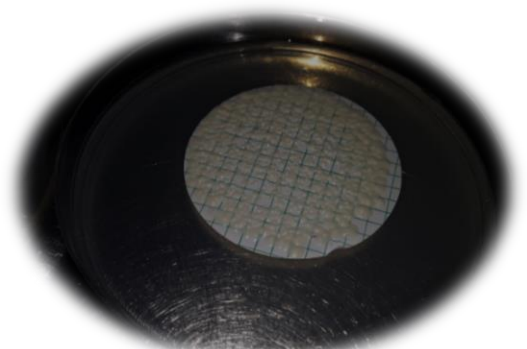


الشكل (50): صورة طبق SDA لـ D4,1 بعد الفتح بـ 9 اسبوع.

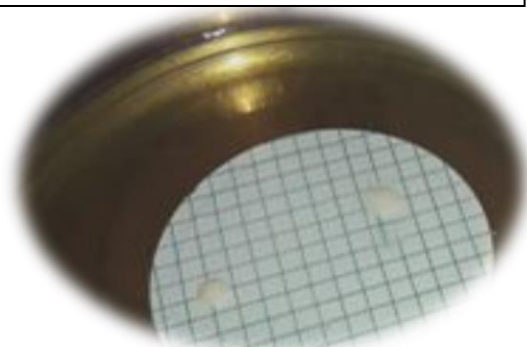
### الشركة التجميلية الثانية (نموفطري)



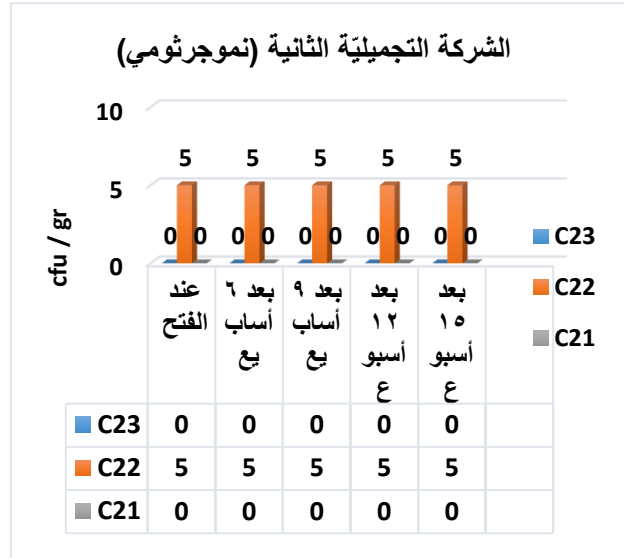
الشكل (51): مخطط النمو الفطري لـ C2.



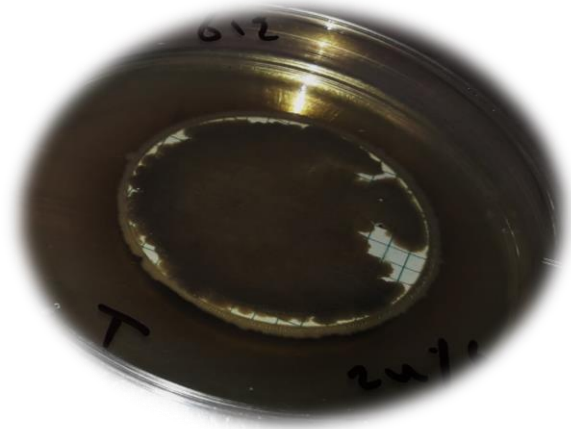
الشكل (52): صورة طبق SDA لـ C2,3 عند الفتح.



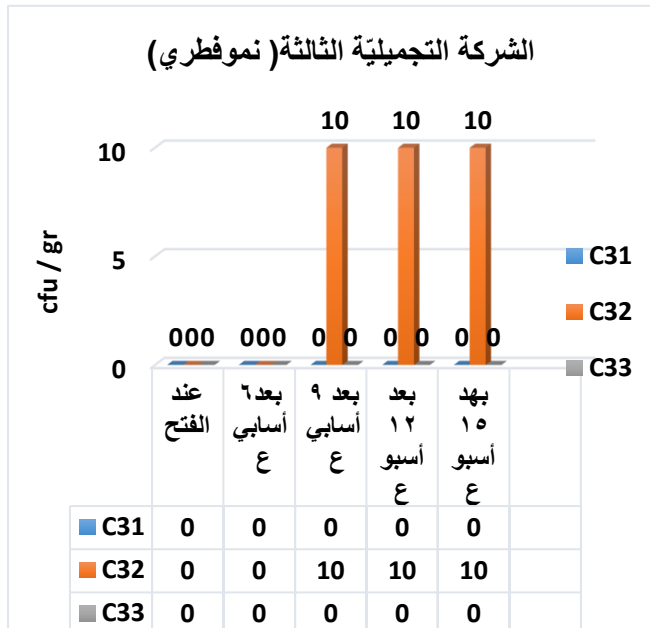
الشكل (53): صورة طبق SDA لـ C2,2 بعد الفتح بـ 15 اسبوع.



الشكل(54): مخطّط النمو الجرثومي لـ C2.



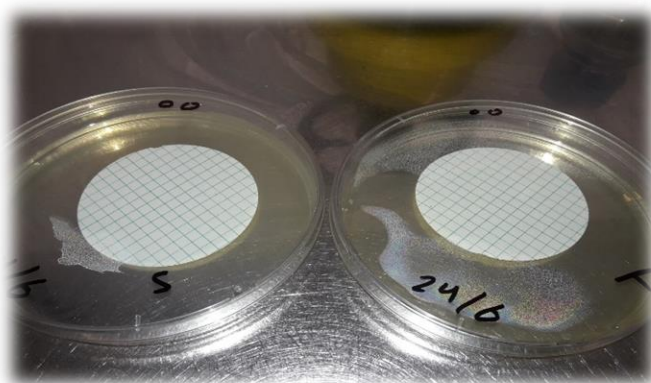
الشكل(55): صورة طبق TSA لـ C2,2 بعد الفتح بـ 9 أسابيع



الشكل(56): مخطّط النمو الفطري لـ C3.



