

## Effect of different co-solvents on properties of Ibuprofen PVA gels

Dr. Lama Al haushey\*  
Waed Yaseen\*\*

(Received 13 / 6 / 2023. Accepted 9 / 8 / 2023)

### □ ABSTRACT □

The aim of this study is to prepare topical Ibuprofen PVA gels and studying the effect of Ibuprofen solubility in different co-solvents on gel properties (visual inspection, pH test, content uniformity, spreadability and *in-vitro* release).

Homogeneous gels were obtained with suitable texture and pH for topical application. In order to improve the solubility of poorly soluble ibuprofen in water, the effect of co-solvent (concentration and type) on the solubility of ibuprofen was studied. It was observed that increase of ethanol concentration improved both the solubility and the released amount of Ibuprofen.

On the other hand, Propylene Glycol (PG) was superior to ethanol at same concentration (5%) for solubility enhancement. Also, it was found that spreadability was decreased by increasing ethanol concentration.

The formula F7 which contains Et20%+PG5% as co-solvents has the highest value of solubility (0.54 mg/ml) and the highest released amount of Ibuprofen (98%). Therefore F7 is considered to be candidate for acute pain relief.

**Key words:** gels, PVA, Borax, Ibuprofen, solubility, spreadability, released amount.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\*Associate Professor - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia – Syria. [lamaalhaushey@yahoo.fr](mailto:lamaalhaushey@yahoo.fr)

\*\*Postgraduate student – Industrial pharmacy - Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology - Faculty of Pharmacy - Tishreen University - Latakia – Syria [waedyaseen38@gmail.com](mailto:waedyaseen38@gmail.com)

## تأثير المحلات المساعدة المختلفة على خصائص هلاميات PVA حاوية الإيبوبروفين

د. لى الهوشي\*

وعد ياسين\*\*

(تاريخ الإيداع 13 / 6 / 2023. قبل للنشر في 9 / 8 / 2023)

### □ ملخص □

إن الهدف من هذه الدراسة هو تحضير هلاميات موضعية من الإيبوبروفين باستخدام PVA ودراسة تأثير انحلالية الإيبوبروفين في المحلات المساعدة المختلفة على خصائص الهلاميات الناتجة (الفحص العياني، فحص pH، تجانس المحتوى، قابلية المد والتحرر).

تم الحصول على هلاميات متجانسة عيانياً وذات قوام و pH مناسبين للتطبيق الجلدي، ويهدف تحسين انحلالية الإيبوبروفين الضعيفة في الماء تم دراسة تأثير تركيز ونوع المحل المساعد على انحلالية الإيبوبروفين ولوحظ زيادة تركيز الإيتانول قد تحسنت كلاً من الانحلالية والكمية المتحررة من الإيبوبروفين، أما بالنسبة لـ PG فقد كان متفوقاً على الإيتانول عند نفس التركيز (5%) بزيادة الانحلالية كما تبين أنه بزيادة تركيز الإيتانول تتناقص قابلية المد. أبدت الصيغة F7 الحاوية Et20%+PG5% كمحلات مساعدة أعلى قيمة انحلالية (0.54 ملغ/مل) وأعلى كمية متحررة من الإيبوبروفين (98%) لذلك تعتبر F7 هي الصيغة المرشحة لتسكين الآلام الحادة.

الكلمات المفتاحية: هلاميات، PVA، Borax، إيبوبروفين، انحلالية، قابلية المد، الكمية المتحررة.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ مساعد - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. [lamaalhaushey@yahoo.fr](mailto:lamaalhaushey@yahoo.fr)  
\*\* طالبة ماجستير - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. [waedyaseen38@gmail.com](mailto:waedyaseen38@gmail.com)

## مقدمة

يعتبر إيتاء الأدوية عبر الجلد مهماً مقارنةً مع الإعطاء الفموي فهو يقلل التهيجات المعدية المعوية<sup>[1]</sup> ويجنب المرور الكيدي الأول<sup>[2]</sup>، وبالتالي يزيد من التوافر الحيوي<sup>[3]</sup>، و يقلل الآثار الجانبية بسبب قلة الامتصاص الجلدي. كما يحقق إيتاء الدواء خلال فترة زمنية طويلة نسبياً<sup>[4]</sup> لذلك تم الاهتمام بالطريق الموضعي، حيث أنه سهل الاستخدام مقارنة بطرق الإيتاء الأخرى مما يحسن من مطاوعة المرضى وهذا ينعكس إيجاباً على الفعالية العلاجية<sup>[5]</sup>.

أبدت المراهم والكريمات والغسولات بعض المساوئ مثل معاملات المد الصغيرة ومشاكل في الثباتية كما أنها تحتاج لحرارة أثناء التحضير لذلك تم التوجه لاستعمال الهلاميات في المعالجات الصيدلانية والتجميلية<sup>[4]</sup>، حيث تتمتع الهلاميات بمعدلات تحرر أكبر للأدوية مقارنةً مع المراهم والكريمات وهذا يعتبر ميزة هامة للأدوية المراد لها بدء تأثير سريع<sup>[6]</sup>. كما أنها لا تحتاج لطاقة كبيرة أثناء التحضير<sup>[7]</sup>، وهي ذات ثباتية عالية (لا تخضع لفصل الأطوار) مقارنة مع الأشكال الجلدية الأخرى كالكريمات، ومن هنا تأتي أهمية اختيار الهلاميات كشكل صيدلاني في هذا البحث.

تولى الكحول البولي فينيلي PVA مؤخراً اهتماماً متزايداً فهو بوليمير منحل بالماء آمن غير مهيج عند تماسه مع الجلد أو العين حتى تركيز 10%<sup>[8]</sup>، قابل للتدرك الحيوي، متوافق حيوياً<sup>[9, 10]</sup>، له خصائص لاصقة جيدة وهذا ما يجعله هاماً بالنسبة للأشكال الموضعية التي تتطلب تماساً مطولاً مع الجلد لتحقيق فعالية أفضل<sup>[11]</sup>، يهلم PVA بإضافة عامل مصلب Borax الذي يتفاعل مع المجموعات الهيدروكسيلية في PVA ويشكل روابط هيدروجينية بين سلاسل البوليمير المتجاورة مما يعطي بنية شبكية ثلاثية الأبعاد<sup>[12]</sup>.

