

## Evaluation of Productivity Performance of some Phenotypic traits of three Generation of Friesian–Cows

**Prof.Dr.Mahmoud Al–Rashed     Dr. Shaker Sheikh Musa**

**(Recceived:14 February 2019,Accepted: 13 May 2019)**

### **Abstract:**

This study is conducted at Job Ramlah Dairy station belonging to the general organization of cattle in Hama on the records of 145 Friesian cows distributed on three groups were (1) imported grandmother cattle, (2) domestic born mother cattle, and (3) domestic born daughter cattle, for studying some productive qualities of milk. The results shows significant differences in milk season, between the second and the third group, while it is not significant differences between the first and the second group, also the first and the third group. the second group recorded the longest period of milk season as compared with the other groups. But the first group records the highest value of Arithmetic mean of total milk Yield, and shows significant differences between the first and the second groups, while there is no significant between the first and the second group, and the second and the third group. As well, the difference shows no significant differences of Dry Period length between the groups. Results from this study refer to the ability of the imported Friesian cattle of acclimatization with the new environment, so the production qualities of the domestic born cattle are similar to imported one.

**1- مقدمة:**

تعد المنتجات الحيوانية هامة من الناحية الغذائية كونها تشكل المصادر الأساسية للبروتين الحيواني، ويعتبر الحليب ومشتقاته المصدر الرخيص الأول لهذه المواد وخصوصاً من الأبقار لإنتاجها العالي المستمر على مدار السنة. تمتاز أبقار الحليب بمقدرتها على تحويل المواد العلفية الخشنة إلى حليب و المثابرة على هذا الإنتاج العالي من الحليب. وتعتبر ابقار الفريزيان من أكثر سلالات ابقار الحليب انتشاراً في العالم حيث دخلت بلاد عديدة في مختلف القارات و بطروف بيئية مختلفة و لا تزال اهميتها ترتفع بصورة مستمرة نتيجة للصفات الوراثية الجيدة التي تمتلكها و لتأقلمها السريع و بنفس الوقت فإنها تحتاج الى رعاية و تغذية جيدة ليتسنى لها الاستمرار بالإنتاج العالي.

تؤثر العديد من العوامل في إنتاج الحليب الكلي و منحى الإنتاج، مثل السلالة (Msanga و زملاءه، 2000) و عوامل بيئية (Ray و زملاءه، 1992) و الإدارة (Tekerli و زملاءه، 2000) و العمر عند أول ولادة (Swalve 1995) بالإضافة إلى طول موسم الإنتاج (Lobo و زملاءه، 1979) و سنة الولادة (Payne و Wilson 1999) و فصل الولادة (Hansen و زملاءه، 2006) .

**2- مواد وطرق العمل:**

تم دراسة البيانات من سجلات أبقار الفريزيان العائدة الى محطة أبقار جب رملة و التابعة للمؤسسة العامة للمباقر في محافظة حماة و البالغ عددها 145 بقرة فريزيان. جمعت هذه السجلات خلال الفترة الممتدة بين العامين 1994 - 2005 و تم تقسيمها الى ثلاثة اجيال (مجموعات) متمثلة بالأمهات (1) المستوردة و هي حامل، بنات (2)، حفيدات (3) المولودة محلياً لدراسة التحليل الوراثي لبعض الصفات المظهرية بين المجموعات 2:1، 3:1، 3:2 لكل من الصفات التالية:

1- طول موسم الحليب (يوم)

2- انتاج الحليب المعدل (305) يوم (كغ)

3- مدة التجفيف (يوم).

علماً بأن نظام التغذية كان ثابتاً في المحطة، وعدد مرات الحلابه كان بمعدل مرتين يومياً (مرة صباحاً و مرة مساءً)، ونظام التلقيح المتبع في المحطة هو التلقيح الاصطناعي.

و تم تحليل البيانات باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه One Way ANOVA وذلك في البرنامج الاحصائي SPSS، حسب النموذج الرياضي المعروف للاختبار

وكذلك حسب قيم المتوسطات والخطأ القياسي ومعامل الاختلاف والمعامل التكراري. كما تم اختبار معنوية المتوسطات باستخدام اختبارات t-test, F-test و L.S.D عند مستوى احتمال 5% (Sokal و Roulf 1981).

**3- لنتائج والمناقشة:****أولاً: موسم الحليب(يوم)**

يبين الجدول (1) طول موسم الحليب الى تقارب المجموعتين 1، 2 و اختلافهما عددياً بحوالي 50 يوم عن المجموعة (3) حيث كانت النتائج معنوية بين المجموعتين 2: 3 و غير معنوية بين المجموعات 1: 2 و 1: 3، و بلغ متوسط طول موسم الحليب للأجيال الثلاثة 389.42 يوم و هو أعلى من طول موسم الإدرار المثالي للأبقار و المقدر بنحو 305 أيام (Kumuk و زملاؤه، 1999)، و أعلى مما وجده Wondifraw و زملاؤه (2013) عند الأبقار الهجينة (هولشتاين فريزيان × Deoni) في الهند  $296.8 \pm 2.29$  يوماً، و مما وجده Abdel Gader و زملاؤه (2007) في أبقار الفريزيان في السودان ( $294.10 \pm 3.62$  يوماً)، و بالمقابل كان قريباً مما وجده سلهب و زملاؤه (1997) في أبقار الفريزيان في ليبيا ( $353.9 \pm 0.88$  يوماً)، و المصري (2010) عند أبقار الفريزيان في مزرعة خرابو التابعة لجامعة دمشق في محافظة

ريف دمشق السورية ( $4.18 \pm 372.62$  يوماً)، بينما كانت النتائج متشابهة مع بحث الراشد وزملائه (2010). و قد يعزى هذا التباين الى اختلاف الظروف البيئية و الإدارية.

الجدول (1) تقديرات المتوسط الحسابي ( $\pm$  الخطأ القياسي ) لطول موسم الحلابة (اليوم) لمجموعات الدراسة الأمهات(1)، البنات(2)، الأحفاد(3)

الجيل	العدد	الوسط الحسابي $\pm$ الخطأ القياسي	معامل الاختلاف	المعامل التكراري
(1)	42	395.93 a $\pm$ 11.68	19.12%	0.62
(2)	42	403.14 ab $\pm$ 16.12	25.92%	0.62
(3)	22	350.82 a $\pm$ 19.11	25.55%	0.46
المجموع	106	389.42 $\pm$ 8.96	23.69%	0.80

الأحرف المختلفة (a, b) ضمن العمود الواحد تشير إلى وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين

المتوسطات الحسابية للمجموعات المدروسة عند قيمة الاحتمالية  $P < 0.05$

اختبار  $F = 2.57$  (0.081) غير معنوي.

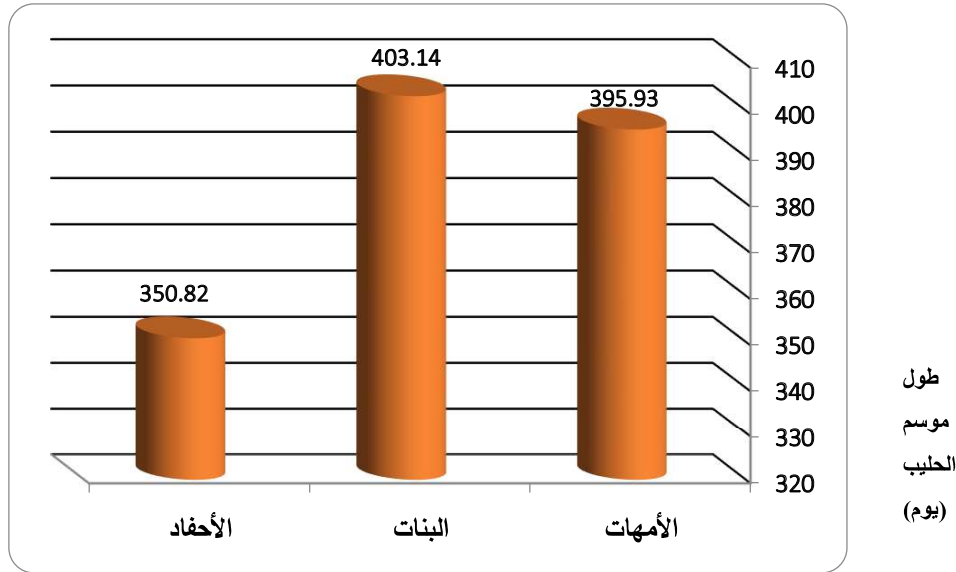
اختبار  $t$  ، L.S.D = 1 : 2 = 0.36 ، 19.84 (0.72) غير معنوي.

1 : 3 = 2.12 ، 23.92 (0.06) غير معنوي.

2 : 3 = 2.09 ، 23.93 (0.03) معنوي.

