

دراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج لبعض مضغوطات الباراسيتامول المسوقة محلياً

د. ديماء إبراهيم* د. أمين سويد**

(الإيداع: 28 نيسان 2021 ، القبول: 5 تموز 2021)

الملخص:

تعتبر المستحضرات الصيدلانية متكافئة حيوياً عندما يكون لها نفس المادة الدوائية والجرعة والشكل الصيدلاني وتبدي نفس التوافر الحيوي لدى تطبيقها على المرضى وفق الشروط ذاتها. يعد التكافؤ الحيوي للمستحضرات الصيدلانية مؤشر مهم عن إمكانية التبدل بين هذه المستحضرات من قبل الطبيب أو الصيدلي. تم في هذا البحث دراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج لمضغوطات الباراسيتامول لعدة شركات دوائية محلية مقارنة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية وذلك بعد إجراء اختبارات مراقبة الجودة عليها. تم اختيار الباراسيتامول كنموذج دوائي لأنه من أكثر مسكنات الألم وخافضات الحرارة استخداماً، بالإضافة لكونه من الأدوية التي تصرف بشكل واسع من قبل الصيدلي بدون وصفة طبية. أجريت على المضغوطات المدروسة اختبارات المظهر الخارجي، إحكام الإغلاق، القساوة، الهشاشة، تجانس الوزن وزمن التفتت. كما تم إجراء اختبار معدل الانحلال الذي يعتبر من أهم الاختبارات المجراة في الزجاج لتقييم التكافؤ الحيوي، حيث تم دراسة تحرر الباراسيتامول من المضغوطات المدروسة وانحلالها في وسط التطبيق مع الزمن، ومن ثم حساب عاملي التشابه والاختلاف للمستحضرات الصيدلانية وبالتالي الحكم على تكافؤها حيوياً. بينت نتائج هذا البحث أن جميع مضغوطات الباراسيتامول المدروسة متكافئة حيوياً مما يسمح بإمكانية التبدل بين هذه المستحضرات من قبل الطبيب أو الصيدلي.

الكلمات المفتاحية key words: التكافؤ الحيوي، مضغوطات الباراسيتامول، اختبار معدل الانحلال، عامل التشابه، عامل الاختلاف.

* عضو هيئة تدريسية، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة البعث.

** عضو هيئة تدريسية، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة البعث.

***In vitro* bioequivalence study of paracetamol tablets locally marketed**

Dr. Dema Ibraheem,*

Dr. Amin Swed,**

(Received: 28 April 2021 ,Accepted: 5 July 2021)

Abstract:

Pharmaceutical preparations are bioequivalent when they have the same drug substance, dosage, and pharmaceutical form, and exhibit the same bioavailability when applied to patients under the same conditions. The bioequivalence of pharmaceutical preparations is an important indication for the possibility of interchanging between these preparations by the doctor or pharmacist. In this research, *in vitro* study of the bioequivalence of paracetamol tablets was performed for several local pharmaceutical companies in comparison with Brand tablets of the original company, after conducting quality control tests on them. Paracetamol was chosen as a drug model because it is one of the most widely used pain relievers and antipyretics, in addition to being one of the drugs that are widely prescribed by pharmacists without a prescription. All tablets were subjected to tests of external appearance, sealing, hardness, friability, uniformity of weight and disintegration time. The dissolution rate test was also performed, which is considered one of the most important *in vitro* tests to assess the bioequivalence. The release of paracetamol from the tablets and its dissolution in the medium of application over time was studied, and then calculate the similarity and dissimilarity factors of pharmaceutical preparations and thus judge their bioequivalence. The results of this research showed that all studied paracetamol tablets are bioequivalent, which allows the possibility of interchanging between these preparations by the doctor or pharmacist.

key words Bioequivalence, paracetamol tablets, dissolution rate test, similarity factor, dissimilarity factor.

*department of pharmaceutics and pharmaceutical technology, faculty of pharmacy, Al-Baath university.

** department of pharmaceutics and pharmaceutical technology, faculty of pharmacy, Al-Baath university.

1- المقدمة Introduction

يخضع الدواء عند دخوله إلى الجسم لعدة عمليات حتى يعطي في النهاية التأثير الدوائي المطلوب والفعالية العلاجية المرجوة منه. يجب أن تتحرر المادة الفعالة أولاً من الشكل الصيدلاني المعطى ومن ثم تتحلل في وسط التطبيق حتى يتم امتصاصها عبر الأغشية الخلوية لتصل إلى النسيج الهدف وتعطي التأثير المطلوب.

