

In-Vitro Bioequivalence of Paracetamol Tablets available in Syrian Market

Dr. Hala Barakat*
Dr. Nisrin Kaddar**
Baraa Daghman***

(Received 26 / 2 / 2023. Accepted 28 / 3 / 2023)

□ ABSTRACT □

Generic drugs are equivalent in range and absorption to the brand one. Bioequivalence (BE) test is an essential requirement for interchanging brand and generic drugs, it should be carried out for all generic products, and it is evaluated In Vivo or In Vitro. Because *in-vivo* studies are expensive and complicated, the concept of In Vitro-In Vivo correlation (IVIVC) has been resorted. Drugs which achieve (IVIVC) can be evaluated *In Vitro* only, one of these drugs is Paracetamol. This study aims to carry out BE test of Paracetamol tablets available in Syrian market (500 mg and 1000 mg). Tablets of four local companies A, B, C, D were tested and compared with the brand using dissolution test and calculating similarity and dissimilarity factor (f_1 & f_2). Other quality control tests were carried out. All tablets achieved weight and content uniformity and showed acceptable friability, with good hardness and a disintegration time of less than 30 minutes. For dissolution test, all tablets released more than 80 % Paracetamol within 30 minutes except A1 and B1 for 500 mg, and B3 for 1000 mg. Similarity and dissimilarity factor were calculated, and one company (C 500 mg) were bioequivalent with brand of the same dose. For 1000 mg tablets, both A and B3 batches showed bioequivalence with the brand.

Key Words : Generic drugs, in vitro bioequivalence, Paracetamol, dissolution test, similarity factor, dissimilarity factor.

Copyright



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

*Assistant Professor, department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, Al-Sham Private University (ASPU), Lattakia, Syria.

** Assistant Professor, Pharmaceutical department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate student , department of Pharmaceutical chemistry and Quality control, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria. baraadughman@tishreen.edu.sy

التكافؤ الحيوي في الزجاج لمضغوطات الباراسيتامول المتوفرة في السوق السورية

* د. هلا بركات

** د. نسرين قدار

*** براءه جاسم دغمان

تاريخ الإيداع 26 / 3 / 2023. قبل للنشر في 28 / 3 / 2023

□ ملخص □

الأدوية الجنيصة هي أدوية مكافئة من حيث المدى والامتصاص للدواء الأصيل المصنّع من قبل الشركة الأم. يعد اختبار التكافؤ الحيوي شرطاً أساسياً للتبديل بين الدواء الأصيل والجنيص، ويجب إجراؤه لجميع المنتجات الدوائية الجنيصة، ويتم تقييمه في الجسم الحي أوفي الزجاج. نظراً للتكاليف والتعقيدات المرتبطة بالدراسات في الجسم الحي، تم اللجوء إلى مفهوم (In Vitro-In Vivo Correlation) IVIVC والذي يسمح بدراسة الأدوية المحققة للعلاقة في الزجاج فقط ومنها الباراسيتامول. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج لمضغوطات الباراسيتامول المتوفرة في السوق السورية للعيارين 500 ملغ و1000 ملغ. تم إجراء اختبارات مراقبة الجودة واختبار الانحلال لأربع شركات A,B,C,D ومقارنتها مع الدواء الأصيل، حيث تم مقارنة نماذج الانحلال باستخدام معاملي التشابه والاختلاف. حققت جميع المضغوطات اختبار تجانس الوزن والمحتوى والهشاشية، وأظهرت قساوة جيدة مع زمن تفتت أقل من 30 دقيقة. بالنسبة لاختبار الانحلال، حررت جميع المضغوطات نسبة من الباراسيتامول أعلى من 80% خلال 30 دقيقة باستثناء مضغوطات الطبخة A1 و B1 عيار 500 ملغ، ومضغوطات الطبخة B3 عيار 1000 ملغ. تم حساب معاملي التشابه والاختلاف وأظهرت النتائج أن مضغوطات الشركة C فقط للعيار 500 ملغ متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل، أما بالنسبة للعيار 1000 ملغ فقد أبدت مضغوطات الشركة A والطبخة B3 تكافؤاً حيويًا مع الدواء الأصيل.

