



الجمهورية العربية السورية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة المنارة  
كلية الصيدلة

## دراسة مقارنة لمضغوظات الديكلوفيناك المطولة التحرر المتوافرة في السوق المحلية

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد

فادي حداد

محمد عبد الهادي يونس

أيمن نصرة

بإشراف

الدكتورة وهاد إبراهيم

## إهداء أمين

إلى الرجل الأول والأخير في حياتي، إلى من لا يفصل اسمي عن اسمه أبداً

إلى من أمسك بيدي لتحقيق حلمي وزرع بي حب النجاح والثوق أبي الغالي

إلى من حملتني وهنا على وهن، إلى الوردية التي تنس عبقتها في أرجاء بيتنا إلى مثال النضحية

والعطاء إلى من أقوى بوجودها... فهي أعلى ما في الوجود أمي الغالية

إلى بسمات حياتي، إلى الحب الذي لا يموت إلى أشقاء روحي وضحكت قلبي إلى مصدر

ثقتي وسندي حاكم الله أخوتي (المهندس أمجد والصيدلاني

صديق وزوجة أخي المهندس سوزان)

إلى الذي أدخل السعادة والفرح إلى قلبي إلى النور الذي لا يطفى ابن أخي (علي)

إلى عنوان الإخاء... وجدور الإخلاص إلى من تشاركتم معهم مشوار الدراسة

أصدقائي جميعاً.

## إهداء محمد

إلى من أضاء أول قنديل في حياتي إلى الذي أحل اسمه بكل فض إلى مصدر اعترازي  
وعزي إلى داعمي الأول  
أبي الغالي

إلى التي أزلت عن طريقي أشواك الفشل إلى من سقتني الحب في ضعفي إلى صاحبة الفضل  
الأكبر في حياتي  
أمي الغالية

إلى من بوجودها أكتسب قوة ومحبة لا حدود لها إلى من أرى الثاؤل بعينها إلى الوجه  
المفعم بالبراءة  
أختي قالتة

إلى من سرتنا سويا ونحن نشق الطريق معا نحو النجاح إلى من تكاتفنا يد بيد ونحن لنجني  
ثمار تعبنا إلى من قضيت معهم أجمل الأيام

أصدقائي جميعاً (يزن، زوكا، زينب، ابراهيم، خليل، آية، منى ريم، يارا، بشار، علي  
، لين، زين، هيا، ابو حسين، محمد، ماستر، ايمن، فادي)

# إهداء فادي

إلى القلوب الدافئة التي مريثي وجعلني ما أنا عليه

والدي ووالدتي الغالين

إلى زهرة قلبي ونور وجودي

أختي فوح

إلى من تقاسمت معهن هذه الرحلة خلوها ومرها

أصدقائي

## كلمة شكر

قبل أن نمضي نقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين حملوا  
أقدس رسالة في الحياة إلى من علمونا وساعدونا لتحقيق أنفسنا ولنصنع مستقبلنا  
ولنكون من نكون اليوم....

شكراً لكم فقد كنتم نوراً أضاء حياتنا وأطفاً جهلنا....

وخص بالتقدير والشكر من علمتنا وأشرفت على نجاحنا لخمسٍ من أجل سنين حياتنا  
وتفضلت بإشرافها على هذا البحث

الدكتورة وهاد ابن اهيم

## المحتويات

1	ملخص البحث
2	Abstract
3	الدراسة النظرية
4	الفصل الأول: الاشكال الجرعية معدلة التحرر 1.1 مقدمة
5	2.1 تعارف 3.1 ميزات الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر
6	4.1 مساوي الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر 5.1 الخواص الواجب تو أفرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول التحرر
7	6.1 تقنيات إطالة التحرر 1.6.1 بالاعتماد على الضغط الحلوي 2.6.1 بالاعتماد على التبادل الشاردي
8	3.6.1 نظام المستودع
9	4.6.1 نظام القالب 1.4.6.1 القوالب البلاستيكية الخاملة
10	2.4.6.1 القوالب المحبة للماء 3.4.6.1 القوالب الدسمة
11	4.4.6.1 القوالب المحتبسة
12	الفصل الثاني: مفهوم الادوية الجنيسة 1.2 مديرية الرقابة الدوائية 2.2 اختبارات مراقبة الجودة

	3.2 الدواء الأصيل والأدوية الجنيسة والأدوية دون المعايير والأدوية المزيفة
13	4.2 حماية براءة الاختراع 5.2 طلب تقديم دواء جديد (أصيل)
14	6.2 ترخيص دواء جنيس 7.2 اختبار الانحلال
15	1.7.2 العوامل الأساسية المؤثرة على تصميم اختبار الانحلال
17	2.7.2 طرائق مقارنة مخططات التحرر في الزجاج للصبغ الفموية مطولة التحرر
19	الفصل الثالث: مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية 1.3 ديكلوفيناك الصوديوم مقدمة:
20	2.3 الصفات الفيزيوكيميائية لديكلوفيناك الصوديوم 3.3 آلية التأثير لديكلوفيناك الصوديوم 4.3 التأثيرات العلاجية لديكلوفيناك الصوديوم
21	5.3 مضادات الاستطباب 6.3 الحرائك الدوائية
22	7.3 التأثيرات الجانبية 8.3 التداخلات الدوائية
23	9.3 الجرعة وطريقة الاستعمال
24	10.3 الاشكال الصيدلانية المسوقة من ديكلوفيناك الصوديوم
25	الدراسة العملية
26	الفصل الأول 1.1 المواد والأجهزة 1.1.1 المواد 1.1.2 الأجهزة والأدوات 1.1.3 العينات الصيدلانية

27	2.1 الطرائق المستخدمة 1.2.1 تحضير الوقاء الفوسفاتي 2.2.1 تحضير السلسلة العيارية
29	3.2.1 الاختبارات المجراة على المضغوطات 1.3.2.1 اختبار تجانس الوزن 2.3.2.1 اختبارات المقاومة الميكانيكية
30	1.2.3.2.1 اختبار القساوة 2.2.3.2.1 اختبار الهشاشة 3.3.2.1 اختبار الانحلال في الزجاج
33	الفصل الثاني: النتائج والمناقشة 1.2 اختبار تجانس الوزن
35	2.2 اختبار القساوة 3.2 اختبار الهشاشة
36	4.2 اختبار الانحلال في الزجاج 5.2 مقارنة نماذج التحرر في الزجاج لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطولة التحرر بالطرائق غير المعتمدة على النماذج الرياضية
37	5.2 مقارنة نماذج التحرر في الزجاج لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطولة التحرر بالطرائق غير المعتمدة على النماذج الرياضية 1.5.2 حساب معاملي التشابه والاختلاف
39	الاستنتاجات
40	المراجع
41	الملاحق



## قائمة الجداول

28	الجدول (1): التراكيز والامتصاصيات المرافقة للسلسلة العياريّة المحضرة في الوقاء الفوسفاتي
29	الجدول (2): حدود اختلاف وزن المضغوطات
30	الجدول (3): القيم الدستورية للانحلال
33	الجدول (4): نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات Voltaren SR®
34	الجدول (5): نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات العينات المدروسة
35	الجدول (6): نتائج اختبار المساواة
36	الجدول (7): نتائج اختبار الهشاشة
37	الجدول (8): الفرق ومربع الفرق بين النسبة المئوية المتحررة من كل المستحضر المرجعي ومستحضر الشركة A عند زمن كل سحب.
38	الجدول (9): قيم معاملي التشابه والاختلاف
41	الجدول (10): نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة للشركة A
42	الجدول (11): نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة للشركة B
43	الجدول (12): نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة للشركة C
44	الجدول (13): الفرق ومربع الفرق بين النسبة المئوية المتحررة من كل المستحضر المرجعي ومستحضر الشركة B عند زمن كل سحب. الجدول (14): الفرق ومربع الفرق بين النسبة المئوية المتحررة من كل المستحضر المرجعي ومستحضر الشركة C عند زمن كل سحب.
45	الجدول (14): الفرق ومربع الفرق بين النسبة المئوية المتحررة من كل المستحضر المرجعي ومستحضر الشركة C عند زمن كل سحب. نسبة التحرر من ال Brand

## قائمة المصطلحات تبعاً لورودها في متن البحث

Immediate release (IR)	التحرر المباشر
Modified release(MR)	التحرر المعدل
Extended release(ER)	التحرر المديد
Controlled release formulation	الأشكال مضبوطة التحرر
Sustained release	التحرر المستمر
Delayed release	الأشكال آجلة التحرر
Repeat action drug delivery system	الأشكال ذات الفعل المتكرر
Site specific and report release	التحرر الموجه
Osmotic pumping	الضغط الحلولي
Ion exchange control	التبادل الشاردي
Reservoir system	نظام المستودع
Matrix system	نظام القالب
Plastic matrices	القوالب البلاستيكية الخاملة
Hydrophilic matrices	القوالب المحبة للماء
Lipid matrices	القوالب الدسمة
Gastro retention	القوالب المحتبسة
Brand-name drug	الدواء الأصيل
Generic drugs	الأدوية الجنيصة
Substandard drugs	الادوية دون المعايير
Counterfeit drugs	الادوية المزيفة
Patent protection	حماية براءة الاختراع
New drug application (NDA)	طلب تقديم دواء جديد

Abbreviated new drug application (ANDA)	ترخيص دواء جنيس جديد حسب ال FDA
Dissolution test	اختبار الانحلال
Reciprocating cylinder	الأسطوانة المتحركة
Flow through cell	التدفق عبر الخلية
Model dependent method	الطرائق المعتمدة على استخدام النماذج الرياضية لتحرير الدواء
Model independent method	الطرائق غير المعتمدة على استخدام النماذج الرياضية لتحرير الدواء
Statistical methods	الطرائق الإحصائية

## ملخص البحث:

ديكلوفيناك الصوديوم مضاد للالتهاب غير ستيرويدي مثبط غير نوعي لأنزيمات السايكلو أوكسيجيناز. يعطى فموياً او حقناً لتحفيف اعراض التهابات المفاصل وحالات الروماتيزم والعديد من حالات الالم. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم جودة مضغوطات الديكلوفيناك مطولة التحرر 100 ملغ الموجودة في السوق السورية ومقارنتها مع الدواء الأصيل Voltaren SR®. تم اختيار ثلاث شركات A & B & C و إجراء اختبارات مراقبة الجودة لهذه المضغوطات: تجانس وزن، وفحص المساواة والهشاشة بالمقارنة مع المستحضر المرجعي حيث حققت جميع الشركات الشروط الدستورية. أما فيما يتعلق بفحص الانحلال فقد تم إجراءه وفق شروط الدستور الأمريكي ومقارنة نماذج الانحلال مقارنتها من خلال طرائق لا تعتمد على النماذج الرياضية باستخدام معاملي التشابه والاختلاف. أظهرت الدراسة أن العلامة التجارية A لها سلوك انحلال مماثل للعلامة التجارية ( $f_2 > 50$ ) ، في حين أن العلامة التجارية B و C كانتا مختلفتين في سلوك التحرر ( $f_2 < 50$ ) وقد حررت الشركة B نسبة مئوية أكبر بكثير من الحدود الدستورية في الساعات الأولى.

## **Abstract:**

Diclofenac sodium is a non-steroidal anti-inflammatory drug that is a non-specific inhibitor of cyclo-oxygenase enzymes. It is given orally or by injection to relieve symptoms of arthritis, rheumatism, and many cases of pain. This study aimed to control the quality of the 100 mg diclofenac extended-release tablets available in the Syrian market and comparing it with the original drug Voltaren SR<sup>®</sup>. Three companies A & B & C were selected and quality control tests were performed for these tablets: uniformity of weight, and examination of hardness and brittleness compared to the reference product. All tested companies fulfilled the Pharmacopeial requirements. With regard to dissolution test, it was conducted according to the conditions of the American Pharmacopeia, and dissolution profiles were taken and compared through model independent methods via the similarity and difference coefficients. The study showed that company A had similar dissolution behavior as brand ( $f_2 > 50$ ), while company B and C had different dissociation behavior ( $f_2 < 50$ ) and it should be firming that B released a much greater percentage of the pharmacopeial limits in the early hours