الشكل(57): صورة طبق SDA لـ C3.2 بعد الفتح بـ 15 اسبوع



الشكل (58) : خلوةينة S1,1 من  
النموالجرثومي والفطري



الشكل (59): الفرق بين الشاهد والعينة  
C2,2 عند وضعها بـ TSB



الشكل (60) : الكشف عن وجود  
العنقوديات المذهبة في العينة C2,2  
(سلبي)



الشكل (61) : الكشف عن وجود  
الزوائف الزنجارية في العينة C2,2  
(سلبي)

## 2-9 مناقشة النتائج

### 1-2-9 مناقشة نتائج الفحوص الحسيّة وفحص القوام الظاهري

بالعودة للفقرتين (1-1-9) و(2-1-9) نلاحظ أنّ العينات التي حصل بها تغيّر باللون (الشكل 5) والرائحة وانفصال الأطوار (الشكل 11) كانت جميعها مُعبأة ضمن أنبوب بلاستيكي (عدا C23 الحاوية على نمو فطري كبير جداً قد يكون تغيير القوام حدث بسببه)، ويرجح أن يكون ذلك بسبب ظاهرة الـ suck back التي يتعرض لها الأنبوب البلاستيكي والتي تؤدي إلى دخول الهواء لداخل الأنبوب البلاستيكي مسرعاً تفاعلات الأكسدة والتخرّب.

### 2-2-9 مناقشة نتائج فحص اللزوجة

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

- اختلاف السواغات المستخدمة بين المعامل الدوائية : حيث أنّ استخدام مشتقات حمض البولي اكريليك (كاربابول) مع كمية مماثلة من التري إيتانول أمين في صيغة الكريم يؤدي إلى رفع اللزوجة الظاهرية [48]، ويحسن من ثبات المُستحلب ويؤخّر انفصال الأطوار فيه مع الزمن، كما أنّ استخدام مساحيق صلبة في صيغة الكريم يرفع من اللزوجة الظاهرية ويخفّف معدّل تغيّرها مع الزمن كونها مواد صلبة، وهذا ما لاحظناه بمقارنة مخطّط معدّل انخفاض اللزوجة للشركة C1 (الشكل 17)، حيثُ تبين أنّ معدّل الانخفاض كان أقل في الطبختين الأولى والثالثة منه في الطبخة الثانية، وذلك بسبب وجود مسحوق صلب في الطبختين الأولى والثالثة.

استخدام مادة (Polyacrylamide & C 1,3-14 Isoparaffin & Laureth-7) في الصيغة وهي مادة مُستحلبة ومثخنة للقوام يؤدي لرفع لزوجة الكريم وأحد أسماءها النفثيشجارية (Repoly 315)، وتستخدم في صناعة الكريمات بتركيز تتراوح بين 0.2 - 5% [49].

-النمو الميكروبي، حيث تُعدّ بعض السواغات الرافعة للزوجة مثل مشتقات السيللوز من الركائز الأساسية لهذا النمو [50]، ويوضح ذلك بالعودة إلى مخطّط انخفاض اللزوجة للشركة C2 (الشكل 18)، ومخطّط النمو الميكروبي لها (الشكل 47)، حيث نلاحظ أنّ معدّل انخفاض اللزوجة للطبقة الثالثة كان أكبر منه في الطبقتان الأولى والثانية بسبب النمو الفطري فيها، وأيضاً بالعودة لمخطّط انخفاض اللزوجة للشركة C3 (الشكل 19) ومقارنته بمخطّط النمو الميكروبي لها (الشكل 52)، حيث نلاحظ أنّ معدّل انخفاض اللزوجة للطبقة الثانية منها كان أكبر منه في الطبقتان الأولى والثالثة، وذلك بسبب النمو الفطري فيها، حيث يعدّ فيتامين B5 من المواد المغذية للفطور، مما يؤدي لانخفاض تركيزه بوجود الفطور وبالتالي انخفاض لزوجة الوسط كون الديكسابانتينول عالي اللزوجة في درجة حرارة الغرفة [57].

-انخفاض تركيز المادّة يؤدّي إلى انخفاض اللزوجة [51] [52]، بالعودة إلى نتائج فحص اللزوجة (الفقرة 9-1-5) نلاحظ انخفاض اللزوجة في كل العينات المدروسة، وبمقارنة ذلك مع نتائج معايرة المادة الفعّالة (الفقرة 9-1-7) نلاحظ أيضاً انخفاض تركيز المادة الفعّالة في كل العينات المدروسة خلال فترة الدراسة، وهذا يتوافق مع الدراسة المرجعية التي أجراها Yimsiria P, Mackleyb M.R عام 2006 على محاليل الطلاء، ومع الدراسة المرجعية التي أجراها Carmen M, Alejandro B عام 2012 على محاليل ٣-أمينوبروبينويك أسيد، ١-أمينوبوتانويك أسيد، ٢-أمينوبنتانويك أسيد، ٣-أمينوهكسانويك أسيد.

-قوى الجذب بين الجزيئات: إنّ عدد الروابط الهيدروجينية المرتفعة يزيد قوى الجذب بين الجزيئية حيث تملك بعض المواد قوى جذب مرتفعة بين جزيئاتها والبعض الآخر تكون قوى الجذب بين جزيئاتها ضعيفة، وعندما تكون قوى الجذب ضعيفة تتخفض اللزوجة، ويظهر ذلك في بنية المركب المدروس (الشكل 4)، وعند انخفاض تركيزه تتخفض قوى الجذب المتشكلة [52]

### 9-2-3 مناقشة نتائج فحص الحموضة

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

-اختلاف المواد المُستحلبة المستخدمة في صناعة الكريم، فعند استخدام حمض الشمع مع التري إيتانول أمين يتشكل شمعات التري إيتانول أمين وهي عامل استحلابي نمط ز/م ، لكن في حال إضافة كمية زائدة من التري إيتانول أمين فوق الكمية المطلوبة تؤدي إلى بقاءه في الوسط دون تعديل وبالتالي قلونة الوسط، وبالعكس إن إضافة حمض البولي اكريليك (كاربابول 940) الذي يستخدم كمُثخّن للقوام في الكريمات بدون إضافة كمية تعادله من التري إيتانول أمين تؤدي إلى انخفاض درجة حموضة الوسط [53].