يشير الجدول السابق الى عدم وجود فروق معنوية بين متوسطات المجموعات.

كما يُظهر الشكل (1) المتوسطات الحسابية لمجموعات الدراسة (الأمهات - البنات - الأحفاد) وذلك من حيث طول موسم الحليب (يوم).



الشكل (1) المتوسطات الحسابية لمجموعات الدراسة طول موسم الحليب (يوم)

(الأمهات – البنات – الأحفاد)

ثانياً: إنتاج الحليب المعدل 305 يوم

يُظهر الجدول (2) أعلى قيمة للوسط الحسابي بالنسبة إلى كمية الإنتاج المعدل 305 يوم في مجموعة الأمهات 5498.95 كغ في حين كانت أدنى قيمة للوسط الحسابي بالنسبة إلى كمية الإنتاج المعدل 305 يوم في مجموعة الأحفاد هي 4832.14 كغ، أما الوسط الحسابي للأجيال الثلاثة فقد بلغ 5232.96 كغ، و هو أقل مما وجده Pirlo و اخرون (2000) في أبقار الهولشتاين الإيطالية (7246.1 كغ)، و مما وجده BenGara و اخرون (2009) في أبقار الهولشتاين في تونس (5669.8 كغ)، و لكنه أعلى بكثير مما وجده Shalaby و اخرون (2001) في أبقار الفريزيان في مصر ( $42 \pm 2995$  كغ)، و AINajjar (1997) عند أبقار الفريزيان في محطة الزرية في محافظة حلب السورية ( $207.31 \pm 3630.59$  كغ)، و بن رحيم (2007) عند أبقار الفريزيان في السودان فقد كانت 3762.29 كغ. و قد يعود هذا التباين في الإنتاج الى تأثره بالظروف البيئية والتغذوية.

الجدول (2) تقديرات المتوسط الحسابي ( $\pm$  الخطأ القياسي) لإنتاج الحليب المعدل 305 يوم (كغ) لمجموعات الدراسة الأمهات (1)، البنات (2)، الأحفاد (3)

الجيل	العدد	الوسط الحسابي $\pm$ الخطأ القياسي	معامل الاختلاف
(1)	57	5498.95 a $\pm$ 144.61	19.86%
(2)	50	5154.20 ab $\pm$ 164.59	22.58%
(3)	28	4832.14 b $\pm$ 237.27	25.98%
المجموع	135	5232.96 $\pm$ 101.00	22.42%

تشير الأحرف المختلفة (a, b) ضمن العمود الواحد إلى وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين المتوسطات

الحسابية للمجموعات المدروسة عند قيمة الاحتمالية  $P < 0.05$

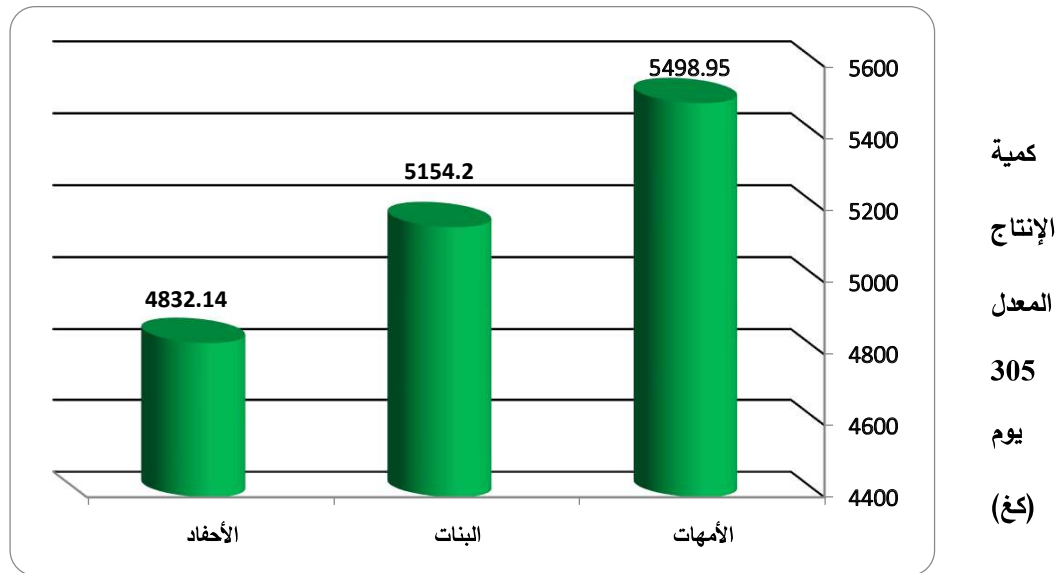
اختبار  $F = 3.32$  (0.04) معنوي.

اختبار  $t$  ،  $L.S.D = 1.58$  ،  $2 : 1 = 223.54$  ،  $0.12$  غير معنوي.

$3 : 1 = 266.25$  ،  $0.01$  معنوي.

$3 : 2 = 272.32$  ،  $0.24$  غير معنوي.

يُظهر الشكل (2) المتوسطات الحسابية لمجموعات الدراسة (الأمهات - البنات - الأحفاد) وذلك من حيث كمية الإنتاج المعدل 305 يوم (كغ).



الشكل (2) المتوسطات الحسابية لمجموعات الدراسة (الأمهات - البنات - الأحفاد) وذلك من حيث كمية الإنتاج المعدل 305 يوم (كغ)

## ثالثاً: طول مدة الجفاف (يوم)

يظهر الجدول (3) قيمة الوسط الحسابي بالنسبة إلى طول مدة التجفيف في المجموعات الثلاث فكانت 93.11 يوماً، و هي أعلى مما أشار إليه Borkowska و Januś (2010) اللذان وجدوا الفترة المثالية لطول فترة التجفيف عند سلالات ماشية الحليب تتراوح بين 40 الى 60 يوماً، كما أنها أعلى مما وجدته Bayram و زملاؤه (2008) في أبقار الهولشتاين فريزيان في تركيا (67.1 ± 2.2 يوماً)، و مما وجدته المصري (2010) عند أبقار الهولشتاين فريزيان في محافظة ريف دمشق السورية (76.88 ± 2.22 يوماً)، و مما أشار إليه سلهب و زملاؤه (1997) في أبقار الفريزيان في ليبيا (73.07 ± 0.77 يوماً)، و لكنه أقل مما وجدته Mohit و Hossein-Zadeh (2013) عند أبقار الهولشتاين في إيران (100.46 يوماً)، و مما وجدته Amasaib و زملاؤه (2011) عند الأبقار الهجينة في السودان (133 يوماً)، أيضاً أقل مما وجدته الماجد (2008) عند أبقار الهولشتاين في السودان بولاية الخرطوم (156.1 يوماً). سبب هذا التفاوت في المدة بين الأم و البنت و الحفيدة يعزى الى اختلاف الآباء و تغير الظروف الغذائية حسب الموسم.

الجدول رقم (3): تقديرات المتوسط الحسابي (± الخطأ القياسي) لطول مدة الجفاف(يوم) لكل من مجموعات الدراسة الأمهات(1)، البنات(2)، الأحفاد(3)

الجيل	العدد	الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي	معامل الاختلاف	المعامل التكراري
(1)	42	88.14 a ± 7.18	52.80%	0.77
(2)	40	99.25 a ± 13.64	86.96%	0.76
(3)	22	91.45 a ± 5.71	29.27%	0.64
المجموع	104	93.11 ± 6.08	66.66%	0.89

تشير الأحرف المتماثلة (a) ضمن العمود الواحد إلى عدم وجود فروق معنوية بين المتوسطات الحسابية للمجموعات المدروسة عند قيمة الاحتمالية  $P < 0.05$

اختبار  $F = 0.33$  (0.72) غير معنوي.

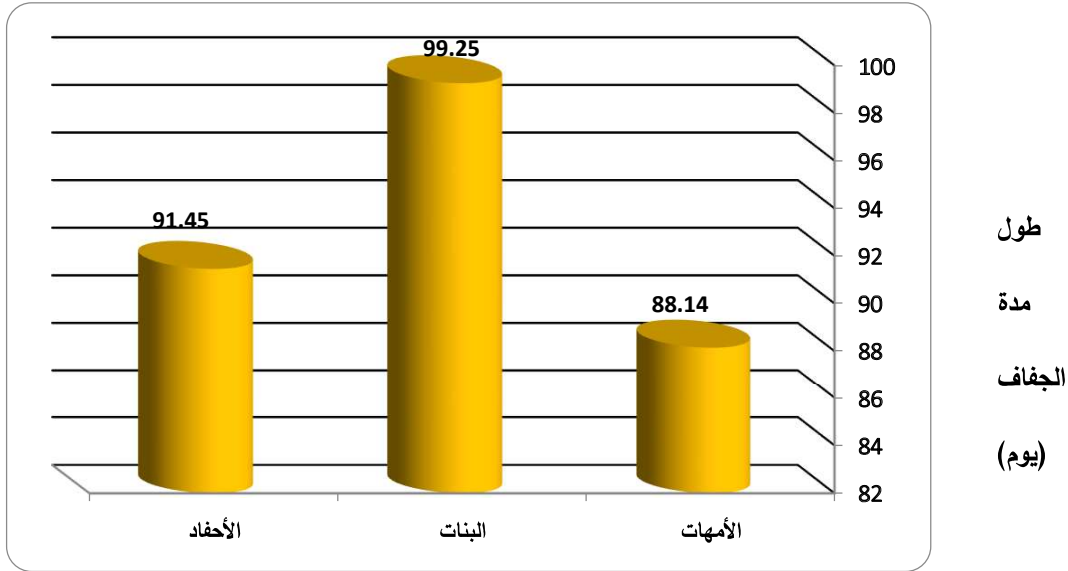
اختبار  $t$  ،  $1 : 2 = 0.73$  ،  $13.80$  (0.42) غير معنوي.