الدراسة النظرية

Theoretical Study

# الفصل الأول

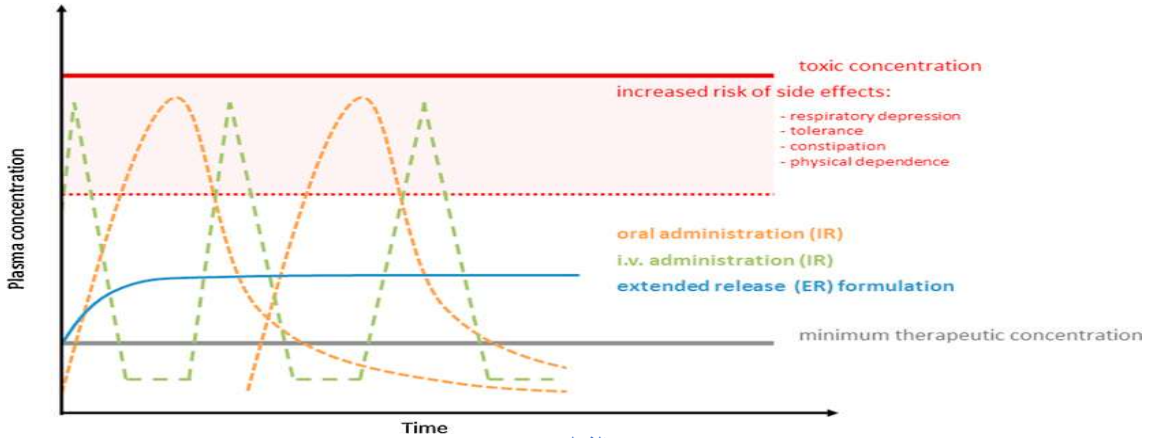
## الأشكال الجرعية معدلة التحرر

### Modified Release Dosage Forms

#### 1.1. مقدمة

يعتبر الطريق الفموي الطريق المفضل والأكثر استخداماً من بين كل طرق إيتاء الدواء الأخرى، ويعود ذلك إلى سهولة تناول الجرعات الفموية وكلفتها القليلة. لكن بعض الأدوية تظهر توافر حيوي ضعيف عند اعطائها بشكل فموي تقليدي (معدل ومدى الامتصاص يكون أقل من الحد المرغوب فيه) او تعاني من تذبذبات في التراكيز الدموية والنسيجية للدواء مما ينتج عنه سمية غير مرغوبة أو نقص في فعالية المعالجة ولتفادي هذه المشاكل في الامتصاص يتم تطبيق جرعات كبيرة ولكن ذلك يترافق مع ظهور آثار جانبية غير مرغوبة وزيادة في الكلفة. ومن هنا ظهرت الحاجة لـ الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر، يتطلب الفعل العلاجي للدواء المحافظة على تركيزه البلازمي ضمن النافذة العلاجية. أي (بين التركيز الأدنى المؤثر والأعظمي الآمن)، وبالتالي فإن نظام إيتاء الدواء يجب أن يؤمن وصول الدواء بمعدل محدد حسب حاجة الجسم خلال فترة العلاج.

كما يدل الشكل (1) على منحنيات التراكيز البلازمية مع الزمن للأشكال التقليدية متعددة الجرعات وجرعة وحيدة من شكل مطول التحرر وشكل مضبوط التحرر بآلية من الرتبة صفر وشكل حقن وريدي.



الشكل-1

## 2.1 تعاريف (U.S.P, 2018)

(1) التحرر المباشر (IR) Immediate release: يتوفر الدواء من أجل الامتصاص ومن ثم الفعل العلاجي مباشرة دون ميل لإطالة تحرر او انحلال الدواء.

(2) التحرر المعدل (MR) Modified release: تتضمن عدة أنماط

i. التحرر المديد (ER) Extended release: هي الأشكال الجرعية التي تحرر الدواء بشكل أبطأ وبمعدل محدد سلفاً وتنقص تكرارية الجرعة.

ii. الأشكال مضبوطة التحرر Controlled release Formulation: هي الأشكال التي تعمل على إيصال الدواء بشكل مضبوط، وإطالة مدة الفعالية العلاجية أو /واستهداف إيصال الدواء إلى نسيج محدد.

iii. التحرر المستمر Sustained release: هي أشكال مصممة لتحقيق تأثير علاجي مديد من خلال تحريره للدواء لفترة طويلة من الزمن بعد إعطاء جرعة مفردة من الدواء.

iv. الأشكال آجلة التحرر Delayed release: تحرر فيها الجرعة الدوائية في وقت متأخر بعد تناول الدواء، حيث يتم تأخير التحرر باستخدام تلبيس خاص كالتلبيس المعوي. تهدف هذه الأشكال لتقليل الآثار الجانبية المرتبطة بوجود الدواء في المعدة أو وقاية الدواء من حموضة المعدة. الأشكال مطولة التحرر Prolonged release system: تحافظ على تحرر بطئ للدواء للوقاية من الامتصاص السريع الذي يقود إلى التراكيز البلازمية العالية.

v. الأشكال ذات الفعل المتكرر Repeat action drug delivery system: تحرر هذه الأشكال الدواء على دفعتين (جرعة مباشرة والأخرى آجلة) وهناك أشكال تحرر الدواء على عدة جرعات، بحيث تتحرر الجرعة البدئية بعد تناوله مباشرة وتكون مساوية لجرعة وحيدة من الأشكال التقليدية.

vi. التحرر الموجه Site specific and reoport release: يتحرر الدواء من هذه الأشكال نحو موقع بيولوجي محدد مثل نسيج أو موقع امتصاص.

## 3.1 ميزات الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر



-تحسين مطاوعة المريض من خلال إنقاص عدد مرات التجرع، فتقلل تراكم الدواء إلى الحد الأدنى كما تقلل التذبذبات بالتراكيز البلازمية وتحافظ عليها بمستوى ثابت مشابه للإعطاء بالتسريب الوريدي. . (تجنب جرعة ليلية). (Aulton، 2018)

- تخفيض الآثار الجانبية الملحوظة مع الأشكال التقليدية (سواء التأثيرات الموضوعية الناتجة عن تحرر كمية كبيرة من الدواء دفعة واحدة أو جهازية ناتجة عن ظهور عدة قمم بلاسمية ((نتيجة تكرار الجرعة))). (MAMMARI، 2016-2017)

- تقليل الكلفة الإجمالية للعلاج.

معالجة مناطق محددة في الجهاز الهضمي: مثل التهاب الكولون تتطلب المعالجة بالستيروئيدات في مناطق الإصابة.

#### 4.1 مساوي الأشكال الصيدلانية مطولة التحرر (Aulton، 2018) (MAMMARI، 2016-2017)

- علاقة ضعيفة لا يمكن التنبؤ بها بين الدراسة الحيوية *in vivo* والدراسة في الزجاج *in vitro*.

- انفجار الجرعة كاملة أي تحرر كمية كبيرة نسبياً من الدواء بشكل مفاجئ من الشكل مطول التحرر، مما يسبب وصول كمية زائدة من الدواء إلى الدوران الجهازية وبالتالي قد يعرض المريض لحدوث تسمم أو وفاة في حال الأدوية ذات الهامش العلاجي الضيق.

- مشاكل ثبات الدواء خلال عبور الجهاز الهضمي.

- يتأثر البقاء المعدي المعوي للأدوية مطولة التحرر بوجود الطعام.

#### 5.1 الخواص الواجب توافرها في المادة الدوائية المرشحة للصياغة في شكل مطول

التحرر (Aulton، 2018)

- أدوية الصنف الأول class 1 التي تتمتع بانحلالية عالية ونفوذية عالية الأفضل لصياغتها بشكل معدل لأن هذا يعني سرعة التحرر هي التي تحكم عملية التأثير وهو ما يمكن التحكم به من خلال الصياغة المناسبة للشكل الصيدلاني. اما الأدوية ذات الانحلالية القليلة ( $1\text{mg/ml}$ ) فهذا لوحده يبطئ من التحرر كذلك الأمر بالنسبة للأدوية ذات النفوذية القليلة ( $0.5 \times 10^{-6}\text{mm s}^{-1}$ ) من خلال خلايا *caco-2* فلا تعتبر مناسبة لصياغتها بشكل مطول.

- يجب ان يتراوح العمر النصفى بين 4\_6 ساعات وذلك لأن الأدوية ذات العمر النصفى القصير جداً أقل من ساعتين ستحتاج كمية كبيرة من الدواء في كل وحدة جرعية للحفاظ على التحرر المطول خلال الفترة المطلوبة مما يجعل الشكل

الجرعي المصمم كبيراً للغاية. أما بالنسبة للأدوية ذات العمر النصفى الطويل أكبر من 8 ساعات تعتبر أصلاً ذات تأثير مطول كما ويبرز معها خطر التراكم لأن معدل تصفيتها يكون أبطأ من معدل امتصاصها.

- الجرعة: يجب ان تكون (125\_325 ملغ) لتتم صياغتها بحجم وشكل مقبول.

- الاستقلاب: الأدوية التي تستقلب بشدة ليست مناسبة لصياغتها في شكل مديد التحرر.

### 6.1 تقنيات إطالة تحرر الدواء. (Ansel, 2005)

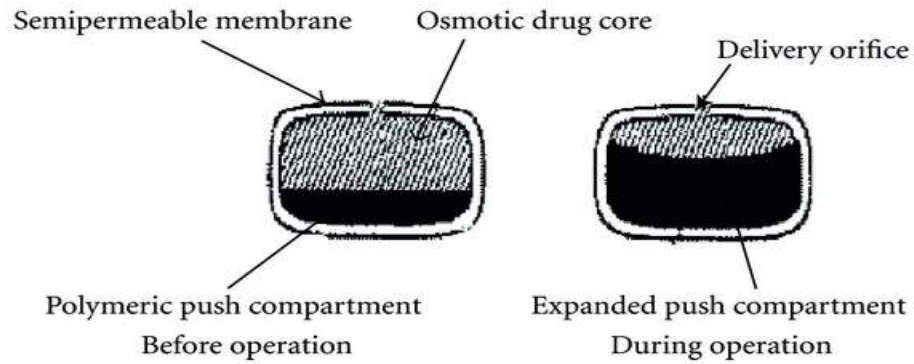
1. بالاعتماد على الضغط الحلوي osmotic pumping

2. بالاعتماد على التبادل الشاردي ion exchange control

3. نظام المستودع Reservoir system

4. نظام القالب Matrix system

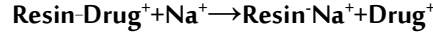
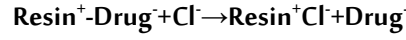
1.6.1 بالاعتماد على الضغط الحلوي: يتكون هذا الشكل من مضغوطات ملبسة بغشاء مرن نصف نفوذ يسمح بدخول السائل الهضمي باتجاه النواة من خلال التلبس ويخرج محلول المادة الفعالة من فتحة مصنوعة بدقة بواسطة الليزر موجودة في أحد وجهي المضغوطة ومحددة الأبعاد بدقة للسيطرة على كمية المادة الفعالة المتحررة (600  $\mu$ m to 1mm) والتي تعطي تركيز دموي ثابت ومستقر من المادة الفعالة. (Aulton, 2018)



الشكل 2: نظام Push\_Pull\_Oros

2.6.1 بالاعتماد على التبادل الشاردي: تقضي هذه التقنية تطبيق مواد فعالة ذات وظيفة حمضية أو قلوية مع راتنجيات مبادلة للشوارد، يؤدي ذلك إلى ارتباط كيميائي ليشكل معقد غير منحل ما بين الراتنج والمادة الدوائية. يمكن للدواء التحرر من المعقد فقط من خلال التبادل بين شاردة الدواء وشاردة فيزيولوجية موجودة في سوائل الجسم (-)

(OH<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) تحرر هذه الراتنجات الأديوية ضمن المعدة أو الأمعاء عن طريق التبادل مع الشوارد المناسبة كما هو موضح في المعادلتين ادناه.



كما أنّ تحضير هذه الأنظمة يكون سهلاً ويستدعي بشكل رئيسي معالجة الراتنج المنعم بمحلول مائي من المادة الفعالة وتجفيفها بدرجة حرارة معتدلة مما يجعل الدواء يدمص على السطح ويمكن للمركب الناتج أن يحضر بعدها بالضغط أو يُعبأ بالكبسولات أو يُحضر بشكل معلق. يتأثر تحرر المواد بخصائص كل من الدواء وخصائص الراتنج. (Aulton, 2018)

### 3.6.1 نظام المستودع Reservoir system

يتضمن إجراء عملية تلبيس كاملة ومستمرة للمادة اللب بغلاف ليس له تأثير فيزيولوجي.

يحدث الانتشار عبر الفيلم الرقيق المحيط بالوحدة الجرعية الذي يتكون غالباً من بوليمر مرتفع الوزن الجزيئي غير منحل في الماء مثل EC وبعض المشتقات الأكريلية بالإضافة لوجود ملدن. عملياً يُضاف لهذا الفيلم (البوليمر غير المنحل في الماء) مواد منحلّة في الماء أو بوليمرات منحلّة من مشتقات السيلولوز مثل HPMC. حيث تنحل هذه المكونات المضافة لتشكل ثقباً ينتشر عبرها الدواء لاحقاً. يحضر نظام المستودع غالباً بشكل وحدات جرعية متعددة أكثر من وحدة جرعية واحدة.

هناك عدة تقنيات للتلبيس منها: التلبيس السكري – التلبيس بالفيلم (أو بالطبقة الرقيقة) – التلبيس الجاف

- التلبيس السكري: غالباً ما يكون التلبيس السكري غير وظيفياً ولكن في بعض الأحيان تكون طبقة العزل الأولى المطبقة مكونة من مواد طبيعية كالشيلاك أو صناعية مثل سيلولوز أسيتات فتتلعب دوراً في منع تحرر المادة في المعدة. الفترة الطويلة التي تحتاجها هذه الطريقة حد من استخدامها لتبقى طريقة التلبيس بالفلم هي الأكثر انتشاراً.