يعد الإيبوبروفين أول مضاد التهاب لاستيروئيدي (NSAIDs) (Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug) مشتق من حمض البروبيونيك<sup>[13]</sup>، وهو غير منحل عملياً بالماء (0.021 mg/ml)<sup>[14]</sup> ومنحل جداً في الإيتانول، يتمتع بمعامل تقاسم جيد ( $\log P = 3.6$ ) وبالتالي اختراقية جيدة عبر الجلد<sup>[15, 16]</sup>.

تم ترشيح الإيبوبروفين للاستخدام في هذا البحث لكونه الأكثر أماناً واستخداماً من بين NSAIDs، ويهدف تحسين انحلالته في الوسط المائي استخدمت محلات مساعدة (الإيتانول، والبروبيلين غليكول PG) حيث أنه من المعروف أنها تحسن الانحلالية وتساهم في زيادة التحرر وبالتالي زيادة الفعالية الدوائية.

يتمتع الإيبوبروفين بانحلالية منخفضة في المستحضرات المائية لذلك يتم استخدام تقنيات مختلفة لتحسين انحلالته في الماء منها تقنية المحلات المساعدة co-solvents والتي تمتلك مجموعات مستقبلية و/أو مانحة للهيدروجين ترتبط مع الماء وتؤمن امتزاج الماء في الوسط وتوجد أيضاً مناطق هيدروكربونية صغيرة تتداخل مع شبكة الروابط الهيدروجينية للماء والتي تقلل التداخلات ما بين جزيئات الماء من خلال كسر الروابط بين هذه الجزيئات وبالتالي تقلل من قطبية الماء وتعزز التفاعلات الكارهة للماء فتزداد الانحلالية المائية للمادة الدوائية الكارهة للماء<sup>[17, 18]</sup>.

يوجد العديد من العوامل التي تؤثر على خصائص الهلاميات المحضرة أهمها تركيز كل من البوليمير المستخدم (PVA) والعامل المصلب (Borax)<sup>[19]</sup> وتركيز المادة الفعالة<sup>[20]</sup> (الإيبوبروفين) بالإضافة لنوع وتركيز المحل المساعد المستخدم (الإيتانول أو PG)<sup>[21]</sup>.

## أهمية البحث وأهدافه

تكمن أهمية هذا البحث بتسليط الضوء على بوليميرات آمنة وغير شائعة الاستخدام كثيراً جليداً كـ PVA وتحضير هلاميات منه، بالإضافة لدراسة تأثير تحسين انحلالية الإيبوروفين على خصائص هذه الهلاميات وخصائص تحرر الإيبوروفين منها.

أما هدف البحث فهو تحضير هلاميات باستخدام بوليميرات محبة للماء كـ PVA ودراسة تأثير الانحلالية وعوامل أخرى على خصائص الهلاميات المحضرة من حيث الشكل وقابلية المد وكمية الإيبوروفين المتحررة منها.

## مواد وأجهزة البحث

### 1. المواد

الإيبوروفين (Ludhiana India)، الكحول البولي فينيلي PVA (Himedia Labratories India)، بورات الصوديوم (Borax)  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ ، الكحول الإيثيلي، برويلين غليكول، فوسفات أحادية الصوديوم Merk (Germany)، ماءات الصوديوم NaOH (Merk Germany)، ماء مقطر.

### 2. الأدوات والأجهزة

ميزان حساس (Radwag AS 220/X, Poland)  
محرك مغناطيسي: (Monotherm, variomog, Germany)  
مقياس الـ pH (pH 211 Microprocessor)  
جهاز الانحلال (Erweka DT 600, Germany)  
مثقلة (Heraeus Labofuge 200, Germany)  
مقياس الطيف الضوئي: (Jasco V-530 /vis spectrophotometer/, Japan) عند طول موجة 264 نانومتر  
أغشية سيللوزية: (Sartorius Stedim Biotech GmbH, 0.45 $\mu$ , Germany)  
محرك ميكانيكي (Heidolph unimax shaker)

## الطرائق

### 1. تحديد انحلالية الإيبوروفين في المحلات المساعدة

تم اختيار الإيتانول و PG كمحليين مساعدين وذلك لتوفرهما ولتحملهما من قبل الجلد وأمان تطبيقهما جليداً بالدرجة الأولى ولشيوخ استخدامهما في الأدبيات<sup>[21, 22]</sup> وبعد سلسلة من التجارب الأولية تم فيها تغيير نوع المحل المساعد وتركيزه لإعطاء هلاميات مقبولة وجيدة القوام تم اعتماد استخدام الإيتانول بـ 5-10-20%) و PG بتركيز 5%، كما استخدمت مزائج محلات مساعدة (إيتانول + PG) بتركيز ثابت لـ 5% PG وتراكيز مختلفة للإيتانول (10-15-20%).

اتبعت طريقة التحريك ضمن حوجلة **shake flask method**<sup>[25-23]</sup> من أجل تحديد انحلالية الإيبوروفين في المحلات المستخدمة حيث يتم أخذ كمية زائدة من الإيبوروفين ووضعها ضمن 10 مل من المحل المساعد (الإيتانول أو PG أو مزيج منهما) في زجاجة vial (n=3) ومن ثم تترك تحت التحريك في جهاز رج المحاليل لمدة 24 ساعة<sup>[13]</sup> بدرجة حرارة الغرفة. بعد ذلك تنقل بسرعة 3000 rpm لمدة 15 دقيقة للتخلص من المادة المترسبة الزائدة التي لم تتحل

وبعد ذلك يرشح المحلول وتقاس امتصاصية الإيبوبروفين في المحلول بواسطة مقياس الطيف الضوئي عند 264 nm وتعوض قيمة الامتصاصية في معادلة السلسلة العيارية الموافقة لكل محل مساعد وعند كل تركيز مستخدم.

## 2. تحضير محلول المادة المهلمة PVA

يحل PVA في الماء المقطر بتركيز (6-7%) وبدرجة حرارة 90 درجة مئوية مع التحريك لمدة ساعة حتى تمام الانحلال<sup>[20]</sup>.

## 3. تحضير محلول العامل المصلب للهلامية (Borax)

يحل Borax في الماء المقطر بتركيز (2.5-3%) مع التحريك الجيد حتى تمام الانحلال.