$1 : 3 = 0.30$  ،  $16.44$  (0.84) غير معنوي.

$2 : 3 = 0.41$  ،  $16.58$  (0.64) غير معنوي.

يشير الجدول السابق إلى عدم وجود فروق معنوية ما بين المجموعات

يُظهر الشكل (3) المتوسطات الحسابية لمجموعات الدراسة (الأمهات – البنات – الأحفاد) وذلك من طول مدة الجفاف (يوم).



الشكل (3) المتوسطات الحسابية لمجموعات الدراسة (الأمهات – البنات – الأحفاد) وذلك من حيث طول مدة الجفاف (يوم)

#### الاستنتاج و التوصيات:

من خلال هذه الدراسة تبين لنا قدرة أبقار الفريزيان على التأقلم مع البيئة الجديدة، حيث كانت الكفاءة الانتاجية للأبقار المولودة محلياً (البنات و الاحفاد) متشابهة نسبياً مع الأمهات المستوردة. كذلك لدى مقارنة متوسط طول موسم الحليب و طول مدة التجفيف التي حصلنا عليها في هذه الدراسة مع المعايير العالمية المعروفة نرى (ابتعاد هذه المتوسطات عن القيم المستحصل عليها في الدراسات السابقة). لذلك نوصي :

- 1- تحسين الرعاية الصحية
  - 2- تحسين الرعاية الغذائية و خاصة في مواسم الجفاف
  - 3- تحسين التربية و خاصة للمواليد لتكون جاهزة لتجديد القطيع
- لأن ذلك يؤدي الى زيادة الإنتاج الكلي مما ينعكس ايجاباً على الأداء الإنتاج في المحطة.

#### المراجع باللغة العربية:

- الراشد.محمود-جهاد مسوح-علي ديب-(2010): مجلة جامعة البعث عنوان البحث( العلاقة بين العمر وأسباب الاستبعاد عند أبقار الفريزيان وعلاقتها ببعض المؤشرات الإنتاجية ).
- المصري، ع. 2010. دراسة تحليلية للصفات الانتاجية و التناسلية لأبقار الهولشتاين فريزيان في مزرعة خرابو. رسالة ماجستير، كلية الزراعة، جامعة دمشق – سورية.

- بن رحيم، بدر الدين حسان احمد (2007): بعض العوامل البيئية والوراثية المؤثرة علي الصفات الإنتاجية والتناسلية لأبقار الفريزيان والمحفوظة في مزرعة الديرييلاند(أزاهير)بولاية الخرطوم في السودان-رسالة الماجستير - جامعة الخرطوم - كلية الإنتاج الحيواني.
- سلهب، س.، م. خ. أحمد و أ. خروفة. 1997. الفترة بين الولادتين و تأثير بعض العوامل فيها عند أبقار الفريزيان تحت الظروف الليبية. مجلة جامعة دمشق للعلوم الزراعية. 13: 13 - 23 .
- عبد الماجد ،مالك أمير باشير -(2008): رسالة الماجستير كلية الإنتاج الحيواني جامعة الخرطوم إلى تقييم أداء بعض أبقار الهولشتاين فريزيان النقية تحتظروف السودان بمزرعة شركة أزاهير بولاية الخرطوم.

#### References:

- AbdelGader, A., Mohamed-Khair, A. A., Musa LM–A. and Peters,K. J. 2007. Milk yield and reproductive performance of Friesian cows under Sudan tropical conditions. Arch. Tierz., Dummerstorf, 50(2):155-164.
- Al–Najjar. K. A. 1997. Genetic Improvement in Dairy Cattle. M. Sc. Animal Production Department. Fac. Agric. Ain Shams Univ. Cairo,Egypt.
- Amasaib, E.O., Fadel–Elseed, A.M., Mahala, A.G. and Fadlelmoula, A.A. 2011. Seasonal and parity effects on some performance and reproductive characteristics of crossbred dairy cows raised under tropical conditions of the Sudan. Livest Res Rural Dev 23(4): <http://www.lrrd.org/lrrd23/4/amas23078>.
- Bayram, B., Yanar, M. and Akbulut, O. 2008. Reproductive and milk Production Traits of Holstein Friesian cows in pre–Organic and Organic Dairy Husbandry in Turkey. Journal of Animal and Veterinary Advance.(7) 7: 808–811.
- Ben Gara, A., R. Bouraoui, B. Rekik, H. Hammami and H. Rouissi. 2009. Optimal Age at First Calving For Improved Milk Yield and Length of Productive Life inTunisian Holstein Cows. American–Eurasian Journal of Agronomy. 2(3):163–167.
- Borkowska, D.and E.Januś. 2010. Analysis of the influence of chosen factors on somatic cell count in milk of montbeliarde cows. ActaSci Pol Zootech. 9: 39–45 .
- Hansen, J. V ; Friggens, N. C and Hjsgaard, S. The influence of breed and parity on milk yield and milk yield acceleration curves. Livest. Sci. Vol. 104, 2006, 53–62.
- Hossein–Zadeh, N. G. and Mohit, A.2013. Effect of dry period length on the subsequent production and reproduction in Holstein cows. Spanish J. Agri. Res. 11: 100–108.



- Kumuk, T., Akbas Y . and Turkmut. L. 1999 .Economic loss in fertility parameters of dairycattle and know ledge and technology. Needs ofBreeders Hayvansal Uretim. 39-40: 1-12.
- Lobo, R. B ; Duarte, F. A. M and Bezerra, L. A. F. 1979. Factors affecting milk production of Pitanguel–Ras cattle in Brazil. Rev.Brasil.Genet. Vol. 3, 1979,199–209.
- Msanga, Y. N ; Bryant, M. J Q rutam, I. B Q Minja, F. N and Zylstra, L .Effect of environmental factors and of the proportion of Holstein blood on the milk yield and lactation length of crossbred dairy cattle on smallholder farms in north–east Tanzania. Tropical Animal Health and Production. Vol.32, 2000, 23–31.
- Payne, W. J. A and Wilson, T. R. An introduction to animal husbandry in the tropics . th ed. Blackwell Publishing Ltd, Iowa State University Press,1999, U.S. pp 826.
- Pirlo, G., F. Miglior and M. Spironi. 2000. Effect of age at first calving on production traits and on difference between milk yield returns and rearing costs in Italian Holsteins. J. Anim. Sci. 83:603–608.
- Ray, D. E ; Halbach, T. J and Armstrong, D. V. Season and Lactation Number Effects on Milk Production and Reproduction of Dairy Cattle in Arizona. J. Dairy Sci .Vol. 75, 1992, 2976–2983
- Shalaby, N. A.,E. Z. M. Oudah and M.Abdel–Momin. 2001. Genetic analysis of some Productive and Reproductive Traits and sire Evaluation in Imported and Locally Born Friesian cattle Raised in Egypt. Pakistan J. Biol Sci. 4(7):893–901.
- Sokal, R.R. and F.J. Roulf (1981). Biometry Second W.H. Freeman and Compane, U.S.A.
- Swalve, H. H. Genetic relationship between dairy lactation persistency and yield. J.Anim. Breed. Genet. Vol. 112, 1995, 303–311.
- Tekerli, M ; Akinci, Z Q Dogan, I and Ackan, A. Factors affecting the shape of lactation curves of Holstein cows from the Balikesir Province of Turkey. J. Dairy Sci .Vol.83,2000,1381–1386.
- Wondifraw, Z., Thombre B., M. and Bainwad, D. V. 2013. Effect of non-genetic factors on milk production of Holstein Friesian × Deoni crossbred cows. Inter.J. Live., 4(7): 106-112.