الكلمات المفتاحية: الأدوية الجنيصة، التكافؤ الحيوي في الزجاج، الباراسيتامول، اختبار الانحلال، معاملي التشابه، معاملي الاختلاف، IVIVC

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



CC BY-NC-SA 04

* مدرّسة - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة الشام الخاصة - اللاذقية - سورية
** مدرّسة - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية
*** طالبة ماجستير - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

baraadughman@tishreen.edu.sy

مقدمة

تعرف الأدوية الجنيسة على أنها الأدوية المكافئة من حيث المدى والامتصاص للدواء الأصيل المصنَّع من قبل الشركة الأم، حيث تعطي الأدوية الأصيلية والجنيسة نتائج متماثلة سريريًا في بعض الأحيان^[1]، وتبعاً لهيئة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) Food and Drug Administration تكون هذه الأدوية مُتطابقة أو متكافئة حيويًا من حيث الأمان والفعالية وكمية المادة الفعالة^[2]. لاقت الأدوية الجنيسة نجاحاً كبيراً في العديد من البلدان، وقد مثلت أكثر من 80 % من الأدوية الموصوفة في الولايات المتحدة، ومازالت مستمرة في النمو.

تعد دراسات التكافؤ الحيوي معياراً هاماً للحكم على جودة الأدوية الجنيسة، حيث يتم إجراء دراسات التكافؤ الحيوي عادةً في الجسم الحي *In Vivo* أو في الزجاج *In Vitro*، ولكن نظراً للتكاليف المرتفعة والتعقيدات المرتبطة بالدراسات في الجسم الحي، فقد تم اللجوء لمفهوم الـ *IVIVC* (*In Vitro – In Vivo Correlation*)، والذي يُعرف بأنه نموذج رياضي تنبؤي يصف العلاقة بين سلوك الدواء في الزجاج *In Vitro* (سرعة ومدى تحرر وانحلال المادة الدوائية من الشكل الصيدلاني) وسلوك الدواء في الجسم الحي *In Vivo* (تركيز المادة الدوائية في البلازما أو كمية الدواء الممتصة)، ويتم فيه مقارنة التراكيز البلازمية للمركب الدوائي مع سلوك الانحلالية، ومن ثم تحليل البيانات إحصائياً، حيث أن الارتباط الجيد هو أداة للتنبؤ بالنتائج في الجسم الحي بناءً على البيانات المخبرية، وفي حال كانت النتائج متوافقة يمكن عندئذٍ الاستعاضة عن دراسة التكافؤ الحيوي في الجسم الحي ودراسته في الزجاج فقط، تكون هذه العلاقة محققة فقط لبعض الادوية مثل الأدوية التي تنتمي للصف الأول *Class I* وبعض أدوية الصف الثالث *Class III* بحسب نظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS (Biopharmaceutical Classification System)^[3-5].

تعد الأسعار المرتفعة للأدوية الأصيلية المصنَّعة من قبل الشركة الأم من أبرز المشكلات التي تواجه المرضى والتي تؤثر بشكل هام على التزامهم، والسبب في ذلك أن الشركة المصنعة تقوم بتحميل تكاليف البحث والتطوير على منتجاتها المسوّقة، وقد تعرضت منظمة الصحة العالمية للكثير من الضغوطات فيما يخص التكاليف المتزايدة في العلاج، لذا جاء استبدال الأدوية الأصيلية بأدوية جنيسة متكافئة حيويًا مع الدواء الأصيل ولكن بتكاليف أقل، كحل مثالي لهذه المشكلة، حيث أن كلفة الأدوية الجنيسة أرخص بحوالي 20-90 % من الدواء الأصيل، وذلك بسبب المنافسة في السوق بين الشركات الجنيسة، مما ساهم في خفض تكاليف الرعاية الصحية وبالتالي المساهمة في التزام المرضى^[2, 6].

لا يزال الاستبدال العام بين الأدوية الجنيسة والأصيلية موضوعاً للنقاش بين المتخصصين على الرغم من الاستخدام الواسع لها في الرعاية الصحية^[7]. يترافق استخدام الادوية الجنيسة مع العديد من العوائق أهمها الأدوية المزورة بالإضافة لبعض المنتجات المسوّقة التي لم تحقق الشروط المطلوبة من قبل الـ FDA، وما يترافق مع ذلك من فشل العلاج أو السمية^[8]. كما حذرت العديد من الأبحاث من استبدال الأدوية الأصيلية والمستخدمه في علاج أمراض القلب والأوعية الدموية بالأدوية الجنيسة، بالإضافة إلى ذلك، أظهرت بعض الدراسات أن الاستخدام العشوائي للأدوية التي تصرف دون وصفة طبية (Over the-counter) (OTC) عند البالغين يزداد بشكل كبير مع المعرفة غير الكافية فيما إذا كانت هذه الأدوية ذات جودة عالية أم لا^[9].