يعتبر التوافر الحيوي للمادة الدوائية مؤشر شديد الأهمية في الدراسات المجراة في سبيل تطوير الأدوية للحصول على التأثير العلاجي المطلوب. يعرف التوافر الحيوي بأنه كمية ومعدل وصول المادة الدوائية من مكان التطبيق إلى الدوران دون تغيير، وبالتالي يلعب التوافر الحيوي دوراً كبيراً في فعالية المادة الدوائية. يتأثر التوافر الحيوي بعدة عوامل، منها العوامل المتعلقة بصياغة الشكل الصيدلاني مثل طبيعة السواغات المستخدمة وأبعاد أجزاء المادة الدوائية وطبيعتها البلورية، كذلك العوامل الفيزيولوجية مثل الإفراغ المعدي والحركة الحوية للأمعاء وتغيرات pH السبيل الهضمي والحالة الصحية والعمر والجنس (1). يرتبط مفهوم التوافر الحيوي مع مفهوم التكافؤ الحيوي، حيث تكون المستحضرات الصيدلانية التي لها نفس المادة الدوائية والجرعة والشكل الصيدلاني متكافئة حيويًا إذا كانت تبدي نفس التوافر الحيوي عند تطبيقها على المرضى وفق الشروط ذاتها. يعتبر التكافؤ الحيوي للمستحضرات الصيدلانية مؤشر مهم عن إمكانية التبديل بين هذه المستحضرات من قبل الطبيب أو الصيدلي. من هنا تأتي أهمية إجراء دراسات عن التوافر الحيوي وبالتالي عن التكافؤ الحيوي للمستحضرات الصيدلانية سواء في العضوية الحية *in vivo* أو في الزجاج *in vitro* (1-2).

تجرى اختبارات التوافر الحيوي وبالتالي التكافؤ الحيوي في العضوية الحية *in vivo* عن طريق قياس الفعالية العلاجية أو قياس تراكيز المادة الدوائية في البلازما أو البول، لكن ذلك يترافق مع صعوبات كبيرة مثل صعوبة إيجاد طرائق قياس مناسبة أو حتى إيجاد متطوعين لإجراء الاختبارات عليهم. نتيجة الصعوبات السابقة تجرى في بعض الأحيان اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج *in vitro*، لكن لا تستطيع الاختبارات في الزجاج وحدها الحكم على التكافؤ الحيوي إلا عندما تتوافر علاقة ارتباط واضحة بين الطرائق في الزجاج والطرائق في العضوية الحية وهذا ما يسمى *in vivo/in vitro correlation* (IVIVC)، وعندها تكون الاختبارات في الزجاج أداة فعالة لتوقع النتائج في العضوية الحية (2).

يعتبر فحص معدل الانحلال من أهم الاختبارات المجراة في الزجاج لتقييم التكافؤ الحيوي، حيث يساعد هذا الفحص في حساب عامل التشابه أو عامل الاختلاف بين المستحضرات الصيدلانية وبالتالي الحكم على تكافؤها حيويًا. يجب أن تتحلل المواد الدوائية في البداية في وسط التطبيق، وبعد أن تصبح متوافرة بشكل محلول تمتص عبر الأغشية الخلوية لتصل إلى مكان التأثير، ومن هنا تكمن أهمية إجراء فحص معدل الانحلال في الزجاج الذي يدرس تحرر المادة الدوائية من المستحضر الصيدلاني وانحلالها في وسط التطبيق مع الزمن، ويمكن اعتبار العلاقة IVIVC محققة في اختبار معدل الانحلال عندما يكون الانحلال هو الخطوة المحددة للتفاعل (3).

بناءً على ما سبق ونظراً لأهمية دراسة التكافؤ الحيوي للمستحضرات الصيدلانية، فقد تم في هذا البحث دراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج لمضغوظات الباراسيتامول لعدة شركات دوائية محلية (A,B,C,D) بالمقارنة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية (Brand) بعد إجراء اختبارات مراقبة الجودة عليها. تم اختيار الباراسيتامول كنموذج دوائي لأنه من أكثر مسكنات الألم وخافضات الحرارة استخداماً، بالإضافة لكونه من الأدوية التي تصرف بشكل واسع من قبل الصيدلي بدون وصفة طبية (4).

2- هدف البحث Research aim

دراسة التكافؤ الحيوي في الزجاج لمضغوطات الباراسيتامول لعدة شركات دوائية محلية بالمقارنة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية بعد إجراء اختبارات مراقبة الجودة عليها، وبالتالي معرفة إمكانية التبديل بين هذه المستحضرات من قبل الطبيب أو الصيدلي.

