

تحضير وتقيم أغشية بوليمرية رقيقة من الكيتوسان محملة بدواء الكلورامفينيكول كضادات للجروح

م.م إيمان سعد علي - المديرية العامة لتربية البصرة

الخلاصة:

الغرض من هذا البحث هو تحضير وتطوير وتقييم تحرر الدواء المتوازن عبر الجلد من خلال تحميل دواء الكلورامفينيكول المستخدم في علاج التهاب الجروح على بوليمرات محبة للماء مثل الكيتوسان بطريقة تبخر المذيب , استخدمت في هذه الدراسة مادة الكلورامفينيكول التجارية وتم فصل و تنقية مادة الكلورامفينيكول باستخدام عدد من المذيبات وقياس درجة انصهارها وتعيين الطول الموجي لأعظم لها (λ_{max}) لغرض التأكد من نقاوتها , تم تحضير هلاميات الكيتوسان على شكل عدد من الأغشية البوليمرية الرقيقة المحملة بدواء الكلورامفينيكول و بتركيزات مختلفة منه (0.1, 0.2, 0.3 g), وكذلك خُضرت نماذج أخرى بتغير نسب البوليمر (1,2,3g) وشُخصت النماذج المحضرة بمطيافية الأشعة تحت الحمراء والمسح التفاضلي المسعري (DSC) وبينت الدراسة إن التداخل بين المادة الدوائية والبوليمر يكون عن طريق الأواصر الهيدروجينية وتم دراسة نسب الدواء المتحرر من الأغشية البوليمرية الرقيقة في المحلول المنظم (pH=7.4) أظهرت إن زيادة نسبة تحميل الدواء النظرية تؤدي إلى زيادة تحرر الدواء من الأغشية البوليمرية الرقيقة عند دالة حامضية ودرجة حرارة ثابتين كذلك بينت الدراسة إن حركية الدواء تخضع للمرتبة الصفرية وإن تحرر الدواء وفق آلية الانتشار.

Abstract

The purpose of this research work was to prepare, develop and evaluate controlled release transdermal delivery of chloramphenicol with hydrophilic polymers including: chitosan by solvent casting technique. We have used chloramphenicol injection which was available in the commercial pharmacies chloramphenicol was separated and was purified by using two solvents. To investigate from the purity of chloramphenicol , the melting point and λ_{max} were determined for the purpose of ascertaining the purity of the material used, and then was prepared gels chitosan and in the form of a number of thin polymeric film loaded with drug chloramphenicol and different concentrations ((0.1, 0.2, 0.3g), as well as other models change

polymer ratios (1,2,3 g) The samples were characterized by Fourier transform infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC). In vitro release profiles were studied in pH=7.4, the result showed the release rates which were reduced upon increasing the amount polymer. The coefficient of determination indicated that the release data was best fitted with zero order kinetics. Higuchi equation explains the diffusion controlled release mechanism.

الكلمات المفتاحية:- الكلورامفينيكول, كيتوسان, الأغشية الرقيقة, التحرر المسيطر عليه

المقدمة :

تتطلب النتائج العلاجية المثلى ليس اختيار الدواء الصحيح فقط وإنما التوزيع الفعال للدواء أيضاً , أن جلد الإنسان هو سطح سهل الوصول إليه بسهولة لتوزيع الدواء , خلال العقود الثلاثة الماضية أصبح توصيل الدواء المسيطر عليه مهماً جداً في صناعة الأدوية إذ إن كلاً من التأثير العلاجي المطلوب والتأثيرات المعاكسة غير المرغوب فيها للدواء تعتمد على تركيز الدواء في موقع الفعل الذي يعتمد عليه تباعاً شكل الجرعة ومدى امتصاص الدواء في موقع فعل الدواء ^[1]

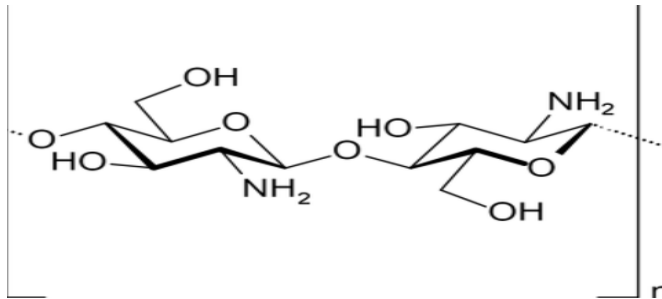
يمتلك جسم الإنسان اثنين من الأنظمة التي تقوم بحمايته من الكائنات الضارة الموجودة في البيئة، نظام الدفاع الداخلي الذي يهاجم الكائنات الدقيقة والبكتيريا التي قد تغزو الجسم بالفعل في حين يمنع نظام الدفاع الخارجي الكائنات الدقيقة الميكروبية دخول الجسم، ويعد جلد الإنسان أكبر نظام دفاعي خارجي يغطي السطح الخارجي للجسم ولديه وظائف أخرى بجانب آلية الدفاع فهو بمثابة حاجز ميكانيكي بين الجزء الداخلي من الجسم والوسط الخارجي ^[2] وتختلف درجة حرارة الجلد وتتراوح بين 30C°-40° تبعاً للظروف والبيئة.

تعرف الجروح على أنها تمزق أو تهتك في الأنسجة , سواء كان نسيجاً أو غشاءً مخاطياً أو عضلات أو أوتاراً وأربطة , أو حتى أوعية دموية , ويمكن تصنيف الجروح وفقاً لطبيعة عملية الإصلاح إلى جروح مزمنة وجروح حادة , عادةً تلتئم الجروح الحادة وإصابات الأنسجة في غضون 8-12 أسبوع وتعود الأسباب الرئيسية للجروح الحادة إلى الإصابات الميكانيكية (أي اتصال بين الجلد والسطوح الصلبة) والحروق والإصابات الكيميائية, في حالة إصابات الحروق فإن درجة حرارة المصدر ووقت التعرض للحرارة يحدد درجة الجرح وعادةً تحتاج جروح الحرق إلى رعاية متخصصة بسبب الصدمة المرتبطة بها أما في حالة الجروح المزمنة فأنها تشفى ببطء وتترك ندب شديدة ويمكن إن تكون هناك أسباب مختلفة لعدم شفاء الجروح المزمنة بسرعة كالجروح الحادة وأكثر هذه الأسباب شيوعاً هو مرض السكري أو وجود التهاب يصاحبه عدم المعالجة مباشرة ومن أهم أنواع الجروح المزمنة هي تقرحات الوريدية .