تنتشر الأدوية الجنيسة في السوق السورية وقد تبين من عدة دراسات أجريت على بعض الأدوية الجنيسة المسوّقة محلياً عدم وجود تكافؤ حيوي بين هذه الأدوية والدواء الأصيل، على سبيل المثال، أظهرت دراسة أجريت على مضغوطات

الوارفارين ذو الهامش العلاجي الضيق غياب التكافؤ الحيوي بين طبخات الشركات الواحدة وبين الشركات فيما بينها ومع الدواء الأصيل^[10]. كذلك الأمر فيما يتعلق بالدراسة التي أجريت على مضغوطات الإيتوريكوكسيب والأوغمنتين^[11]،^[12] مما يبين أهمية إجراء دراسات التكافؤ الحيوي لجميع الشركات الجنيصة بشكل دوري ومستمر ومقارنتها مع الدواء الأصيل نظراً لأهمية توافرها بجودة عالية لإعطاء التأثير العلاجي المطلوب، خاصةً الأدوية المسكنة للألم التي تصرف دون وصفة طبية والمستخدممة بشكل شائع لدى المرضى.

يعد الباراسيتامول من الأدوية المستخدمة للأمراض الشائعة والمصنّف ضمن مسكنات الألم كدواء OTC (Over-the-counter) للآلام المتوسطة والخفيفة. ينتمي الباراسيتامول حسب BCS إلى الصف الثالث Class III. تم التأكد من تحقيق الباراسيتامول للعلاقة IVVC من خلال عدة دراسات^[5]. يتوفر الباراسيتامول ضمن أشكال صيدلانية عديدة (مضغوطات، شرابات، تحاميل، قطرات فموية، فيالات حقنية) بجرعات مختلفة تبعاً للحالة الصحية للمريض وعمره وجنسه. نظراً لاستخدامه بشكل كبير، لا بد من مراقبة الأشكال الجنيصة التجارية المسوّقة منه والتحقق من مطابقتها للمواصفات الدستورية ومواصفات الدواء الأصيل.

أهمية البحث وأهدافه

تأتي أهمية هذا البحث من ضرورة إجراء دراسات التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيصة المصنّعة بعد انتهاء فترة براءة الاختراع للدواء الأصيل. يعد الباراسيتامول من أشهر مسكنات الألم المستخدمة عالمياً والمصنّف كـ OTC. تم تصنيعه تحت أسماء تجارية وأشكال صيدلانية مختلفة لشركات جنيصة في السوق المحلية السورية، وبالتالي من الضروري إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي في الزجاج بين هذه الأدوية الجنيصة والدواء الأصيل لمعرفة مدى مطابقتها وإمكانية الاستبدال فيما بينها، ودراسة مدى التزام شركات الأدوية بالمواصفات الدستورية المطلوبة والكشف عن مشاكل الصياغة إن وجدت. يسمح هذا البحث بمعرفة السبب وراء تفضيل المرضى لبعض الشركات الجنيصة على الأخرى والحصول على تأثيرات علاجية مختلفة.

يهدف هذا البحث إلى تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج لبعض مضغوطات الباراسيتامول المتوفرة في السوق السورية، وذلك لعينات عائدة لطبختين من أربع شركات (A و B للعيارين 500 ملغ و 1000 ملغ و C و D للعيار 500 ملغ فقط)، ومقارنتها مع الدواء الأصيل العائد للشركة الفرنسية SANOFI والمسوّق تحت الاسم التجاري Doliprane، بالإضافة لإجراء اختبارات مراقبة الجودة الروتينية الأخرى.

طرائق البحث ومواده

1-المواد والأجهزة المستخدمة

تم استخدام الأجهزة المتوفرة في كلية الصيدلة في جامعة تشرين وجامعة المنارة والتي ورد ذكرها في الجدول (1)، كما تم استخدام بعض المواد التي ورد ذكرها في الجدول (2).