3- المواد والطرائق Materials and Methods**3-1- المواد والأدوات والأجهزة**

مضغوطات باراسيتامول 500 ملغ ذات تحرر آني من المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية (Brand)، مضغوطات باراسيتامول 500 ملغ ذات تحرر آني من أربع شركات دوائية محلية (A,B,C,D)، وقاء فوسفاتي درجة حموضته pH = 5.8.

زجاجيات مختلفة (أنابيب اختبار، بياشر، بوالين معايرة، ممصات عيارية).

ميزان حساس (Precisa Laboratory prime XB220A)، مقياس الطيف الضوئي (Optima spectrophotometer-3000 plus)، جهاز قياس قساوة المضغوطات (Erweka type TBH125)، جهاز قياس هشاشة المضغوطات (Erweka type GMB902)، جهاز قياس زمن التفتت (Erweka type ZT222)، جهاز قياس معدل الانحلال (Lauda type T).

3-2- الطرائق**3-2-1- تحضير السلسلة العيارية**

تم تحضير سلسلة عيارية من محلول عياري من الباراسيتامول وإجراء عدة تمديدات وقياس الامتصاصية بطول موجة 243 nm باستخدام مقياس الطيف الضوئي كما هو موضح في الجدول (1):

الجدول رقم (1): تراكيز وامتصاصيات السلسلة العيارية للباراسيتامول

0.02	0.015	0.01	0.008	0.006	التركيز (ملغ/مل)
1.334	0.996	0.676	0.533	0.405	الامتصاصية

3-2-2- الاختبارات المجراة على المضغوطات (5-8)**3-2-2-1- اختبار المظهر الخارجي external appearance test**

يساعد هذا الاختبار على التأكد من خلو المضغوطات من العيوب الظاهرية. يجرى الاختبار عياناً بإجراء فحص لشكل المضغوطات ولونها وتجانس السطح الخارجي.

3-2-2-2- اختبار إحكام الإغلاق container closure integrity test

يطبق هذا الاختبار على المضغوطات بعد التعبئة بهدف التأكد بأن الظرف الحاوي على المضغوطات (البليستر blister) محكم الإغلاق أي أنه مختوم بشكل جيد. يوضع البليستر في وعاء يحوي أزرق المتيلين 1% ثم يوصل الوعاء إلى مخلية هواء مما يخلق ضغطاً سلبياً، يسحب البليستر بعدها ويغسل بالماء فإذا تلونت المضغوطات بالأزرق أو حدث تسرب هذا يدل أن الظرف غير محكم الإغلاق والعكس صحيح.

3-2-2-3-3 اختبار الخواص الميكانيكية mechanical properties tests

يجرى هذا الاختبار للتأكد من أن المضغوطات مقاومة للقوى الميكانيكية التي تتعرض لها أثناء التصنيع والتعبئة والتغليف والتخزين والنقل حتى لحظة وصولها إلى المستهلك. يتم تقييم المقاومة الميكانيكية للمضغوطات بقياس القساوة والهشاشة.

3-2-2-3-1 اختبار القساوة hardness test

تعبر قساوة المضغوطات عن مقاومتها للكسر. يجرى اختبار القساوة على 10 مضغوطات بشكل فردي باستخدام جهاز قياس القساوة حيث يتم تطبيق قوة على المضغوطات حتى تنكسر وهذه القوة تمثل قساوة المضغوطات. يتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري. يعتبر الحد الأدنى المطلوب لقساوة المضغوطات هو 4 كغ/سم².

3-2-2-3-2 اختبار الهشاشة friability test

تعبر هشاشة المضغوطات عن مقاومتها للاحتكاك. يجرى اختبار الهشاشة بوزن 10 مضغوطات ثم وضعها لمدة 5 دقائق ضمن جهاز قياس الهشاشة بسرعة 20 دورة بالدقيقة، يعاد وزن المضغوطات مرة أخرى بعد إزالة الغبار عنها وتحسب الهشاشة من العلاقة:

$$\text{الهشاشة (\%)} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} * 100$$

حيث W_1 : وزن المضغوطات قبل الاختبار، W_2 : وزن المضغوطات بعد الاختبار
من أجل المضغوطات التي يكون عيار المادة الفعالة فيها أقل أو مساوي لـ 650mg فإن وزن جميع المضغوطات المأخوذة يجب أن تكون أقرب ما يمكن لـ 6.5g. يجب ألا تتجاوز هشاشة المضغوطات 1% حسب دستور الأدوية الأوروبي.