يمكن للضمادات أن تصنف بعدة طرق, فهي يمكن إن تصنف على أساس الوظيفة في الجرح (ضمادات مضادات للجراثيم, ضمادات ماصة) أو تصنف على أساس المادة المستخدمة في

تصنيع الضمادة (كولاجين والغرونيات المائية) ويمكن تصنيفها على أساس الطبيعة الفيزيائية للضمادة (مرهم، غشاء رقيق، هلام) ويمكن لبعض الضمادات أن توضع بين عدد من التصنيفات لأنها تناسب خصائص معينة من كل صنف والتصنيف الأبسط للضمادات هو ضمادات حديثة وتقليدية ومن أهم أنواع الضمادات هي الأغشية الرقيقة التي تستعمل كضمادات لاصقة مباشرة على الجرح أو ضماد ثانوي غير لاصق وتعتبر الأغشية البوليمرية الرقيقة نصف نفاذة وهذا يعني بأنها تسمح بتبادل الأوكسجين والماء بين داخل الجرح وخارجه وفي نفس الوقت غير نفاذة للبكتيريا والسوائل الملوثة ويمكن استخدام هذا النوع من الضمادات للجروح التي تحتوي الكثير من المفرزات لأنها غير ماصة وتوفر بيئة رطبة عن طريق انتقال البخار فقط أما في حالة استخدامها في الجروح ذات المفرزات الكثيرة فإنها من الممكن أن تسبب احتباس السوائل^[3]

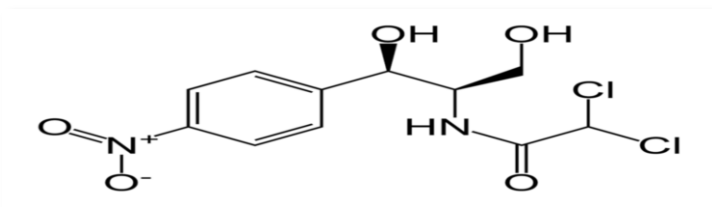
يشتق الكيتوسان من الكيتين ويعد بوليمر حيويًا طبيعيًا يمتلك صفة الملائمة الحيوية وسمية منخفضة وذلك يجعله جيداً في السواغات الصيدلانية في كلا التطبيقات التقليدية والمبتكرة^[4] فهو يستعمل في توصيل الدواء عبر الجلد كلاصق مخاطي طبيعي مستعمل في أنظمة توصيل الدواء المبتكرة و له القابلية على إنتاج العديد من الأشكال المختلفة، كما يظهر الشحنة الموجبة في الظروف الحامضية في توصيل الدواء و له القابلية على ربط نفسه بالجزينات الأخرى و يعتبر كابحاً للجراثيم ومؤثر في الفطريات



الشكل (2) الوحدة البنائية للكيتوسان

ويعد الكلورامفينيكول هو النموذج الدوائي الذي تم اختياره في هذه الدراسة ويستعمل كمضاد حيوي نموذجي لديه القدرة على قتل مجموعة واسعة من الجراثيم، حيث يتداخل مع إنتاج البروتينات التي تحتاج إليها الجراثيم للتكاثر والانقسام ويقوم بتنشيط تكوين هذه البروتينات، وهذا ما يحد من قدرة الجراثيم على النمو، ويوقف انتشار العدوى وله نشاط واسع ضد أنواع مختلفة من البكتيريا سلبية الغرام وموجبة الغرام الهوائية واللاهوائية، وهو يقضي على الكائنات الدقيقة التي تسبب الأمراض في الحالات الخطيرة التي لا تستجيب للعلاج بالمضادات الحيوية الأخرى والتي تكون أكثر سلامة، الحيوية الرائدة في الاستخدام على نطاق واسع، وسرعان ما أثبتت هذه المادة أهميتها كعقار منقذ للحياة في مواجهة عدد من أوبئة التيفوس، وقد كان الأطباء يستخدمونه في

علاج أمراض أخرى متنوعة، بما في ذلك التهابات المجاري البولية، ويمكن للكلورامفينيكول أن يتناول عن طريق الفم أو الحقن والطرق الموضعية ولديه عمر نصف ساعتين فقط، وأشارت البحوث إلى أن إعطاء الكلورامفينيكول بشكل مرهم للجروح بعد العملية أدى إلى انخفاض نسبي في معدل الإصابة حوالي 40 %، وله بنية كيميائية تختلف عن باقي المضادات الحيوية ويصنع كيميائياً حالياً بشكل كبسول فقط^[7,6,5]



الشكل (3) التركيب الكيميائي للكلورامفينيكول

2- المواد المستخدمة وطرق العمل

1-2 المواد المستخدمة

Chloramphenicol (BDH), كيتوسان (Germany, Sigma-Aldrich) Chitosan, حمض الخليك الثلجي 99% (Germany, Sigma-Aldrich) Glacial acetic acid, - (Spain, Scharal) ثنائي ايثيل ايثر (England, B.D.H.), Diethyl ether, - (UK, GCC.) Methanol, - (Mumbai India, Media Lab Hi) Dialysis Bag cut off (12000-14000)Kda, اكياس ديلزة (UK, GCC.) Methanol, - (Mumbai India, Media Lab

2-2 طرق العمل

1-2-2 فصل و تنقية مادة الكلورامفينيكول (Cloramphenicol)

استخدمت مادة الكلورامفينيكول التجارية المتوفرة في الصيدليات ، إذ جرى فصل مادة الكلورامفينيكول وتنقيتها باستخدام عدد من المذيبات (Methanol, Ether, Acetone, distilled water)^[9,8] بعدها جففت المادة الناتجة باستخدام الفرن بدرجة حرارة 100 ± 5 .

2-2-2 تحضير الأغشية الرقيقة من الكيتوسان

أُذيبت كميات مختلفة من الكيتوسان (1,2,3g) في (50 ml) من حامض الخليك (1% v/v) و 1 ml من الكالسيوم اذ يستخدم هنا كملدن) وحرك المزيج بواسطة المازج المغناطيسي لعدة ساعات إلى حين ذوبان الكيتوسان والحصول على معلق رائق. ثم يصب على شريحة زجاجية بشكل غشاء رقيق.

يحمل الناتج بـ(50) ملغم من الكلورامفينيكول المذاب في (1ml) من الماء المقطر ويعمل كأغشية رقيقة أيضا ويرمز للنماذج المحضرة F1,F2,F3.

كما حضرت نماذج أخرى من الأغشية البوليمرية بنفس الطريقة ولكن بتغير نسبة الدواء 0.3, 0.2, 0.1 غرام من الكلورامفينيكول و تثبيت نسبة البوليمر (الكتوسان) (1 غرام) ورمز لهذه النماذج المحضرة بالرموز CAP1,CAP2,CAP3 كما موضح في الجدول 1 و2^[10].

الجدول (1), (2) نماذج الأغشية الرقيقة وأوزان البوليمرات المستخدمة

وزن البوليمر (الكتوسان) بـ mg			وزن البوليمر (الكتوسان) بـ mg		
رمز الصيغة	وزن المادة الدوائية بـ g	وزن البوليمر (الكتوسان) بـ mg	رمز الصيغة	وزن المادة الدوائية بـ g	وزن البوليمر (الكتوسان) بـ mg
F1	0.2	1000	CAP1	0.1	1000
F2	0.2	2000	CAP2	0.2	1000
F3	0.2	3000	CAP3	0.3	1000

3-2 دراسة التحرر البطيء للكلورامفينيكول من الأغشية الرقيقة خارج الجسم الحي

قيست نسبة الكلورامفينيكول المتحرر من النماذج المحضرة إذ استخدم أكثر من نموذج للعينة الواحدة لتجنب الخطأ و باستعمال أكياس الديلزة، غُسل كيس الديلزة في الماء المقطر و ثم وضع الكيس المحتوي على الأغشية الرقيقة في (100ml) من المحلول المنظم (pH=7.4) وأضيف 0.03% sodium azide (w/w) لمنع النمو البكتيري , وضعت النماذج جميعها في قناني حجمية مغلقة ومعقمة ووضعت هذه القناني في جهاز الرج بسرعة (160) دورة/ثانية عند 37°C وعند فترات زمنية محددة قيس تركيز الكلورامفينيكول عند طول موجي (278) نانومتر باستخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية-المرئية.