الجدول (1): الأدوات والأجهزة المستخدمة في البحث

الطراز	الأجهزة والأدوات
-----	بوالين معايرة volumetric flasks سعة (1000/100/50/25)
-----	أسطوانة مدرجة Graduated Cylinder
-----	أسطوانة مدرجة Graduated Cylinder
-----	ماصات معايرة سعة 10 مل
-----	مراشح سيللوز
-----	مراشح ميكرونية بلاستيكية
-----	ميكروبيبيت Micropipett
(Precisa XB220A/Germany)	ميزان حساس Sensitive Balance
(Erweka TBH200/Germany)	جهاز اختبار قساوة المضغوطات
(Logan instruments crop/Germany)	جهاز اختبار الهشاشية
(Erweka ZT-52/Germany)	جهاز فحص التفتت
Erweka DT600	جهاز فحص الانحلال
(Spectrophotometer D Lab)	مقياس الطيف الضوئي
WTW	مقياس pH
-----	أنابيب زجاجية، ماصات معايرة سعة 5 مل، مباشر

الجدول (2): المواد المستخدمة في البحث

الشركة	المادة
Ibn Hayan Company	باراسيتامول عياري standard Paracetamol
-----	ماء مقطر حديثاً
Eurolab	هيدروكسيد الصوديوم NaOH
India	فوسفات أحادية الصوديوم Sodium dihydrogen orthophosphate dehydrate
India	فوسفات ثنائية الصوديوم Di-Sodium hydrogen phosphate anhydrous

تم الحصول على العينات المدروسة من بعض الصيدليات المحلية العائدة لأربع شركات مختلفة وطبختين مختلفتين لكل منها للعيارين 500 ملغ و 1000 ملغ، كما تم الحصول على عينات الدواء الأصيل من شركة SANOFI الفرنسية. كانت العينات عبارة عن مضغوطات غير ملبسة للعيارين 500 ملغ و 1000 ملغ ماعدا مضغوطات الشركة C عيار 500 ملغ فقد كانت ملبسة. يلخص الجدول (3) العينات المدروسة والسواغات المصرح عنها من قبل الشركات.

الجدول (3): العينات المدروسة والسواغات المصّرّح عنها من قبل الشركات

السواغات المستخدمة	رمز الطبخة	رقم الطبخة	العيار (ملغ)	رمز الشركة
PVP K30 - شمعات المغنزيوم - نشاء قبل التهلّم (Pregelatinized Starch) - كربوكسي ميثيل أميدون - تالك	E1	1	500	الدواء الأصيل (E)
بوفيدون - شمعات المغنزيوم - نشاء قبل التهلّم - كربوكسي ميثيل أميدون Na نوع A - تالك	E2	1	1000	
كروسكرميللوز الصوديوم - شمعات المغنزيوم - نشاء الذرة - PVP K30	A1	1	500	A
	A2	2		
	A3	1	1000	
	A4	2		
كروسكرميللوز الصوديوم - بوفيدون - نشاء - هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز (HPMC) - PEG بولي إيثيلين غليكول	B1	1	500	B
	B2	2		
كروسكرميللوز الصوديوم - PVP K30 - PVP K90 - أفيسيل (ميكروكريستالين سيللوز) - شمعات المغنزيوم - سيليكون ثنائي الأوكسيد	B3	1	1000	B
	B4	2		
بوفيدون - نشاء الذرة - نشاء قبل التهلّم (Pregelatinized Starch) - تالك - سوربات البوتاسيوم - حمض الشمع التلبيس : ترياسيتين - HPC هيدروكسي بروبيل سيللوز	C1	1	500	C
	C2	2		
غير مصّرّح عن السواغات المستخدمة	D1	1	500	D
	D2	2		