-أكسدة زمرة الهيدروكسيل الموجودة في بنية الديكسابانتينول وتحويلها إلى زمرة كربوكسيل يؤدي إلى تشكيل حمض البانتوتينيك وانخفاض في درجة الحموضة افتراضاً (الشكل 4).

- وجود مضادات الأكسدة مثل فيتامين E يخفّف من تفاعلات الأكسدة [54]، التي تؤدي إلى انخفاض درجة الحموضة، ويظهر ذلك بالمقارنة معدّل انخفاض الحموضة لـ D1 (الشكل 21) و D2 (الشكل 22)، وبالمقارنة بين D3 (الشكل 23) و D4 (الشكل 24)، حيثُ كان الفرق في كل مقارنة هو وجود فيتامين E أو عدم وجوده وكان الانخفاض أكبر في D3.

- أكسدة المواد الدسمة الموجودة في الكريم التي تؤدي إلى تشكيل أحماض دسمة وانخفاض في درجة الحموضة [55].

- السواغات : استخدام مادّة BHT التي تقوم بربط الجذور الحرة وتخفّف من حدوث عمليات الأكسدة على الأحماض الدسمة [56].

## 9-2-4 مناقشة نتائج معايرة المادّة الفعّالة

لاحظنا في الدراسة انخفاض محتوى المادة الفعّالة في كلّ العينات المدروسة بمعدّلات تخرّب مختلفة ويعود لعدة أسباب منها :

- **النمو الميكروبي** : يؤدي وجود نمو ميكروبي في الكريم إلى انخفاض تركيز المادة الفعّالة وخاصة إذا كانت المادة من المواد التي تتغذى عليها الميكروبات وتعدّ ضرورية لنموّها ( كما في الديكسابانتينول) [57] [58]، ويظهر ذلك بوضوح في دراستنا بمقارنة مخطّط معايرة المحتوى (الشكل 34) مع مخطّط النمو الميكروبي (الشكلين 47, 50 ) للشركة التجميليّة الثانية، حيثُ كان أكبر معدّل انخفاض للمحتوى في الطبخة الثالثة ثم الثانية ثم الأولى، وهذا يعود للنمو الميكروبي في الطبخة الثالثة والثانية.

- **أكسدة المادة الفعّالة**: يتخرّب الديكسابانتينول بتفاعل أكسدة (بفعل أكسجين الهواء) على زمرة الهيدروكسيل وتتحول إلى زمرة كاربوكسيل [26]، ويؤدي ذلك إلى انخفاض التركيز مع مرور الزمن، وظهر ذلك في كلّ العينات المحلّة.

- **وجود فيتامين E (alpha -Tocopherol)** : يقوم فيتامين E بالتقاط الجذور الحرّة، مما يعطيه خواصّ مضادّة للأكسدة [59]، وتعود هذه الخواص إلى زمرة الهيدروكسيل الموجودة على الحلقة العطرية، حيثُ ترتبط بالجذور الحرة ويتحوّل إلى الشكل المؤكسد من الفيتامين، وبذلك يقوم بحماية المواد الموجودة معه في الصيغة من التخرّب، بالإضافة إلى دوره المغذي للجلد وخواصه المرطبة والمفيدة في تخفيف مظاهر شيخوخة البشرة [54] Photoaging، ولهذه الأسباب يشارك مع العديد من الكريّمات المغذّية للجلد، ومع الكريّمات الحاوية على مواد حساسة للأكسدة (مثل الهيدروكينون وحمض الريتينويك) ، ويظهر تأثيره واضحاً بمقارنة مخطّط انخفاض المادة الفعّالة للشركة D1 (الشكل 29) ( أنبوب معدني بدون مشاركة مع فيتامين E ) مع مخطّط انخفاض المادة الفعّالة للشركة D2 ( الشكل 30) ( أنبوب معدني مع مشاركة فيتامين E ) حيثُ كان معدّل التخرّب أكثر في الشركة D1.

كما يظهر أيضاً بمقارنة مخطّط انخفاض المادة الفعّالة للشركة D3 (الشكل 31) (أنبوب بلاستيكي بدون مشاركة مع فيتامين E) مع مخطّط انخفاض المادة الفعّالة للشركة D4 ( الشكل 32 ) ( أنبوب بلاستيكي مع مشاركة فيتامين E ) حيثُ كان معدّل التخرّب أكثر في الشركة D3.



## 9-2-5 مناقشة نتائج الاختبارات الميكروبيّة

لاحظنا أنّ بعض العينات كانت خالية من النمو الميكروبي عند الفتح وبقيت كذلك حتى انتهاء التحاليل، وبعضها كانت تحمل حمل ميكروبي منذ البداية، بينما ظهر في نمو ميكروبي في عينات أخرى خلال فترة الدراسة، ويعود اختلاف هذه النتائج لعدة أسباب ومنها :

- **المحتوى المائي** : كما ذكرنا سابقاً أنّ الكريم من نمط ز/م يحوي على كمية كبيرة من الماء قد تصل إلى 80%، مما يجعله عرضة للنمو الميكروبي بشكل كبير [2] [50].

- **اختلاف نسبة وفعالية المواد الحافظة** بين كل شركة وأخرى، والذي يعتبر مهم جداً لثبات المستحضر أثناء استخدامه، حيث أنّه بمراجعة صيغة تركيب الكريم في شركتين من الشركات الثلاثة التي لم يظهر فيها أي نمو ميكروبي عند الفتح وبقيت كذلك حتى انتهاء التحليل (C1, D1) تبين أن هاتين الشركتين تستخدم مادة حافظة تدعى Imidazolinyl Urea ولها اسم تجاري يدعى Germal 115 (بالإضافة إلى البارابينات)، ووفقاً للدراسات هي من أقوى المواد الحافظة المستخدمة على نطاق واسع في صناعة منتجات العناية الشخصية، لها طيف تأثير واسع ضد الجراثيم الإيجابية والسلبية الغرام بالإضافة إلى الفطور (عن طريق تحرير الفورم ألدهيد)، ويتضاعف تأثيرها بوجود البارابينات كما يتضاعف تأثير البارابينات بوجودها [60]، وهي آمنة لجميع مناطق الجلد وحتى على جفن العين، أعطت الـ FDA الموافقة على استخدامها عام 1999 م [60].