## تقييم تجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة في تحاميل الأطفال تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم أنموذجاً

\* يوسف الأحمد

(الإيداع: 16 نيسان 2019 ، القبول: 14 آيار 2019)

الملخص:

تعتبر التحاميل من الأشكال الصيدلانية واسعة الاستخدام لدى الأطفال والرضع نظراً للميزات التي تقدمها مقارنة مع الأشكال الفموية. يتوجب في التحاميل أن تتمتع بمواصفات جيدة لذا تخضع كغيرها من الأشكال الصيدلانية إلى فحوص مراقبة دوائية مختلفة كالفحوص العيانية وفحص التفنت والانصهار وتجانس الوزن والمقايضة. لا يعبر فحص المقايضة عن تجانس توزع المادة الفعالة على طول جسم التحميلة ويتوجب التحقق من هذا الأمر عبر تقسيم التحميلة عرضياً إلى ثلاثة أجزاء متساوية ومقايضة المادة الفعالة ضمن كل جزء على حدة لما لذلك من أهمية في عدم إحداث تخريش موضعي ناجم عن تحرر المادة كاملة في نقطة محددة من المستقيم كما أن هذا الاختبار مؤشر جيد على جودة التصنيع. تم في هذا البحث تقييم جودة تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم أطفال من ثمانية تحضيرات مختلفة من شركتين محليتين A و B ومن عيارين مختلفين 12.5 و 25 ملغ. تم إجراء الفحوص العيانية والفيزيائية كما قمنا بالتركيز على فحوص المقايضة وتجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة . أبدت جميع التحضيرات مطابقة للمواصفات فيما يخص الفحوص العيانية والفيزيائية. تبين أن تحاميل ديكلوفيناك صوديوم عيار 12.5 ملغ تتضمن أقل من الحدود الدنيا المسموحة في حين أن عيار 25 ملغ قد كان ضمن الحدود الدستورية إلا أننا لم نلاحظ أي فرق معنوي بين الشركتين فيما يخص فحص المقايضة للعيار الواحد. تبين من خلال فحص تجانس توزع التحاميل في جسم التحميلة أن التحضيرات من الشركة B من العيارين المختلفين تمتلك توزع متجانساً جيداً نسبياً مقارنة مع الشركة A فقد بلغت نسبة المادة الفعالة ضمن كل ثلث من التحميلة الواحدة حوالي 30 إلى 35% بغض النظر عن العيار في حين كانت نسبة المادة الفعالة في مقدمة التحميلة حوالي 50% في الشركة A. هذه الدراسة تؤكد أهمية إجراء هذا الفحص بالتزامن مع فحص المقايضة وتوصي بعدم تقسيم التحميلة كمحاولة لتقليل الجرعة.

الكلمات المفتاحية: تحاميل، ديكلوفيناك الصوديوم، التصنيع الجيد، فحص التجانس، جودة الأدوية.

## Evaluation of homogeneity of active ingredient inside infantile suppository body Example: sodium diclofenac suppositories

\*Dr Youssef ALAHMAD

( Received: 16 April 2019, Accepted:14 May 2019)

### Abstract:

Suppositories are widely used pharmaceutical dosage form especially for children and infants taking in account their privileges in comparing with oral forms. Suppositories should characterized by good specifications so its under go different quality control tests as visual inspection, disintegration and melting tests, uniformity of weight and assay. The latter does not reflect the homogeneity of active ingredient alongside suppositories body so it should be assessed by sectioning a suppository cross-section into three equal parts, and ensuring that each section presents the same quantity of drug. This test is so important in order to avoid the local irritation in rectum and as an indicator for good manufacturing. In this work , from two pharmaceutical companies A and B, eight different batches of sodium diclofenac suppositories for child of two strength 12.5 mg and 25 mg have been evaluated. Visual examination and physical tests have been carried out then we concentrate on assay and homogeneity of distribution of active ingredient inside suppository body. All batches are in conform with physical and visual tests. We find that batches of 12.5 mg contain the lowest permitted limit while all batches of the strength 25 mg are in accordance with pharmacopoeial limits. No significant differences have been observed between the two companies concerning the same strength. However, the test of homogeneity inside suppository shows that batches from company B of two strengths present a good distribution pattern since the percentage of drug in each third is about 30–35% disregard the strength while the percentage of drug at the top of suppository is about 50% in batches from company A. This work confirms the importance of carrying out this latest test simultaneously with the assay and recommends not to divide suppository as a manner to diminish the dose.

**Keywords:** suppositories, good manufacturing, uniformity test, sodium diclofenac, Drug Quality.

---

\*Department of pharmaceutical chemistry and quality drug control–faculty of pharmacy–AlBaath University.

**1- مقدمة Introduction:**

تمتاز التحاميل suppositories عن غيرها من الأشكال الجرعية الصيدلانية الفموية orally pharmaceutical dosage form بميزات عديدة من بينها إمكانية إعطاء أدوية قليلة الثبات ضمن الوسط الحمضي أو مخرشة للمعدة أو في حالات الإقياء vomiting والغثيان nausea حيث يصعب تقديم الدواء فمويًا orally ، وهي في غاية الأهمية عند المرضى الذين يصعب لديهم البلع كالأطفال والرضع (Lachman *et al.*, 2017, Boylan *et al.*, 2002) ، ولا سيما في حالات ارتفاع الحرارة fever والمغص spasm (Kauss *et al.*, 2012, Tinner *et al.*, 2013) وأخيراً إمكانية تجنب الطريق الكبدية (Aulton *et al.*, 2013). لا تخلو التحاميل مع كل هذه الميزات من بعض السلبيات حيث تعتبر شكلاً قليل القبول لدى الكثيرين ولا تخلو من مشاكل في التصنيع عدا عن التنوع القليل نسبياً في السواغات excipients المناسبة للتصنيع مقارنة مع الأشكال الفموية (Rowe *et al.*, 2009) .

يعتبر بناء الجودة من أولى سياسات أي شركة دوائية ويتم ذلك عبر تطبيق نظام ضمان الجودة quality assurance وقواعد التصنيع الجيد good manufacturing practices وقواعد مراقبة الجودة quality control وهذه السياسة تضمن امتلاك الدواء للمواصفات التي تمكنه من أداء وظيفته كالفعالية efficacy والأمان safety والثبات stability وأناقته الشكل الصيدلاني (Sarker *et al.*, 2008). من هنا تتم مراقبة جودة التحاميل عبر فحوص عيانية visual examination أولاً ومن ثم فحوص فيزيائية وكيميائية وجرثومية ثانياً. تتضمن الفحوص الفيزيائية فحص تجانس الوزن uniformity of weight، فحص التفتت disintegration test ، نقطة الانصهار melting point ، البلورة المعاكسة recrystallisation وفحص المقاومة الميكانيكية (Sahoo *et al.*, 2017) في حين تتضمن الفحوص الكيميائية فحوص المقايسة assay وفحص الذوبان dissolution test وفحص تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن قوام التحاميل uniformity of mixture. وفيما يخص الفحص الجرثومي والفطري فقد صنفت التحاميل ضمن المجموعة الثالثة من المستحضرات والتي تتطلب حدود نقاوة ميكروبيولوجية معينة (USP 36,2013).

في مقالة مرجعية حديثة (Richey *et al.*, 2017) تبين بأنه تقوم بعض الأمهات بتقسيم التحميلة إلى أجزاء في محاولة لتخفيف الجرعة المقدمة للطفل، وفي دراسة قام بها Kim ومساعدوه عام 2005 تبين بأن أطباء التخدير يقومون أيضاً بنفس الفعل قبل إجراء مداخل جراحية للأطفال وقد خلصت الدراسة إلى ضرورة استخدام التحميلة كاملة دون تجزئتها نظراً لعدم الدقة في الجرعة (Kim *et al.*, 2005). يعتبر تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة الواحدة homogenous drug distribution within the dosage units مؤشراً على جودة التصنيع الجيد Good manufacturing إذ أن طريقة تصنيع التحاميل تقتضي عملية صهر السواغ مع المكون الفعال ومن ثَم عملية القولبة moulding والتبريد السريع حتى لا يحدث خلل في عملية توزيع المادة الفعالة الذي سيؤدي بالنتيجة إلى تركيز المكون الفعال في نقطة محددة من جسم التحميلة ومن ثم تحرره وإمكانية إحداث تخريش للمستقيم أو فقدان لجزء من المكون عند إخراج التحميلة من غلافها. قام Kalmar *et al.* عام 2014 بدراسة الأسباب التقنية لخلل تجانس المادة الفعالة ضمن تحاميل الأطفال المصنعة يدوياً في الصيدليات والمشافي في هنغاريا حيث تبين وجود خلل في عملية حساب معامل الانزياح displacement factor أو أن عملية القولبة تركز على الأساس الدسم دون الأخذ بالحسبان للمكون الفعال (Kalmar *et al.*, 2014). وقد كان هناك بعض المحاولات لاستبدال السواغ الدسم بأخر مائي فقد قام Sutanat مؤخراً بتصميم تحاميل ديكلوفيناك صوديوم ذات أساس مائي من بولي إيثيلين غليكول PEG كونه أكثر ثباتاً تجاه الحرارة من زبدة الكاكاو وأفضل من حيث التحرر (Sultant *et al.*, 2018).