- التلبيس بالفلم: التلبيس بالطبقة الرقيقة هو تقنية تؤدي للحصول على طبقة رقيقة لاصقة ومستمرة. يعتبر من أحدث طرائق تلبيس المضغوطات وأكثرها استخداماً فتقريباً كل المنتجات الملبسة المنتجة حديثاً يُعتمد في تلبيسها على تقنية التلبيس بالفلم أكثر من تقنية التلبيس السكري وذلك لأهداف وظيفية كالتحكم في مواقع التحرر (معدة، أمعاء أو جزء معين) وزمانها (إعاقة التحرر وإطالة التأثير) أو أهداف لا وظيفية (كتقنيع الطعم والرائحة لتحسين قبول المريض).

تتميز هذه التقنية بأنها سهلة وسريعة مما يساعد في تخفيض الكلفة مع إمكانية تلبس أشكال مختلفة من النوى (مسايق، حثيرات، مضغوطات، محافظ) والمحافظة على أهدود الكسر. كما أن استعمال مذيبات عضوية يسمح بتلبس مواد حساسة للماء.

أما مساوي التلبس بالطبقة الرقيقة: فتكمن باستعمال مذيبات عضوية متطايرة (ملتهبة أو سامة) مما يتطلب الاحتياطات اللازمة. مما وجه لاستخدام بوليميرات ذوابة أو معلقة في الماء التلبس الجاف:

يقصد بالتلبس الجاف إحاطة مضغوطة تمثل النواة الحاوية على المادة الفعالة بـ حثيرات من مواد أخرى وذلك بالضغط. تعتبر من تقنيات التلبس السريعة التي تجنب استخدام المذيبات المائية والعضوية. يجب أن يكون قطر النواة أصغر بـ 3mm من قطر المضغوطة النهائية ويجب أن تتمتع الحثيرات بخواص انسيابية جيدة وأبعاد لا تصل إلى نصف سماكة التلبس كما يجب أن تتمتع بقوة رابطة جيدة تمكنها من التماسك مع النواة ذات السطح الناعم. (Aulton، 2018) (MAMMARI، 2016-2017)

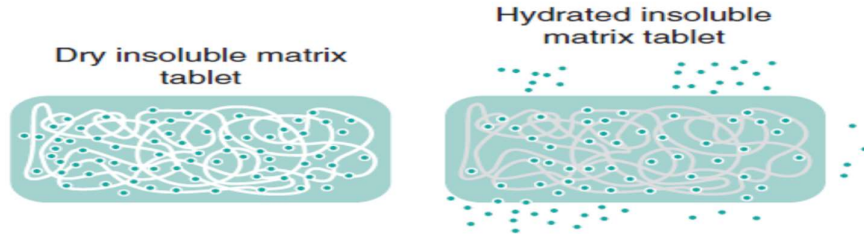
#### 4.6.1 نظام القالب Matrix system

من أنظمة إطالة التحرر حيث تكون المادة الفعالة ممزوجة أو موزعة ضمن سواغات خاملة غير ذوابة أو قليلة الذوبان في السوائل الهضمية ليحتجز الدواء ضمن عيون ومسامات القالب الخامل وقنواته بعد تشكيله. تعتبر هذه التقنية الأبسط في إطالة التحرر وذلك لعدة أسباب: السهولة في التحضير حيث يمكن استخدام طريقة الضغط المباشر أو الضغط بعد التحثير، التكلفة المنخفضة، القدرة على استيعاب كميات كبيرة من المادة الدوائية التي تتطلب جرعة عالية، وعدم الحاجة إلى مذيبات عضوية في التحضير مما يجعلها تقنية صديقة للبيئة. تُصنّف أنظمة القالب وفق عدة مبادئ، أهمها حسب البنية والطبيعة الكيميائية والتي نَمَيّر من خلالها: القوالب الخاملة أو البلاستيكية، القوالب الليدية، القوالب الطافية والقوالب المُحَبّة للماء أو القوالب الهيدروفيلية.....الخ. (Aulton، 2018) (MAMMARI، 2016-2017)

#### 1.4.6.1 القوالب البلاستيكية الخاملة plastic matrices:

أقل انتشاراً من القوالب المحبة للماء المنتجة. تتكون من نظام قالي يكون فيه الدواء ضمن البوليمر الخامل. تتكون من بوليميرات لا تتأثر بالسوائل الهضمية، خاملة فيزيولوجيا، ذات مسامية عالية نسبياً وغير ذوابة أو كارهة للماء مثل: البولي إيثيلين PE، كلور البولي فينيل PVC والايثيل سيللوز EC. تُشَبّه بنيتها بالاسفنجية. عند توزع الدواء في الاسفنجية ثم تطبيق الماء عند الاستخدام يستطيع الدواء التسرب خارجاً من خلال القنوات المتشكلة. على عكس القوالب الهيدروفيلية تبقى هذه القوالب غير متخرية intact خلال عبورها في الجهاز الهضمي. يتم التحكم بتحرر الدواء في هذه القوالب من خلال عدد المسامات وأبعادها والقنوات المتعرجة في القالب. يمكن إضافة مواد مشكلة للمسامات لتسهيل تحرر الدواء. كما يعتمد التحرر إلى درجة كبيرة على طبيعة المادة الدوائية وانحلاليتها في النظام. لا يتبع التحرر الرتبة

صفر حيث تنخفض الكمية المتحررة مع الوقت بسبب زيادة المسافة الواجب قطعها من قبل الدواء للوصول إلى سطح القالب. (Aulton، 2018)



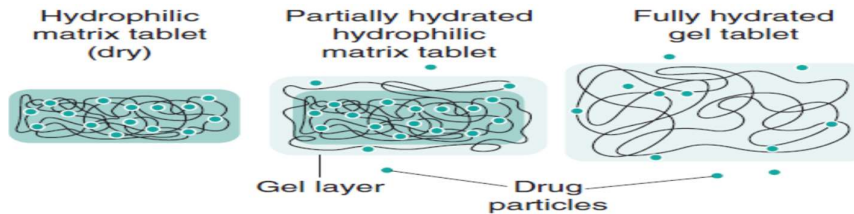
**Fig. 31.9** • A dry insoluble matrix tablet has channels (white) interspersed within the polymer. These channels hydrate and the drug can diffuse out.

شكل 3: insoluble matrix

#### 2.4.6.1 القوالب المحبة للماء hydrophilic matrices:

تعرف أيضا باسم القوالب المنتبجة (swellable soluble matrices). تصنع هذه القوالب من بوليميرات محبة للماء ذات وزن جزيئي مرتفع ولزوجية عالية يمزج الدواء عادة مع بوليميرات قابلة للانتباج محبة للماء ثم يضغط. يكون البوليمير عادة بشكل مساحيق أو حثيرات وتحضر المضغوطات عادة إما بالضغط المباشر أو بالتحثير الجاف (بالرص compacting roller). عند التعرض للسوائل تنتبج البوليميرات في المضغوطات ويزداد حجمها وتصبح بشكل هلامية عالية اللزوجة. وعندها يمكن أن تسمح الهلامية للدواء بالتححرر من خلال انحلالها أو عند تآكل الهلامية يسمح للدواء ضمنها بالتححرر. يؤثر معدل نفوذ الماء خلال المضغوطة ومن ثم خلال الهلامية على معدل تحرر الدواء. يمكن تصور الهلاميات المائية بأنها شبكة من البوليميرات المتداخلة والمنتشرة حيث يتوضع في الفراغات interstitial spaces بين السلاسل طور مستمر يمكن أن ينتشر من خلاله الماء والدواء. تتصل هذه الفراغات مع بعضها لتشكل ممرات متعرجة ضمن الهلامية وتعتبر هذه الممرات هامة في تحرر الدواء. يمكن أن يتأثر هذا بالوزن الجزيئي للبوليميرات أو بالهلاميات المتصلبة كما تخفض زيادة تركيز البوليمير من عدد هذه الممرات وبالتالي تبطئ تحرر الدواء.

من أهم البوليميرات المستخدمة: هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز المرتفع الوزن الجزيئي (HPMC)، هيدروكسي بروبيل سيللوز (HPC)، كربوكسي ميتيل سيللوز الصوديوم، الجينات الصوديوم، والكيروزان. (Aulton، 2018)

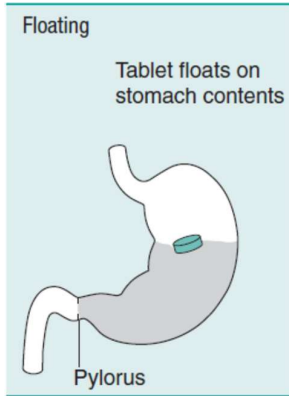


**Fig. 31.7** • Process of drug release from a hydrophilic matrix. Water has to penetrate the dry matrix tablet. As the tablet becomes hydrated, drug can diffuse out.

شكل 4: Hydrophilic matrix

#### 3.4.6.1 القوالب الدسمة lipid matrices:

تتكون من مادة دسمة صلبة تحبس في داخلها المادة الفعالة مما يكبح سرعة التحرر بسبب فعلها الكاره للماء الذي يبطن دخول وسط الذوبان وتحرر المادة الدوائية إليه. يمكن التحضير إما بطريقة تبخير المحل لمزيج من الدواء مع الشمع المصهور ثم إزالة المحل بالتبخير. يمكن التحضير بالتحثير الجاف بالضغط المضاعف أو بالصهر من خلال مزج المواد الدوائية والسواغية مع مصهور الشمع (تقريباً 90) ثم يتم التبريد والطحن ثم الضغط. تتأثر المواد الدسمة المكونة لهذا النمط من القوالب تدريجياً تحت تأثير خمائر الليباز والاستراز في وسط خفيف القلوية فيتحرر الدواء بتآكل القالب أو بالانتشار عبر ثقوبه. يعد شمع الخرنبوب بالمشاركة مع الغول السترنيلي أو حمض الشمع من أشهر المواد استخداماً. (Aulton, 2018)



الشكل 5

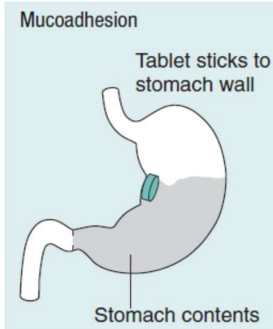
#### 4.4.6.1 القوالب المحتبسة Gastroretention: (Aulton, 2018)

وفقاً لهذه الآلية يتم احتباس الشكل الصيدلاني في المعدة وبشكل خاص لتحسين امتصاص بعض المواد الدوائية مثلاً. تهدف الأشكال المحتبسة إلى التغلب على الآلية الميكانيكية لتفريغ المعدة حيث تبقى ضمنها لزمان طويل. تعتبر هذه التقنية مفيدة للأدوية المستخدمة للمعالجة الموضعية للمعدة (لمعالجة مثلاً البوابية المتوتية *Helicobacter pylori*) أو التي تملك نافذة امتصاص ضيقة في الأمعاء الدقيقة أو التي تتخرب في الكولون. يوجد عدة تقنيات مستخدمة لحصول على الاحتباس موضحة بالشكل ومنها نذكر.

1- القوالب الطافية: عبارة عن قالب محب للماء يسمح بتأخير خروجه من المعدة عبر فتحة البواب لأنه يطفو على سطح السائل المعدي حيث يحرر مادته الفعالة بشكل مستمر (5-12 ساعة).

تمتلك السواغات المشكلة لهذا النمط من القوالب كثافة أقل من الواحد، وهذا يمكن تحقيقه أثناء التصنيع أو بزيادة حجم الشكل الصيدلاني بعد تماسه مع السائل المعدي أثناء امتصاصه للماء من قبل المواد المكونة له (مواد غروانية هيدروفيلية)، أو بتخفيض وزنها

نتيجة إطلاق غاز CO<sub>2</sub> مما يؤدي إلى طفوها على السطح ليزيد بذلك زمن بقاءها في المعدة بشكل واضح.



الشكل 6

2- الأشكال للصبوقة على الغشاء المخاطي: باستخدام بعض البوليمرات (الكاربوبول والكيروزان) التي يمكن أن تلتصق بالغشاء المخاطي للمعدة ولكن حتى الآن اقتصر التجارب على الفئران بسبب عدم القدرة الكافية على الالتصاق مع استمرار حركة المعدة

## الفصل الثاني

### مفهوم الأدوية الجنيسة والأصيلة

## الفصل الثاني

### مفهوم الأدوية الجنيسة والأصيلة

#### 1.2 مديرية الرقابة الدوائية

تأسست مديرية الرقابة الدوائية في سوريا عام 1988، وبدأت وزارة الصحة بتطبيق الممارسات التصنيعية الجيدة عام 1994، وفي العام 1998 صدر الدليل الأول في التفتيش على معامل الأدوية بعنوان برنامج ضبط جودة الدواء في الجمهورية العربية السورية، ويجري باستمرار تحديث قوائم التفتيش بالاعتماد على ما استجد من متطلبات الممارسات التصنيعية الجيدة، فقد سجلت وزارة الصحة اقتطاع 7362 عينة دوائية للتحري عن جودتها بين عامين 2009 و2010، وبحلول العام 2009، بلغ عدد المعامل الدوائية السورية الحاصلة على شهادة الأيزو 9001 في أنظمة إدارة الجودة 54 معملاً، بينما حصل 49 معملاً على شهادة الأيزو 14001، و28 معملاً على شهادة الأيزو 18001 . (MAMMARI، 2016-2017)

#### 2.2 اختبارات مراقبة الجودة

مراقبة جودة المستحضرات الصيدلانية - حسب منظمة الصحة العالمية، فإن مراقبة الجودة هي جزء من عملية الشركة المعنية بأخذ عينات الأدوية والمواصفات والاختبار وإجراءات إطلاق الشركة للدواء بعد الحرص على إجراء الاختبارات اللازمة وعدم طرح المواد للاستخدام قبل إتمام هذه العملية.