- **بعض الشركات التجميلية** تقوم بإضافة خلاصات نباتية مائية إلى الكريمات المُعالجة للحروق والجروح لزيادة فعالية المُستحضر ودون ذكر هذه الإضافات في تركيب المستحضر (خلاصة الألوفيرا - القريص - الطيّن) سيما أنّ هذه الخلاصات تستخلص محلياً وقد تكون حاملة لنمو فطري من البداية مما قد يكون سبب التلوث الفطري الكبير في الطبخة الثالثة من الشركة التجميلية الأولى.

- **السواغات** : يستخدم في صناعة الكريمات سواغات مثخنة للقوام ورافعة للزوجة، مثل مشتقات السيللوز، وتعدّ هذه السواغات من الركائز الأساسية للنمو الميكروبي [2] [50].

- تأثير درجة حرارة الحفظ : وجود وزيادة النمو الفطري في أغلب العينات التي ظهر فيها نمو ميكروبي قد يكون بسبب تأثير الحرارة، حيث تم حفظ العينات أثناء فترة الدراسة بدرجة حرارة الغرفة، كما أنه في المعامل والمستودعات والصيدليات يتم حفظ وتخزين هذه الكريمات في الدرجة (20-25) مئوية، وهي الدرجة الملائمة للنمو الفطري [38].

#### 9-2-6 تأثير نوع أنبوب التعبئة على ثباتية المستحضر

كما ذكرنا سابقاً، الأنبوب البلاستيكي مرن و يتعرض لظاهرة تدعى suck back أو الامتصاص للخلف بعد الضغط عليه، حيث يعود إلى شكله الأصلي بعد زوال الضغط، ساحباً معه الكريم الموجود داخله إلى الخلف مسبباً دخول الهواء، و ذلك في كل مرة يتم فيها استخدامه، حيث يؤثر الأوكسجين الموجود في الهواء على ثباتية المستحضر بشكل عام كما قد يؤدي ذلك إلى تلوثه، على عكس الأنبوب المعدني غير المرن الذي يأخذ شكل جديد بعد الضغط عليه كونه قابل للطي ولا يتعرض لظاهرة الامتصاص للخلف المذكورة أعلاه، و من خلال الدراسة المجراة تبين أن تغير نوع أنبوب التعبئة كان له أثر على:

#### 9-2-6-1 الصفات الحسية والظاهرية

بالعودة للفقرة (9-1-1) نلاحظ أن العينات التي طرأ عليها تغير بالمواصفات الحسية (تغير اللون) والظاهرية (انفصال أطوار) (الأشكال 11-5-12) كانت معبأة في أنابيب بلاستيكية ( باستثناء الطبخة C23 المعبأة في أنبوب معدني والتي ظهر فيها نمو فطري كبير وحدث فيها انفصال في الأطوار قد يكون بسببه).

9-2-6-2 درجة الحموضة حُسِبَ معدل انخفاض الحموضة لكل شركة بين القيمة عند الفتح والقيمة بعد 15 أسبوع منه لكل طبخة على حدى، ثم حُسِبَ المتوسط للطبخات الثلاثة.

العينات المعبأة في أنابيب معدنية كان معدل انخفاض درجة الحموضة فيها أقل من المعبأة في أنابيب معدنية منها، ويتضح ذلك بمقارنة مخطط انخفاض درجة الحموضة للشركة D1 (أنبوب معدني بدون

مشاركة فيتامين E) الشكل (21)، مع مخطط انخفاض درجة الحموضة للشركة D3 ( أنبوب بلاستيكي بدون مشاركة فيتامين E) الشكل (23)، حيثُ يظهر تأثير الأنبوب على الحموضة نلاحظ أنَّ معدّل الانخفاض في D1 كان 9.66 %، بينما في D3 كان 14.3 %.

وأيضاً إذا قارننا مخطط انخفاض درجة الحموضة للشركة C2 (أنبوب معدني مع مشاركة فيتامين E) الشكل (26)، مع مخطط انخفاض درجة الحموضة للشركة C3 ( أنبوب بلاستيكي مع مشاركة فيتامين E) الشكل (27)، نلاحظ أنَّ معدّل الانخفاض في C2 كان 9% (استُثني من الحساب الطبخة C23 الحاوية على النمو الفطري الكبير)، بينما في C3 كان 12.8 %.

وكذلك الأمر بالنسبة للشركة D2 (أنبوب معدني مع مشاركة فيتامين E) الشكل (22) بمقارنتها مع الشركة D4 (أنبوب بلاستيكي مع مشاركة فيتامين E) الشكل (24)، حيثُ كان معدّل الانخفاض في D2 7 %، بينما كان في D4 9 %.

### 9-2-6-3 اللزوجة

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

إنَّ العيّنات المُعبّأة في أنابيب معدنية كان معدّل انخفاض اللزوجة فيها أقلّ منه في العيّنات المُعبّأة في أنابيب بلاستيكية، من الفقرة (9-1-5) يتبنّى أنَّ معدّل انخفاض اللزوجة في العيّنات المُعبّأة في أنابيب معدنية كان 1.65 %، بينما كان في العيّنات المُعبّأة في أنابيب بلاستيكية 3.6 %.