4-2 دراسة نسب الانتفاخ للتراكيب المحضرة

دُرست حساسية التراكيب المحضرة للدالة الحامضية بقياس نسب انتفاخها في المحلول المنظم (pH=7.4), إذ وضعت الأغشية الرقيقة من النماذج المحضرة بوزن (1mg) في (50 ml) من كل من المحلول السابق عند درجة حرارة (37°C) وخلال أوقات مختلفة رفعت النماذج ووضعت على ورقة ترشيح للتخلص من السائل الزائد وحُسبت نسبة الانتفاخ حسب المعادلة التالية:

$$Q = W_s - W_d / W_d$$

إذ تمثل Q نسبة الانتفاخ و W_s يمثل الأغشية الرقيقة المنتفخة و W_d يمثل وزن الغشاء الجاف وحُسبت نسبة الانتفاخ خلال 24 ساعة.

5-2 تشخيص الدواء والنماذج المحضرة

أ- التشخيص بمطيافية الأشعة فوق البنفسجية – المرئية *UV-VIS.Spectroscopy*: - أُجِدَ طيف الأشعة فوق البنفسجية – المرئية للكلورامفينيكول بإذابة وزن معين منه في محلول (pH=7.4) ولمدى من الأطوال الموجية يتراوح بين (200-500) نانومتر.

ب- التشخيص بمطيافية الأشعة تحت الحمراء *FTIR-Spectroscopy*: - سجل طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR في المنطقة المحصورة بين (4000-400 cm^{-1}) للأغشية الرقيقة بدرجة حرارة الغرفة على هيئة قرص من مادة بروميد البوتاسيوم KBr وأغشية بوليمرية رقيقة.

ج- المسح التفاضلي المسعري *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*: - الحالة الفيزيائية للكلورامفينيكول في الأغشية الرقيقة حُللت بجهاز المسح الحراري التفاضلي الدقيقة استخلصت بمعدل 10°C/min / بمدى درجة حرارة 25-300 C° على التعاقب.

6-2 دراسة حركية التحرر Kinetic Releas Study

لاختبار حركية الدواء وميكانيكية التحرر طبقت المعادلات التالية :

1. معادلة المرتبة الصفرية Zero order

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

2. معادلة المرتبة الأولى First order

$$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$$

3. معادلة Higuchi's

$$Q (\%) = K_{H^*} t^{1/2}$$

4. معادلة Korsmeyer-Peppas

$$M_t/M_{\infty} = K * t^n$$

حيث:

Q_t : كمية الدواء المتحرر عند الزمن t

Q_0 : كمية الدواء الابتدائية في المحلول عند الزمن $t=0$

K_0 : ثابت معادلة المرتبة الصفرية

t : الزمن

K_1 : ثابت معادلة المرتبة الأولى

K_H : ثابت التحرر وفق نمط هيغوشي

M_t/M_{∞} : كمية الدواء المتحررة خلال الزمن t

K : ثابت التحرر وفق كورس ماير - بيباس

n : دالة تستخدم لوصف آليات التحرر

3 - النتائج والمناقشة

3-1 فصل و تنقية مادة الكلورامفينيكول (Cloramphenicol)

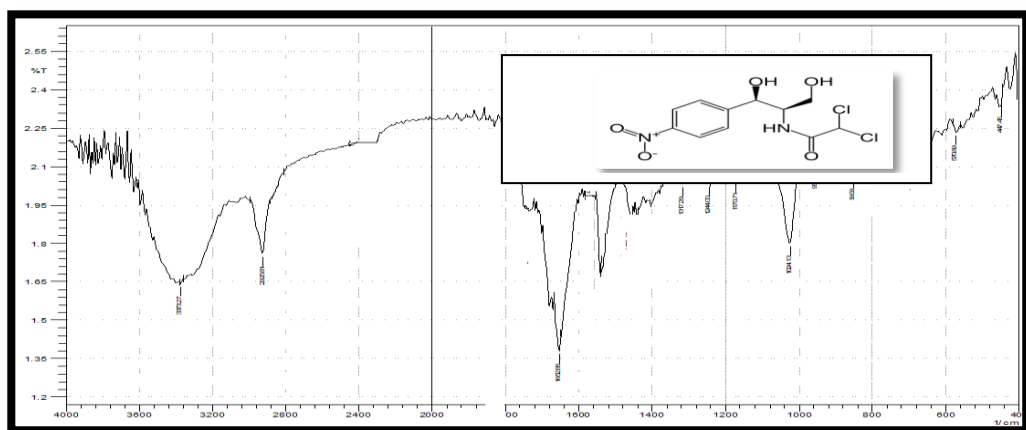
لغرض التأكد من نقاوة الكلورامفينيكول قيست درجة الانصهار للمادة بعد التجفيف وكانت ضمن مدى نفسه للمادة النقية (°C 151.5-155.5) وكما هو منشور في العديد من الأدبيات^[11]. وهذا يدل على أن المادة المعزولة كانت نقية وخالية من الشوائب، إذ كانت درجة الانصهار للمادة المنقاة (°C 150) درجة مئوية. كذلك عُينت $\lambda_{\max}$ الكلورامفينيكول استخدام جهاز (Helios α V4.60 UV-Visible spectrophotometer). إذ ظهرت قمة فيطول موجي (278nm) وهذا موافق لما جاء في العديد من الأدبيات^[12].

3-2 أطياف الأشعة تحت الحمراء Infrared Spectra

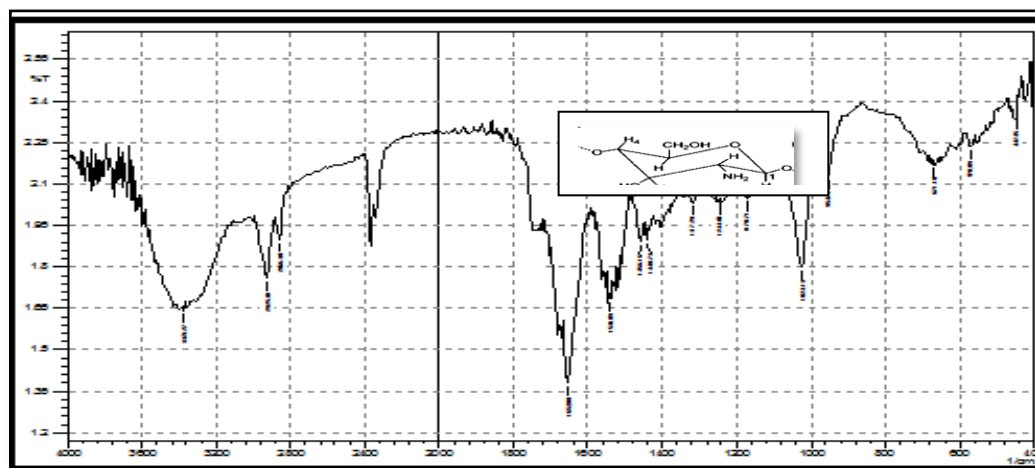
الأشكال (3-5) توضح أطياف تحت الحمراء للبوليمرات والدواء المستخدم خلال الدراسة الحالية عند المدى (4000-500 cm⁻¹) وبهيئة دسك من المادة وملح KBr أوراقائق بوليمرية رقيقة الشكل (3) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء للكلورامفينيكول إذ تميز الطيف بظهور حزمة عند (3400 cm⁻¹) تعود إلى لمجموعة O-H وتميزت بالاتساع وكذلك ظهور حزمة امتصاصية (2933cm⁻¹) والتي تعود إلى الاهتزاز للمجموعة C-H الأروماتية كما تميز بظهور حزمة واضحة