3-2-2-3-4 اختبار تجانس الوزن uniformity of weight test

يتم هذا الاختبار للتأكد من أن انحراف وزن المضغوطات يقع ضمن الحدود الدستورية. تم إجراء اختبار تجانس وزن المضغوطات وفق دستور الأدوية الأوروبي، حيث تم وزن 20 مضغوة بشكل إفرادي على ميزان حساس ومن ثم حساب الوزن الوسطي، تقارن بعدها الأوزان الإفرادية لكل مضغوة مع الوزن الوسطي عن طريق حساب انحراف وزن كل مضغوة عن الوزن الوسطي بتطبيق العلاقة:

$$100 * \frac{x - \bar{x}}{\bar{x}} = \text{الانحراف عن الوزن الوسطي}$$

حيث x : وزن المضغوة، \bar{x} : الوزن الوسطي.

يسمح دستور الأدوية الأوروبي بانحراف في وزن المضغوة بمقدار يتناسب مع وزنها. تعتبر المضغوطات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا تجاوزت مضغوتان على الأكثر الاختلاف المسموح به دستورياً بشرط عدم تجاوز أي مضغوة ضعف هذا الاختلاف حسب الجدول (2).

الجدول رقم (2): الاختلافات المسموح بها حسب دستور الأدوية الأوروبي

الاختلاف المسموح به (%)	(mg)الوزن الوسطي للمضغوة
10±%	80 <
±7.5%	80 – 250
5 ± %	> 250

ترن المضغوطات المدروسة وسطياً أكثر من 250 ملغ وبالتالي يسمح لمضغوتين فقط أن تتجاوز نسبة الانحراف 5% ولا يسمح لأي مضغوة أن تتجاوز ضعف هذه النسبة أي 10%.

3-2-2-3-5 اختبار التففت disintegration test

يستخدم هذا الاختبار لتحديد فيما إذا كانت المضغوطات تتفتت خلال الزمن المحدد لها ضمن الوسط وشروط الاختبار الموصوفة حسب دستور الأدوية. يجري الاختبار على 6 مضغوطات توضع ضمن جهاز قياس زمن التفتت في وسط هو الماء المقطر ضمن درجة حرارة مضبوطة ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$) حسب دستور الأدوية الأمريكي. تعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً في حال تفتتت خلال 15 دقيقة.

3-2-2-6- اختبار معدل الانحلال dissolution rate test

يساعد هذا الاختبار على دراسة تحرر الباراسيتامول من المضغوطات وانحلالها في وسط التطبيق مع الزمن. تم إجراء الاختبار في الزجاج حسب دستور الأدوية الأمريكي باستخدام جهاز فحص معدل الانحلال paddle apparatus. يشغل الجهاز بسرعة دوران 50 دورة/دقيقة وتضبط درجة حرارة الحمام المائي ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$)، تملأ الأوعية الزجاجية بـ 900 مل من الوقاء الفوسفاتي ($\text{pH} = 5.8$)، توضع مضغوطة في قعر كل وعاء زجاجي، ثم تؤخذ عينة من المحلول كل 5 دقائق لمدة 30 دقيقة. تقاس امتصاصية العينات المأخوذة عند طول موجة 243 nm، وبحسب تركيز الباراسيتامول في كل عينة من العينات المأخوذة بالاعتماد على معادلة مستقيم السلسلة العيارية، تحسب بعدها النسبة المئوية المتحررة من المضغوطة عند كل فاصل زمني بالاعتماد على القانون التالي:

$$Q\% = \frac{c.n.v}{d} \times 100$$

حيث Q%: النسبة المئوية لكمية الدواء المتحررة من المضغوطة عند زمن معين، c: تركيز الدواء في العينة المقاسة، n: عامل التمديد، v: حجم وسط الذوبان، d: الجرعة (كمية الدواء في المضغوطة المدروسة).
حدد دستور الأدوية الأمريكي معايير قبول المضغوطات في اختبار معدل الانحلال كما هو موضح بالجدول (3):

الجدول رقم (3): شروط قبول المضغوطات في اختبار معدل الانحلال

المرحلة	عدد المضغوطات	شروط القبول
1	6	معدل الانحلال لكل مضغوطة من المضغوطات الستة $Q+5\%$ لا يقل عن
2	6	معدل الانحلال لكل مضغوطة من المضغوطات الإثني عشر $Q+5\%$ يساوي أو أكبر من لا يسمح بأن يكون معدل الانحلال لأي مضغوطة $Q-15\%$ أقل من