في الحقيقة جودة الدواء يقيّمها الامتثال لمجمل المواصفات الواردة في دساتير الأدوية المعتمدة أو المواصفات التي صُوِّدق عليها في حال لم يُدرج الدواء في الدساتير بعد. أي أنّ الدواء الجيد هو الدواء المطابق للمعايير

#### 3.2 الدواء الأصيل والأدوية الجنيسة والأدوية دون المعايير والأدوية المزيفة:

##### - الدواء الأصيل Brand-name drug

هو العقار المسوق من قبل الشركة الأم المبتكرة التي أنفقت أموال طائلة على اكتشافه وتطويره وتسويقه. تملك هذه الشركة العلامة التجارية للبيع أي الحق الحصري بتصنيعه وبيعه حتى انتهاء فترة صلاحية براءة الاختراع. صاحب .

(FDA, Facts about Generic Drugs- FDA)

##### - الأدوية الجنيسة Generic drugs

حسب منظمة الغذاء والدواء الأميركية FDA الدواء الجنييس هو دواء تم إنشاؤه ليكون مطابقاً لعقار يحمل علامة تجارية معتمدة في الشك الصيدلاني والسلامة والقوة وطريق الإعطاء والجودة وخصائص الأداء. أما عملياً، قد لا يكون المنتج الجنييس مطابقاً تمام التطابق للمنتج الأصلي، فقد يختلفان في المظهر أو نوع السواغات المضافة كالملونات أو الطعوم أو العوامل الحافظة أو الرابطة أو المألنة بل أن الاختلاف قد يطال طريقة التصنيع. تكون كلفة الأدوية الجنييسة أقل وسطياً ب 80-85% من نظيرتها الأصلية بسبب عدم حاجتها لتقديم العديد من الوثائق والدراسات السريرية كما سنتكلم لاحقاً. (Facts about Generic Drugs- FDA ، FDA)

كثيراً ماتهم الأدوية الجنييسة كونها أقل فعالية وهذا ما يبرر كثرة الدراسات التي تتناول هذا الموضوع ومنها موضوع بحثنا.

## – الأدوية دون المعايير Substandard drugs

الأدوية دون المعايير هي منتجات صيدلانية لا تلي معايير الجودة والمواصفات الخاصة بها. تُعرّف منظمة الصحة العالمية الأدوية "دون المعايير" على أنها "أدوية حقيقية مُنتجة من قبل مصنّعين شرعيين ولكنها لا تلي متطلبات الجودة التي ادعى المصنعون أنها تحققها، قد لا يكون هذا الهدف الغشّ إنّما يعود إلى مشاكل في الإنتاج. (WHO, 2005)

## – الأدوية المزيفة Counterfeit drugs

هي مستحضرات تخالف بشكل مقصود المعلومات المسجلة من حيث الهوية أو المصدر فقد تحتوي على مواد فعالة أقل أو لا تحتوي على أي من المواد الفعالة المذكورة مع إضافة مواد خطيرة في بعض الأحيان، أو مغشوشة، أو مستبدلة، أو تم تحريفها تماماً أو بيعها باسم علامة تجارية مزيفة. وفقاً لمنظمة الصحة العالمية في عام 2010، 35% من الأدوية المباعة بالشرق الأوسط مزيفة. (WHO ، 2005)

## 4.2 حماية براءة الاختراع Patent Protection

تملك الشركة المبتكرة الحق الحصري بتصنيع الدواء الأصيل لمدة 17 سنة من تاريخ إصدار براءة الاختراع، أو 20 سنة من تاريخ التقديم على مكتب براءات الاختراع، تعني حماية براءة الاختراع أنه لا يمكن صنع الاختراع تجارياً أو استخدامه أو توزيعه أو استيراده أو بيعه من قبل الآخرين دون موافقة مالك البراءة.

لكن بمجرد انتهاء فترة الحماية ستبدأ الشركات المختلفة بتقديم طلبات إلى الـ FDA لضخ الأدوية الجنييسة في السوق. (، fda.gov ، FDA)

## 5.2 طلب تقديم دواء جديد (أصيل) New Drug Application (NDA)

تتمثل أهداف طلب تقديم دواء جديد (NDA) في توفير معلومات كافية للسماح لمراجعي إدارة الغذاء والدواء بالوصول إلى القرارات الرئيسية التالية:



1. ما إذا كان الدواء آمناً وفعالاً في استخدامه (استخداماته) المقترحة، وما إذا كانت فوائد الدواء تفوق المخاطر.
2. ما إذا كانت التسمية المقترحة للدواء (نشرة العبوة) مناسبة وما يجب أن تحتوي عليه.
3. ما إذا كانت الأساليب المستخدمة في تصنيع الدواء والضوابط المستخدمة للحفاظ على جودة الدواء كافية للحفاظ على هوية الدواء وقوته وجودته ونقاوته.

من المفترض أن تتضمن الوثائق المطلوبة في طلب تقديم دواء جديد القصة الكاملة للعقار، بما في ذلك:

- التأثير الدوائي والسمية
- البنية الكيميائية
- طريقة التصنيع
- المراقبات والفحوص (ميكروبية، فيزيائية، كيميائية)
- الدراسات المجراة على حيوانات التجربة والدراسات السريرية بمراحلها الثلاث وكيف يتصرف الدواء في الجسم (التوافر الحيوي).

## 6.2 ترخيص دواء جنيس جديد حسب ال FDA Abbreviated New Drug Application (ANDA)

يجوز لمقدم الطلب تصنيع وتسويق المنتج الدوائي الجنيس لتوفير بديل آمن وفعال ومنخفض التكلفة لعقار أصيل الذي يشير إليه.

يجب أن تتضمن الوثائق المطلوبة في طلب تقديم دواء جنيس جديد معلومات مشابهة فيما يتعلق بالتأثير الدوائي والسمية والبنية الكيميائية وطريقة التصنيع والمراقبات والفحوص (ميكروبية، فيزيائية، كيميائية)

ورغم ذلك يُطلق على تطبيقات الأدوية الجنيسة اسم "مختصر" لأنه لا يُطلب منها عموماً تضمين بيانات ما قبل السريرية (حيوانية) وسريرية (بشرية) لإثبات السلامة والفعالية. بدلاً من ذلك، يجب على مصنعي الأدوية الجنيسة إثبات علمياً أن منتجهم يعمل بنفس طريقة الدواء المبتكر.

إحدى الطرائق التي يُظهر بها مقدمو الطلبات أن المنتج الجنيس يعمل بنفس طريقة الدواء المبتكر هو قياس الوقت الذي يستغرقه الدواء الجنيس للوصول إلى مجرى الدم لدى متطوعين أصحاء.

يوضح هذا الدليل على "التكافؤ الحيوي" معدل الامتصاص، أو التوافر البيولوجي، للعقار الجنيس، والذي يمكن بعد ذلك مقارنته بمستوى الدواء المبتكر. (FDA, fda.gov, )

## 7.2 اختبار الانحلال Dissolution Test

الانحلال هو العملية التي تشكل فيها المادة محلولة. يقيس اختبار الانحلال مدى ومعدل تشكيل المحلول من شكل جري مثل المضغوطة والكبسولة والمرهم وما إلى ذلك. يعتبر انحلال الدواء مهما لتوافره الحيوي وفعالته العلاجية.

أصبح اختبار الانحلال في الزجاج أحد أهم وأقوى الاختبارات التي يعتمد عليها كمقياس لتطوير صياغة الأشكال الصيدلانية، ومراقبة عمليات التصنيع، وتقييم جودة المنتج، وفي بعض الحالات للتنبؤ بكفاءة الأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة. كما يمكن الاستفادة من نتائج اختبار الانحلال عند شروط محددة كمقياس بديل للتكافؤ الحيوي Bioequivalence.

حيث يهدف هذا الاختبار إلى تطوير طريقة حساسة للمتغيرات التي تؤثر على معدل الانحلال، وبالتالي على أداء الدواء داخل الجسم.

ومع تطور أبحاث إيتاء الدواء وزيادة التشديد على الاختبارات في الزجاج للتنبؤ بسلوك الدواء في الجسم الحي أصبح اختبار الانحلال أكثر انتشاراً، ويتجلى هذا بإيجاد الارتباط بين الزجاج والجسم الحي (IVIVC) In vitro-in vivo correlation وهو بحسب تعريف منظمة الغذاء والدواء نموذج رياضي تنبؤي يربط بين مدى ومعدل انحلال الدواء في الزجاج والاستجابة الناتجة عنه في الجسم الحي المتمثلة بالتراكيز البلازمية. ويمكن ان يستخدم IVIVC كبديل عن التكافؤ الحيوي ويحل محل الدراسات السريرية مما يوفر الوقت والجهد والمال، لكن في حال فشلت نتائج الدراسات في الزجاج بالتنبؤ بسلوك الدواء في الجسم الحي، فهذا يؤدي الى وجوب الدراسات السريرية لتقييم التوافر الحيوي للمنتج.

تُعرض المعلومات التي يتم جمعها من الكمية المتحررة من المادة الفعالة مع الزمن بشكل منحنيات. يجرى عادة اختبار الانحلال وحيد النقطة للمنتجات التقليدية أو دراسة لسلوك التحرر والذي ينصح به بشكل خاص للأشكال مطولة التحرر. غالباً تتم مراقبة الكمية المتحررة عند عدة نقاط زمنية وتظهر عادة المنحنيات الناتجة لانحلال المضغوطات والكبسولات بشكل حرف S أو sigmoid in shape C. لا تتطلب دساتير الأدوية تحديد نمط منحنى الانحلال ولكنها تذكر الكمية المحددة من الدواء التي يجب أن تتحرر أو لا تتحرر. (MAMMARI، 2016-2017)

## 1.7.2 العوامل الأساسية المؤثرة على تصميم اختبار الانحلال

يتم اختيار شروط اختبار الانحلال بالاعتماد على خصائص المادة الدوائية والمنتج والهدف من إجراء الاختبار تذكر دساتير الأدوية أربع أنماط رئيسة من الأجهزة المستخدمة في هذا المجال أما ظروف الاختبار المتعلقة (بنوع الجهاز المستخدم، وسط الانحلال وحجمه وتركيبه و....) بكل مضغوطة فنجد معظمها في دستور الأدوية الأمريكي فقط.

يجرى اختبار الانحلال عادة على 6 وحدات جرعية على الأقل من كل طبخة أو صيغة لتقييم جودتها بدرجة حرارة 37 °C لتحاكي درجة حرارة الجسم.

من الناحية المثالية، يجب أن يستوفي وسط الانحلال شروط الغوص أي لا يقل حجم الوسط عن قيم تصل لعشرة أضعاف الحجم اللازم لتشكيل محلول مشبع لمادة الدواء ويعتبر حجم الوسط الأكثر استخداماً هو 900 مل. كما يجب أن تضمن ثبات الدواء لمدة 24 ساعة على الأقل. يفضل أن تكون أوساط الانحلال ذات صلة بيولوجياً بموقع الذوبان للشكل الجرعي في الجسم الحي. يمكن استخدام الماء المقطر لوحده لكن غالباً ما يتم استخدام وقاءات حمضية أو قلوية. يعتمد الاختيار هنا على خصائص المادة الفعالة من جهة ولمحاكاة الأوساط الفيزيولوجية من جهة أخرى (مثلاً قلوية). يجب فحص تحرر المادة الفعالة من الشكل الجرعي الملبس معوياً في الأوساط الحمضية أولاً لضمان عدم التحرر ثم يجري الفحص في الأوساط القلوية لضمان التحرر) ولتجنب تغيرات الحموضة أثناء التحرر. ينصح بعدم استخدام المواد الخافضة للتوتر السطحي والكحول حيثما أمكن. (MAMMARI، 2016-2017)

### نوع جهاز الانحلال المستخدم:

وصف دستور الأدوية الأمريكي ودستور الأدوية الأوروبي أربعة أجهزة مختلفة للانحلال يمكن استخدامها لتطوير طريقة حل مناسبة لأشكال الجرعات الصلبة الفموية بناءً على خصائص المنتج الدوائي.

يعد الجهاز 1 (السلة) والجهاز 2 (المجداف) أكثر الطرائق شيوعاً في اختبار الذوبان. يتكون الجهاز 1 من وعاء مصنوع من الزجاج أو مادة شفافة خاملة أخرى وسللة أسطوانية متصلة بالجزء السفلي من محرك دوار. يكون إعداد الجهاز 2 بشكل عام هو نفسه باستثناء استخدام مجداف يتكون من شفرة وعمود كعنصر تقليب. يمكن استخدام الغطاسات في أشكال الجرعات التي قد تطفو بخلاف ذلك. هذه الأجهزة بسيطة وقوية وموحدة بشكل جيد ومرنة بما يكفي للسماح باختبار الذوبان لمجموعة واسعة من أشكال الجرعات الصلبة الفموية (1). يوصى باستخدام السلال والمجاذيف لتطوير طريقة الذوبان إلا إذا ثبت أنها غير مرضية (1). أحد عيوب أساليب السلة والمجداف هو أن حجم الذوبان ثابت. بالإضافة إلى ذلك، فإن محاكاة حالة العبور المعدي المعوي ليست ممكنة بسهولة.