## 4. تحضير الهلاميات

تم تحضير الهلاميات وفق تعديل الطريقة المتبعة من قبل Hyun وزملائه عام 2007<sup>[26]</sup>،<sup>[27]</sup> باختصار، يحل الإيبوبروفين ضمن جملة (الماء: المحل المساعد "إيتانول - PG") ثم يضاف 4 مل من محلول PVA 6-7% ويحرك حتى التجانس ومن ثم يهلم الناتج بإضافة محلول Borax 2.5-3% بكميات متغيرة وبالتدرج حتى الحصول على الهلاميات.

بعد القيام بعدة تجارب أولية تم فيها تغيير مجموعة من المتغيرات (نوع وتركيز المحل المساعد، تركيز PVA، تركيز وحجم Borax) والتي كان معيار النجاح هو الحصول على هلاميات ذات قوام جيد تم التوصل إلى الصيغ الموضحة في الجدول (1):

الجدول(1): مكونات الصيغ المحضرة من هلاميات الـPVA

F7	F6	F5	F4	F3	F2	F1	الصيغة العامل المتغير
4	4	4	4	4	4	4	PVA 6% (ml)
5.3	4	3.2	3	10.7	11.2	6.6	Borax 2.5% (ml)
0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	الإيبوبروفين (g)
20	15	10	-	20	10	5	إيتانول (%)
5	5	5	5	-	-	-	PG (%)

تم حساب النسبة المئوية للإيتانول وPG من حجم محلول PVA المستخدم

## 5. تحديد خصائص الهلاميات

### 1.5. الفحص العياني للهلاميات المحضرة

يتم فحص الهلاميات المحضرة عيانياً من حيث الشفافية والتجانس واللون وفي حال وجود تجمع أو تبلور أو تحجب<sup>[28]</sup>.

### 2.5. قياس الـ pH

يقاس pH الهلاميات بأخذ 1 غ من كل صيغة (n = 3) ووضعها في 100 مل ماء مقطر تحت التحريك بمحرك مغناطيسي بسرعة 200 rpm ولمدة ساعتين ثم يقاس الـ pH وتسجل قيمته عند استقرار القراءة لمدة 10 ثوانٍ<sup>[29]</sup>،<sup>[20]</sup>.

**3.5. فحص تجانس المحتوى Content uniformity**

لابد من إجراء فحص تجانس المحتوى للتحقق من تجانس توزيع المادة الفعالة في جميع أجزاء الهلامية من أجل ضمان التأثير العلاجي للصيغ المحضرة.

يتم تحديد محتوى الهلاميات من الإيبوبروفين بشكل معدل عن الطريقة التي اتبعتها Niyaz Basha وزملاؤه عام 2011. حيث يؤخذ 1 غ من أعلى ومنتصف وأسفل الهلام (n=3) وتوضع ضمن 50 مل وقاء فوسفاتي (pH=7.4) تحت التحريك لمدة 30 دقيقة. بعد الترشيح وإجراء التمديد المناسب، تقاس امتصاصية الإيبوبروفين بواسطة مقياس الطيف الضوئي عند 264 nm والتعويض في معادلة السلسلة العيارية ضمن الوقاء الفوسفاتي:  $Y=1.7774 X + 0.0029$  وتقبل العينات تبعاً لدستور الأدوية الأمريكي (2009) إذا كانت ضمن المجال المسموح للأشكال الجلدية [90-110%] وبانحراف معياري  $SD > 6\%$  على ألا تكون أي عينة من العينات خارج المجال [85-115%]. أما إذا كان الانحراف المعياري  $SD < 6\%$  يعاد الفحص على 3 هلاميات عشوائية أخرى بأخذ 3 عينات من كل منها ويسمح لـ 3 من 12 عينة أن تكون خارج المجال [90-110%] على ألا تكون أي عينة من العينات خارج المجال [85-115%] وبانحراف معياري  $SD > 7\%$  [30].

**4.5. فحص قابلية المد Spreadability**

يعكس هذا الفحص سهولة تطبيق المستحضر الصيدلاني على الجلد والقدرة على تحرر الدواء منه [31]. يتم إجراء هذا الفحص وفق البروتوكول الذي اتبعه Karthikeyan وزملاؤه عام 2012 [32]. حيث يوضع 1 غ من كل هلامية بين صفيحتين زجاجيتين في درجة حرارة الغرفة ويطبق وزن إضافي 0.5 كغ ووزن فوق الصفيحة العلوية لمدة دقيقة (n=3). يقاس قطر الدائرة المتشكلة وفق المحورين الأفقي والعمودي، ويعبر عن قابلية المد للهلامية بقياس مساحة الدوائر المتشكلة بتطبيق العلاقة (10):  $S=d^2\pi/4$

d: متوسط القطر الذي تصل إليه العينة بعد تطبيق الصفيحة (وفق المحورين الأفقي والعمودي)  
S: مساحة الدائرة (سم<sup>2</sup>)

**6.5. اختبار الانحلال في الزجاج In-vitro dissolution test**

يتم إجراء الاختبار في جهاز الانحلال apparatus II وقد تم تعديله بما يتناسب مع دستور الأدوية للأشكال نصف الصلبة Immersion cell-Model B assembled in a vessel، حيث يؤخذ 1 غ من الهلامية ويوضع على زجاجة ساعة ويتم إغلاقه بغشاء سيللوزي بشكل محكم وتوضع زجاجة الساعة أسفل المجداف (سرعة الدوران 50 rpm) بدرجة حرارة  $C^0 32 \pm 0.5$ ، في 500 مل وقاء فوسفاتي pH=7.4 [34, 33].

يجرى هذا الاختبار على 6 عينات ويتم سحب عينات 5 مل بفواصل زمنية محددة ولمدة 6 ساعات (-1-0.5-0.25 h 1.5-2.5-3.5-4.5-6) والتعويض بالوقاء الفوسفاتي. ترشح العينات وتقاس امتصاصية الإيبوبروفين بمقياس الطيف الضوئي عند 264 nm. وتعوض قيم الامتصاصيات في معادلة السلسلة العيارية التالية:  $Y=1.7774 X + 0.0029$

بعد إجراء الحسابات اللازمة يتم الحصول على الكمية المتحررة من الإيبوبروفين خلال 6 ساعات للصيغ المحضرة من الهلاميات المبينة في الجدول (2).