يعتبر ديكلوفيناك من مثبطات سيكلو أوكسجيناز من زمرة مشتقات أريل أسيتيك ويستخدم مشتقه الملحي الصودي أو البوتاسي كمضاد التهاب غير ستيرويدي non steroid anti inflammatory drugs حيث أن له تأثير مسكن وخافض حرارة وله بعض الاستطبابات المهمة في علاج التهاب المفصل الرثواني rheumatoid arthritis ، وهو أكثر فعالية من نابروكسين وإندوميثاسين (Rang *et al.*, 2012). يكون ديكلوفيناك صوديوم بشكل بلورات ذات درجة انصهار 283° ويمتلك قيمة Pka تساوي 4.2 وقيمة توزع بين الماء والأوكتانول Log P تساوي 4.5 (Moffat *et al.*, 2004). ديكلوفيناك صوديوم قليل الذوبان في الماء لكنه يذوب بسهولة في الميتانول (BP 2013). تسوق تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم للأطفال في الجمهورية العربية السورية تحت عيارين 12.5 و 25 ملغ وتنتج من عدة شركات محلية (SDR 2004).

## 2- هدف البحث:

يهدف البحث بشكل رئيسي إلى تقييم تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة في تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم أطفال المسوقة محلياً إذ أن فحص المقايسة للتحميلة الواحدة لا يعبر عن مدى توزع المادة الفعالة ضمنها بشكل متجانس ولذلك أهمية بالغة في تقييم أمان المستحضر من حيث عدم إحداث تأثير مخرش موضعي محتمل ناجم عن تجمع المادة الفعالة في نقطة محددة من جسم التحميلة. من جهة أخرى يتوجب التأكد من أن المادة الفعالة غير متجمعة في قسم محدد من التحميلة حيث أن هناك مفهوم خاطئ لدى بعض الأمهات بتقسيم التحميلة إلى قسمين لتخفيف الجرعة المقدمة للطفل. يهدف البحث أيضاً إلى تقدير جودة مستحضر تحاميل الأطفال المسوق محلياً ومطابقته للمواصفات الدستورية عبر الفحوص العيانية والدستورية المختلفة.

## 3- مواد وطرائق البحث:

### 3-1 العينات samples:

تم سحب 8 عينات من مستحضر تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم أطفال من السوق المحلية من شركتين دوائيتين محليتين حيث تم ترميزها بالأحرف A و B بحيث تم سحب تحضيرتين مختلفتين من كل شركة ومن عيارين مختلفين حيث اصطالحنا L للعيار المنخفض 12.5 ملغ و H للعيار الأكبر 25 ملغ وقد تم التأكد من أن كل التحضيرات كانت مخزنة بشكل جيد وأنها لا تزال ضمن فترة الصلاحية كما هو معنون وفق قواعد التخزين الجيد وتم ترميز التحضيرات وفق الجدول 1:

الجدول رقم (1): التحضيرات الثمانية التي تمت دراستها وترميزها وفق عياراتها المختلفة:

الرمز	العيار (strength) (mg)	الشركة
AL1	12.5	A
AL2	12.5	A
AH1	25	A
AH1	25	A
BL1	12.5	B
BL2	12.5	B
BH1	25	B
BH2	25	B

تم استخدام ديكلوفيناك صوديوم نقي بتركيز 96% كشاهد لتحضير محلول عياري وهو مقدمة من إحدى الشركات الوطنية. من أجل عمليات الإذابة والاستخلاص والتمديد والطور المتحرك في الطريقة الكروماتوغرافية تم استخدام ميثانول وماء بنقاوة Grade HPLC. أما من أجل عمليات الترشيح فقد استخدمنا مراشح ورقية ومراشح نايلون بقطر مسام 0.45 مكم مخصصة للتركيب على سرنغ.

### 3-2 الفحوص الفيزيائية:

#### 3-2-1 الفحص العياني:

تم إجراء الفحص بأخذ تحميلتين من كل تحضير وملاحظة وجود تشققات أو نتوءات أو ظاهرة لمعان أو رائحة تزنج كما تم تقييم صعوبة إخراج التحميلة من البلستر ومن ثم تم إجراء مقاطع في جسم التحميلة وتم فحصها بالمجهر العادي لملاحظة وجود ظواهر بلورة معاكسة recrystallisation.

#### 3-2-2 فحص تجانس الوزن:

تم إجراء فحص تجانس الوزن uniformity of weight على كل تحضيرة وفق أفرودة دستور الأدوية الأمريكي USP 36 [9] حيث تم وزن 20 تحميلة من كل تحضيرة تم تقيمها من  $X_1$  إلى  $X_{20}$  بوحدة ملغ ثم حساب المتوسط M والانحراف عن المتوسط D مقدراً كنسبة مئوية بالعلاقة:

$$D = (X-M) * 100 / M$$

#### 3-2-3 فحص الانصهار:

تم وضع تحميلة في زجاجة ساعة ضمن حمام مائي بدرجة 37° وتحديد الزمن اللازم لانصهار التحميلة تم تكرار العمل على تحميلة ثانية لتأكيد النتائج.

#### 3-2-4 فحص التففت:

تم إجراء فحص التففت في جهاز التففت الخاص بالتحاميل ( Thermonik, India ) وهو عبارة عن حمام مائي يحوي قرصين متقبيين بـ 39 ثقب ومن ثم يتم ضبط حرارة الجهاز على الدرجة 37° حيث تم وضع التحاميل بين القرصين ويتم حساب الزمن اللازم لتفتت التحميلة وخروجها من الثقب.

#### 3-3 فحص المقايسة assay:

تم إجراء فحص المقايسة بشكل إفرادي لكل تحميلة على حدى وتم تكرار العمل على 3 تحاميل من كل تحضيرة للتأكد من محتوى المادة الفعالة ضمن كل تحضيرة ومدى مطابقتها للمواصفة الدستورية وفق أفرودة دستور الأدوية الأمريكي USP 36 (USP 36, 2013).

تم تحضير محلول عياري من ديكلوفيناك الصوديوم بتركيز 0.1 ملغ/مل بجل 50 ملغ ديكلوفيناك الصوديوم (بعد الأخذ بالحسبان لنقاوة المادة العيارية) ضمن 50 مل مزيج من الميثانول والماء بنسبة 20/80 ثم وضع المحلول ضمن حوض فوق الأمواج الصوتية حتى تمام الانحلال بعد ذلك تم الترشيح وإكمال الحجم حتى 100 مل بنفس المزيج السابق . تم أخذ 2 مل من هذا المحلول وأكمل الحجم حتى 10 مل باستخدام الميثانول ثم تم الترشيح باستخدام فلتر من النايلون 0.45 مكم قبل الحقن ضمن العمود.

لإجراء فحص المقايسة نقوم بوضع التحميلة كاملة ضمن بيشر ومن ثمن الحضان بدرجة 37° حضمن حمام مائي حتى تمام الذوبان ثم نقوم بإضافة 80 مل مزيج من الميثانول والماء بنسبة 20/80 ونقل البيشر إلى حوض الامواج فوق الصوتية

حتى تمام الانحلال بعد ذلك تم الترشيح باستخدام ورق ترشيح ومن ثم إكمال الحجم حتى 100 مل بنفس المزيج السابق. وقبل الحقن ضمن جهاز HPLC تم الترشيح باستخدام فلتر نايلون 0.45 ميك (Belal et al., 2014). يتم حساب الكمية ضمن التحميل كنسبة مئوية %Q مما هو معنون وفق المعادلة وذلك بعد معالجة المعطيات ببرنامج مزود مع جهاز HPLC:

$$Q\% = \frac{\left[ \frac{AUC \text{ sample} \times Cst}{AUCst} \right] \times F}{\text{strength}} \times 100$$

AUC sample : المساحة تحت المنحني لقمة العينة

Cst: تركيز محلول العياري

AUCst: المساحة تحت المنحني لقمة العياري

f : معامل التمديد

Strength: عيار التحميلة (إما 12.5 أو 25)

### 3-4 فحص تجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة:

تم أخذ تحميلتين من كل تحضير ووزن كل واحدة إفرادياً ومن ثم تقسيم كل تحميلة بشكل عرضي إلى ثلاث مقاطع متساوية الوزن حيث تم ترميز الأجزاء بشكل يوافق طريق التصنيع التي تقتضي الصب على الساخن ومن ثم التبريد السريع (حيث يكون رأس التجميلة إلى الأسفل) كما يلي: U وهو الجزء العلوي الموافق لقاعدة التحميلة ، M وهو الجزء الأوسط و D وهو الجزء السفلي الموافق لرأس التحميلة. ومن ثم إجراء فحص المقايسة لكل جزء على حدى بعد تحضير العينة بنفس الطريقة المذكورة في الفقرة السابقة وتم حساب المتوسط لكل جزء من التحميلتين.