عند (1647 cm^{-1}) تعود إلى الاهتزاز لمجموعة C=O وظهور حزمين عند (1530 cm^{-1}) و(1517 cm^{-1}) تعود إلى مجموعة N-O ، كذلك حزمتي امتصاص في ($1346, 876\text{ cm}^{-1}$) تعود إلى C-N و C=O على التوالي.^[13]

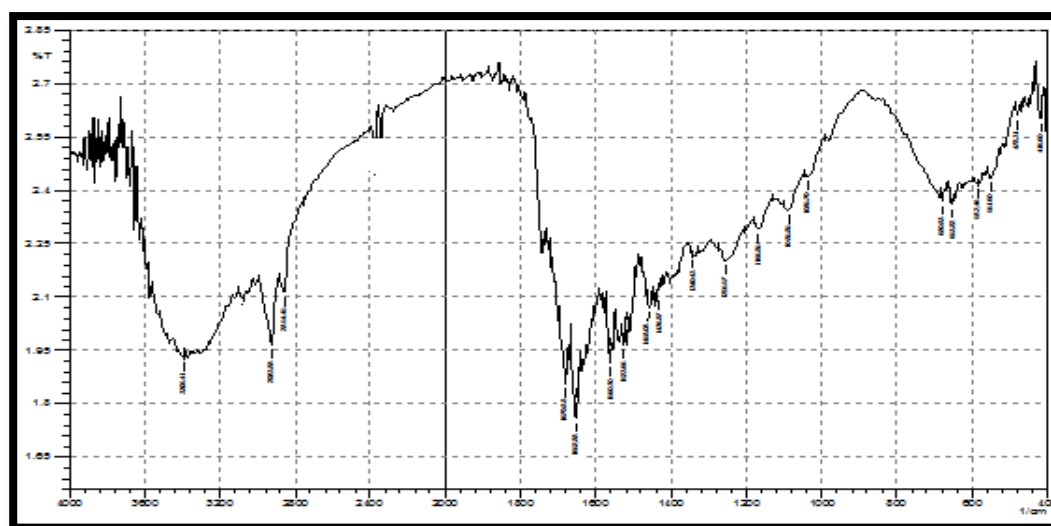
الشكل (4) طيف الأشعة تحت الحمراء للكيوتوسان إذ تميز بظهور حزمه عند (3300 cm^{-1}) تعود إلى مجموعة N-H الكيتوسان، كما ظهرت حزم امتصاص عند ($2940, 2860\text{ cm}^{-1}$) تعزى إلى الاهتزاز غير المتماثل و المتماثل للأصرة (C-H) الأليفاتية كما ظهرت حزم عند المدى ($1033-1149\text{ cm}^{-1}$) تعزى إلى مجموعة C-O-C ^[14]، والشكل (5) طيف الأشعة تحت الحمراء لعشاء الكيتوسان المحمل بالمادة الدوائية الكلورامفينيكول إذ تميز الطيف حزمة O-H في الموقع (3369 cm^{-1}) إي بين موقع O-H للكلورامفينيكول والكيوتوسان مما يدل على حدوث التداخل الهيدروجيني بين الكيتوسان والمادة الدوائية كذلك نلاحظ ظهور حزمين عند ($2923, 2854\text{ cm}^{-1}$) تعود إلى مجموعة C-H الأليفاتية كذلك تميز الطيف بظهور حزمة عند (1679 cm^{-1}) تعود إلى C=O الإمايد الناتجة عن التداخل^[15].



الشكل (3) طيف الأشعة تحت الحمراء للكلورامفينيكول



الشكل(4) طيف الاشعة تحت الحمراء للكيتوسان

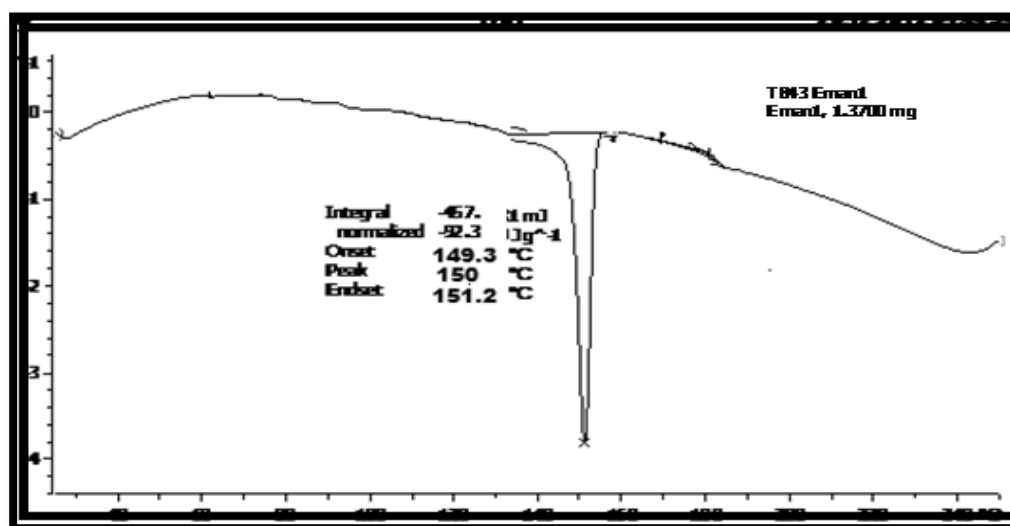


الشكل(5) طيف تحت الحمراء للكيتوسان المحمل بالمادة الدوائية

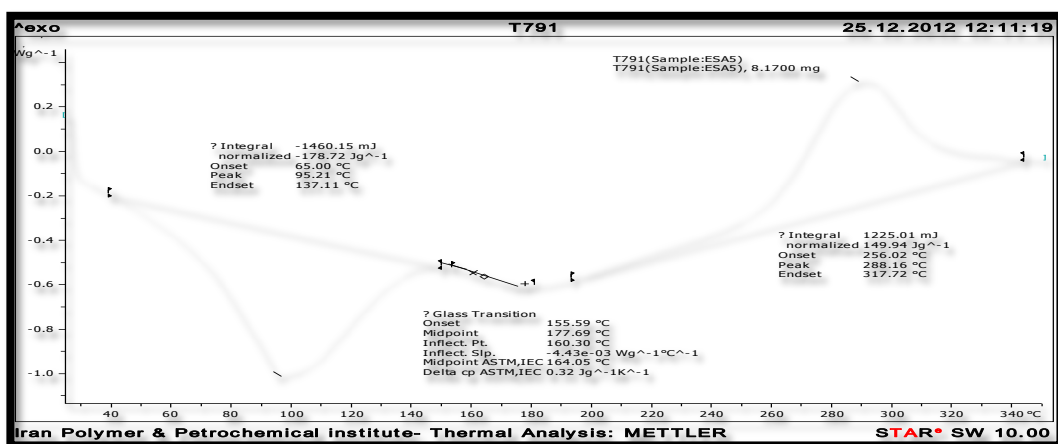
3-3 المسح التفاضلي المسعري Scanning Calorimetry Differential