#### 4. التحليل الإحصائي Statistical Analysis

حُلَّت النتائج إحصائياً بإجراء اختبار T-student باستخدام برنامج (SPSS 25) وقد اعتبرت النتائج ذات أهمية إحصائية أو دلالة معنوية إذا كانت قيمة  $P$ -value أصغر أو تساوي 0.05.

#### 5. النتائج والمناقشة Results and Discussion

بعد مرحلة من التجارب الأولية تم التوصل إلى الصيغ الموضحة في الجدول (2).  
الجدول (2): نتائج الاختبارات المطبقة على الهلاميات

الكمية المترجرة %	قابلية المد (سم <sup>2</sup> ) (M±SD)	Content uniformity (M±SD)	pH (M±SD)	الانحلالية (ملغ/مل)	المحل المساعد	الصيغة
72.2950±4.5803	33.1844± 0.5105	95.8042±2.1002	6.94 ±0.0278	0.2499 ±0.0036	Et 5%	F1
85.0690±4.4139	31.0108 ± 0.7524	106.3393 ±3.0472	7.12 ±0.0271	0.3258 ±0.0088	Et 10%	F2
93.7012±2.1569	21.6528 ± 0.8247	93.1615 ±5.8245	7.61 ±0.1701	0.4873±0.0708	Et 20%	F3
87.7376±3.2662	53.2421 ± 0.7482	90.0069 ±2.8984	7.48 ± 0.0379	0.3831 ±0.0270	PG 5%	F4
85.3460±2.4049	33.0162 ±0.7764	95.0947± 2.2435	6.11 ± 0.0324	± 0.0124 0.2626	Et10%+PG5%	F5
88.9556±1.3766	± 0.9012 34.2159	93.9312 ± 2.6546	5.59 ± 0.0570	0.3488 ± 0.0121	Et15%+PG5%	F6
97.6454±0.6568	35.9634 ±0.6122	98.7736 ± 5.9694	5.58 ± 0.0084	0.5390± 0.0333	Et20%+ PG5%	F7

#### 1. تحديد انحلالية الإيبوبروفين في المحلات المساعدة

##### 1.1. تأثير تركيز المحل المساعد

يلاحظ من الجدول (2) أنه بزيادة تركيز الإيتانول كمحل مساعد من 5% إلى 10% ف 20% تزداد انحلالية الإيبوبروفين (0.25-0.33-0.49 ملغ/مل) ( $P < 0.05$ ) وذلك في الصيغ (F3-F2-F1) على التوالي وقد يفسر ذلك بنقصان قطبية الوسط الناتجة عن زيادة تركيز الإيتانول حيث تزداد انحلالية الإيبوبروفين كلما كان الوسط أقل قطبية، وتوافقت هذه النتيجة مع نتائج الدراسة التي أجراها Watkinson وزملاؤه عام 2009 والتي ازدادت فيها انحلالية الإيبوبروفين مع زيادة تركيز الإيتانول من (0-100%)<sup>[35]</sup>.

##### كما تم دراسة تأثير تركيز الإيتانول في مزيج المحلات المساعدة (Et+PG)

يلاحظ من الجدول (2) عند استخدام مزيج محلات مساعدة بتركيز ثابت لـ 5% PG وتركيز متزايد من الإيتانول (-20% 10-15%) تزداد انحلالية الإيبوبروفين (0.26-0.35-0.54 ملغ/مل) ( $P < 0.05$ ) من أجل الصيغ F7-F6-F5 على التوالي ويعزى ذلك لزيادة كثافة الروابط الكارهة للماء ما بين المحل والمجموعات اللاقطبية في الإيبوبروفين مما ينتج عنه زيادة لاقطبية الوسط وبالتالي زيادة قدرة مزيج المحلات المساعدة على حل الإيبوبروفين<sup>[13]</sup>.

##### 2.1. تأثير نوع المحل المساعد

تفوق 5% PG كمحل مساعد على الإيتانول بتركيزه 5 و 10% بزيادة انحلالية الإيبوبروفين (0.38-0.25-0.33 ملغ/مل) ( $P < 0.05$ ) وذلك في الصيغ F2-F1-F4 على التوالي ويعزى ذلك إلى أن PG ثنائي كحول (يمتلك مجموعتين OH) يرتبط مع الماء برابطتين هيدروجينيتين مقارنة بالإيتانول الذي يمتلك مجموعة OH واحدة وهذا ما

يزيد من انحلالية الإيبوبروفين في PG5% مقارنة مع الإيتانول 5%<sup>[13]</sup> وتوافقت النتيجة مع البحث الذي أجراه Mobarak وزملاؤه عام 2019 حيث تبين أن انحلالية Tadalafil في PG أكثر من الإيتانول (1.544-2.301 ملغ/مل) على التوالي رغم أن ثابتة العزل الكهربائي للـ PG أكبر من الإيتانول (32 للـ PG مقابل 24.5 للإيتانول) على التوالي<sup>[36, 37]</sup> أي أن قطبية PG أعلى من الإيتانول ورغم ذلك كانت انحلالية Tadalafil ضمن PG أعلى وفسروا ذلك بوجود عوامل أخرى تؤثر على انحلالية الدواء في جملة (الماء: المحل المساعد) أكثر من قطبية المحل<sup>[38]</sup>.

### 3.1. تأثير استخدام مزيج محلات مساعدة

يلاحظ أنه عند استخدام (PG5%+Et10%) كمزيج محلات مساعدة (الصيغة F5) كانت انحلالية الإيبوبروفين 0.26 ملغ/مل وهي أقل من انحلاليته في كل محل على حدة (0.33-0.38 ملغ/مل) كما في الصيغتين F2-F4 على التوالي ( $P < 0.05$ ) قد يفسر ذلك بإرتباط كل محل بالآخر بشكل أكبر من ارتباطه مع الماء أي لم تقل قطبية الماء كما قلت عند استخدام كل محل على حدة، بمعنى آخر انشغل كل محل عن وظيفته في حل الإيبوبروفين فقلت انحلاليته.