الجهاز (3) هو الأسطوانة المتحركة **reciprocating cylinder**: التي تسمح ب 6 تغييرات لحجم السائل ودرجة حموضته أوتوماتيكياً وهي مناسبة للأشكال معدلة التحرر (مطولة أو مؤجلة). تتكون من اسطوانتين داخليتين يوضع فيها الشكل الصيدلاني وخارجية تحوي 200-300 مل. خلال الاختبار تغطس الاسطوانة الداخلية عدة مرات بشكل شاقولي (حوالي 5 مرات بالدقيقة مما يعادل تقريباً 50 دورة بالدقيقة لنمط المجداف). تحوي الاسطوانة الداخلية على ثقب في الأعلى والأسفل تسمح بحركة وسط الانحلال بسهولة دون أن تسمح بخروج المواد المتفتتة.

الجهاز (4) التدفق عبر الخلية: **flow through cell** تم تطويره لدراسة معدل انحلال المضغوطات المعدلة التحرر. توضع المضغوطة في خلية صغيرة الحجم ضمن الجهاز فوق حبيبات زجاجية. تتعرض العينة المفحوصة لتدفق مستمر لوسط الانحلال من الأسفل إلى الأعلى. بمعدل 5-20 مل/دقيقة. يمكن تغيير المخزن وبالتالي يتغير وسط الانحلال.

## 2.7.2 طرائق مقارنة مخططات التحرر في الزجاج للصيغ الفموية مطولة التحرر (COSTA, 2001)

يمكن أن تجرى مقارنة سلوك الانحلال إما باستخدام طرائق تعتمد على النماذج أو طرائق لا تعتمد على النماذج.

1. الطرائق المعتمدة على استخدام النماذج الرياضية لتحرر الدواء في الزجاج Model dependent methods

2. الطرائق غير المعتمدة على النماذج الرياضية Model independent methods

3. الطرائق الإحصائية Statistical method

### • الطريقة غير المعتمدة على النماذج باستخدام معامل التشابه (Similarity Factor)

تعتبر الطريقة الأبسط والأوسع تطبيقاً حيث يعتمد هذا النموذج على استخدام معامل الاختلاف Difference Factor (F1)، ومعامل التشابه Similarity Factor (F2)، لمقارنة سلوك الانحلال

يحسب معامل الاختلاف (F1) النسبة المئوية للاختلاف بين كلا المنحنيين عند كل نقطة زمنية، وهو قياس للخطأ النسبي بين كلا المنحنيين:

$$f_1 = \left\{ \left[ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| \right] / \left[ \sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \cdot 100 \quad \text{العلاقة (1)}$$

حيث  $n$  عدد النقاط الزمنية،  $R_t$  قيمة الانحلال للمنتج المرجعي (قبل التغيير pre change) عند الزمن  $t$ ، و  $T_t$  قيمة الانحلال للمنتج المُختَبَر (بعد التغيير post change) عند الزمن  $t$ .

معامل التشابه (F2) similarity factor هو معامل لوغاريتمي لمقلوب الجذر التربيعي لمجموع مربع الخطأ، وهو قياس للتشابه بالنسبة المئوية للانحلال بين المنحنيين:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0.5} \right\} \cdot 100 \quad \text{العلاقة (2)}$$

هناك إجراءات محددة يتم اتباعها عند تحديد معاملي الاختلاف والتشابه:

1- تحديد منحنى الانحلال للمنتجين (12 وحدة لكل منهما): المُختَبَر (بعد التغيير post change)، والمرجعي reference (قبل التغيير pre change).

2- باستخدام قيم متوسط الانحلال عند كل فاصل زمني، يتم حساب معاملي الاختلاف (F1) والتشابه (F2) من خلال المعادلات الموضحة أعلاه.

3- حتى تعتبر المنحنيات متشابهة يجب أن تكون قيمة معامل الاختلاف (F1) قريبة إلى الصفر، وقيمة معامل التشابه قريبة من 100، عموماً عندما تكون قيمة معامل الاختلاف (F1) بين (0-15) وقيمة معامل التشابه

(F2) أكبر من 50 (100-50) تضمن التشابه *sameness* أو التكافؤ *equivalence* بين المنحنيين وبالتالي بين أداء المنتجين: المُختَبَر والمرجعي.

تعتبر هذه الطريقة الرياضية المستقلة الأكثر ملاءمة لمقارنة سلوك الانحلال، عند وجود 3-4 نقط زمنية أو

أكثر.

## الفصل الثالث

### مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

#### NSAIDs

العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAIDs) هي فئة عقاقير معتمدة من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية للاستخدام كعوامل خافضة للحرارة ومضادة للالتهابات ومسكنات. هذه التأثيرات تجعل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مفيدة في علاج آلام العضلات، وعسر الطمث، والتهاب المفاصل، والحمى، والنقرس، والصداع النصفي، وتستخدم كعوامل تجنب الأفيون في بعض حالات الصدمات الحادة. (SALLMANN, 1986)

عادة ما تنقسم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية إلى مجموعات بناءً على تركيبها الكيميائي وانتقائها: الساليسيلات (الأسيتيل (الأسبرين)، الساليسيلات غير الأسيتيل (ديفلونيزال، سالسلات)، أحماض البروبيونيك (نابروكسين، إيبوبروفين، أحماض أسيتيك (ديكلوفيناك، إندوميثاسين)، أحماض إينوليك (ميلوكسيكام، بيروكسيكام) أحماض أنثرانيليك (ميكلوفينامات، حمض الميفيناميك)، نافثيل ألانين (نابوميون)، ومثبطات كوكس-2 الانتقائية (سيليكوكسيب، إيتوريكوكسيب)

### ديكلوفيناك الصوديوم

#### Diclofenac Sodium

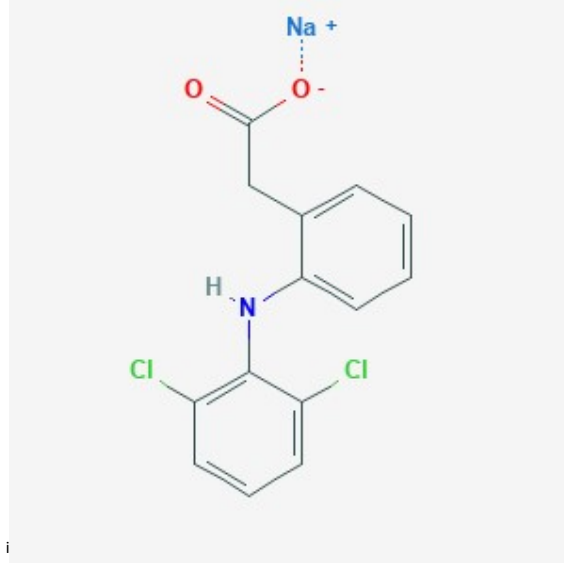
### 1.3 مقدمة

من فئة حمض فينيل أسيتيك مع خصائص مضادة للالتهابات ومسكنات وخافضة للحرارة. على عكس عمل العديد من مضادات الالتهاب غير الستيرويدية التقليدية، فإن ديكلوفيناك غير نوعي على مستقبلات COX يثبط إنزيم الأكسدة الحلقية COX-2 و COX-1، يرتبط ديكلوفيناك بآثار ضارة معدية معوية وعائية وكلوية تعتمد على الجرعة. منذ طرحه في عام 1973، تم تطوير عدد من المنتجات الدوائية المختلفة المحتوية على ديكلوفيناك بهدف تحسين الفعالية والتحمل وراحة المريض. تم تطوير الأشكال الآجلة والمطولة من ديكلوفيناك الصوديوم مبدئياً بهدف تحسين ملف الأمان الخاص بالديكلوفيناك وتوفير جرعات مريحة مرة واحدة يومياً لعلاج المرضى الذين يعانون من ألم مزمن، مما أدى إلى تحضير

منتجات دوائية جديدة ذات فائدة سريرية محسنة. تمت الموافقة على تسويق الديكلوفيناك لأول مرة من قبل ال FDA سنة 1988 تحت الاسم التجاري voltaren© لشركة Novartis سابقا (Ciba-Geigy, SALLMANN, 1986).

### 2.3 الصفات الفيزيوكيميائية لديكلوفيناك الصوديوم

ديكلوفيناك الصوديوم صيغته العامة  $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$  والصيغة التفصيلية موضحة بالشكل (7) وزنه الجزيئي 318.1 غ/مول



الشكل 7 : صيغة ديكلوفيناك الصوديوم (PubChem، 2021)

يكون ديكلوفيناك الصوديوم بشكل مسحوق ابيض اللون درجة انصهاره  $284.0^{\circ}C$ .

يملك قيمة  $PK_a=4.0$  انحلاليته تعتمد بشكل كبير على PH ووسط الانحلال في الأوساط الحمضية مثل العصارة المعدية عمليا غير منحل ( $\sim 3.6\mu g/mL$ )، لكن منحل جيداً في أوساط بـقيم  $PK_a$  اعلى مثلا العصارة المعوية ( $26mg/MI$ ).

### 3.3 آلية التأثير لديكلوفيناك الصوديوم

هو مركب مضاد للالتهاب غير ستيرويدي يعطي خصائص بارزة مضادة للثرثية، مضادة للالتهاب ومسكنة للألم وخافضة للحرارة آلية عمله غير معروفة، لكن قد تشارك قدرته على تثبيط اصطناع البروستاغلاندينات بتأثيره المضاد للالتهاب. (HASSAN, 2021)

### 4.3 التأثيرات العلاجية لديكلوفيناك الصوديوم

1. أشكال الرثية التنكسية والالتهابية: التهاب المفاصل الرثياني، التهاب المفاصل الرثياني الصبياني، التهاب الفقار القسطي، الفصال العظمي، التهاب المفاصل الفقاري.
2. المتلازمات المؤلمة للعمود الفقري.
3. الرثية غير المفصلية.
4. حالات الألم والالتهاب والتورم بعد الإصابات وبعد العمليات على سبيل المثال عقب جراحات الاسنان والعظام.
5. نوبات الصداع النصفي الشقيقة.
6. نوبات النقرس الحادة.
7. الحالات المؤلمة أو الالتهابية في امراض النساء مثل عثر الطمث الابتدائي أو التهاب الملحقات.
8. كعلاج مساعد في حالات العدوى الالتهابية المؤلمة الشديدة في الأذن والأنف والحنجرة مثل التهاب البلعوم واللوزة والتهاب الأذن. (HASSAN، 2021)

### 5.3. مضادات الاستطباب

1. فرط الحساسية للمادة الفعالة، أو لأي من السواغات.
2. قرحة معدية أو معوية (مثل: اثني عشرية)، نزف معدي- معوي أو الانتقاب.
3. تاريخ لنزف معدي معوي أو انتقاب، مرتبطة بعلاج سابق بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. تاريخ لقرحة هضمية متكررة / نزف أو نشطة (حادثتين واضحتين أو أكثر لتزف أو تقرح مثبتين)
4. الثلاثة أشهر الأخيرة من الحمل.
5. الفشل الكلوي أو القلبي أو الكبدي (أو اعتلال) الشديد.
6. فشل القلب الاحتقاني المثبت (NYHA IIIIV)، مرض نقص التروية القلبية وأمراض الشرايين المحيطية و / أو الأمراض الدماغية الوعائية.
7. علاج الألم في الفترة المحيطة بعملية زرع مجازة الشريان التاجي
8. عند المرضى الذين يحث استخدامهم الديكلوفيناك، الأسبيرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى على حدوث هجمات ربو، شرى أو ردود فعل تحسسية وذلك لأنه تم الإبلاغ عن ردود فعل تأقيه الشكل شديدة مميتة بشكل نادر للديكلوفيناك عند هؤلاء المرضى.
9. التهاب الشرج (فقط للتحاميل). (HASSAN، 2021)

### 6.3 الحرانك الدوائية Pharmacokinetics

بعد تطبيقه فمويًا أو عن طريق المستقيم، حوالي نصف المادة الفعالة يتم استقلالها خلال المرور الأول عبر الكبد، يرتبط 99.7% من الديكلوفيناك ببروتينات المصل، الألبومين بشكل أساسي. يفرز حوالي 60% من الجرعة المعطاة في البول كمستقلبات. يطرح أقل من 1% بشكل مادة غير متغيرة. يطرح المتبقي كمستقلبات عن طريق الصفراء في البراز.