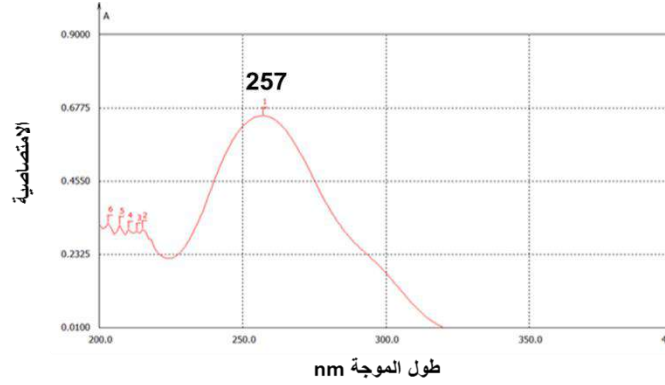
تحضير المحاليل

تحضير السلاسل العيارية

- تحضير محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M) تم حل 4 غ من مسحوق هيدروكسيد الصوديوم في 500 مل ماء مقطر حديثاً ضمن بالون معايرة سعة 1000 مل، والمزج جيداً حتى تمام الانحلال ثم إكماله بالماء المقطر حتى خط العيار.
- تحضير محلول الوقاء الفوسفاتي بدرجة $\text{pH} = 5.8$ تم التحضير حسب الدستور البريطاني بحل (14.836 غ) من فوسفات أحادية الصوديوم و(0.872 غ) من فوسفات ثنائية الصوديوم في بالون معايرة سعة 1000 مل يحوي 500 مل ماء مقطر حديثاً، ثم إكمال الحجم بعد الحل والمزج حتى خط العيار بالماء المقطر، ومن ثم ضبط pH المحلول بواسطة مقياس الـ pH عند $\text{pH} = 5.8$.

- **تحضير السلسلة العيارية في هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M)**

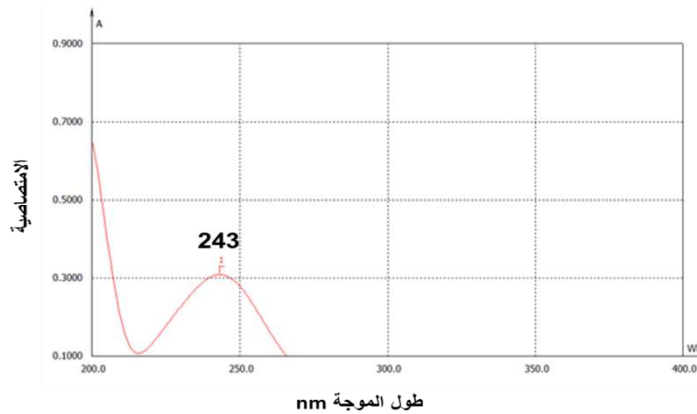
بدايةً تم تحضير محلول أم للباراسيتامول بتركيز 10ملغ/100مل في هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M)، وحُضرت انطلاقةً منه تراكيز السلسلة العيارية التالية (1 ، 0.8 ، 0.6 ، 0.5 ، 0.4) ملغ/ 50 مل. قيس امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 257 نانومتر الموضحة في الشكل (1)، وكررت عملية القياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي ورسم الخط البياني للتركيز بدلالة الامتصاصية. تم تحضير هذه السلسلة من أجل اختبار تجانس الوحدات الجرعية.



الشكل (1): طول موجة الامتصاص الأعظمي للباراسيتامول في الـ (0.1 M) NaOH

- **تحضير السلسلة العيارية في الـ (pH = 5.8) الفوسفاتي**

تم حل 10 ملغ من الباراسيتامول في بالون معايرة سعة 100 مل، وإكماله بالوقاء الفوسفاتي بعد المزج حتى خط العيار، وحضرت انطلاقةً منه تراكيز السلسلة العيارية التالية (1.2 ، 1 ، 0.8 ، 0.6 ، 0.4) ملغ/ 50 مل. قيس امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة الامتصاص الأعظمي 243 نانومتر الموضحة في الشكل (2)، وكررت القياسات ثلاث مرات وتم أخذ المتوسط الحسابي ورسم الخط البياني للتركيز بدلالة الامتصاصية. تم تحضير من أجل اختبار الانحلال والتكافؤ الحيوي.



الشكل (2): طول موجة الامتصاص الأعظمي للباراسيتامول في الـ (pH=5.8) الفوسفاتي

- **تحضير العينات التجارية**

حُلَّت المضغوطات التجارية للعيارين 500 ملغ و 1000 ملغ كل على حدى في بالون معايرة سعة 100 مل باستخدام هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M) كمحل، ومُدَّت بنسبة 0.1 مل/100 مل باستخدام محلول هيدروكسيد الصوديوم ذاته. حُضرت العينات التجارية من أجل اختبار تجانس الوحدات الجرعية.