لكن عند زيادة تركيز الإيتانول إلى 20% بالمشاركة مع PG5% كمحل مساعد في الصيغة F7 ازدادت انحلالية الإيبوبروفين ( $P < 0.05$ ) مقارنة مع قيم الانحلالية في كل محل على حدة (0.38-0.49-0.54 ملغ/مل) للصيغ (F4-F7) على التوالي وقد يفسر ذلك بزيادة كمية الإيتانول بشكل زاد عن كميته للارتباط مع PG مما زاد من الارتباطات مع جزيئات الماء وتشكيل روابط هيدروجينية (ازدادت كثافة المجموعات الهيدروكسيلية)، والتقليل من قطبية الماء وبالتالي تحسين انحلالية الإيبوبروفين الكاره للماء.

## 2. تحديد خصائص الهلاميات

### 1.2. الفحص العياني

كانت جميع الصيغ المحضرة شفافة ومتجانسة دون وجود تبلورات أو تجمعات أو تحببات.

### 2.2. قياس الـ pH

تراوحت قيم pH جميع الصيغ بين 5.58-7.61 كما هو موضح في الجدول (3) حيث أن درجة حموضة الهلاميات المحضرة قريبة من pH الجلد وبالتالي فإن الصيغ مناسبة للتطبيق الموضعي على الجلد<sup>[31, 39]</sup>.

### 3.2. فحص تجانس المحتوى Content uniformity

كان محتوى جميع الصيغ المحضرة ضمن المجال [90-106%] كما هو موضح في الجدول (3) وبالتالي فهي مقبولة دستورياً لأنها ضمن المجال المسموح فيه للأشكال الجلدية [90-110%] وبانحراف معياري أقل من 6% حسب USP<sup>[40]</sup>. ويدل هذا على أن الطريقة المتبعة في التحضير قادرة على إعطاء هلاميات بتوزيع متجانس للإيبوبروفين.

### 4.2. فحص قابلية المد Spreadability

#### 1.4.2. تأثير تركيز المحل المساعد

يلاحظ أنه بزيادة تركيز الإيتانول كمحل مساعد من (5-10-20%) تتناقص قابلية المد (22-31-33 سم<sup>2</sup>) ( $P < 0.05$ ) للصيغ F1-F2-F3 على التوالي وقد يفسر ذلك بأنه كلما زاد تركيز الإيتانول تزداد كثافة الروابط

الهيدروجينية مع شبكة الهلامية فتزداد صلابة وقساوة شبكة الهلامية مما يقلل من قابلية المد وتوافقت مع الدراسة التي أجراها Abdel Almottaleb وزملاؤه عام 2009 حيث قاموا بتحضير هلاميات فلوكونازول من PVA وتبين أنه بزيادة تركيز PEG<sub>400</sub> من 0.5% إلى 1.5% تتناقص قابلية المد<sup>[41]</sup>.

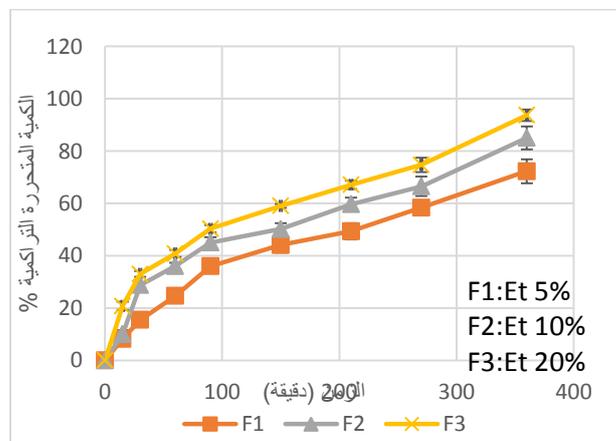
يلاحظ أنه بزيادة تركيز الإيتانول بوجوده ضمن مزيج (Et+ PG) من 10 إلى 15 ف 20% مع وجود PG بتركيز ثابت 5% تزداد قابلية المد (33-34-36 سم<sup>2</sup>) ( $P < 0.05$ ) من أجل الصيغ F7-F6-F5 على التوالي وقد يفسر ذلك بأن الإيتانول عند وجوده لوحده يشكل روابط مع PVA والماء وبالتالي يزيد من صلابة شبكة الهلامية بشكل أكبر أما عند استخدامه بمزيج مع PG ينشغل قسم منه بالارتباط مع PG مما يقلل من الترابط مع سلاسل البوليمير ويقلل من صلابة شبكة الهلامية نوعاً ما مقارنةً مع الإيتانول وتوافقت النتائج مع الدراسة التي أجراها Chaudhary وزملاؤه عام 2013 حيث تبين لديهم أن بزيادة تركيز الإيتانول من 10-20-30% بوجوده مع PG بنسبة ثابتة 5% تتناقص لزوجة الهلاميات المحضرة<sup>[42]</sup>.

#### 2.4.2. تأثير نوع المحل المساعد

يلاحظ من الجدول (3) أن قابلية المد للصيغة F4 الحاوية على 5% PG أكبر مما هي عليه في الصيغة F1 الحاوية على 5% Et ( $P < 0.05$ )، أي أن 5% PG يقلل اللزوجة بشكل أكبر من 5% Et وقد يفسر ذلك بأن الإيبوبروفين عند وجوده مع PG يتوضع ضمن شبكة الهلام مما يقلل من استمرارها وصلابتها وبالتالي ينقص لزوجة الهلامية.

### 5.2. اختبار الانحلال في الزجاج *In-vitro* dissolution test

#### 1.5.2. تأثير تركيز المحل المساعد

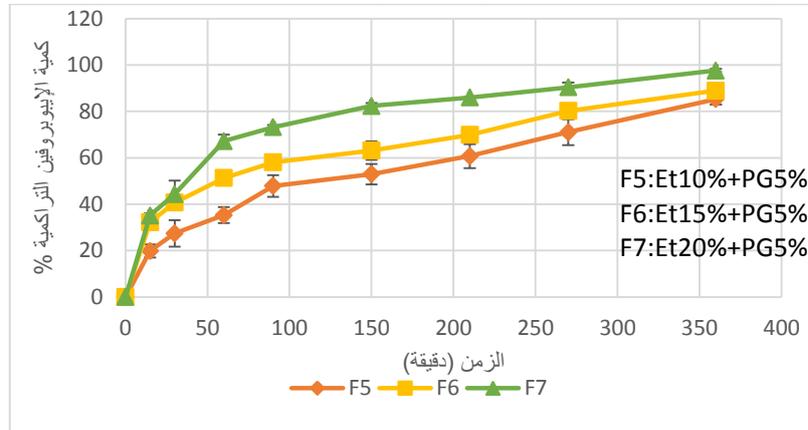


الشكل (1): مخطط تحرر الإيبوبروفين من الصيغ (F1-F2-F3)