### 7.3 التأثيرات الجانبية Side effects

1. اضطرابات الجهاز المناعي: نادرة: فرط الحساسية، ردود فعل التأقية والتأقانية.
2. اضطرابات الجهاز العصبي: شائعة: الصداع، الدوخة، نادرة: نعاس.
3. اضطرابات الأذن: شائع: دوار.
4. اضطرابات القلب: غير شائعة: احتشاء عضلة القلب، فشل قلبي، خفقان، ألم في الصدر.
5. اضطرابات الجهاز التنفسي: نادرة: الربو (بما في ذلك ضيق النفس).
6. اضطرابات الجهاز الهضمي: شائعة: غثيان، إقياء، إسهال، عسر الهضم، ألم في البطن، تطبل، فقدان الشهية. نادرة: التهاب المعدة، نزف معدي معوي، إقياء دموي، تغوط أسود، إسهال نزفي، قرحة هضمية، التهاب الشرج (للتحاميل)
7. اضطرابات الكبد والصفراء: شائعة: زيادة الترانس أميناز، نادرة: التهاب الكبد، اليرقان، اضطراب الكبد.
8. اضطرابات الجلد: شائعة: طفح، اندفاعات جلدية، نادرة: شرى.
9. اضطرابات عامة: شائعة: تهيج موقع التطبيق، نادرة: وزمة.

### 8.3 التداخلات الدوائية

1. الليثيوم والديجوكسين: الاستعمال المتزامن قد يزيد من تراكيزهما البلازمية، ينصح بمراقبة مستويات تراكيزهما.
2. مدرات البول والعوامل الخافضة للضغط: الاستعمال المتزامن مع الديكلوفيناك قد يسبب انخفاضاً في تأثيرها الخافض للضغط، لذلك ينبغي إعطاء هذه المشاركة بحذر ويجب مراقبة ضغط الدم للمرضى وخاصة عند المسنين وذلك بشكل دوري.
3. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى والستيروئيدات القشرية: الاستخدام المتزامن مع الديكلوفيناك قد يؤدي إلى زيادة تواتر التأثيرات المعدية المعوية غير المرغوب فيها لذلك يجب تجنبها.
4. مضادات التخثر والعوامل المضادة للصفائح: ينصح بأخذ الحذر نظراً لما يصاحب الاستخدام المتزامن من تزايد في خطر النزيف.
5. مثبطات إعادة التقاط السيروتونين الانتقائية: الاستعمال المتزامن مع الديكلوفيناك قد يزيد من خطر النزف المعدي المعوي.
6. مضادات السكري: ينصح بمراقبة مستوى السكر في الدم كإجراء وقائي خلال العلاج المتزامن مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
7. ميثوتريكسات: ينصح بالحذر عند استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، بما في ذلك ديكلوفيناك، قبل أو بعد أقل من 24 ساعة من العلاج بميثوتريكسات، نظراً لاحتمال ارتفاع تراكيز الدم من الميثوتريكسات وازدياد سمية هذه المادة.

8. سيكلوسبورين: قد يزيد الديكلوفيناك، مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى، من السمية الكلوية لسيكلوسبورين بسبب التأثير على البروستاغلاندينات الكلوية. لذلك، يجب أن يعطى الديكلوفيناك بجرعات أقل.
9. الأدوية المعروفة أنها قد تسبب فرط البوتاسيوم في الدم: العلاج المتزامن مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم أو سيكلوسبورين أو تاكروليموس أو تري ميثوبريم قد تكون مرتبطة بزيادة مستويات البوتاسيوم في المصل، لذلك ينبغي مراقبتها بشكل متكرر.
10. مضادات الجراثيم الكينولونية: كانت هناك تقارير متفرقة من حدوث اختلاجات التي قد تكون بسبب مشاركة استخدام الكينولونات مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
11. الفينيتوين: بالإعطاء المتزامن ينصح بمراقبة التراكيز البلازمية للفينيتوين نظراً للزيادة المتوقعة في التعرض للفينيتوين.
12. مثبطات CYP2C9 القوية: ينصح بأخذ الحذر عند وصف الديكلوفيناك بالتزامن مع مثبطات CYP2C9 القوية مثل (سلفينبيرازون وفوريكونازول) والذي من الممكن أن يسبب زيادة كبيرة في التركيز القمي البلازمي والتعرض للديكلوفيناك بسبب تثبيط استقلاب الديكلوفيناك.
13. كوليستيبول والكولسترامين: ينصح بإعطاء الديكلوفيناك قبل ساعة واحدة على الأقل أو بعد 4-6 ساعات من إعطاء هذه الأدوية لأنها قد تحفز تأخير أو انخفاض امتصاص الديكلوفيناك.
14. ميفيبريستون: يجب عدم استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لمدة 8-12 أيام بعد إعطاء الميفيبريستون لأنها من الممكن أن تقلل من تأثير الميفيبريستون.
15. تاكروليموس: من الممكن أن يزداد خطر السمية الكلوية عند الإعطاء المتزامن مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
16. زيدوفودين: يزداد خطر السمية الدموية عند الإعطاء المتزامن مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

### 9.3 الجرعة وطريقة الاستعمال

الكبار:

الجرعة البدئية: 75-ملغ يومياً، مرة واحدة يومياً، وفي حالات الألم الشديد يمكن مضاعفة الجرعة إلى 150 ملغ يومياً كحد أقصى،

تقسم الجرعة اليومية إلى 2-3 جرعات. تعد جرعة 75-100 ملغ يومياً كافية عادة.

لمعالجة الألم الليلي واليبوسة الصباحية، تستعمل التحاميل استكمالاً للمضغوطات عند النوم بجرعة يومية عظمى 150 ملغ

لمعالجة عسرة الطمث البدئية: 50-150 ملغ يومياً. يمكن أن تصل لجرعة عظمى 200 ملغ يومياً

مسكن بعد العمل الجراحي عند الأطفال من عمر 6-12 سنة: الجرعة البدئية 1-2 ملغ/كغ، يلي ذلك 1 ملغ/كغ ثلاث

مرات يومياً، لمدة ثلاثة أيام.

لا ينصح بالتحاميل للفئة العمرية أقل من 12 شهر.

لمضغوطات المديدة التأثير:

البالغين: مضغوة واحدة يومياً، والجرعة اليومية القصوى الموصى بها هي 150 ملغ.

المسنين: يمكن استخدام جرعة البالغين. إذا لزم الأمر يوصف أشكال بتركيز أقل.

الأطفال: لا ينصح باستخدام المضغوطات المديدة التأثير عند الأطفال.

### 10.3 الأشكال الصيدلانية المسوقة من ديكلوفيناك الصوديوم

1. مضغوطات تحتوي (25-50-75-100 ملغ)

2. مضغوطات مؤخرة التحرر (25-50-75 ملغ)

3. مضغوطات تحرر مديد (100 ملغ)

4. كبسولات (18-25-35 ملغ)

5. مسحوق للحل الفموي (50 ملغ)

6. تحاميل (12.5-25-50-100 ملغ)

7. محلول للحقن الوريدي (37.5 ملغ/مل).

الدراسة العملية

Practical Study

## الفصل الأول

### المواد والأجهزة والطرائق

## Materials, Equipment's and Methods

### 1.1 المواد والأجهزة

#### 1.1.1 المواد

1. ديكلوفيناك الصوديوم
2. فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين
3. هيدروكسيد الصوديوم
4. ماء مقطر

#### 2.1.1 الأجهزة والأدوات

1. زجاجيات مختلفة (أنابيب زجاجية، بوالين معايرة، بياشر، أسطوانات مدرجة، ميكروبييت) ومراشح ميكرونية.
2. ميزان حساس ذو حساسية 0.001 غ (Sartorius)
3. مقياس pH (WTW inolab) (الملاحق: الشكل 17)
4. مقياس الطيف الضوئي (DLAB sp\_uv1100)(الملاحق: الشكل 16)
5. جهاز قياس قساوة المضغوطات (ERWEKA TBH125) (الملاحق: الشكل 18)
6. جهاز قياس الهشاشة (ERWEKA TAR220) (الملاحق: الشكل 19)
7. جهاز الانحلال (ERWEKA light/Germany)(الملاحق: الشكل 15)

### 3.1.1 العينات الصيدلانية Pharmaceutical Samples

مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطول التحرر عيار 100ملغ لثلاث شركات محلية A و B و C من نفس الطبخة، إضافة للمستحضر المرجعي (®) Voltaren SR لشركة Novartis، حيث أجريت جميع الاختبارات خلال فترة صلاحية المنتجات الدوائية..

المستحضر المرجعي هو Voltaren SR® ويحتوي على السواغات التالية: سكروز، غول سيتيلي، بوفيدون، شمعات المغنيزيوم، هيبروميلوز، بولي سوربات80، ثنائي أوكسيد التيتانيوم (E171)، أوكسيد الحديد (E172)، تالك، بولي إيتلين غليكول.

تجدر الإشارة أن الشركة المصنعة للمستحضر الاصيل والشركتين المحليتين C و B هما مضغوطات ملبسة أما مضغوطات الشركة A فهي مضغوطة قلبية.

## 2.1 الطرائق المستخدمة

### 1.2.1 تحضير الوقاء الفوسفاتي (PH=7.5)

تم تحضير وقاء فوسفاتي PH=7.5 حسب دستور الأدوية الأوروبي وذلك بحل 6.8 غرام من فوسفات أحادية البوتاسيوم monobasic potassium phosphate في بالون معايرة سعة 1 لتر، حيث يكمل الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار ومن ثم يتم التعديل بمحلول هيدروكسيد الصوديوم ذو التركيز 0.2N.

### 2.2.1 تحضير السلسلة العيارية

تم حل 25 ملغ من مسحوق ديكلوفيناك الصوديوم العياري في 5 مل من الماء المقطر في بالون معايرة سعة 25 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار.

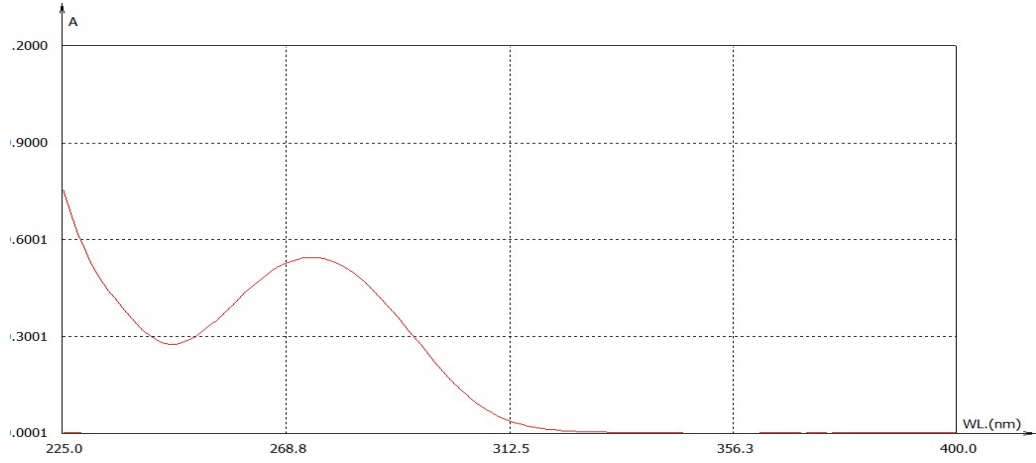
ثم تمديده عدة مرات للحصول على تراكيز السلسلة العيارية (10، 14، 18، 22، 40) مكغ/مل وقيست الامتصاصية باستخدام مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 275.8 نانومتر

كررت عملية التحضير والقياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي. حصلنا على الخط البياني للامتصاصية بدلالة التركيز (الشكل) وهو خط مستقيم معادلته:

$$Y=0.0182x+0.1354$$

$$R^2=0.9901$$

وفيما يلي الشكل (8) طيف امتصاص ديكلوفيناك الصوديوم بمجال الأشعة فوق البنفسجية:

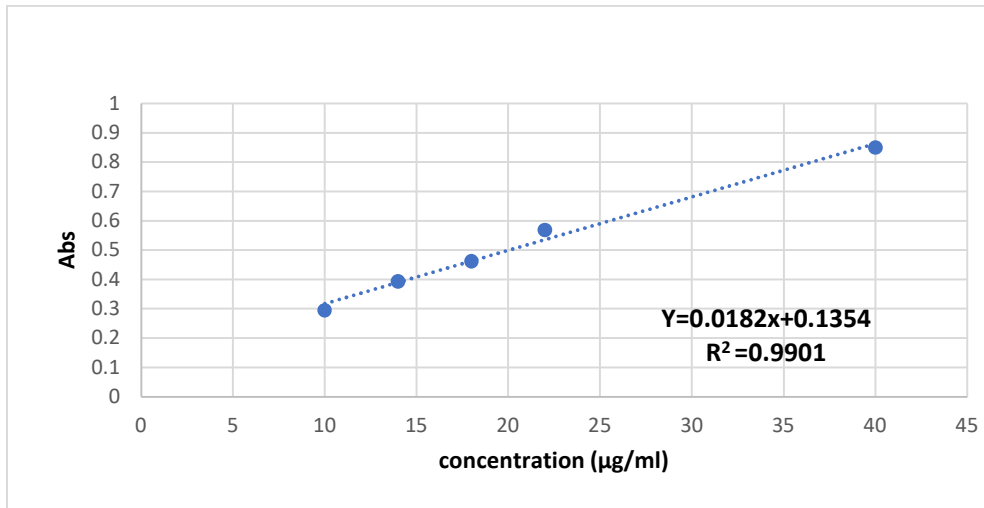


الشكل 8

ويبدل الجدول (1) على التراكيز والامتصاصيات الموافقة للسلسلة العيارية المحضرة في الوقاء الفوسفاتي

الجدول 1: الامتصاصيات عند التراكيز المختلفة للسلسلة العيارية

Absorption	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )
0.295	10
0.394	14
0.462	18
0.569	22
0.85	40



الشكل 9 : السلسلة العيارية لديكلوفيناك الصوديوم في الوقاء الفوسفاتي

## 3.2.1 الاختبارات المجراة على المضغوطات

### 1.3.2.1 اختبار تجانس الوزن Uniformity of weight

يتأثر وزن المضغوطات بشكل أساسي بعوامل مثل متغيرات آلة الضغط وخصائص انسياب المسحوق. تعد كثافة المسحوق أو الحثيرات غير المتجانسة وتوزع أبعاد الجسيمات من الأسباب الشائعة لتغير الوزن أثناء الضغط. لذلك يجب تقليل الاختلاف بين المضغوطات فيما يتعلق بالجرعة والوزن إلى الحد الأدنى. يعتبر تجانس الوزن أحد المعايير التي تضمن اتساق وحدات الجرعة أثناء الضغط.