تعتبر المضغوطات مقبولة إذا تجاوزت المرحلة الأولى بنجاح وحققت شروط القبول، في حال لم تتحقق شروط المرحلة الأولى تتم إعادة الاختبار حسب المرحلة الثانية وتعتبر المضغوطات مقبولة إذا حققت شروط القبول. تختلف قيمة Q باختلاف المادة الدوائية، حيث يحدد دستور الأدوية الأمريكي شروط القبول بالنسبة لمضغوطات الباراسيتامول آنية التحرر بأن لا تقل الكمية المتحررة (Q) بعد 30 دقيقة من بداية الاختبار عن 80% من كمية الباراسيتامول المعنونة على المضغوطات. بالاعتماد على نتائج فحص معدل الانحلال يتم حساب عامل الاختلاف وعامل التشابه لمضغوطات الشركات الدوائية المحلية بالمقارنة مع المستحضر الأصلي للشركة الأجنبية وبالتالي الحكم على تكافؤها حيويًا.

3-2-2-1-6-1 حساب عامل الاختلاف (F1) Dissimilarity Factor

يعبر عن مدى الاختلاف بين المستحضرات الصيدلانية المدروسة، فيجب أن تكون قيمته واقعة ضمن المجال 0-15% حتى تكون المستحضرات متشابهة. يحسب عامل الاختلاف من العلاقة التالية:

$$f1 = \left\{ \sum_{t=1}^n |Rt - Tt| / \sum_{t=1}^n Rt \right\} \times 100$$

3-2-2-2-6-2 حساب عامل التشابه (F2) Similarity Factor

يعبر عن مدى التشابه بين المستحضرات الصيدلانية المدروسة، فيجب أن تكون قيمته واقعة ضمن المجال 50-100% حتى تكون المستحضرات متشابهة. يحسب عامل التشابه من العلاقة التالية:

$$f2 = 50 \cdot \log \left\{ 100 / \sqrt{1 + \left(\frac{1}{n} \right) \times \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2} \right\}$$

حيث: % Rt هي النسبة المئوية للمادة الدوائية المتحررة من الشكل المعياري، % Tt هي النسبة المئوية للمادة الدوائية المتحررة من المستحضر المدروس، n: عدد مرات سحب العينة.

4- النتائج والمناقشة Results and Discussion**4-1- اختبار المظهر الخارجي external appearance test**

تبين بالفحص العياني أن جميع المضغوطات سليمة ظاهرياً سواءً للشركات المحلية (A,B,C,D) أو للمستحضر الأصيل (Brand)، حيث كان السطح الخارجي متجانساً مع عدم وجود تقلعات أو تبقعات أو أي تغير في لون المضغوطات. مما يؤكد خلو المضغوطات من العيوب الظاهرية ومطابقتها للمواصفات الشكلية المطلوبة.

4-2- اختبار إحكام الإغلاق container closure integrity test

لم يظهر البليستر الحاوي على المضغوطات المدروسة أي تسرب لمحلول أزرق المتيلين، وهذا يشير إلى ختم ناجح وإحكام الإغلاق مما يساعد في حماية المضغوطات من العوامل الخارجية.

4-3- اختبارات الخواص الميكانيكية mechanical properties tests**4-3-1- اختبار القساوة hardness test**

يوضح الجدول (4) نتائج اختبار قساوة المضغوطات. نلاحظ أن مضغوطات الشركة B هي الأقل قساوة بين مضغوطات الشركات المدروسة ويمكن أن يعود ذلك إلى اختلاف السواغات المستخدمة وبالتالي اختلاف قابلية انضغاطها، أو بسبب اختلاف قوة الضغط المطبقة للحصول على المضغوطات. تبين النتائج بأن جميع المضغوطات المدروسة مقبولة من حيث القساوة على اعتبار الشرط هو أن تكون القيمة أكبر من 4 كغ/سم². تؤكد هذه النتائج مقاومة المضغوطات للكسر في حال تعرضها للعمليات الميكانيكية أثناء التعبئة والتغليف والنقل.