يلاحظ من الشكل (1) أن بزيادة تركيز الإيتانول كمحل مساعد من 5 إلى 10 ف 20% تؤدي إلى زيادة الكمية المتحررة من الإيبوبروفين (72-85-94%) ( $P < 0.05$ ) ويعزى ذلك لزيادة انحلالية الإيبوبروفين مع زيادة تركيز الإيتانول (0.25-0.33-0.49 ملغ/مل) لكن ليس إلى الدرجة التي تزداد فيها إلفة الدواء للسواغ وهذا يعكس إيجاباً على زيادة الكمية المتحررة من الدواء من هلامياته وتوافقت هذه النتيجة مع الدراسة التي أجراها Saker.R وزملاؤه عام 2020 حيث تبين أنه بزيادة الكمية المتحررة من النيفيديين بزيادة نسبة البولوكسامير المستخدم حيث قلل من تبلور الدواء وحسن من انحلاله وتبلله<sup>[43]</sup>.

لم تتوافق زيادة الكمية المتحررة من الإيبوبروفين مع قيم قابلية المد حيث تناقصت هذه الأخيرة مع زيادة تركيز الإيتانول (32-31-22 سم<sup>2</sup>) من أجل الصيغ F3-F2-F1 على التوالي مما يشير أن زيادة اللزوجة لم تؤثر على تحرر الإيبوبروفين من هلاميته وكان تأثير الانحلالية هو الأقوى.

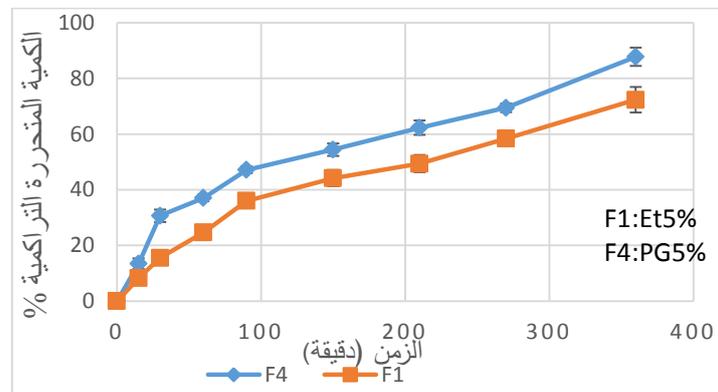
#### تأثير تركيز الإيتانول في مزيج المحلات المساعدة (Et+PG)



الشكل(2): مخطط تحرر الإيبوبروفين من الصيغ (F5-F6-F7)

يلاحظ من الشكل(2) أنه عند استخدام تراكيز متزايدة من الإيتانول (10-15-20%) في مزيج محلات مساعدة (PG5%+Et%) تزداد الكمية المتحررة من الإيبوبروفين (85-89-98%) من أجل الصيغ F7-F6-F5 على التوالي ( $P < 0.05$ ) ويفسر ذلك بزيادة انحلالية الإيبوبروفين (0.26-0.35-0.54 ملغ/مل)، كما أن زيادة قابلية المد (35-33 سم<sup>2</sup>) أي نقصان اللزوجة تساعد في زيادة الكمية المتحررة من أجل الصيغ F7-F6-F5 على التوالي.

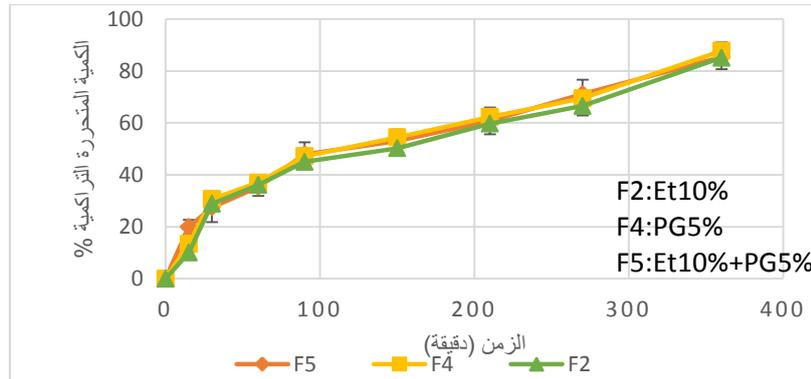
#### 2.5.2. تأثير نوع المحل المساعد



الشكل(3): مخطط تحرر الإيبوبروفين من الصيغتين (F1- F4)

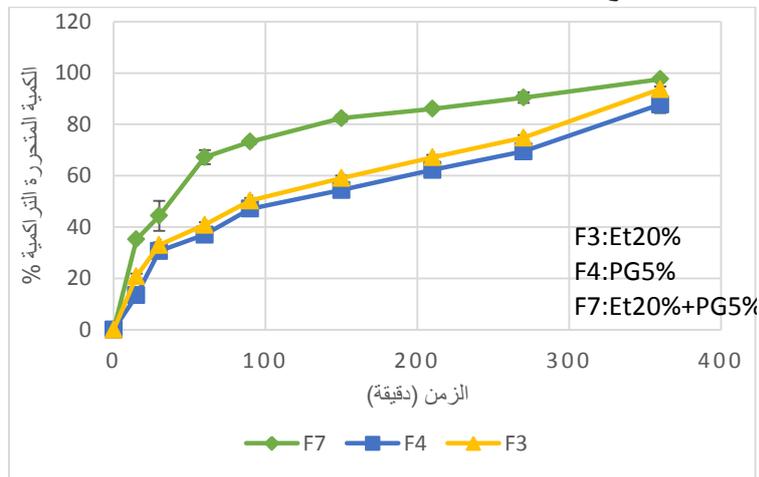
يبين الشكل (3) أن PG يتفوق على الإيتانول كمحلات مساعدة عند نفس التركيز وهو (5%) بزيادة الكمية المتحررة من الإيبوبروفين (72-88%) ( $P < 0.05$ ) من أجل الصيغتين F1-F4 وقد يفسر ذلك بزيادة انحلالية الإيبوبروفين (0.25-0.38 ملغ/مل)، بالإضافة لتأثير الانحلالية تبين أن زيادة قابلية المد (33-53 سم<sup>2</sup>) تساعد في زيادة الكمية المتحررة من الإيبوبروفين من الصيغ F4 -F1.

