

الملخص

في العمل الحالي، جرت المحاولة لتطوير أنواع من الهلاميات والافلام لنظام علاجي عبر الجلد مؤلفا من تراكيز مختلفة من المترونيدازول مع اتحادات بوليمرية ألفه (محبه) للماء باستخدام تقنية تبخر المذيب وطريقة التشتت الصلب. لقد أثبت كل من طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) وتحليل المسح الحراري التفاضلي (DSC) تكون أواصر أستيرية بين البوليمرات المستخدمة في تحضير والافلام، وأعتبرت الافلام المحضرة هلاميات من نوع أشباه بوليمرات شبكية التداخل والتي تعرف أيضا بأسم السباتك البوليمرية (semi-IPNs). كما وأعتبر مزيج البوليمرات والدواء المستخدمين في تحضير الافلام مزيجا فيزيائيا، بما معناه إن الخصائص الفيزيائية والكيميائية والعلاجية للدواء بقيت نفسها دون أن تتغير. لقد تضمنت تلك الدراسة جانبين رئيسيين تمثلا بالجانب الكيميائي والجانب الاحيائي. ففي الجانب الكيميائي تم تقييم الافلام المحضرة F0 و F3 من خلال دراسة اتساق (انتظام) الوزن، اتساق السمك، وسلوك الانتفاخ. كما وتم دراسة سرعة تحرر الدواء وحركات سرعة تحرر الدواء (خارج الجسم الحي) وذلك لكل الصيغ الدوائية المحضرة في تلك الدراسة. ولقد تبين بأن الصيغة المحضرة F3 كانت أعلى من حيث معدل الوزن ومن حيث السمك وذلك مقارنة مع الصيغة المحضرة F0، وبالإضافة إلى إمتلاك تلك الصيغتين لنفس سلوك الانتفاخ والذي فسر على أساس الزيادة في نسبة الانتفاخ لغاية الفترة الزمنية عند 70 دقائق والتي أتبعته بنقصان في تلك النسبة وفقا لكسر الاواصر الأستيرية المتكونة في التركيب المتشابه، عملية تآكل مع تحطم فيزيائي، وفقدان كتلة. كما وتبين بأن الصيغ المحضرة G3, F3, و H3 أتبعته المرتبة الصفر، نموذج (Korsmeyer-Peppas)، وميكانيكية الانتشار المسيطر (Fickian ($n < 0.5$)) transport). أما في الجانب الاحيائي فقد تم دراسة فعاليات المضادات الجرثومية (خارج الجسم الحي) لكل الصيغ المحضرة وذلك لأربع عزلات جرثومية أشتملت *Staphylococcus aureus* (الموجبة) (الموجبة كرام)، *Candida albicans* (خميرة)، و *Trichophyton sp*. (عفان) بطريقة الأنتشار المتبعة بالحفر. وقد تبين بأن إزداد فعاليات تلك الصيغ تجاه تلك العزلات قد ترافق مع الزيادة في تراكيز الدواء المحمل مع البوليمرات المختارة في تلك الدراسة، وبالإضافة إمتلاك تلك الصيغ لفعاليات أحيائية عالية لتثبيط نمو العزلات الجرثومية وذلك بالمقارنة مع الدواء لوحده ومع الهلام التجاري عند مستوى إحتماالية أقل من 0.05 ($p < 0.05$). كما تم تطبيق الصيغ المحضرة F0, F3, G0, G3, H0 و H3 على جلد أرانب ذكور لدراسة السمية (LD50 (subacute toxicity))، إختباري إثارة (تهيج) الجلد، وإختبار معالجة إثارة (تهيج) الجلد المستحدث. وقد تبين بأن تلك الصيغ لم تكون سامة أو مثيرة (مهيجة) للجلد. أما بالنسبة للصيغة الدوائية المحضرة H3 فقد إمتلكت القدرة على معالجة إثارة (تهيج) الجلد المستحدث خلال فترة زمنية تراوحت (10-12) أيام.

Abstract

In the present work, an attempt has been made to develop a film & gel-types of transdermal therapeutic system comprising of different concentrations of metronidazole with hydrophilic polymeric combinations using solvent casting (evaporation) technique and solid dispersion method. FTIR spectrum and DSC analysis confirmed that ester bonds were formed between the used polymers in preparing the films. The prepared films were considered semi-IPNs hydrogels and the mixture between the used polymers and metronidazole in preparing the films is considered physical mixing viz., chemical, physical and the rapeutical properties of drug remained themselves. Two main parts including chemical and physical were discussed in this study. In the chemical part,

the prepared films F0 and F3 were evaluated via the study of weight and thickness uniformities and swelling behaviour. In vitro drug release and kinetics of drug release were studied for all the prepared pharmaceutical formulations in this study. F3 was higher average weight and thickness as compared to F0 and in addition to their possession of the same swelling behaviour which was explained on the basis of the increase in swelling index up to period at 70 min and which was followed by decrease in this index according to cleavage of the formed ester bonds in the crosslinked structure, erosion process with physical disintegration and mass loss. Also, the prepared formulations including F3, G3 and H3 followed zero order, Korsmeyer-Peppas model and Fickian ($n < 0.5$) transport mechanism (diffusion controlled release). In the biological part, the antimicrobial activities of all the prepared formulations were studied (in vitro) in four types of microbes including *Staphylococcus aureus* (Gram-positive), *Staphylococcus epidermidis* (Gram-positive), *Candida albicans* (yeast) and *Trichophyton sp.* (mold) by using agar diffusion method. These formulations showed increasing in their biological activities against these isolates and these activities associated with the increase in drug concentrations which were loaded with the selected polymers in this study and in addition to their possession of highest biological activities to inhibit the growth of these microbial isolates as compared to pure drug and commercial gel at ($p < 0.05$). Also, the prepared formulations including F0, F3, G0, G3, H0 and H3 were applied (in vivo) to skin of male rabbits for studying subacute toxicity test (LD50), skin (back and rectal) irritation tests and the created skin irritation treatment test. These formulations were not poisonous and non irritant. While H3 formulation possessed of ability to treat the created skin irritation during (10-12) days.