### 9-2-6-4 معدّل انخفاض تركيز المادّة الفعّالة

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

لاحظنا أنّ معدّل انخفاض تركيز المادّة الفعّالة في العينات المُعبّأة في أنابيب معدنية كان أقلّ منه في العينات المُعبّأة في أنابيب بلاستيكية، ويتّضح ذلك بالعودة للفقرة (9-1-7) حيثُ أنّه بمقارنة معدّل الانخفاض في الشركة D1 (الشكل 29) مع معدّل الانخفاض للشركة D3 (الشكل 31) حيثُ يظهر تأثير الأنبوب على المعدّل، نلاحظ أنّه في D1 كان ( % 1.7 - 1 )، بينما أنّه في D3 كان ( % 2.5 - 3.5 ) .

وأيضاً بمقارنة مخطّط الانخفاض للشركتين D2 (الشكل 30) و D4 (الشكل 32)، حيثُ يظهر فقط تأثير الأنبوب على المعدّل، نلاحظ أنّه في D2 كان ( % 1.3 - 0.5 )، بينما في D4 كان ( % 2 - 3 ) .

وكذلك الأمر بالنسبة للشركتين C2 (الشكل 34) و C3 (الشكل 35) حيثُ كان في C2 % 1.2 (باستثناء C23 من الحساب )، بينما كان في C3 ( % 2 - 1.5 ) .

## 9-2-7 تأثير المشاركة مع فيتامين E

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

### 9-2-7-1 على الحموضة

لاحظنا أنّ وجود فيتامين E قد قلّل من معدّل انخفاض درجة الحموضة، بالعودة إلى الفقرة (9-1-6) يتّضح دوره في ذلك بالمقارنة بين مخطّط انخفاض درجة الحموضة للشركة D1 ( أنبوب معدني دون مشاركة فيتامين E ) (الشكل 21) ومخطّط الشركة D2 ( أنبوب معدني مع مشاركة فيتامين E ) (الشكل 22) حيثُ يظهر فقط تأثير وجود فيتامين E على ذلك، نلاحظ أنّه في D1 كان % 9.66، بينما في D2 كان % 7 .

وأيضاً بمقارنة مخططي انخفاض الحموضة للشركة D3 (أنبوب بلاستيكي دون مشاركة فيتامين E) (الشكل 23) والشركة D4 ( أنبوب بلاستيكي مع مشاركة فيتامين E) (الشكل 24) ، نلاحظ أن معدّل الانخفاض في D3 كان 14.3 %، بينما في D4 كان 9%.

وكذلك الأمر بمقارنة معدّل انخفاض الحموضة في D3 من جهة (الشكل 23)، وفي C1 وC3 من جهة أخرى الشكّلين ( 26،-27)، حيثُ في D3 كان 14.3 %، بينما في C1 كان 11.3 %، وفي C3 كان 12.66 % .

#### 9-2-7-2 على معدّل انخفاض تركيز المادّة الفعّالة

لاحظنا أن وجود فيتامين E قد قلّ من معدّل تخرب المادّة الفعّالة، يتّضح ذلك بالعودة للفقرة (9-1-7) بمقارنة مخطّط انخفاض تركيز المادّة الفعّالة للشركة D1 ( أنبوب معدني بدون مشاركة فيتامين E ) (الشكل 29) مع مخطّط انخفاض تركيز المادّة الفعّالة للشركة D2 ( أنبوب معدني بمشاركة مع فيتامين E) (الشكل 30)، حيثُ أنّه في D1 كان (1-1.7%) بينما في D2 كان (0.5 – 1.3%). وأيضاً بمقارنة D3 (الشكل 31) وD4 (الشكل 32)، حيثُ أنّه في D3 كان (2.5 – 3.5%) بينما في D4 كان (2 – 3%).

وكذلك الأمر بالنسبة لشركة D3 (الشكل 31) من جهة، وللشركتين C1 وC3 من جهة أخرى (الشكّلين 33 – 35 )، حيثُ في D3 كان ( 2.5 – 3.5%)، بينما في C1 كان (1-2%) وفي C3 كان ( 2% – 1.5%).

## 10 - ملخص النتائج والاستنتاجات

في البداية، استبعدنا عيّنات طبخة من الشركة الدوائية الثانية، حيثُ كانت تعاني من انفصال بالأطوار، وتمّ استبدالها بطبخة أخرى لإكمال الدراسة بثلاثة طبخات من هذه الشركة، وسنستعرض حالاً ملخص عن النتائج

### 1- عند الفتح :

كل العيّنات المدروسة اجتازت الفحوص العيانية والحسية عدا الطبخات الثلاثة للشركة الدوائية الثانية ( رائحة عطرية قويّة ) وطبخة من الشركة التجميلية الثالثة ( رائحة لانولين مُنفرة ).

أمّا عن فحص الحموضة فكانت القيم لجميع العيّنات ضمن المجال المطلوب عدا الطبخات الثلاثة للشركة الدوائية الرابعة، وطبخة من الشركة التجميلية الأولى.

وفي فحص معايرة المحتوى كلّ العيّنات كان محتواها ضمن المجال المسموح عدا طبختان من الشركة الدوائية الرابعة وطبختان من الشركة التجميلية الثانية.

أمّا عن الفحوص الميكروبيّة، كل العيّنات التي ظهر فيها نمو ميكروبي كان النمو فيها ضمن المجال المسموح دستورياً عدا طبخة من الشركة التجميلية الثانية، وجميع العيّنات كانت خالية من الجراثيم الممرضة.

### 2- مع الاستخدام :

لاحظنا حدوث انخفاض في اللزوجة ودرجة الحموضة ومحتوى المادّة الفعّالة في كل العيّنات المدروسة، كما طرأ تغير بالقوام وانفصال بالأطوار في عدة عيّنات من شركات دوائيّة وتجميليّة، زاد النمو الميكروبي في بعض العيّنات، وظهر نموّ جديد في عيّنات كانت خالية من النمو الميكروبي عند الفتح، بينما كانت وبقيت عيّنات كل من الشركات الدوائية الأولى والتجميلية الأولى والأجنبية خالية من أيّ نموّ ميكروبي لحين انتهاء التحاليل.