## 3.5.2. تأثير المشاركة بين المحلات المساعدة على استخدام كل محل على حدة



الشكل(4): مخطط تحرر الإيبوبروفين من الصيغ (F5-F4-F2)

يلاحظ من الشكل (4) أنه لم يبد استخدام مزيج المحلات المساعدة (PG5%+Et10%) فروق هامة إحصائياً ( $P > 0.05$ ) في كمية الإيبوبروفين المتحررة (85-88-85%) عن استخدام كل محل على حدة من أجل الصيغ F5-F4-F2 رغم وجود فروق هامة إحصائياً ( $P < 0.05$ ) في انحلالية الإيبوبروفين (0.26-0.38-0.33 ملغ/مل) حيث قلت انحلاليته إلى 0.26 ملغ/مل في الصيغة F5 التي تحوي مزيج محلات مساعدة (PG5%+Et10%) دون وجود فروق في كمية الإيبوبروفين المتحررة كما ذكر سابقاً ويمكن تفسير ذلك بإلفة الدواء المنخفضة تجاه السواغ مما جعل السواغ يتخلى عنه بسهولة مقارنة بإلفة الدواء للسواغ بشكل أكبر بوجود كل محل مساعد لوحده في الصيغتين F4-F2 مما جعل كمية الإيبوبروفين المتحررة تبدو متقاربة في جميع الصيغ، كما يلاحظ عدم تأثير قيم قابلية المد (31-54-33 سم<sup>2</sup>) على كمية الإيبوبروفين المتحررة حيث لم يكن لزيادة اللزوجة في الصيغتين F2-F5 تأثير على كمية الإيبوبروفين المتحررة مقارنة مع الصيغة F4.



الشكل(5): مخطط تحرر الإيبوبروفين من الصيغ (F7-F4-F3)

يلاحظ من الشكل (5) أنه عند استخدام مزيج محلات مساعدة PG5%+Et20% أبدت فروق هامة في كمية الإيبوبروفين المتحررة (94-88-98%) ( $P < 0.05$ ) مقارنة مع الكمية المتحررة في كل محل على حدة للصيغ F4-F3-F7 على التوالي. وقد يفسر ذلك بزيادة انحلالية الدواء عند استخدام مزيج محلات مساعدة (0.49-0.38-0.54)

ملغ/مل) وهذا يقلل من إبعاد جزيئات المادة الدوائية من قبل الوسط المائي الكاره لها مما يزيد معامل الانتشار في الشكل الصيدلاني وبالتالي تزداد قابلية خروجه لوسط التحرر [44].  
لم يكن لقابلية المد (33-22-53 سم<sup>2</sup>) دور في التأثير على كمية الإيبوبروفين المتحررة في الصيغتين F7 و F3 على كمية الإيبوبروفين المتحررة.

## الخلاصة Conclusion

تعتبر انحلالية الإيبوبروفين الضعيفة في الماء مشكلة عند إيتائه جليدياً لذلك تم اعتماد تقنية المحلات المساعدة لتحسين انحلاليته في هلاميات PVA ولوحظ أنه بزيادة تركيز الإيتانول لوحده أو بالمشاركة مع PG تزداد كل من الانحلالية والكمية المتحررة من الإيبوبروفين. كما تبين أنه عند استخدام مزيج محلات مساعدة (Et20%+PG5%) كان أكثر فعالية في تحسين الانحلالية والكمية المتحررة من الإيبوبروفين وذلك في الصيغة F7، لوحظ بزيادة تركيز الإيتانول تتناقص قابلية المد أما زيادة تركيزه بوجود بالمشاركة مع PG تزداد قابلية المد، تفوق PG5% على الإيتانول 5% بالانحلالية وقابلية المد والكمية المتحررة من الإيبوبروفين.

## References

1. Kulkarni, P. and P. Karatgi, *Emulsion-Gels as Topical Drug Delivery Vehicles*. Indian Journal of Pharmaceutical Education, 2002. **36**(3): p. 119-123.
2. Singh, V.K., et al., *Formulation and evaluation of topical gel of aceclofenac containing piparine*. Indo Am J Pharm Res, 2013. **3**(7): p. 5268-5278.
3. Lade, S., S. Kosalge, and S. Shaikh, *Transdermal drug delivery system: a tool for novel drug delivery system: an overview*. World J Pharm Res, 2013. **3**(2): p. 1892-1908.
4. Rinaki, E., et al., *Identification of biowaivers among class II drugs: theoretical justification and practical examples*. Pharmaceutical Research, 2004. **21**: p. 1567-1572.
5. Sowmya, J., et al., *Development and characterization of ketoprofen solid dispersion incorporated topical gels*.
6. Lakshmi, P., et al., *Formulation and evaluation of ibuprofen topical gel: a novel approach for penetration enhancement*. International journal of applied pharmaceutics, 2011. **3**(3): p. 25-30.
7. Haneefa, M.K., et al., *Formulation and evaluation of herbal gel of Basella alba for wound healing activity*. Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 2012. **4**(1): p. 1642.
8. Rowe, R.C., P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*. 2009: Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
9. Klich, C., *Gels and Jellies: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Swarbrick, J.; Boylan, JC, Eds. 1992, Marcel Dekker: New York.
10. Meenakshi, D., *Emulgel A novel approach to topical drug delivery*. Int J Pharma Bio Sci, 2013. **4**: p. 847-856.
11. Ficek, B.J. and N.A. Peppas, *Novel preparation of poly (vinyl alcohol) microparticles without crosslinking agent for controlled drug delivery of proteins*. Journal of controlled release, 1993. **27**(3): p. 259-264.
12. Hatakeyema, T., et al., *Gel-sol transition of poly (vinyl alcohol) hydrogels formed by freezing and thawing*. Thermochemica Acta, 2005. **431**(1-2): p. 144-148.