### 3-5 الشروط الكروماتوغرافية وفحص ملائمة النظام suitability system:

تم اتباع الطريقة الكروماتوغرافية عالية الأداء HPLC باستخدام جهاز Shimadzu SCL-10A ياباني المنشأ مزود ببرنامج Class- VP لمعالجة البيانات. تم الفصل باستخدام عمود C18 ODS بأبعاد 300 \* 3.9 ملم وطور متحرك من الميتانول grade HPLC وفق سرعة تدفق 1 مل في الدقيقة وقد تم الكشف عند طول موجة 230 نـم باستخدام مطيافية UV مقترنة مع جهاز الكروماتوغرافيا. كان حجم الحقن 20 مكل. وللتأكد من ملائمة النظام تم في البداية حقن المحلول العياري من ديكلوفيناك الصوديوم خمس مرات متتالية وتم حساب زمن الاحتباس والمساحة تحت المنحني ومن ثم حساب قيمة %RSD.

### 3-6 الدراسة الإحصائية:

تمت مقارنة المعطيات المتعلقة بتجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة وكذلك حساب الفروق المعنوية باستخدام برنامج Excel ودالات التحليل الإحصائي.

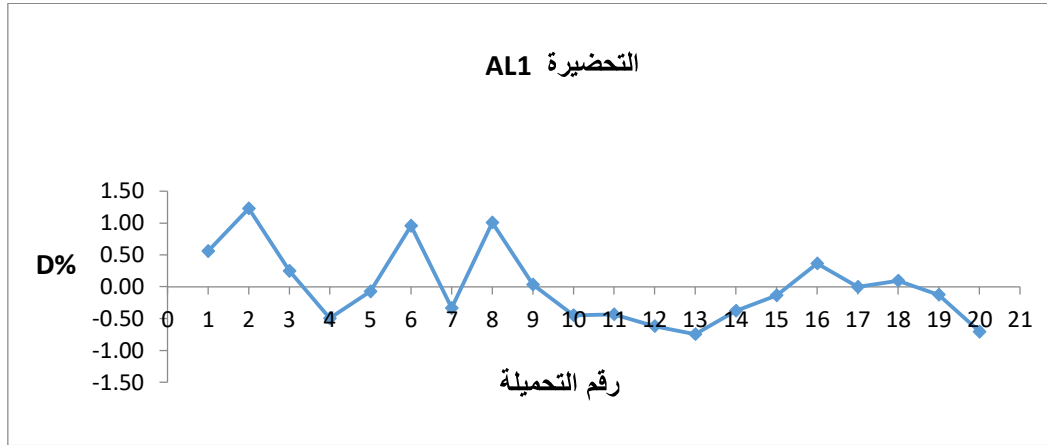
### 4 النتائج والمناقشة:

#### 4-1 الفحص العياني:

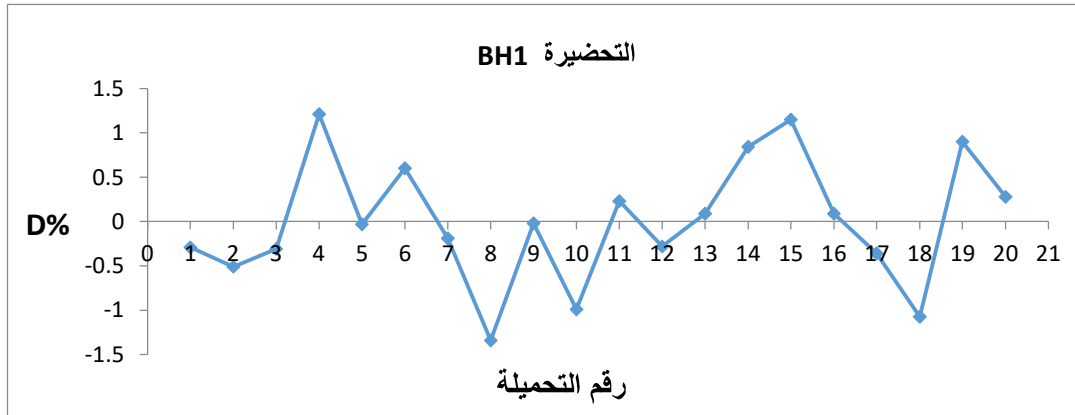
لم يكن هناك أي صعوبة في إخراج التحميلة من البلاستر وقد أبدت بعض التحاميل وجود شكل غير منتظم عند القاعدة لكننا لم نلاحظ وجود أي تبقعات أو ترسبات أو ظواهر لمعان. ولم نلاحظ بالفحص المجهرى وجود أي بلورات أو ما يشير إلى ترسب المادة الفعالة.

## 4-2 فحص تجانس الوزن:

لقد تبين لدى إجراء فحص تجانس الوزن من التحضيرات الثمان المدروسة وجود تجانس في الوزن ضمن التحضيرية الواحدة حيث لم تبد أي تحميلية انحرافاً يزيد عن  $\pm 2\%$  مع العلم بأن هامش الانحراف المسموح هو  $5\%$  مهما كان وزن التحميلية وفقاً للدستور USP 36 وأن الدستور يسمح بأن تتجاوز تحميليتين لهذه النسبة شرط عدم تجاوز أي منهما لـ  $10\%$ . لاحظنا أيضاً أن الانحراف كان بالاتجاهين بشكل متشابه تقريباً. يوضح الشكل 1 و 2 نتائج حسابات تجانس الوزن لتحضيرية مختارة من كل شركة A بعيار 12.5 وأخرى من B بعيار 25 مغ عن طريق حساب الانحراف Deviation عن المتوسط مقدراً كنسبة مئوية  $D\%$ .



الشكل رقم (1): مخطط بياني لتجانس الوزن والانحراف عن المتوسط لأوزان عشرين تحميلية من التحضيرية AL1



الشكل رقم (2): مخطط بياني لتجانس الوزن والانحراف عن المتوسط لأوزان عشرين تحميلية من التحضيرية BH1

## 4-3 فحص الانصهار:

لقد أبدت كافة التحاميل المفحوصة نمط انصهار جيد حيث بدأت تتميع بعد مرور حوالي 5 دقائق وكان متوسط زمن الانصهار كاملاً بعد مرور 18 دقيقة للشركة A و 20 دقيقة للشركة B وهو دون 30 دقيقة كما يوصى ضمن دساتير الأدوية.

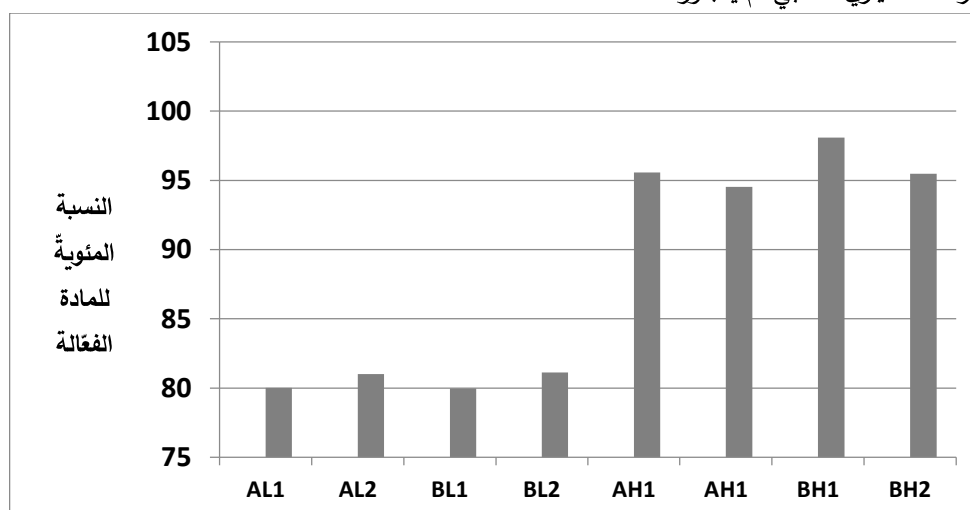


**4-4 فحص التففت:**

يسمح الدستور بتفتت التحميلة ضمن زمن لا يتجاوز 30 دقيقة بالدرجة  $37^{\circ}$  وقد أبدت التحاميل أزمنة تفتت متقاربة من نفس الشركة الواحدة مهما كان عيار المادة الفعالة على اعتبار أنها تستخدم نفس السواغات إلا أنها تختلف بشكل طفيف عن الشركة الثانية. ومع ذلك فقد كان متوسط زمن التفتت 12 دقيقة للشركة A و14 دقيقة للشركة B.