لُوحظ أنّ العينات المُعبأة في أنبوب معدني كانت ثباتيتها أفضل من المُعبأة في أنبوب بلاستيكي، وكان لفيتامين E تأثير إيجابي على الديكسابانتينول وقلّل معدّل تخرّبه في العينات المُشارك فيها معه.

وفي النهاية استنتجنا أنّه لا فرق ملحوظ في الجودة بين الكريمات الحاوية على الديكسابانتينول المُصنّعة محلياً (دوائية كانت أو تجميلية)، وأنّ الكريم ذو العلامة التجارية هو الأفضل في الجودة من حيث كل المعايير.

وأخيراً، تمّ تحديد عُمر الاستخدام للكريمات المحلية الصنع الحاوية على الديكسابانتينول والمحفوطة في درجة حرارة الغرفة بـ 13 أسبوع، مقابل 21 أسبوع للكريم ذو العلامة التجارية المُشابه بالتركيب.

## 11 - التوصيات

- عدم استخدام الكريّمات الحاوية على الديكسابانتينول المحليّة الصنع والمحفوطة بدرجة حرارة الغرفة بعد مضي 13 أسبوع من تاريخ فتحها وخاصة للحالات الحرجة (جروح وحروق).
- مشاركة فيتامين E مع مستحضرات الديكسابانتينول لدوره في زيادة ثباتيته و ثباتية صيغة المستحضر و ذلك بفضل خواصه المضادّة للأكسدة الحامية من الجذور الحرّة.
- تعبئة الكريّمات الحاوية على الديكسابانتينول في أنابيب معدنية مصنوعة من الألمنيوم.
- إجراء دراسات لتقييم جودة المُستحضرات الأخرى الحاوية على الديكسابانتينول أو أملاحه.
- إجراء دراسات لتحديد نواتج تحزّب الديكسابانتينول.
- تشديد المراقبة من وزارة الصحة السورية على خطوط إنتاج الكريّمات في المعامل التجميليّة والدوائيّة، ومتابعة سحب الطبخات التالفة.
- التأكيد على المعامل الدوائيّة والتجميليّة بتدوين كل المواد الداخلة بتركيب الكريّمات، وخاصّة في الحالات التي يكون فيها الكريم مُستطبّ لعلاج حالات حرجة مثل الجروح والحروق



- [1] ABRAMOWIC Z., ZUCCOTTI G., 2016. DRUG PAST THEIR EXPIRATION DATE, JAMA, 1-2.
- [2] LOWE A., 2001. STORAGE, STABILITY AND IN-USE SHELF-LIFE GUIDELINE FOR NON-STERILE MEDICINE, LONDON.
- [3] SINGH S., 1999. DRUG STABILITY AND SHELF LIFE DETERMINATION ACCORDING TO INTERNATIONAL GUIDELINE, PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, 68-88.
- [4] MANSOORI A, IBRAHIM K, ET LA, 2001. GUIDELINES OF STABILITY TESTING FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS , UNITED ARAB EMIRATES.
- [5] KHANCHANDANI R, SRIVASTAVA B, 2015. EFFICACY, SAFETY CONCERN AND DISPOSAL PRACTICES FOLLOWED FOR EXPIRED DRUG PREPARATIONS AMONG MEDICAL PERSONNEL, EUROPEAN JOURNAL OF BIOMEDICAL AND PHARMACEUTICAL SCIENCES.
- [6] SABINE K, KSENIA F, 2017. STABILITY TESTING OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS AND FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCTS, WORLD HEALTH ORGANIZATION, UK, 1-53.
- [7] WORKER GROUP OF THE MEDICINES MANAGEMENT TASK GROUP, 2016. GOOD PRACTICE GUIDANCE FOR CARE HOMES

–EXPIRY DATES, ENGLAND.

[8] GUIDANCE TO THE NHS ON THE LICENSING REQUIREMENTS OF THE MEDICINES ACT, 1968, LONDON.

[9] BRITISH NATIONAL FORMULARY, 2000, LONDON.

[10] NHS, 1998. IN-USE SHELF-LIVES OF MEDICINES, LONDON.

[11] GHAEI P, 2014. DRUG EXPIRATION DATE DILEMMA, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL, 1-2.

[12] SWAROOP A, VARUN D, 2011. A GLIMPSE ON EXPIRY DATE OF PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS, PHARMANEST-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCES, 2-5.

[13] AULTON M, TAYLOR K, 2013. AULTON'S PHARMACEUTICS: THE DESIGN AND MANUFACTURE OF MEDICINES, UK.

[14] CONTINUING PROFESSIONAL PHARMACY EDUCATION (CPPE) SUPPORTING CARE HOMES IN MEDICINES MANAGEMENT, 2007.

<https://www.cppe.ac.uk/programmes/L/SUPPCAREHOME-E-00>.

[15] <https://www.fda.gov/drugs/special-features/dont-be-tempted-use-expired-medicines>, 2016, USA.

[16] المارديني م، ٢٠١٣، مدخل إلى ضمان الجودة، المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، دمشق

- [17] HUYNH K, 2009. HANDBOOK OF STABILITY TESTING IN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT: REGULATIONS, METHODOLOGIES AND BEST PRACTICES, SPRINGER SCIENCE & BUSINESS MEDIA, GERMANY.
- [18] BAJAJA S, SINGLA D, 2012. STABILITY TESTING OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS, JOURNAL OF APPLIED PHARMACEUTICAL SCIENCE, 129–138.
- [19] NAVEED S, BASHEER S, 2016. STABILITY OF A DOSAGE FORM AND FORCED DEGRADATION STUDIES, JOURNAL OF BIOEQUIVALENCE & BIOAVAILABILITY, 191–193.
- [20] SAFILA N, SIDRA S, 2016. DEGRADATION IN PHARMACEUTICAL CREAMS: ASCORBIC ACID DEMONSTRATING PHENOMENON, JOURNAL OF BIOEQUIVALENCE & BIOAVAILABILITY, 80–83.
- [21] BAERTSCHI S, ALSANTE K, ET AL, 2016. PHARMACEUTICAL STRESS TESTING, PREDICTING DRUG DEGRADATION, LONDON.
- [22] شيخ حسن ر، ٢٠١٠، انتهاء الصلاحية والأمان الدوائي لبعض الأشكال الصيدلانية، منشورات جامعة تشرين، اللاذقية.
- [23] DENYER S, BAIRD R , 2007. GUIDE TO MICROBIOLOGICAL CONTROL IN PHARMACEUTICALS AND MEDICAL DEVICES, LONDON.
- [24] THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA, 2019.