الجدول رقم (4): نتائج اختبار القساوة

القساوة (كغ/سم ²) الانحراف المعياري)±(المتوسط الحسابي n=10	الشركة
± 14.902 1.089	Brand
1.759 ± 14.63	A
1.765 ± 9.258	B
1.393 ± 15.633	C
1.198 ± 14.443	D

4-3-2- اختبار الهشاشة friability test

يوضح الجدول (5) نتائج اختبار الهشاشة لمضغوطات الشركات المدروسة. نلاحظ أن مضغوطات الشركة B هي الأكثر هشاشة وقد كانت أيضاً الأقل قساوة. تبين النتائج أن جميع المضغوطات مقبولة دستورياً حيث كانت النسب المئوية للهشاشة أصغر من 1%. تؤكد هذه النتائج مقاومة المضغوطات للاحتكاك في حال تعرضها للعمليات الميكانيكية أثناء التعبئة والتغليف والنقل.

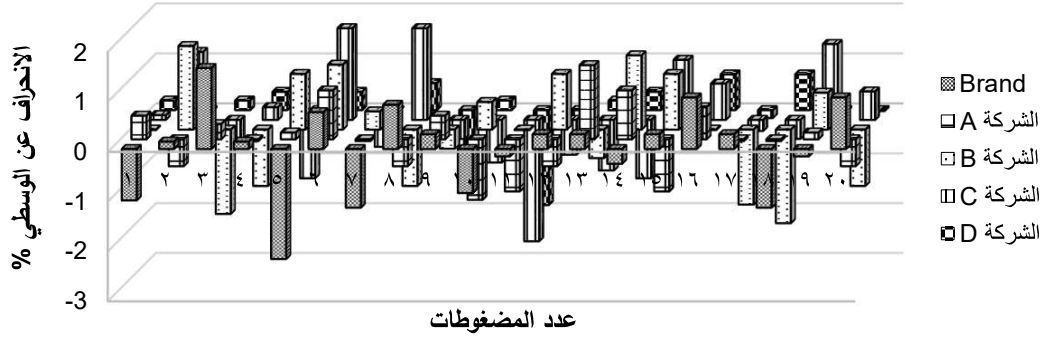
الجدول رقم (5): نتائج اختبار الهشاشة

الهشاشة %	الوزن بعد الاختبار	الوزن قبل الاختبار	عدد المضغوطات	الشركة
%0.029	6.783	6.785	10	Brand
%0.031	6.534	6.536	11	A
%0.345	6.930	6.954	13	B
%0.043	6.954	6.957	11	C
%0.073	6.884	6.889	12	D

بناءً على نتائج فحصي القساوة والهشاشة تعتبر جميع المضغوطات المدروسة، سواءً للشركات المحلية أو للمستحضر الأصلي، مقاومة للقوى الميكانيكية التي تتعرض لها من لحظة تصنيعها حتى لحظة وصولها إلى المستهلك.

4-4- اختبار تجانس الوزن uniformity of weight test

يبين الشكل (1) نتائج اختبار تجانس الوزن للمضغوطات المدروسة. بما أن جميع المضغوطات وزنها الوسطي أكبر من 250 ملغ وأظهرت انحرافات عن الوسطي أقل من 5% فهي مقبولة دستورياً. يعتبر تجانس وزن المضغوطات معياراً هاماً للتقييم لأن وجود اختلافات في الوزن يشير إلى اختلافات في كمية المادة الفعالة والسواغات مما يؤثر سلباً على جودة المستحضر النهائي.



الشكل رقم (1): نتائج اختبار تجانس الوزن

4-5- اختبار التفقت disintegration test

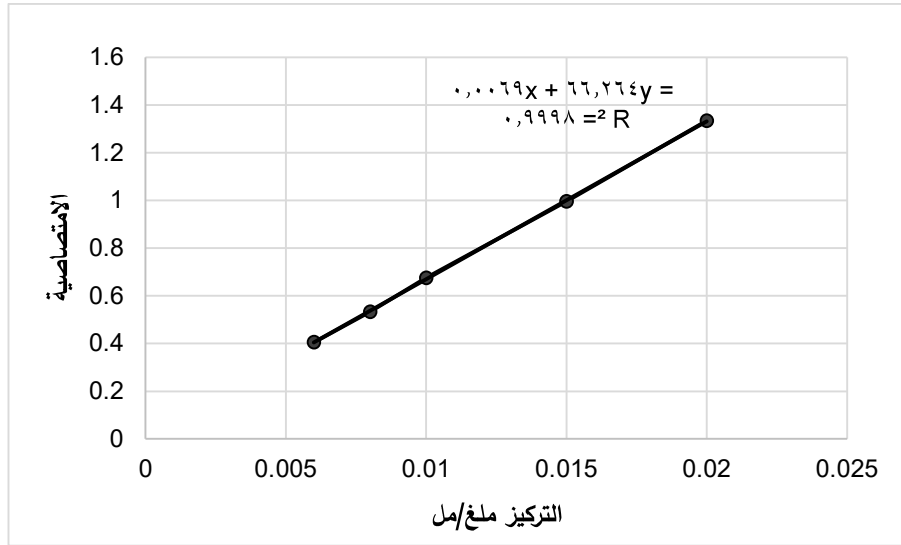
يبين الجدول (6) القيم الناتجة عن اختبار التفقت وهي مقبولة دستورياً لأن زمن تفقت جميع المضغوطات لا يتجاوز 15 دقيقة. نلاحظ وجود بعض الفروقات في أزمنة تفقت المضغوطات المدروسة، ويمكن أن يعزى ذلك إلى اختلاف السواغات المستخدمة خاصة العوامل الرابطة والمفككة بالإضافة إلى اختلاف طرائق التحضير بين الشركات المدروسة. يؤثر زمن تفقت المضغوطات في انحلال المادة الفعالة، حيث أن المضغوطات بعد تماسها للسوائل الهضمية تتفقت لتتحول لحثيرات ثم لأجزاء ناعمة مما يساعد في انحلال المادة الفعالة. بما أن تفقت المضغوطات المدروسة مقبول دستورياً فإن ذلك سينعكس إيجاباً على عملية الانحلال.