الاختبارات المجراة على مضغوطات الباراسيتامول المستخدمة في الدراسة:

اختبار تجانس الوزن Uniformity of Weight :

أجري الاختبار دستورياً على 20 مضغوة تم اختيارها عشوائياً من كل طبخة، حيث وزنت كل مضغوة إفرادياً باستخدام ميزان حساس. ثم تم حساب الوزن الوسطي لهذه المضغوطات، وحُسب انحراف وزنها عن الوزن الوسطي من خلال تطبيق العلاقة التالية:

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

اختبار تجانس الوحدات الجرعية Weight Variation :

أجري الاختبار دستورياً على 10 مضغوطات من كل طبخة من الدواء الأصيل والأدوية الجنيسة تم اختيارها عشوائياً، حيث تم بدايةً تحديد محتواها من المادة الفعالة وحساب المتوسط الحسابي للنسب المئوية العشرة والانحراف المعياري، ثم حساب قيمة (AV) (Acceptance Value). تقبل المضغوطات إذا تراوح محتواها من 90 % (450 ملغ) إلى 110 % (550 ملغ) تبعاً للدستور الأمريكي 2018 (USP 41)^[13].

اختبار الهشاشية Friability test:

أجري هذا الاختبار تبعاً لدستور الأدوية الأمريكي بوزن 20 مضغوة من كل طبخة من مضغوطات الباراسيتامول عيار 500 ملغ، ثم وضعها في جهاز الهشاشية بعد إزالة الغبار عنها في حال وجوده، وإخضاعها لـ 25 دورة في الدقيقة لمدة 4 دقائق، ومن ثم وزنها ثانية بعد إزالة الغبار عنها، وحساب النسبة المئوية للفقء وفقاً للعلاقة التالية:

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

حيث W1 : وزن المضغوطات قبل الاختبار.

W2 : وزن المضغوطات بعد الاختبار. يجب ألا تتجاوز النسبة المئوية للفقء (F) 1 %^[13].

أجري هذا الاختبار بالنسبة للعيار 1000 ملغ على 10 مضغوطات فقط حسب الدستور الأمريكي^[13].

اختبار القساوة Hardness Test:

تم إجراء الاختبار باستخدام جهاز Erweka TBH200/Germany على 10 مضغوطات من كل طبخة من الشركات المدروسة، حيث تم وضع كل مضغوة على حدى في الجهاز وقياس مقدار مقاومتها للكسر، وحساب القساوة الوسطية للمضغوطات مقدرةً بالكيلو باسكال ± الانحراف المعياري.

اختبار زمن التففت Disintegration Time:

أجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل طبخة مدروسة من الدواء الأصيل والأدوية الجنيسة، باستخدام وسط من الماء المقطر حسب دستور الأدوية الأمريكي، حيث تم تعبئة البياشر بـ 900 مل ماء مقطر وضبط درجة الحرارة 37 ± 0.5 °م وحساب الزمن اللازم لتفتت كامل المضغوة دون أن يبقى أي جزء منها.

اختبار الانحلال Dissolution Test:

تم إجراء الاختبار وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي 2018 (USP 41)^[13]، على 6 مضغوطات من كل طبخة من الشركات المحلية المدروسة والدواء الأصيل للعيارين 500 ملغ و1000 ملغ، باستخدام جهاز المجداف paddle (2) (USP apparatus)، حيث وضعت كل مضغوة على حدى ضمن حوالة تحوي 900 مل وقاء فوسفاتي له pH=5.8، وطُبقت الشروط التالية:

○ سرعة الجهاز (50 rpm)

○ درجة الحرارة 37°م

○ المدة 30 دقيقة

ليتم بعد ذلك سحب عينات بحجم 5 مل من كل حوجلة، وبفواصل زمنية مختلفة (5، 10، 15، 20، 30) دقيقة من بدء الاختبار، والتعويض بحجم مماثل 5 مل من الوقاء الفوسفاتي النقي للمحافظة على حجم ثابت للوسط. ثم رُشحت العينات المسحوبة باستخدام مِراشح ميكرونية (0.45 ميكرون)، وقيست الامتصاصية باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 243 نانومتر، ثم حُسبت التراكيز المنحلة من الدواء في كل فاصل زمني، ورُسمت منحنيات الانحلالية لكل من الدواء الأصيل ولكل طبخة من الأدوية الجنيصة المدروسة، وتم حساب قيم معاملي الاختلاف f1 (العلاقة 1) والتشابه f2 (العلاقة 2).

$$f1 = \{[\sum_{t=1}^n |RT - Tt| / [\sum_{t=1}^n RT]] * 100 \quad \text{العلاقة 1}$$

$$f2 = 50 \log \{[1 + (\frac{1}{n}) \sum_{t=1}^n |RT - Tt|]^2\}^{-0.5} * 100 \quad \text{العلاقة 2}$$

حيث : n : عدد النقاط الزمنية

RT: قيمة الانحلال للمنتج المرجعي reference عند الزمن t

Tt: قيمة الانحلال للمنتج المدروس test عند الزمن t

أي يمكن القول أن المستحضرين (المرجعي والمُختبر) متشابهين عندما تكون قيمة f1 بين (0 - 15) وقيمة f2 بين (50 - 100) [14, 15].