**4-5 فحص المقايسة:**

تم في البداية التأكد من ملائمة الطريقة التحليلية لإجراء المقايسة حيث قمنا بحساب قيمة  $RSD\%$  لكل من زمن الاحتباس  $t_R$  والمساحة تحت المنحني AUC بعد إجراء خمس حقنات متتالية من محلول عياري من ديكلوفيناك صوديوم بتركيز 0.1 ملغ/مل فكانت القيم 0.10% و1.01% على الترتيب وهي أقل من 2% و 5% بالنسبة لكل من زمن الاحتباس والمساحة تحت المنحني. يبين الشكل 3 تمثيلاً بيانياً لنتيجة المقايسة للتحضيرات الثمانية مقدرة كنسبة مئوية مما هو معنون علماً بأن نسبة الانحراف المعياري النسبي لم يتجاوز 2% .



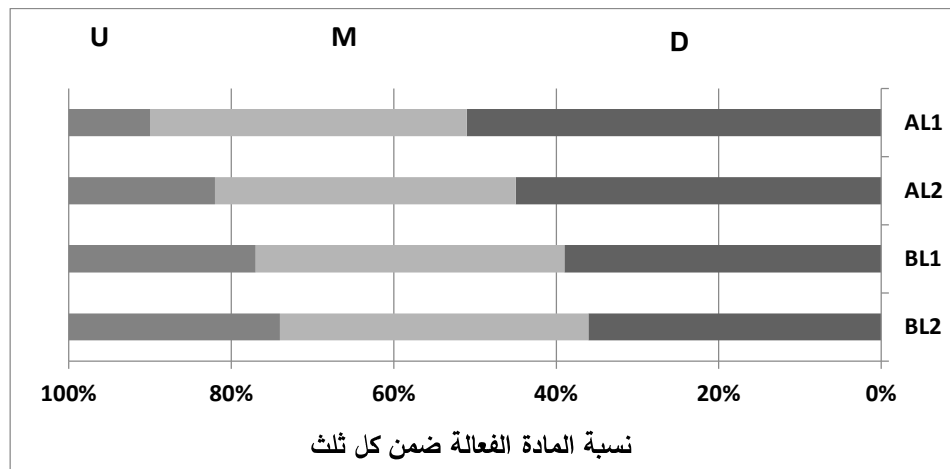
الشكل رقم (3): مخطط بياني للنسبة المئوية مما هو معنون للمادة الفعالة ضمن التحميلة من التحضيرات الثمانية المدروسة

يشير الحرفين L: للعيار المنخفض ، H للعيار المرتفع ( الجدول 1)

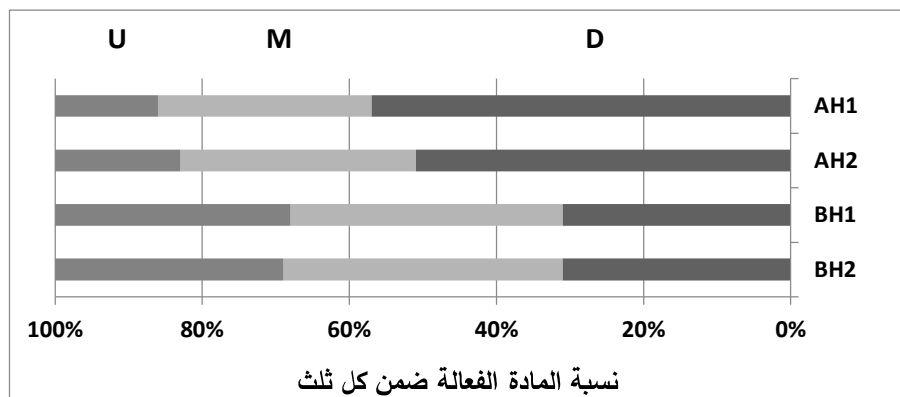
نلاحظ من الشكل 3 بأن نسبة المادة الفعالة ضمن التحضيرات من كلا الشركتين والحاوية على 12.5 ملغ كانت حوالي 82% مما هو معنون وهو أقل من النسبة المسموحة دستورياً (90%) في حين تجاوزت القيمة 95% في التحضيرات ذات عيار 25 ملغ من كلا الشركتين أيضاً. من جهة أخرى لم يكن هناك فرق معنوي بين التحضيرات ذات عيار 12.5 ملغ فيما بينها وكذلك التحضيرات ذات عيار 25 ملغ. قد يكون السبب في انخفاض كمية الديكلوفيناك ضمن تحاميل 12.5 ملغ هو وجود خطأ في معامل الانزياح عند حساب نسبة السواغ إلى المادة الفعالة ولا سيما عندما تكون نسبة المادة الفعالة إلى السواغ قليلة (Kalmar *et al.*, 2014, Takacsne *et al.*, 2007) إذ أن متوسط وزن التحاميل كان حوالي 1 غ وإن نسبة المادة الفعالة (12.5 ملغ) لا يتجاوز 1% من إجمالي وزن التحميلة وهذه النسبة تصبح 2% في التحاميل ذات العيار الأكبر.

## 4-6 فحص تجانس المحتوى ضمن التحميلة:

بعد التأكد من أن التحاميل قد تجاوزت فحص تجانس الوزن قمنا بتقسيم التحميلة عرضيا إلى ثلاث مقاطع متساوية ويوضح الشكل 4 و 5 نسبة المادة الفعالة ضمن الأجزاء الثلاثة في تحضيرات الشركة A و B ذات العيار المنخفض والمرتفع على التوالي.



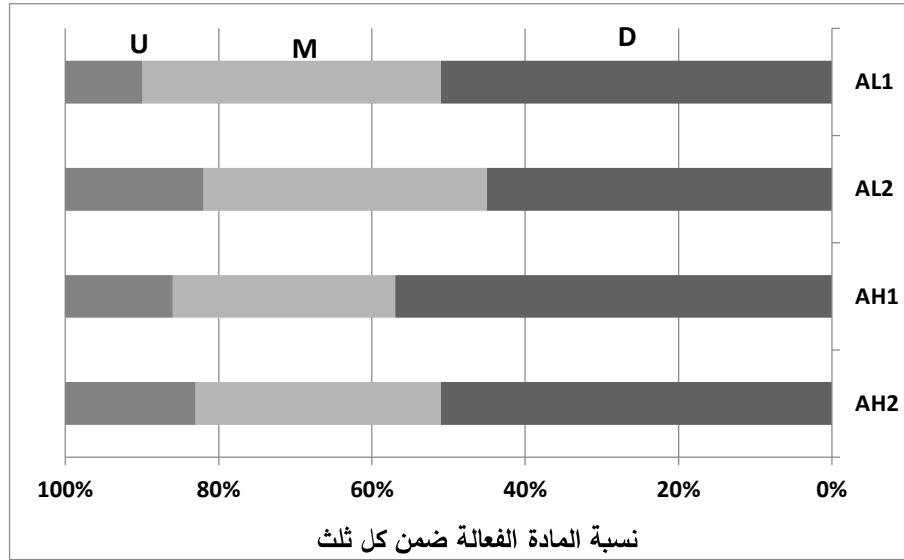
الشكل رقم (4): تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة لتحضيرات الشركتين A و B ذات العيار المنخفض  
D : مقدمة التحميلة ، M: متوسط التحميلة ، U: أسفل التحميلة



الشكل رقم (5): تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة لتحضيرات الشركتين A و B ذات العيار المرتفع.  
D : مقدمة التحميلة ، M: متوسط التحميلة ، U: أسفل التحميلة .

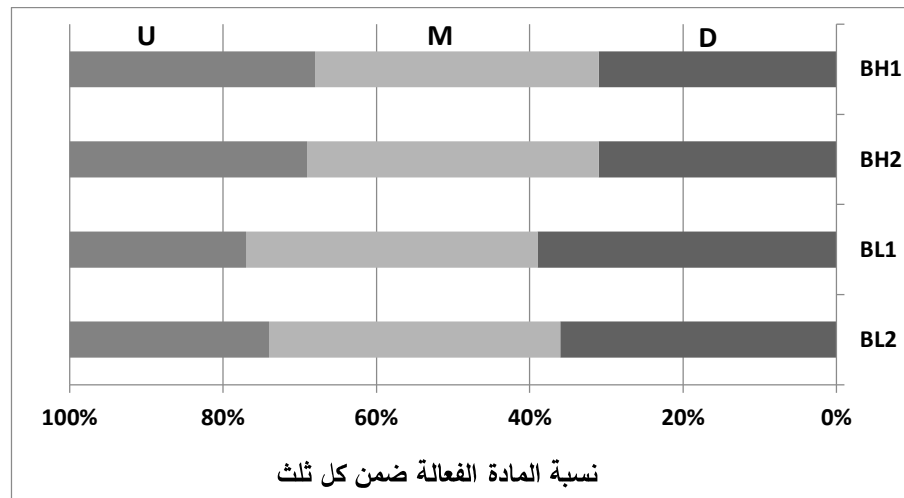
يتضح من الشكلين 4 و 5 بأن نمط توزيع المادة الفعالة في تحضيرات الشركة B أقرب ما يكون إلى الحالة المثلى في كلا العيارين المنخفض والمرتفع فقد كانت حوالي 38% في الجزء السفلي والأوسط في حين أن التحضيرات من الشركة A قد تجاوزت نسبة المادة الفعالة في الجزء D المعبر عن مقدمة التحميلة (وتكون للأسفل عند التصنيع) 44%. في الحقيقة إن اختيار السواغ الدسم المناسب للمركب الدوائي ليس بالأمر السهل ففي دراسة قام بها Hargoli *et al.* على تحاميل نابروكسين تبين بأن هناك ضرورة لإضافة مادة فعالة على السطح surfactant لمزيج من سواغات ذات قرائن هيدروكسيل مختلفة لمنع ترسب المادة الفعالة (Hargoli *et al.*, 2013).