[25] CASCAVAL D, POSTARU M, KLOETZER L, ET LA,2016, CHEMICAL STABILITY OF VITAMIN B5, INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCEMENT OF MEDICIN STABILITY OF VITAMIN B5, INTERNATIONAL CONFERENCE ON ADVANCEMENTS OF MEDICINE AND HEALTH CARE THROUGH TECHNOLOGY ,341–344.

[26] HEISE R, SHAZIK C, MARQUardt Y,2012. DEXPANTHENOL MODULATES GENE EXPRESSION IN SKIN WOUND HEALING IN VIVO,SKIN PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY,25 :241–248.

[27] HUI X, HORNBY S , WESTER R ,EL LA,2007, IN VITRO HUMAN NAIL PENETRATION AND KINETICS OF PANTHENOL , INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE,(29) 277 – 282.

[28 ] KHATER S, WEST C, 2015 , DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SUPERCRITICAL FLUID CHROMATOGRAPHY METHOD FOR THE DIRECT DETERMINATION OF ENANTIOMERIC PURITY OF PROVITAMIN B5 IN COSMETIC FORMULATIONS WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION , JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 102 (2015) 321–325

[29] BRITISH PHARMACOPOEIA 2009 ,BRITISH PHARMACOPOEIA VOLUME I & II , MONOGRAPHS: MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL SUBSTANCES , DEXPANTHENOL

[30 ] WILMA F, BERGFELD M , DONALD V, ET LA, 2017,

SAFETY ASSESSMENT OF PANTHENOL, PANTOTHENIC ACID, AND  
DERIVATIVES AS USED IN COSMETICS , SCIENTIFIC LITERATURE  
REVIEW FOR PUBLIC COMMENT.

المارديني م، ٢٠١٠، المراقبة الدوائية، منشورات جامعة دمشق، سورية (٦٨٥، ٢٧٤، ٢٧١، ٢٣٥، ٢١٥) [31]

[32] HAWARD C , NICHOLAS G, POPVICH V , 2001 الأشكال الصيدلانية الجرعية  
ونظم إيتاء الدواء (مترجم).

[33] RAHMAN S, BHATIA K, KHAN AQ, KAUR M, AHMAD F, RASHID  
H, ET AL 2008, TOPICALLY APPLIED VITAMIN E PREVENTS MASSIVE  
CUTANEOUS INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS RESPONSES  
INDUCED BY DOUBLE APPLICATION OF 12-O-TETRADECANOYL  
PHORBOL- 13-ACETATE (TPA) IN MICE. CHEMBIOL INTERACT ;172  
:195-205.

[34] TRABER M, ATINSON J.2007 , VITAMIN E, ANTIOXIDANT AND  
NOTHING MORE , FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE , 43 : 4-15

[35] MURRAY S, BEYRICH U, LEHRBUCH L., 1973. QUALITY  
CONTROL IN PHARMACEUTICAL INDUSTRY, A WILEY COMPANY,  
AMERICA.

داسوقي ي، ١٩٨٦، الرقابة النوعية على الأدوية ومشكلاتها التقنية، مكتبة قطر الوطنية، قطر [36]

المارديني م، ٢٠١٠، المراقبة الدوائية، منشورات جامعة دمشق، سورية  
ص(٦٨٥، ٢٧٤، ٢٧١، ٢٣٥، ٢١٥) [37]

- [38] BRITISH PHARMACOPOEIA, 2015, LONDON.
- [39] CHESTER J, COOPER, R., 2019. EFFECTS OF PH ON MICROBIAL GROWTH MICROBIOLOGY LABORATORY, 1-6
- [40] USP 38/NF 33, 0212, THE UNITED STATES.
- [41] EBNER F, HELLER A, RIPPKE F, TAUSCH I, 2002. TOPICAL USE OF DEXPANTHENOL IN SKIN DISORDERS ,AMERICAN JORNAL OF CLINICAL DERMATOLOGY,3(6) :427-433.]
- [42] SAUL H , 1948, THE COMPARATIVE STABILITY OF PANTOTHENIC ACID AND PANTHENOL.
- [43] SHEHATA M, TAWAKKOL SH, ABDEL FATTAH L, 2002. COLORIMETRIC AND FLUORIMETRIC METHODS FOR DETERMINATION OF PANTHENOL IN COSMETIC AND PHARMACEUTICAL FORMULATION, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS 27 (2002) 729-735.
- [44] EID M, WAHBA M ,2012. ANALYTICAL AND STABILITY STUDIES ON MEDICAL COSMETICS , AMERICAN JOURNAL OF ANALYTICAL CHEMISTRY, 3, 277-281.
- [45] MAHBOUBI A , ALVIRI M, AFSHAR M, 2019, DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A FAST, SIMPLE AND SPECIFIC STABILITY INDICATING RP-HPLC METHOD FOR DETERMINATION OF DEXPANTHENOL IN EYE

GEL FORMULATION, JOURNAL OF PHARMACUTICAL RESEARCH ,18(2)  
:670-677.

[46] KUMAR A, CHOWDHURY P, 2016, SIMULTANEOUS QUANTIFICATION OF DEXPANTHENOL AND RESORCINOL FROM HAIR CARE FORMULATION USING LIQUID CHROMATOGRAPHY: METHOD DEVELOPMENT AND VALIDATION , HINDAWI PUBLISHING CORPORATION SCIENTIFICA VOLUME 2016, ARTICLE ID 1537952, 8 PAGES.