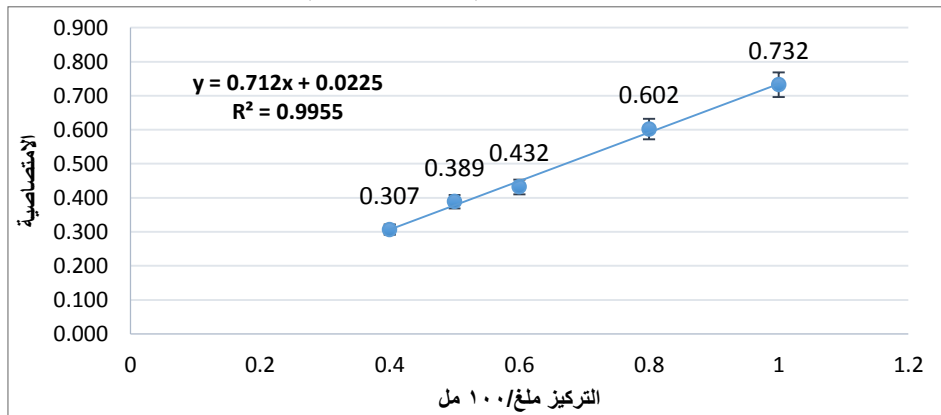
النتائج والمناقشة

- السلاسل العيارية:

حُضرت السلسلة العيارية في هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M) كما ورد سابقاً وقيست الامتصاصية عند طول الموجة 257 نانومتر، ورسم الخط البياني للامتصاصية بدلالة التراكيز فتم الحصول على خط مستقيم له المعادلة التالية:

$$Y = 0.712 X + 0.0225$$

يبين الشكل (3) الخط البياني للسلسلة العيارية في هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M)، حيث كانت السلسلة خطية ضمن مجال القيم المدروسة، ومعامل الارتباط أقرب ما يمكن لـ 1 ($R^2 = 0.9955$).

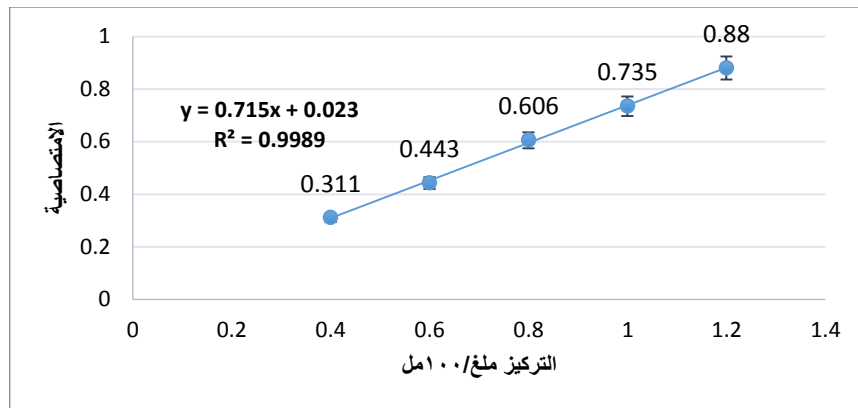


الشكل (3): السلسلة العيارية في هيدروكسيد الصوديوم (0.1 M)

كما حضرت السلسلة العيارية في الوقاء الفوسفاتي pH=5.8 كما ورد سابقاً وقيست الامتصاصية عند طول الموجة 243 نانومتر، ورسم الخط البياني للامتصاصية بدلالة التراكيز فتم الحصول على خط مستقيم له المعادلة التالية:

$$Y = 0.715 X + 0.023$$

يبين الشكل (4) الخط البياني للسلسلة العيارية في الوقاء الفوسفاتي pH=5.8، حيث كانت السلسلة خطية ضمن مجال القيم المدروسة، ومعامل الارتباط أقرب ما يمكن للـ 1 ($R^2 = 0.9989$).