الأشكال (6-8) توضح تحاليل المسح التفاضلي المسعري لكل من المادة الدوائية والأغشية البوليمرية المحضرة إذ أظهرت تحاليل المسح التفاضلي المسعري للكلورامفينيكول النقي ذروة حادة ماصة للحرارة (endotherm peak) عند الموقع (150°C) تشير إلى درجة انصهار الكلورامفينيكول وهذا يتفق مع ما جاء في العديد من الأدبيات^[10]. أظهرت تحاليل المسح التفاضلي المسعري لغشاء الكيتوسان الرقيق ذروة عريضة ماصة للحرارة (endothermic peak) ممرزة عند (95.21°C) تعود إلى فقدان الماء بسبب وجود المجاميع المحبة للماء في البوليمر و الذروة الباعثة للحرارة (exothermic peak) والتي تظهر بين (256°C - 317.12°C) ومركزها عند (288°C) تدل على تحلل البوليمر أو تفككه للبوليمر وهذا مطابق للتحلل الحراري للكيتوسان الذي يبدأ عند حوالي (250°C)^[16].

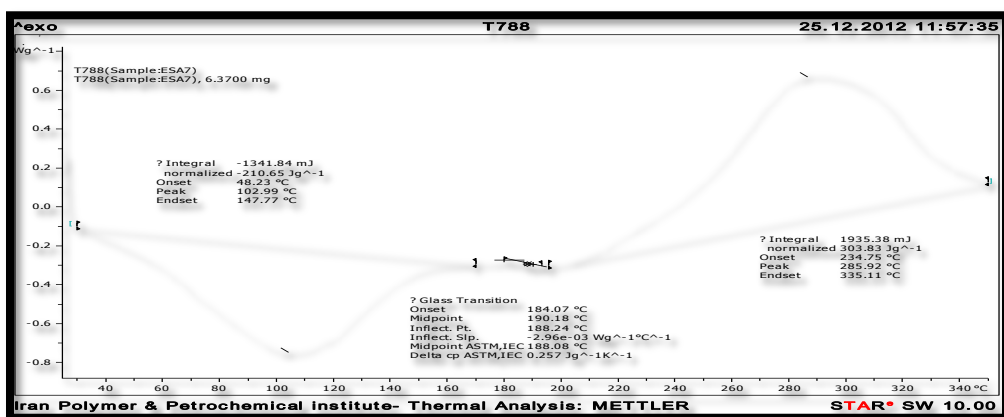
الشكل (8) يوضح المسح المسعري التفاضلي للأغشية الرقيقة المحملة يوضح تحليل المسح الحراري التفاضلي لغشاء الكيتوسان المحمل وجود تغير طفيف في مواقع الذروات لغشاء الكيتوسان غير المحمل بالكلورامفينيكول وتميز بظهور ذروة ماصة للحرارة عند (102.99°C) تشير إلى محتوى الرطوبة وكما أزيحت الذروة الباعثة للحرارة إلى (285°C) في حين تغيرت درجة الانتقال الزجاجي من (177.69°C) إلى (190°C) وهذا يشير إلى حصول التداخل الهيدروجيني بين المادة الدوائية (الكلورامفينيكول) والبوليمر (الكيتوسان).



الشكل (6) منحني المسح التفاضلي المسعري للكلورامفينيكول المنقى



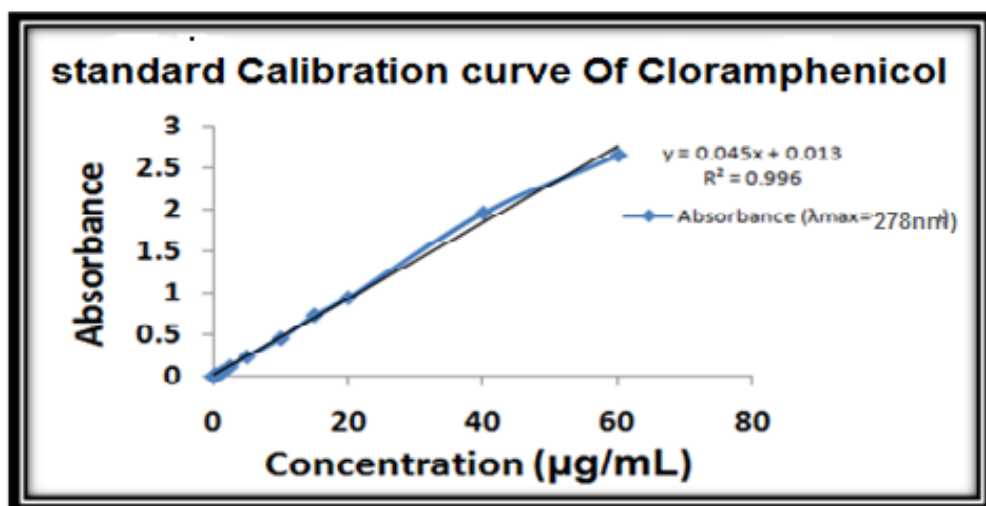
الشكل (7) منحنى المسح الحراري التفاضلي لغشاء الكيتوسان غير المحمل



الشكل (8) منحنى المسح الحراري التفاضلي لغشاء الكيتوسان المحمل بالكورامفينيكول

4-3 دراسة الإطلاق البطيء للكورامفينيك من شبكية الأغشية البوليمرية الرقيقة خارج جسم الكائن الحي

عُيِّن تركيز الكلورامفينيكول خلال فترات زمنية مختلفة من الخط المستقيم الناتج من رسم الامتصاصية مقابل التركيز في منحنى المعايرة تبعاً لقانون بير – لامبرت . نسبة تحرر الكلورامفينيكول من النماذج ثم توبعت في المحلول المنظم (pH=7.4) عند درجة حرارة ثابتة (37°C) يمثل الشكل (9) منحنى المعايرة القياسية لـ للكلورامفينيكول في المحلول المنظم (pH=7.4)



شكل (9) منحنى المعايرة القياسي للكلورامفينيكول

3-5دراسة تأثير تركيز البوليمر على التحرر البطيء للكلورامفينيكول من الأغشية البوليمرية