إجراء الاختبار: حسب دستور الأدوية الأوروبي

يتم اختيار 20 مضغوطة عشوائياً ثم نقوم بوزنها بشكل فردي ونحسب متوسط الوزن. يتم حساب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{الانحراف عن المتوسط (\%)} = \left[ \frac{\text{الوزن الإفرادي للمضغوطة} - \text{الوزن الوسطي}}{\text{الوزن الوسطي}} \right] * 100$$

يجب أن لا ينحرف أكثر من اثنين من الأوزان الفردية عن متوسط الوزن بأكثر من النسبة المئوية الواردة في دستور الأدوية ولا ينحرف أي منها بأكثر من ضعف هذه النسبة. حدود اختلاف وزن المضغوطات موضحة في الجدول (2) أدناه.

الجدول 2 :: الانحرافات المسموح بها وفق دستور الأدوية

IP/BP	الانحراف المسموح به (%)
80 mg or less	± 10%
More than 80mg or less than 250mg	± 7.5%
250mg or more	± 5%

### 2.3.2.1 اختبارات المقاومة الميكانيكية

تعتبر المقاومة الميكانيكية من المواصفات الأساسية التي يجب أن تتمتع بها المضغوطات لتتمكن من مقاومة العوامل المختلفة التي يمكن أن تتعرض لها أثناء عملية التعبئة والتغليف والنقل.

تجرى اختبارات المقاومة الميكانيكية عادة لمراقبة جودة المضغوطات، ولدراسة وتقييم تأثير المواد وطريقة تحضير الصيغة الصيدلانية على مقاومة المضغوطة للاحتكاك والكسر.

يتم تقييم المقاومة الميكانيكية للمضغوطات بإجراء اختبائي القساوة والهشاشة.



### 1.2.3.2.1 Hardness test اختبار القساوة

يعبر عن مدى مقاومة المضغوطة للكسر أو التحطيم. ضمن هذا الاختبار ، يجب أن تكون المضغوطة قاسية بحيث تقاوم الصدمات أثناء التصنيع والنقل وتحافظ على شكلها، ولكن بنفس الوقت يجب أن تتحلل المضغوطة بقساوة تسمح للمريض بكسرها دون تطبيق جهد كبير في حال كانت من متطلبات هذا الدواء، وتؤثر القساوة بشكل مباشر على التفتت والانحلال.

يجري هذا الاختبار على 10 مضغوطات تم اختبار قساوتها باستخدام جهاز القساوة ثم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري. لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات إذ تختلف القساوة المرغوبة بحسب الاستخدام المقصود من الصيغة المحضرة.

### 2.2.3.2.1 Friability test اختبار الهشاشة

يستخدم اختبار الهشاشة لاختبار متانة المضغوطات أثناء عمليات التعبئة والنقل. ، حيث تؤثر الخسارة في المضغوطة في اتساق شكلها وتجانس الوزن والمحتوى وقبولها عند المريض.

أجري هذا الاختبار بوزن 10 مضغوطات وإزالة الغبار عنها ثم وضعها في جهاز الهشاشة لمدة 4 دقائق وبسرعة 25 دورة بالدقيقة ومن ثم أخذ المضغوطات وإزالة الغبار عنها ثانيةً ووزنها وحساب الهشاشة وفق العلاقة التالية:

$$F = [(W1-W2)/W1] * 100\%$$

W1: وزن 10 مضغوطات قبل الاختبار.

W2: وزن 10 مضغوطات بعد الاختبار.

يجب ألا تتجاوز قيمة ال F ال 1% حسب الدستور الأوروبي.

### 3.3.2.1 In-vitro Dissolution Test اختبار الانحلال في الزجاج

يعتبر اختبار الانحلال بمثابة أداة مهمة لمراقبة الجودة والتحقق من الاتساق بين المنتجات، وتقييم ثبات المنتج خلال فترة صلاحيته، وضمان استمرار الجودة بعد حدوث تغيرات في الصيغة أو عملية التصنيع أو مكان التصنيع.

يجب أن يكون اختبار الانحلال المناسب قادراً على عكس تأثير التغيرات في الصيغة، عملية التصنيع، الخصائص الفيزيوكيميائية للمكون الفعال على انحلالية الدواء.

كما أنه مؤشر بديل عن اختبارات التكافؤ الحيوي فهو طريقة عملية واقتصادية في البلدان النامية حيث تحد الموارد والتكنولوجيا المحدودة من إجراء الدراسات السريرية.

تمت دراسة سلوك التحرر باستخدام اختبار الانحلال على ست مضغوطات على الأقل من كل عينة مدروسة وفق دستور الأدوية الأمريكي بطريقة المجداف بسرعة 50 دورة/ دقيقة عند درجة الحرارة  $37 \pm 0.5$  °C في وسط يحوي 900 مل من وقاء فوسفاتي ذو pH= 7.5 حيث تم سحب عينة حجمها 5 مل من كل وعاء من منتصف المسافة بين قمة السلة وسطح وسط الذوبان وعلى بعد 1 سم عن جدران الوعاء وذلك بعد 1-2-4-6-10 ساعة من بدء الاختبار، والتعويض بحجم مماثل 5 مل من الوسط النقي (وقاء فوسفاتي) للمحافظة على حجم الوسط ثابت، ثم رُشحت العينات المسحوبة باستخدام مرشح ميكرونية 0.45 µ، وبعد إجراء التمديد المناسب باستخدام الوقاء الفوسفاتي قيست امتصاصية العينات باستخدام كوفيت من الكوارتز والوقاء الفوسفاتي بلانك بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي للديكلوفيناك 275.8 نانومتر.

لحساب النسبة المئوية للكمية المتحررة من ديكلوفيناك الصوديوم مع الزمن تم حساب تركيزه في الوسط مقدراً بالملغ/مل عند كل زمن t وذلك بالتعويض بمعادلة الخط البياني للسلسلة العيارية للديكلوفيناك في الوقاء الفوسفاتي ثم الضرب بنسبة التمديد المستخدمة، ثم حساب النسبة المئوية المنحلة من الديكلوفيناك عند أول زمن سحب (عند الساعة الأولى) بالاعتماد على العلاقة:

$$\text{Result} = (C_1 * V * 100) / L$$

حيث  $C_1$ : هي تركيز الديكلوفيناك (ملغ/مل) في الوسط عند أول زمن للسحب (بعد ساعة)

V: حجم الوسط 1000 مل

L: المحتوى المعنون للديكلوفيناك (100 ملغ/ مضغوطة)

حساب النسبة المئوية المنحلة من الديكلوفيناك عند الزمن الثاني للسحب (بعد ساعتين):

$$\text{Result} = [(C_2 * V) + (C_1 * SV_1)] * 100 / L$$

$C_2$ : هي تركيز الديكلوفيناك بالوسط (ملغ/مل) عند الزمن الثاني للسحب (بعد ساعتين)

V: حجم الوسط 1000 مل

$SV_1$ : حجم العينة المسحوبة عند الساعة الأولى (5 مل)

$C_1$ : تركيز الديكلوفيناك في الوسط عند الزمن الأول للسحب (الساعة 1)

وهكذا فتكون النسبة المئوية المنحلة من الديكلوفيناك بعد عدد n من مرات السحب

$$\text{Result} = [(C_n * V) + (C_1 + C_2 + \dots + C_{n-1}) * VS] * 100 / L$$

$C_n$  هي تركيز الديكلوفيناك في الوسط عند الزمن  $n$  لسحب العينة (بعد 10 ساعة)

$V$  حجم الوسط 1000 مل

$SV$  حجم العينة المسحوبة عند كل زمن (5 مل)

$n$  عدد مرات السحب (عدد أزمنة سحب العينة)

$C_1, C_2, C_3, \dots, C_n$  تركيز الديكلوفيناك في الوسط عند الزمن الأول والثاني وهكذا حتى الزمن  $n$ .

هذا وقد حدد الدستور النسب المئوية لتحرر الديكلوفيناك من المضغوطات مطولة التحرر لتعتبر مطابقة للاختبار الثاني وفق التالي:

الجدول (3): النسب الدستورية للتحلل

الكمية المتحررة	الزمن
ليس اقل من 28%	1
بين 20%-40%	2
بين 35%-60%	4
بين 50%-80%	6
ليس أقل من 65%	10

## الفصل الثاني

### النتائج والمناقشة

#### 1.2 اختبار تجانس الوزن

وزن المضغوطات المدروسة Voltaren SR® وللشركتين A و B أكبر من 250 ملغ وبالتالي الانحراف المسموح به لا يتجاوز  $\pm 5\%$  أي يسمح لمضغوطتين ان تتجاوزا هذا الحد على ألا تتجاوز أي مضغوة  $\pm 10\%$ ، ومضغوطات الشركة C تمتلك وزن بين 80-250 بالتالي الانحراف المسموح  $\pm 7.5\%$  ويسمح لمضغوطتين بتجاوز النسبة المذكورة على ان لا تتجاوز أي مضغوة ضعف النسبة المذكورة.

الجدول 4: نتائج فحص تجانس الوزن لمضغوطات Voltaren SR®

رقم المضغوة	وزن المضغوة (غ)	[فرق وزن المضغوة عن الوزن الوسطي] /الوزن الوسطي] * 100
1	0.296	-2.261
2	0.3	-0.941
3	0.298	-1.601
4	0.297	-1.931
5	0.301	-0.610
6	0.303	0.049
7	0.302	-0.28
8	0.308	1.7
9	0.304	0.379
10	0.306	1.040
11	0.304	0.379

0.049	0.303	12
1.370	0.307	13
-0.610	0.301	14
0.049	0.303	15
0.049	0.303	16
1.040	0.306	17
0.379	0.304	18
2.360	0.310	19
-0.610	0.301	20

الجدول: 5 نتائج اختبار تجانس الوزن للشركات المدروسة

العينة	الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة (غ)	أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي %	أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي %
Voltaren SR®	0.297	2.360	0.049
A	0.568	-2.155	-0.043
B	0.272	-4.343	0.054
C	0.204	2.3	-0.146

نلاحظ ان الوزن الوسطي لمضغوطات الشركة A 0.568 غ وهي مقبولة دستورياً من حيث تجانس الوزن لأن أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي -2.155741 % أي اقل من  $\pm 5\%$ .

بالنسبة لمضغوطات الشركة B الوزن الوسطي للمضغوطات 0.272 غ بالتالي فهي مقبولة دستورياً لأن أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي -4.343046 % أي اقل من  $\pm 5\%$ .

ومضغوطات الشركة C تملك وزن وسطي 0.204 غ وهي أيضا مقبولة دستوريا حيث أن أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي 2.3005384% وهي أقل من 7.5%.

أما بالنسبة للدواء الأصيل Voltaren SR® الوزن الوسطي للمضغوطات 0.297 غ وهي مقبولة دستورياً حيث أن أكبر قيمة للانحراف 2.3609047% وهي أقل من 5%.

## 2.2 اختبار القساوة

تم أخذ 10 مضغوطات من كل شركة، وتم فحص قساوة كل مضغوظة على حدى باستخدام جهاز القساوة، ثم تم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري للتعبير عن قساوة المضغوظات مقدره بالنيوتن كما هو مبين في الجدول (5).

الجدول 6: نتائج فحوص القساوة

رقم المضغوظة	Voltaren SR®	A	B	C
1	172	140	91	220
2	167	140	94	186
3	179	147	114	211
4	172	115	101	182
5	157	132	99	262
6	155	133	104	212
7	163	130	108	204
8	170	132	108	220
9	169	133	96	197
10	165	137	94	194
متوسط القساوة	166.9	133.9	100.9	208.8
الانحراف المعياري	7.23	8.41	7.47	22.89

## 3.2 اختبار الهشاشة

بما أن الوزن الافرادى لجميع العينات المقاسة أقل من 650 ملغ يتم أخذ عينة مكونة من مجموعة من المضغوظات ليصبح الوزن اقرب ما يمكن 650 ملغ بعد الوضع في جهاز الهشاشة لمدة 4 دقائق بسرعة 25 دورة بالدقيق ثم وزن المضغوظات ويقبل بخسارة بالوزن لاتتجاوز 1%. ويتضح من الجدول (6) أن جميع المضغوظات لم تتجاوز النسبة المئوية المسموح بها دستورياً.