[47] DOGANY A, KOKSEL B. CAPAN Y, 2018 , SIMULTANEOUS DETERMINATION OF DEXPANTHENOL, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, MEPYRAMINE MALEATE AND THEIR RELATED SUBSTANCES BY A RP-HPLC METHOD IN TOPICAL DOSAGE FORMS , JOURNAL OF CHROMATOGRAPHIC SCIENCE , 1-9.

[48] BRADY J, DURIND T, LEE PI, 2017. POLYMER PROPERTIES AND CHARACTERIZATION, DEVELOPING SOLID ORAL DOSAGE FORMS , CHAPTER 7 :181-223.

[49] REACHIN CHEMICAL.CO,LTD , TECHNICAL DATA SHEET , REPOLY 315.

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

[51] CARMEN M, ALEJANDRO J, 2012. EFFECT OF TEMPERATURE AND CONCENTRATION ON THE VISCOSITY OF AQUEOUS SOLUTIONS OF 3-

AMINOPROPANOIC ACID, 4-AMINOBUTANOIC ACID, 5-AMINOPENTANOIC ACID, 6-AMINOHEXANOIC ACID".REVISTA COLOMBIANA DE QUÍMICA, 123-131.

[52] YIMSIRIA P, MACKLEYB M.R , 2006. SPIN AND DIP COATING OF LIGHT-EMITTING POLYMER SOLUTIONS: MATCHING EXPERIMENT WITH MODELLING, CHEMICAL ENGINEERING SCIENCE, 3496-3505.

[53] WIDIYATI E, SUHARTO T, SETIAJI B,2015 ,THE EFFECT OF STEARIC ACID AND TRIETHANOLAMINE (TEA) ON PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF COSMETIC EMULSION USING COCONUT OIL AS RAW MATERIAL , INTERNATIONAL JORNAL OF APPLIED CHEMISTRY ,11(3) : 343 -349.

[54] RAHMAN S, BHATIA K, KHAN AQ, KAUR M, AHMAD F, RASHID H, ET AL 2008, TOPICALLY APPLIED VITAMIN E PREVENTS MASSIVE CUTANEOUS INFLAMMATORY AND OXIDATIVE STRESS RESPONSES INDUCED BY DOUBLE APPLICATION OF 12-O-TETRADECANOYLPHORBOL- 13-ACETATE (TPA) IN MICE. CHEM BIOL INTERACT ;172:195-205.

[55] ITO J, KOMURO M, PARIDA I, ET LA, 2019, EVALUATION OF LIPID OXIDATION MECHANISMS IN BEVERAGES AND COSMETICS VIA ANALYSIS OF LIPID HYDROPEROXIDE ISOMERS , SCIENTIFIC REPORTS , 14:9(1):7387.

[56] YEHYE W, ABDUL RAHMAN N, ARIFFIN A, ET LA,2015.  
UNDERSTANDING THE CHEMISTRY BEHIND THE ANTIOXIDANT ACTIVITIES



OF BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (BHT) , EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 101 :295 –312

[57] TADAR K ,2020 , NUTRITION AND GROWTH OF BACTERIA , ONLINE TEXT BOOK OF BACTERIOLOGY,

[58] TAHILIAN A, BEINLICH C, 1991, PANTOTHENIC ACID IN HEALTH AND DISEASE, VITAMINS AND HORMONES, VOL. 46

[59] TRABER M, ATINSON J.2007 , VITAMIN E, ANTIOXIDANT AND NOTHING MORE , FREE RADICAL BIOLOGY & MEDICINE , 43 : 4–15

[ 60] WILMA F, BERGFELD M , DONALD V, ET LA.2019.SAFETY ASSESSMENT OF IMIDAZOLIDINYL UREA AS USED IN COSMETICS , COSMETIC INGREDIENT REVIEW.

[61] SHIVSHARAN U, RAUT E.S., AND SHAIKH Z.M.1997. PACKAGING OF COSMETICS ,CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JORNAL, 15;156(6):764–5.

[62] RUNGRATANAWANICH W, MEMO M, 2018. REDOX HOMEOSTASIS AND NATURAL DIETARY COMPOUNDS: FOCUSING ON ANTIOXIDANTS OF RICE, NUTRIENTS 2018, 10, 1605

[63] E.A.RAWLINS: REVIEW ON PHARMACEUTICAL PACKAGING; BENTLEY’S TEXTBOOK OF PHARMACEUTICS EDITED BY 8<sup>TH</sup> EDITION PAGE NO– 685–709

[64] USP39/ OFFICIAL MONOGRAPHS / ZINC OXID P: 5625.

[65] YARIMKAYA BAS S,ET LA.2014, SIMULTANEOUS DETERMINATION OF DEXPANTHENOL, LIDOCAINE HYDROCHLORIDE, AND MEPYRAMINE MALEATE IN COMBINED PHARMACEUTICAL GEL BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS, TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY, 38: 756 – 764

[66] GABRIELA OLTEAN E, OLTEAN G. CHIURCIU C, 2016, HPLC DETERMINATION OF D-PANTHENOL AND GLYCYRRHETINIC ACID FROM A HERBAL ANTI-HERPETIC SUPPLEMENT, MEDICAMENTUL VETERINAR , VETERINARY DRUG VOL. 10(2).

## **Abstract**

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

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

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

A set of tests were conducted on these creams to monitor their stability, which are: macroscopic, physical, chemical, and microbial tests, and the effect of the type of filling tube and the effect of the combination with vitamin E on the stability of dexapanthenol, as we found that there is no remarkable difference in quality between the creams produced By local companies (pharmaceutical or cosmetic), and that the cream packaged in a metal tube had better stability than the cream packaged in a plastic tube, and the presence of vitamin E (alpha-tocopherol) contributed to increasing the stability of dexapanthenol, and the brand cream was the best of all criteria.

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



Al-Baath University  
Faculty of Pharmacy  
Department of Pharmaceutical Chemistry  
& Drug Quality Control



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

A Dissertation Submitted for the Fulfillment of the Requirements for the  
Award of the Degree of Master of Drug Quality Control

Submitted by the Pharmacist:

**Houssam Aaref Abboud**

Supervised by:

**Assist. Prof. Yumen Hilal**

2021 AD - 1443 H