الرقيقة

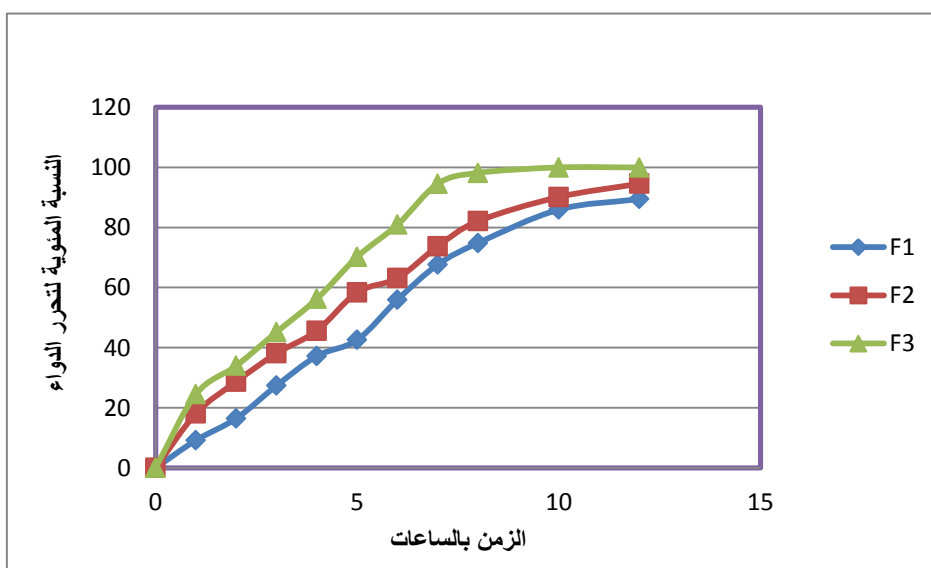
الشكل (10) يوضح التحرر المسيطر عليه خارج جسم الكائن الحي للأغشية الرقيقة المحملة بالكلورامفينيكول للصيغ الموضحة في الجدول (3) لمدة زمنية 720 دقيقة إذ أظهرت أن التحرر يأخذ التسلسل $F_1 < F_2 < F_3$ وهذا يرجع إلى القدرة العالية لمجاميع NH_4 الموجودة في هلام الكيتوسان على تكوين أواصر هيدروجينية مع الماء وبسبب هذا التصرف تزداد نسبة الانتفاخ للنماذج المحضرة كلما زاد تركيز الكيتوسان و هذا يعني أن حجم الفتحات (Pore size) في الهلام أكبر في لذلك تعطي حرية حركة أكثر للدواء و لذلك أظهرت هذه النماذج أعلى نسبة لتحرير للصيغة F_3 كما أن زيادة كمية البوليمر المحب للماء يؤدي إلى نشر الدواء إلى خارج شبكية البوليمر ومن ثم تُخلق قنوات ومسامات لتحرر الدواء خارج الشبكية البوليمرية. [16-20]

وقد أظهرت الدراسة أن تحرر الدواء من الصيغ في نهاية 722min كانت كالآتي :

$$(F_1=89.45 \% , F_2=94.56\% , F_3= 99.96\%)$$

جدول (3) النسبة المئوية لتحرر الكلورامفينيكول

F1	F2	F3	Time(hr)
0.00	0.00	0.00	0
9.18	18.10	24.482	1
16.45	28.71	33.976	2
27.37	38.12	45.191	3
37.21	45.65	56.267	4
42.58	58.41	70.225	5
55.98	63.15	80.944	6
67.66	73.77	94.544	7
74.84	82.10	98.155	8
85.93	90.12	99.966	10
89.45	94.56	99.96	12



الشكل (10) تأثير نسبة البوليمر في معدل التحرر من الأغشية البوليمرية

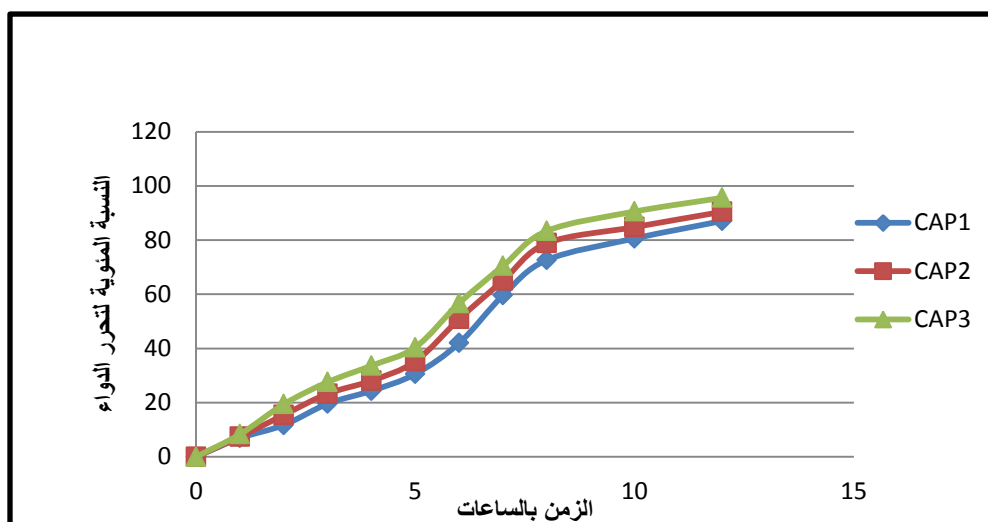
من الشكل (11) الذي يوضح نموذج التحرر من شبكية الغشاء المسامي للكتيوسان الهلامي المحمل بنسب مختلفة من الكلورامفينيكول في الوسط المتعادل pH=7.4 وعند درجة حرارة ثابتة ,ويوضح الجدول (4)

CAP3	CAP2	CAP1	Time(h)
0.00	0.00	0.00	0
8.30	7.40	6.90	1
19.40	15.45	11.71	2
27.56	23.29	19.59	3
33.66	28.09	24.35	4
40.42	35.24	30.56	5
56.72	50.87	41.98	6
70.48	65.05	59.58	7
83.39	78.85	72.64	8
90.54	84.81	80.59	10
95.62	90.45	87.07	12

جدول (4) نسب الكلورامفينيكول المتحرر

نسب الكلورامفينيكول المتحرر من النماذج (CAP1,CAP2,CAP3) خلال 720 دقيقة أي مايعادل 12 ساعة, إذ نلاحظ إن نسبة التحميل تزداد بزيادة تركيز الدواء المحمل في الوسط المتعادل إذ تشير النتائج ان كمية التحرر للكلورامفينيكول تزداد بزيادة المادة الفعالة وهذا ينسب إلى إن زيادة الكمية المحملة من الدواء تسبب سرعة الحركة إلى مقدمة المذيب وتكون بذلك قادرة على اختراق سطح الغشاء الهلامي المحمل وهذا منسوب إلى حجم الفراغات الحرة المتوفرة في شبكية الغشاء^[22,21].

الشكل (11) تأثير نسبة تحميل الدواء في معدل التحرر من الأغشية البوليمرية



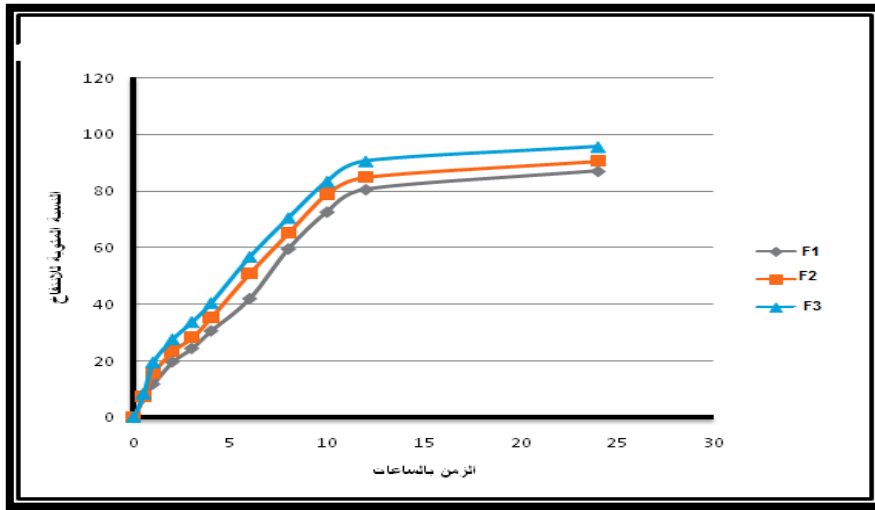
6-3 دراسة نسب الانتفاخ للتراكيب المحضرة) Swelling Ratio Study for preparation

films

يبين الجدول (5) تأثير الدالة الحامضية على نسب الانتفاخ للتراكيب F1, F2, F3 بعد مرور 24 ساعة من وضعها في المحلول المنظم (PH=7.4), إذ لوحظ زيادة نسبة الانتفاخ بزيادة تركيز الكيتوسان [24]