الجدول 7: نتائج فحوص الهشاشية

عدد المضغوطات	العينة	الوزن قبل الفحص	الوزن بعد الفحص	الخسارة بالوزن
22	Voltaren SR®	6.69	6.66	0.45%
12	A	6.88	6.86	0.29%
25	B	6.77	6.76	0.15%
31	C	6.58	6.56	0.30%

## 4.2 اختبار الانحلال في الزجاج

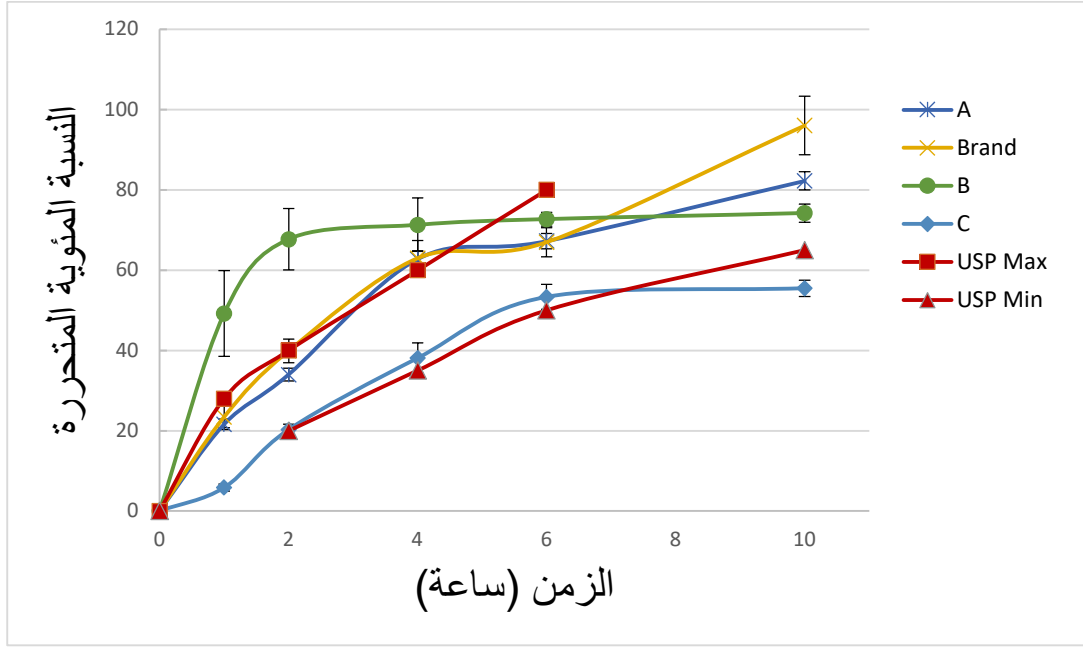
أظهرت نتائج اختبار الانحلال الموضحة في الشكل (10) أن كمية ديكلوفيناك الصوديوم المتحررة من المستحضر المرجعي عند الساعة الأولى 23.44% وفي الساعة الثانية 39.86% وهما موافقان لشروط دستور الأدوية الأميركي اما بعد أربع ساعات كانت النسبة المتحررة 62.96% وهي اعلى بقليل من قيم الدستور، وبعد ست ساعات تحرر 66.95% وبعد عشر ساعات 96.02% وهما ضمن الحدود المسموحة من الدستور.

وبالنسبة للشركة A في الساعة الأولى تحرر 21.59% وفي الساعة الثانية 33.98% وهما موافقان لحدود الدستور اما بعد أربع ساعات 62.74% وهي اعلى بقليل من الدستور وبعد ست ساعات 67.2% وعشر ساعات 82.23% وهما ضمن حدود الدستور.

الشركة B بعد ساعة واحدة تحرر من المضغوطات 49.19% والساعة الثانية 67.68% وبعد أربع ساعات 71.3% وهم خارج الحدود المسموحة من قبل الدستور، وبعد ست ساعات 72.68%، عشر ساعات 74.2% وهما ضمن مجال الدستور.

الشركة C تحرر بعد اول ساعة 5.85%، ثاني ساعة 20.28%، أربع ساعات 38.11% وبعد ست ساعات 53.33% وهي جميعها ضمن المجال المقبول من قبل الدستور أما بعد عشر ساعات 55.49% وهي اقل من الحد المسموح به من الدستور.

وقد أظهر GARBACZ (GARBACZ، 2010) في دراسة لمستحضرات الديكلوفيناك المطولة التحرر الموجودة في السوق الألمانية نتائج مشابهة من حيث الاختلاف الواضح في التحرر وتأثر التحرر بعوامل مختلفة مثل سرعة التحريك وتغير درجة حموضة الوسط.



الشكل 10: مخططات النسب المئوية المتحررة من مضغوطات الديكلوفيناك مقابل الزمن بالمقارنة مع الحدود الدستورية

## 5.2 مقارنة نماذج التحرر في الزجاج لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطولة التحرر بالطرائق غير المعتمدة على النماذج الرياضية

### 1. حساب معاملي التشابه والاختلاف

يوضح الجدول (8) النتائج التي تم الحصول عليها. حيث أعطت الشركات معاملات اختلاف A(7.59)، B (30.93) ، C (40.15) حيث أن الشركة A أقل من 15 أما الشركتان B,C أكبر من 15 ومعاملات تشابه A(58.28) ، B(34.83) ، C(30.04) بالتالي الشركة A تملك معامل تشابه أعلى من 50 يؤدي تشابه في الانحلال لسلوك المستحضر المرجعي ، أما الشركتان B,C تملك معاملات تشابه أقل من 50 بالتالي فهي لا تشابه المستحضر المرجعي بالانحلال.

الجدول (8): الفرق ومربع الفرق بين النسبة المئوية المتحررة من كل المستحضر المرجعي ومستحضر الشركة A عند زمن كل سحب.

A				
Time (h)	Rt (brand)	Tt (A)	Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
1	23.436	21.598	1.84	3.38
2	39.865	33.987	5.88	34.55



4	62.965	62.741	0.22	0.05
6	66.952	67.205	0.25	0.06
10	96.026	82.237	13.79	190.15

الجدول 9: قيم معاملي التشابه والاختلاف

f1	f2	العينة
7.59	58.28	الشركة A
30.93	34.83	الشركة B
40.15	30.04	الشركة C

## الاستنتاجات والتوصيات:

تمت مراقبة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم مطول التحرر المصنعة محلياً من قبل الشركات A,B,C ، وبالمقارنة مع المستحضر المرجعي Voltaren SR® فتبين مايلي:

- كانت جميع المضغوطات مقبولة دستوريا من حيث تجانس الوزن مع اختلاف كبير بالوزن الوسطي بين المضغوطات الملبسة بالفلم حيث كان متوسط الوزن لمضغوطات الشركة B(272 ملغ) اما الشركة C (204 ملغ) والمستحضر المرجعي (297 ملغ)، حيث أن مضغوطات الشركة A المصنعة بالقولبة كان متوسط الوزن (568 ملغ) مما قد يؤثر سلباً على مطاوعة المريض.
- من حيث القساوة لاحظنا تشابه بين مضغوطات الشركة A والمستحضر المرجعي واختلاف مع الشركتين الأخرين حيث كانت قساوة الشركة C أعلى وسطياً والشركة B أقل وسطياً.
- وتبين أن جميع المضغوطات مقبولة دستوريا باختبار الهشاشة.
- أظهرت دراسة اختبار الانحلال في الزجاج حساب معاملي التشابه والاختلاف أن الشركة A أبدت سلوكاً مشابهاً في التحرر من المستحضر المرجعي في حين أبدت الشركتين B,C سلوكاً مختلفاً من حيث التحرر.

ومنه نوصي بضرورة التزام شركات الأدوية بشروط الأدوية الجنييسة والتأكيد على أهمية إنجاز اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج.

## المراجع References

1. Aulton, ME. , Taylor, K., Aulton's Pharmaceuticals: The Design and Manufacture of medicines, Elsevier, UK 2018
2. MAMMARI, N. Ibrahim, W.; Haroun, M. Tishreen University, Syria. An In- vitro Comparative Study of Metformin Prolonged Release from its Local Commercial Tablets
3. Ansel, C., Loyd V. Allen, Jr., Popovich, Nicholas G., Howard, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Lippincott Wiliams and Wilkins, 2005
4. HASSAN, N. Manara University, Syria.Pharmacology2 Course.
5. Tania Sultana, T1,2, Md. Didaruzzaman Sohel1,2\*, Md. Hassan Kawsar1 and Rebecca Banoo3 1 Department of Pharmacy, State University of Bangladesh, Dhaka, Bangladesh. In Vitro Dissolution Study and Assay of Diclofenac Sodium from Marketed Solid Dosage form in Bangladesh.
6. MHANNA, Z. Hammad, T., Ibrahim, W., Preparation of Extended-Release Hard Capsules of Furosemide, Tishreen University
7. ISMAIL, R. Formulation of methyldopa sustained release matrix tablets using hydrophilic polymers, Tishreen University
8. منظمة الصحة العالمية: المكتب الإقليمي للشرق الأوسط، قياس الشفافية لتحسين الإدارة الرشيدة، (الشوروية) في القطاع العام للأدوية، الجمهورية العربية السورية 2009
9. GARBACZ, G. WEITSCHIES, W., Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended-release formulations under standard and biorelevant test conditions, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2010
10. PubChem, Compound Summary, Diclofenac sodium
11. SALLMANN, AR. National Library of Medicine, PubMed. The History of Diclofenac.
12. IBRAHIM, L. Hammad, T. Preparing matrix prolonged release tablets of verapamil and compare with coated one., Tishreen University

## الملاحق

### نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة

الجدول 10: الشركة A

رقم المضغوطة	وزن المضغوطة (غ)	(فرق وزن المضغوطة عن الوزن [100* الوزن الوسطي] /الوسطي
1	0.574	1.011
2	0.57	0.307
3	0.568	-0.043
4	0.569	0.131
5	0.574	1.011
6	0.565	-0.571
7	0.569	0.131
8	0.562	-1.099
9	0.559	-1.627
10	0.565	-0.571
11	0.569	0.131
12	0.57	0.307
13	0.566	-0.395
14	0.571	0.483
15	0.577	1.539
16	0.571	0.483
17	0.573	0.835

-0.923	0.563	18
1.011	0.574	19
-2.155	0.556	20

الجدول 11: الشركة B

رقم المضغوطة	وزن المضغوطة (غ)	(فرق وزن المضغوطة عن الوزن) [100* الوزن الوسطي /] الوسطي
1	0.273	0.054
2	0.275	0.787
3	0.273	0.054
4	0.27	-1.044
5	0.272	-0.311
6	0.284	4.086
7	0.271	-0.678
8	0.276	1.154
9	0.279	2.253
10	0.274	0.421
11	0.272	-0.311
12	0.268	-1.777
13	0.276	1.154
14	0.272	-0.311
15	0.284	4.086
16	0.261	-4.343

-3.243	0.264	17
-1.777	0.268	18
-1.411	0.269	19
1.154	0.276	20

الجدول 21: الشركة C

رقم المضغوطة	وزن المضغوطة (غ)	[فرق وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي] / [الوزن الوسطي] * 100
1	0.204	-0.146
2	0.204	-0.146
3	0.208	1.811
4	0.205	0.342
5	0.204	-0.146
6	0.203	-0.636
7	0.205	0.342
8	0.205	0.342
9	0.205	0.342
10	0.209	2.3
11	0.203	-0.636
12	0.2	-2.104
13	0.208	1.811

-1.615	0.201	14
-0.146	0.204	15
-0.146	0.204	16
-0.636	0.203	17
-0.636	0.203	18
0.342	0.205	19
-0.636	0.203	20

الفرق ومربع الفرق بين النسبة المتحررة من المستحضر المرجعي والعينات  
المدرسة

الجدول 13: الشركة B

B				
Time (h)	Rt (brand)	Tt (B)	Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
1	23.436	49.196	25.76	663.60
2	39.865	67.689	27.82	774.17
4	62.965	71.302	8.34	69.51
6	66.952	72.684	5.73	32.85
10	96.026	74.203	21.82	476.27

الجدول 14: الشركة C

C				
Time (h)	Rt (brand)	Tt (B)	Rt-Tt	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
1	23.436	5.856	17.58	309.04
2	39.865	20.287	19.58	383.29
4	62.965	38.116	24.85	617.46
6	66.952	53.337	13.62	185.38
10	96.026	55.499	40.53	1642.43

## قيم تحرر ديكلوفيناك الصوديوم من مضغوطات الشركات المدروسة بدلالة الزمن

الجدول 15: قيم تحرر الديكلوفيناك لكل الشركات المدروسة

Time (h)	Brand	A	B	C
0	0	0	0	0
1	23.43	21.59	49.19	5.85
2	39.86	33.98	67.68	20.28
4	62.96	62.74	71.30	38.11
6	66.95	67.20	72.68	53.33
10	96.02	82.23	74.20	55.49





الشكل 15



الشكل 16



الشكل 17



الشكل 18



الشكل 19