يبين الشكلين 6 و 7 مقارنة بين التحضيرات من نفس الشركة ( A و B على الترتيب) بغض النظر عن العيار من حيث تجانس توزيع المادة ضمن نفس التحميلة:



الشكل رقم (6): مقارنة بين تحضيرات الشركة A للعيارين المختلفين من حيث تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن التحميلة.

D : مقدمة التحميلة ، M: متوسط التحميلة ، U: أسفل التحميلة



الشكل رقم (7): مقارنة بين تحضيرات الشركة B للعيارين المختلفين من حيث تجانس توزيع المادة الفعالة ضمن التحميلة.

D : مقدمة التحميلة ، M: متوسط التحميلة ، U: أسفل التحميلة

يتضح من الشكلين 6 و 7 بأنه مهما كان العيار المستخدم ضمن الشركة الواحدة فإن المادة الفعالة كانت مركزة بشكل أكبر في مقدمة التحميلة في الشركة A في حين كانت نسبة المادة الفعالة موزعة بشكل متجانس أكثر في التحضيرات من الشركة B. يمكن تفسير الخلاف بوجود اختلاف بين الشركتين في نوع السواغات المستخدمة وطريقة وشروط التصنيع. قد يكون السواغ المستخدم في الشركة A أقل إلفة للمادة الفعالة لكي يضمن تحرر سريع لاحق للإعطاء وهنا سيكون أقل انحلالاً وذلك

تبعاً لأبعاد جزيئات المادة الفعالة وقرينة هيدروكسيل السواغ (hydroxyl value) (Rowe *et al.*, 2009)، مما قد ينتج عنه سرعة ترسب للمادة الفعالة في مقدمة التحميلة كون عملية التصنيع تقتضي أن يكون رأس التحميلة للأسفل، أو أن عملية التبريد كانت بطيئة نسبياً أو حتى أن لزوجة السواغ منخفضة نسبياً.

#### 5- الاستنتاجات والتوصيات:

لقد أبدت الطبخات المسوقة وفقاً لهذه الدراسة جودة جيدة وتطابق كبير مع المتطلبات الدستورية في كافة الفحوص الفيزيائية وإن كانت نسبة المادة الفعالة أقل بقليل من الحدود الدنيا ضمن العيار المنخفض ولا سيما بأن هذه الوجبات مصنعة خلال فترة الحرب التي تشن على الجمهورية العربية السورية وما لها من انعكاسات على كافة مناحي الحياة الاقتصادية. إن اختيار سواغ تحاميل مناسب يعتمد على إلفة المادة الفعالة له وطبيعتها المحبة للماء وأبعاد جزيئات المادة الفعالة، وإن وجود عدم تجانس نسبياً في بعض التحاميل لا يعني بالضرورة سوء في التصنيع إذ أن المصنّع يختار السواغات بحيث تكون قليلة الألفة للمادة الفعالة ليضمن تحررها وقد يسبب ذلك ترسب سريع إذا لم تكن عملية التبريد التالية للصب سريعة بشكل كافٍ أو لم تكن اللزوجة مدروسة بشكل كافٍ بحيث تكون منخفضة. إن عملية تقسيم التحميلة إلى أقسام بهدف تخفيف الجرعة لن تؤدي إلى جرعة صحيحة حتى ولو تم التقسيم بشكل طولاني وليس عرضاني لأن هذه الأخيرة تشوّه من شكل التحميلة وتزيد من صعوبة إيتاءها.

نوصي بأن تعمل الشركات بشكل مستمر على تقييم وتطوير الصيغة الصيدلانية لتلافي أي تدهور في الجودة وانتقاء السواغات الأفضل وأن يتم تأكيد هذه الدراسة على أصناف أخرى شائعة الاستخدام عند الأطفال كبديل عن الشرابات، والتركيز على دراسة الحدود الميكروبيولوجية لهذه الأشكال ولا سيما بأن الكثير من سواغات التحاميل تعتمد على زبدة الكاكاو التي هي من مصدر طبيعي ولا تخلو من ملوثات ميكروبيولوجية.

#### 6- References:

1. Aulton, ME. and Taylor, KM. (2013). 4<sup>th</sup> edition, Aulton's pharmaceuticals: The design and manufacture of medicines: Elsevier Health Sciences. 732–749.
2. Belal, T S., Mahrous, M S., *et al.* (2014). Application Of A New Simple Spectrophotometric Method To The Simultaneous Determination Of Diclofenac Sodium And Diflunisal In Their Combined Dosage Form. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 5(2): 552–563.
3. Boylan, C.J., Swarbrick, J. *et al.* (2002) Encyclopedia of pharmaceutical technology. 1 (2): 932– 955.
4. British Pharmacopoeia (BP) 2013.
5. Hargoli S. , Farid J. , Azarmi S. H. , Ghanbarzadeh S. , Zakeri–Milani P. (2013). Preparation and *In vitro* Evaluation of Naproxen Suppositories, [Indian J Pharm Sci](#). 75(2): 143–148.
6. Kalmar E., Lasher J R., Tarry D A., *et al.* (2014). Dosage uniformity problems which occur due to technological errors in extemporaneously prepared suppositories in hospitals and pharmacies, Saudi Pharmaceutical Journal , 22, 338–342

7. Kauss, T., Gaudin, K., Gaubert, A., *et al.* (2012). Screening paediatric rectal forms of azithromycin as an alternative to oral or injectable treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 436, 624–630.
8. Kim TW, Rognerud Cl., Ou, CN., (2005). Accuracy in the alteration of acetaminophen suppositories . *Anesthesia and Analgesia* May;100(5):1303–5
9. Lachman, L., Lieberman, AH. *et al.* (2017). 4<sup>th</sup>, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* CBS Publishers and Distributors. New Delhi. 564–588.
10. Moffat, A C., Osselton, M D., Widdop, B.,(2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, Medicines Complete* Browser version. The Pharmaceutical Press Software 2002 Clinical and Biomedical Computing Limited.
11. Rang, H P., Dale, M M., Ritter, *et al.* (2012). *Rang & Dale's Pharmacology*, 7<sup>th</sup> edition, Churchill Livingstone. 318–335.
12. Richey, R H., Hughes, C., Craig, J V., *et al.* (2017). A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in paediatric practice, [International Journal of Pharmaceutics](#), [Vol 518, Issues 1–2](#), 155–166.
13. Rowe, RC., Sheskey, PJ. Quinn, ME., (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 6<sup>th</sup> edition, *Suppository Bases, Hard Fat*, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 722–726 .
14. Sahoo, Ck. , Sudhakar, M., Ramana Dv., Satyanarayana K., (2017). A Discussion On Quality Control Of Suppositories, *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*, Vol 6, Issue 3, page 16–18.
15. Sarker, DK. (2008). *Quality Systems and Controls for Pharmaceuticals*. John Wiley & Sons Ltd, England, 182 p.
16. Sultant., Hamid S., Hassan S., *et al.* (2018). Development And Evaluation Of Immediate Release Diclofenac Sodium Suppositories, *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol. 31(5), 1791–1795.
17. Syrian Drug Reference (SDR) 2004, Ministry of health.
18. [TAKÁCSNÉ, NK.](#), [SINKÓ, B.](#), [HANG, I.](#), *et al.* (2007). Current problems in the quality control of pharmaceutical preparations manufactured in pharmacies III. Investigation of theophylline containing suppositories. [Acta Pharmaceutica Hungarica](#) . 77(2):82–9. [Article in Hungarian].
19. Tinner, E.M., Hoesli, I., Jost, K., *et al.* (2013). Rectal paracetamol in newborn infants after assisted vaginal delivery may increase pain response. *Journal of Pediatrics*. 162, 62–66.
20. United States Pharmacopoeia (USP) (2013) 36 NF 31.