جدول (5) نسب الانتفاخ للتراكيب المحضرة

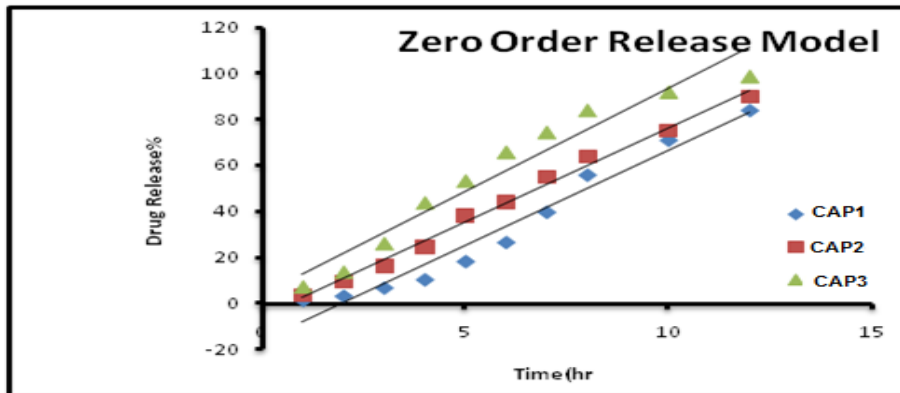
النموذج	نسبة الانتفاخ
F1	3.45
F2	4.56
F3	5.77



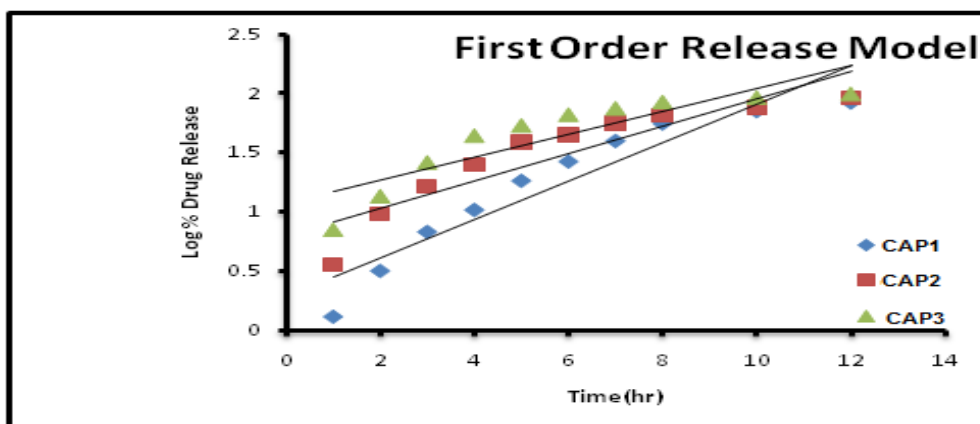
الشكل (12) النسب المئوية للانتفاخ

7-3 دراسة ميكانيكية التحرر من الصيغ المحضرة

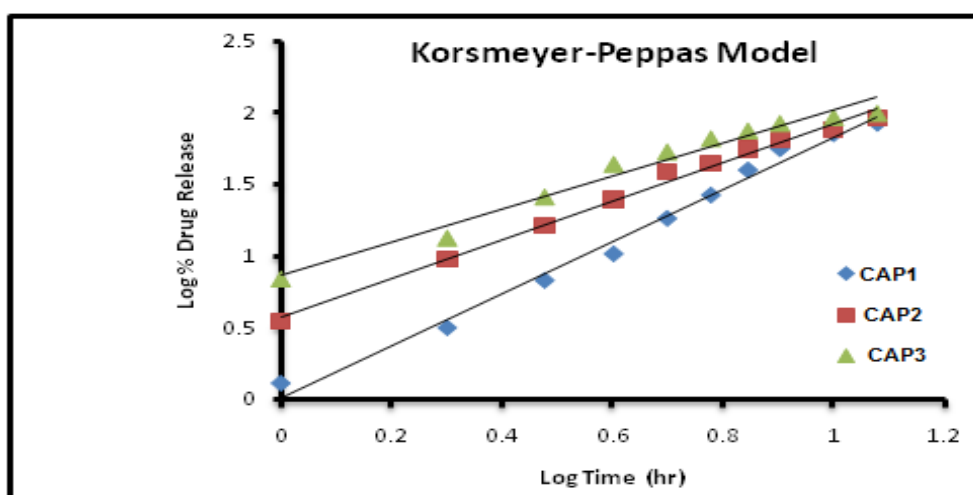
تمت دراسة أنماط حركية التحرر من الصيغ المحضرة وفق معادلات : الرتبة الصفرية , المرتبة الأولى , معادلة هيجوشي ومعادلة كورس ماير – بيباس . حيث نلاحظ انه عند تطبيق هذه المعادلات على الصيغ المدروسة وفي المحيط المتعادل وكما تبين النتائج الموضحة في الجدول رقم (6) والأشكال (13-16) .



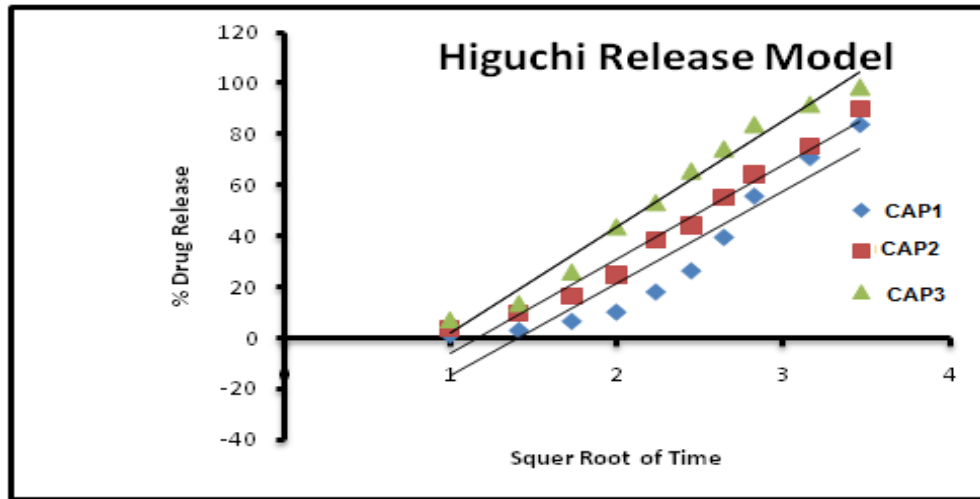
شكل (13) : حركية تحرر الدواء من المرتبة الصفرية للأغشية الرقيقة ونسب مختلفة من CAP