الجدول رقم (6): نتائج اختبار التفقت

الشركة	Brand	A	B	C	D
زمن التفقت	1 دقيقة و 26 ثانية	4 دقيقة و 22 ثانية	6 دقيقة	3 دقيقة و 55 ثانية	1 دقيقة و 28 ثانية

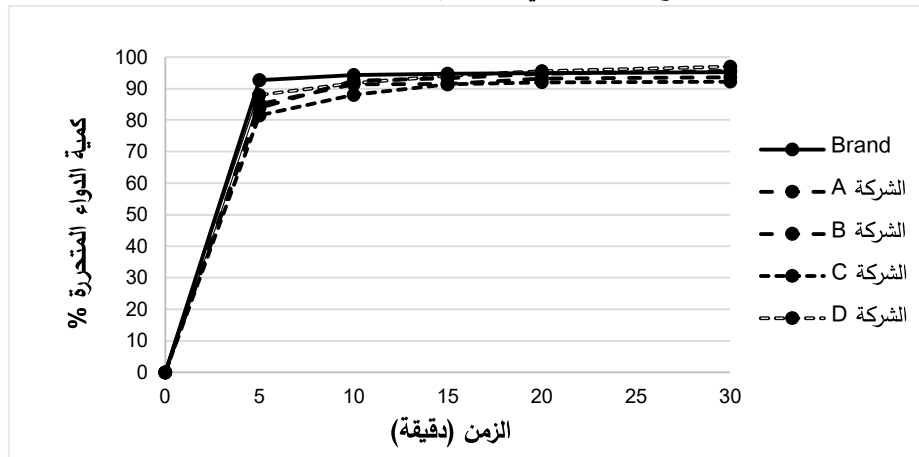
4-6- اختبار معدل الانحلال dissolution rate test

تم رسم المنحني البياني الذي يمثل الامتصاصيات الموافقة لتراكيز السلسلة العيارية للباراسيتامول، فكانت معادلة المستقيم الناتج: $y = 66.264x + 0.0069$ ، وكانت قيمة معامل الارتباط قريبة جداً من الواحد ($R^2=0.9998$) وهذا يشير إلى خطية العلاقة بين الامتصاصية والتركيز كما هو موضح في الشكل (2).



الشكل رقم (2): المنحني البياني للسلسلة العيارية

اعتماداً على معادلة المنحني البياني للسلسلة العيارية تم حساب كمية الدواء المتحررة من جميع المضغوطات المدروسة خلال 30 دقيقة، حيث تم الحصول على النتائج الموضحة في الشكل (3).



الشكل رقم (3): نماذج تحرر الباراسيتامول من المضغوطات

تبين النتائج أن الكمية المتحررة من جميع المضغوطات المدروسة بعد 30 دقيقة من بداية الاختبار لا تقل عن 80% من كمية الباراسيتامول المعنونة على المضغوطات، وبالتالي فهي مقبولة دستورياً. نلاحظ من النتائج تشابه نماذج تحرر الباراسيتامول من جميع المضغوطات، من أجل تأكيد هذه النتائج وبالاعتماد على فحص معدل الانحلال تم حساب عامل الاختلاف وعامل التشابه لمضغوطات الشركات المحلية بالمقارنة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية، فحصلنا على النتائج المبينة في الجدول (7).