- .13 Seedher, N. and S. Bhatia, *Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems*. Aaps Pharmscitech, 2003. **4**: p. 36-44.
- .14 de Villiers, M.M., et al., *The dissolution and complexing properties of ibuprofen and ketoprofen when mixed with N-methylglucamine*. Drug development and industrial pharmacy, 1999. **25**(8): p. 967-972.
- .15 Tettey-Amlalo, R.N.O., *In vitro release of ketoprofen from proprietary and extemporaneously manufactured gels*. 2005, Rhodes University.
- .16 Kanfer, I., et al., *Assessment of topical dosage forms intended for local or regional activity*, in *Generic Drug Product Development*. 2016, CRC Press. p. 66-115.
- .17 Nayak, A.K. and P.P. Panigrahi, *Solubility enhancement of etoricoxib by cosolvency approach*. ISRN Physical Chemistry, 2012. **2012**: p. 1-5.
- .18 Anjana, M., J. Joseph, and S. Nair, *Solubility enhancement methods—A promising technology for poorly water soluble drugs*. Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res, 2013. **20**(2): p. 127-134.
- .19 Murphy, D.J., et al., *Physical characterisation and component release of poly (vinyl alcohol)-tetrahydroxyborate hydrogels and their applicability as potential topical drug delivery systems*. International journal of pharmaceutics, 2012. **423**(2): p. 326-334.
- .20 Abdelkader, D., et al., *Characterisation and in vitro stability of low-dose, lidocaine-loaded poly (vinyl alcohol)-tetrahydroxyborate hydrogels*. International Journal of Pharmaceutics, 2016. **500** : (2-1)p. 326-335.
- .21 Rupal, J., et al., *Preparation and evaluation of topical gel of valdecoxib*. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research, 2010. **2**(1): p. 51-54.
- .22 Meshali, M., et al., *Effect of gel composition and phonophoresis on the transdermal delivery of ibuprofen: in vitro and in vivo evaluation*. Pharmaceutical Development and technology, 2011. **16**(2): p. 93-101.
- .23 Modasiya, M. and V. Patel, *Studies on solubility of curcumin*. Int. J. Pharm. Life Sci, 2012. **3**(3): p. 14901497.-
- .24 Larsson, J., *Methods for measurement of solubility and dissolution rate of sparingly soluble drugs*. 2009.
- .25 Hammad, T., Madani, F., and Kafa, F. Study of improving the solubility of sulfasalazine by the effect of some solubility enhancers Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 2012. **34**(3).
- .26 Jones, D.S., *FASTtrack Pharmaceutics dosage form and design*. 2016: Pharmaceutical press.
- .27 Lim, H.J., et al., *Preparation of ketoprofen-loaded high-molecular-weight poly (vinyl alcohol) gels*. Journal of applied polymer science, 2007. **106**(5): p. 3268-3272.
- .28 Shamira, P., et al., *Formulation and evaluation of Diclofenac sodium gel by using Carbopol*. International Research Journal of Science & Engineering, 2018: p. 65-68.
- .29 Al-haushey, L. *Effect of various formulation factors on spreadability and release properties of caffeine from carbopol gels*. Tishreen University Journal -Medical Sciences Series, 2016. **37**(4).
- .30 Ueda, C.T., et al. *Topical and transdermal drug products*. in *Pharmacopeial forum*. 2009.
- .31 Sayiner, O., et al., *Preparation, characterization, and in vitro evaluation of cream & gel formulations containing lidocaine and tetracaine*. Ann Rev Res, 2018. **3**(5): p. 555621.

- .32 Karthikeyan, K., et al., *Formulation of bioadhesive carbomer gel incorporating drug-loaded gelatin microspheres for periodontal therapy*. Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 2012. **11**(3): p. 335-343.
- .33 Varshosaz, J., N. Tavakoli, and S. Saidian, *Development and physical characterization of a periodontal bioadhesive gel of metronidazole*. Drug delivery, 20 .02 : (2)9p. 127-133.
- .34 Sadeq, Z.A. and M.F. Mohammed, *Preparation and in vitro evaluation of topical gel of 5-fluorouracil*. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research| Oct-Dec, 2021. **11**(4): p. 81.
- .35 Watkinson, R., et al., *Influence of ethanol on the solubility, ionization and permeation characteristics of ibuprofen in silicone and human skin*. Skin pharmacology and physiology, 2009. **22**(1): p. 15-21.
- .36 Abolghassemi Fakhree, M.A., et al., *The importance of dielectric constant for drug solubility prediction in binary solvent mixtures: electrolytes and zwitterions in water+ ethanol*. Aaps Pharmscitech, 2010. **11**: p. 1726-1729.
- .37 Nayak, A.K. and P.P. Panigrahi, *Research Article Solubility Enhancement of Etoricoxib by Cosolvency Approach*. 2012.
- .38 Mobarak, D., S. Salah, and M. Ghorab, *Improvement of dissolution of a class II poorly water-soluble drug, by developing a five-component self-nanoemulsifying drug delivery system*. Journal of drug delivery science and technology, 2019. **50**: p. 99-106.
- .39 Aly, U.F. and H.F. Mansour, *Novel Pharmaceutical gels containing glyccerihizic acid ammonium salt for chronic wounds*. Br. J. Pharm. Res, 2014. **4**(5): p. 654-668.
- .40 Convention, U.P. *USP 36-NF 31*. 2013. US Pharmacopeial Convention Rockville, MD.
- .41 Abdel-Mottaleb, M.M., et al., *Physically cross-linked polyvinyl alcohol for the topical delivery of fluconazole*. Drug development and industrial pharmacy, 2009. **35**(3): p. 311-320.
- .42 Chaudhary, H., et al., *Optimization and formulation design of carbopol loaded Piroxicam gel using novel penetration enhancers*. International journal of biological macromolecules, 2013. **55**: p. 246-253.
- .43 Ibrahim, W., M. Haroun, and R.Saker. *Preparation and Evaluation of Sustained Release Tablets of Nifedipine Solid Dispersions*. Tishreen University Journal -Medical Sciences Series, 2020. **42**(3).
- .44 Al-haushey, L. A comparative study of caffeine release from carbopol gels and emulgels Tishreen University Journal -Medical Sciences Series, 2016. 37(4).