شكل (14) : حركية تحرر الدواء من المرتبة الاولى للأغشية الرقيقة وبنسب مختلفة من CAP



شكل (15) : حركية تحرر الدواء وفق معادلة كورس ماير- بيباس للأغشية الرقيقة وبنسب مختلفة من CAP



شكل (16) : حركية تحرر الدواء وفق معادلة هيغوشي للأغشية الرقيقة بنسب مختلفة من CAP

الجدول (6) قيم معامل الارتباط لمختلف الصيغ المحضرة

رمز الصيغة	المرتبة الصفريّة	المرتبة الأولى	نموذج هيجوشي	نموذج كورس ماير- بيباس	
				R ²	'n' value
CAP1	0.962	0.895	0.890	0.988	0.014
CAP2	0.991	0.829	0.973	0.992	0.576
CAP3	0.945	0.777	0.979	0.972	0.861

نلاحظ من الجدول (6) إن آلية تحرر الدواء من الصيغ المحضرة تتم وفق المرتبة الصفريّة كما تدل قيم معامل الارتباط R^2 المرتفعة إذ تتراوح ما بين (0.972-0.992) , وان تحرر الدواء من الأغشية الرقيقة المحضرة يتم وفق آلية الانتشار وهذا ما نلاحظه من قيم معامل الارتباط R^2 المرتفعة وفق نمط هيجوشي حيث تتراوح ما بين (0.890-0.979). أما بالنسبة لمعادلة كورس ماير- بيباس فقد حسبت قيمة الدالة n (المعامل الأسّي للتحرر Release exponent) وهي تشير إلى نمط التحرر من الشكل الصيدلاني. علاوة على ذلك حساب قيم R^2 كما موضح في الجدول رقم (4) حيث نلاحظ بان هذه القيم تؤكد وتدعم ما تمت مناقشته أعلاه بالنسبة للصيغ المحضرة. كما يبين الجدول (4) أيضاً آليات التحرر وفق الدالة (n) . إذ نلاحظ عندما تكون ($n \leq 0.45$) فان آلية التحرر تجري على وفق قانون فيك للانتشار Fickian diffusion mechanism (26,25)

4- فوائد صيغ الإطلاق طويل الأمد للكلورامفينيكول

نظراً لأهمية الكلورامفينيكول في العلاج وفوائده الديناميكية الدوائية على العوامل العلاجية الأخرى. فإن مستحضر الإطلاق المستمر للكلورامفينيكول ك لصقة جلدية لمعالجة التهابات الجروح ليس فقط سيحسن امتثال المريض للعلاج لكن أيضاً قد يحسن الفيزيولوجيا المرضية وهذه الصيغ ستقدم فوائد مثل التخفيض في عدد الجرعات في اليوم الواحد والتي تؤدي إلى تحسين امتثال المريض للعلاج. تقليل التقلبات اليومية في مستويات الكلورامفينيكول والذي سيكون الخيار الجيد للمزيج العلاجي مع عوامل علاجية أخرى.

المصادر

- [1] Sherwood *Human Physiology: From cells to systems*, 6th Edition, Thomson Brooks, Stamford, 2007.
- [2] Dokka, S., Cooper, S.R., Kelly, S., Hardee, G.E. and Karras, J.G., J. Invest. Dermatol., 124, 971-5, (2005).
- [3] K. Ferderber, S. Hook and T. Rades Phosphatidyl choline-based colloidal systems for dermal and transdermal drug delivery. *Journal of Liposome Research* 19, 267-277, 2009.
- [4] Vivekanand Prajapati, Mayank Bansal, Pramod Kumar Sharma, Int.J.PharmTech Res., 4(2), 2012.
- [5] Stuart J. Adams¹, Katharina Heinrich¹, Richard J. Fussell¹, Selwyn Wilkins, Helen M. Thompson, Helen M. Ashwin¹, Matthew Sharman INRA/DIB-AGIB/ EDP Sciences,, *Apidologie* 39 , 537–546, 2008.
- [6] R.A. Helms, D.J. Quan, E.T. Herfindal, D.R. Gourley (2006) *Textbook of Therapeutics, Drug and Disease Management*, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [7] Mohammed A. Mutar Chloramphenicol controlled release from Poly(acrylic acid-co-methyl methacrylate) hydrogel,, *Journal of Basrah Researches ((Sciences))* Volume 38. Number 4 .A (2012).
- [8] O'Neil, M.J. (ed.). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001., p. 356

- [9] Lide, D.R. CRC Handbook of Chemistry and Physics 86TH Edition 2005-2006. CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, FL 2005, p. 3-168
- [10]AnandBabu Dhanikula,1 and Ramesh Panchagnula1, *The AAPS Journal*; 6 (3),2004.
- [11]The Merck Index, 11th ed., Entry# 2068.
- [12]Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Sambrook, J. F., et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY: 2001.
- [13]. S. Karthikeyan,*Arch. Phy. Res.*, 2011, 2 (4)
- [14]- R. Ramya, P.N. Sudha, Dr.J.Mahalakshmi, International Journal of Scientific and Research Publications, 2, 10,2250-3153,, 2012.
- [15]-Svetlana Zivanovic, Jiajie Li, P. Michael Davidson, and Kevin Kit, *Biomacromolecules*,8, 1505-1510,2007.
- [16]- Aydan Gülsu¹, Hakan Ayhan², FatmaAyhan ,*Turk J Biochem*, 37, (2) ; 120–128.(2012).
- [17]TaravatGafourian, Arezoo Safari, KhosroAdibkia, FatemehParviz, Ali Nokhodc, *JournalOf Pharmaceutical Sciences*, 96, (12), 2007
- [18]-HiremathJg, MdSarfaraz , D Hiremath , Sa Sarudkar, *Indian Journal of Novel Drug Delivery* 1(1), 18-24 ,(2009).
- [19]- Mahmoud El-Badry ,*Bull. Pharm. Sci., Assiut University*, Vol. 31, (1)123-135 , (2008).
- [20]-Shailesh T. Prajapati, Charmi G. Patel, and Chhagan N. Patel, *International Scholarly Research Network, ISRN Pharmaceutics*Volume 2011, Article ID 651909 .

- [21]- AlanaziF.K., Abdel RahmanA.A. , MahrousG.M., AlsarraI.A., J. Drug Del. Sci., 17, (3) 183-192 (2007).
- [22]- Wang Zh,HouX,MaoZh, Ye R,MoY,FinlowDE,IranPolym J,17,191-798,2008.
- [23] Wang Zh, Hou X, Mao Zh, Ye R, Mo Y, Finlow DE, Synthesis and characterization of biodegradable poly(lactic acid-co-glycine) via direct melt copolymerization, Iran Polym J, 17, 791-798, 2008.
- [24] The Su Moe, Tin Aye Khaing, ThaZin Han, and HlaMyat Mon, Effects of chitosan filmson wound healing and evaluation of theirproperties, *Proc. International Conferenceon Sustainable Development: Issues and Prospects for the GMS 12-14 Nov.*, 2008.
- [25] Lowman A .M.,PeppasN.A,Encyclopeia of Controlled Drug Delivery, Wily,NewYork,397-418,(1999).
- [26] Adriano V .Reis,MarcosR.Guilherme, AdleyF.Rubira,Edvani C. Muniz,Journal of Colloid and Interface Science, 310 ,128-135,(2007).