الجدول رقم (7): حساب عاملي الاختلاف والتشابه للشركات المحلية مقارنة بالمستحضر الأصيل

الشركة	الزمن	5 دقيقة	10 دقيقة	15 دقيقة	20 دقيقة	30 دقيقة	المجموع	عامل الاختلاف	عامل التشابه
Brand	Rt %	92.681	94.24	94.666	94.953	95.23	471.77	F1	F2
A	Q%	83.848	92.409	93.342	94.65	95.562		2.53	68.82
	Rt-Q	8.833	1.831	1.324	0.303	0.332	11.959		
	$(Rt - Q)^2$	78.022	3.353	1.753	0.092	0.110	83.329		
B	Q%	85.088	91.319	91.405	93.209	93.606		3.633	68.924
	Rt-Q	7.593	2.921	3.261	1.744	1.624	17.143		
	$(Rt - Q)^2$	57.654	8.532	10.634	3.042	2.637	82.499		
C	Q%	81.454	87.967	91.269	91.922	92.18		5.718	59.925
	Rt-Q	11.227	6.273	3.397	3.031	3.05	26.978		
	$(Rt - Q)^2$	126.046	39.351	11.540	9.187	9.302	195.425		
D	Q%	87.938	91.673	94.02	95.512	96.955		1.202	78.039
	Rt-Q	4.743	2.567	0.646	0.559	1.725	5.672		
	$(Rt - Q)^2$	22.496	6.589	0.417	0.312	2.976	32.790		

توضح النتائج أن قيم عامل الاختلاف F1 تقع ضمن المجال (0-15) %، وقيم عامل التشابه F2 تقع ضمن المجال (50-100) % وذلك لجميع مضغوطات الشركات المحلية، وبالتالي فهي تحقق الشرط اللازم لاعتبار هذه المضغوطات متشابهة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية. بما أنه يمكن اعتبار معدل الانحلال في الزجاج أداة لدراسة التكافؤ الحيوي بين المستحضرات بشرط كانت العلاقة IVIVC محققة وهي كذلك بالنسبة للباراسيتامول، فيمكننا القول بأن مضغوطات الشركات المدروسة متكافئة حيويًا.

5- الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

تمت دراسة التكافؤ الحيوي لمضغوطات الباراسيتامول لأربع شركات دوائية محلية بالمقارنة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية بعد إجراء اختبارات مراقبة الجودة عليها، وقد بينت الدراسة ما يلي:

- ✓ أبدت جميع المضغوطات المدروسة مظهرًا سليمًا حيث كانت خالية من العيوب الظاهرية.
- ✓ كانت جميع المضغوطات المدروسة محكمة الإغلاق فلم يحدث أي تسرب إلى داخل البليستر.
- ✓ أظهرت جميع المضغوطات المدروسة مقاومة للعمليات الميكانيكية التي يمكن أن تتعرض لها.
- ✓ أبدت جميع المضغوطات المدروسة تجانساً في الوزن.
- ✓ تفتتت جميع المضغوطات المدروسة خلال فترة زمنية موافقة للحدود الدستورية.
- ✓ كانت جميع مضغوطات الشركات المحلية متكافئة حيويًا بالمقارنة مع المستحضر الأصيل للشركة الأجنبية مما يسمح بإمكانية التبديل بين هذه المستحضرات من قبل الطبيب أو الصيدلي.

نوصي بإجراء دراسات عن التكافؤ الحيوي لمستحضرات صيدلانية أخرى، خاصة المستحضرات التي تستخدم على نطاق واسع وتلك التي تصرف دون وصفة طبية.

6- المراجع العلمية References

1. Jambhekar, S. S. and Breen, P. J. Basic Pharmacokinetics. 2012, pages138–142.
2. Felton, L. A. Remington–Essential of Pharmaceutics. 2013, pages 54, 55, 63, 66–75.
3. Aulton, M. E. and Taylor, Kevin M. G. Aulton's Pharmaceutics, The Design and Manufacture of Medicines. 2013, page 314, 353.
4. Sweetman, S. C. Martindale 36. Pages 108 – 110.
5. Reddy, P.V.; Nananeetha, N. and Reddy, K. V. R. Process Development and optimization for Moisture Activated Dry Granulation Method for Losartan Potassium Tablets. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6(6), 2014, 312 – 317.
6. Allen, L. V. Popovich, N. G. and Howard, C. Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. 2011, page 233.
7. European Pharmacopeia, 7th edition (Eur7).
8. American Pharmacopeia, 39th edition (USP39).