الشكل (4): السلسلة العيارية للباراسيتامول في الوقاء الفوسفاتي pH=5.8

اختبار تجانس الوزن وتجانس الوحدات الجرعية Uniformity of and Weight Variation :Weight

يبين الجدول (6) نتائج كل من اختبائي تجانس الوزن وتجانس الوحدات الجرعية لمضغوطات الشركات المدروسة (للعيارين 500 ملغ و 1000 ملغ) بالمقارنة مع الدواء الأصيل.

• اختبار تجانس الوزن

يسمح دستور الأدوية الأمريكي بانحراف عن الوزن الوسطي للمضغوة يختلف تبعاً لوزن المضغوة، حيث تُعد المضغوطات متجانسة من حيث الوزن إذا تجاوزت مضغوتان على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً، شرط ألا تتجاوز أي مضغوة ضعف هذا الانحراف، وبما أن الوزن الوسطي لمضغوطات الباراسيتامول عيار 500 ملغ و 1000 ملغ أكبر من 250 ملغ، فإن الانحراف المسموح به دستورياً هو $\pm 5\%$ ، وقد أظهرت جميع المضغوطات تجانساً في الوزن.

• اختبار تجانس الوحدات الجرعية

وفقاً للدستور الأمريكي يجب ألا تتجاوز قيمة AV الـ 15 وفي حال تجاوزت هذه القيمة يُعاد الاختبار على 20 مضغوة أخرى، وعندها يجب أن تكون قيمة AV أقل من 15 ومحتوى الـ 30 مضغوة ضمن المجال من $[0.75 M - 0.125 M]$. حققت جميع الطبقات المدروسة قيماً لا AV أقل من 15، حيث كان محتوى جميع المضغوطات ضمن المجال المقبول دستورياً وهو 90% (450 ملغ) إلى 110% (550 ملغ) تبعاً للدستور الأمريكي^[13]، وتوافقت هذه النتائج مع نتائج اختبار تجانس الوزن.

الجدول (6): نتائج اختبار تجانس الوزن والمحتوى للشركات المدروسة بالمقارنة مع الدواء الأصيل

الشركة	عيار المضغوطة ملغ	رقم الطبخة	الوزن الوسطي لـ 20 مضغوطة (غ)	أكبر انحراف عن الوزن الوسطي %	أصغر انحراف عن الوزن الوسطي %	قيمة AV
E1	500	1	0.54	1.11	0.11	9.7
A	500	1	0.55	1.41	0.03	7.96
		2	0.56	2.8	0.1	12.79
B	500	1	0.52	2.58	0.16	10.80
		2	0.55	0.807	0.003	6.43
C	500	1	0.58	1.95	0.13	10.95
		2	0.59	2.2	0.004	11.50
D	500	1	0.58	2.95	0.01	3.57
		2	0.58	2.5	0.4	10.94
E2	1000	1	1.09	2.07	0.06	9.8
A	1000	3	1.11	2.26	0.02	6.23
		4	1.11	2.3	0.1	7.36
B	1000	3	1.11	3.58	0.24	8.18
		4	1.09	1.85	0.19	9.93

اختبار الهشاشة والقساوة وزمن التففت Friability Test and Disintegration time and Hardness Test

تم توضيح نتائج اختبارات الهشاشة والقساوة وزمن التففت في الجدول (7) للمضغوطات المدروسة ذات العيار 500 ملغ و1000 ملغ.

الجدول (7): قيم الهشاشة والقساوة وزمن تففت المضغوطات للشركات المدروسة مع الدواء الأصيل

الشركة	عيار المضغوطة ملغ	رقم الطبخة	متوسط القساوة KPa ± SD	زمن التففت الوسطي SD ± (دقيقة)	الهشاشة نسبة الفقد (%)
E1	500	1	15.969 ± 0.724	1.29 ± 0.022	0.0
A	500	1	24.035 ± 1.98	10.56 ± 0.0318	0.2
		2	21.086 ± 1.99	5.29 ± 0.102	0.1
B	500	1	23.201 ± 0.647	9.18 ± 0.0946	0.1
		2	16.912 ± 0.828	3.31 ± 0.007	0.1
C	500	1	13.413 ± 0.63	4.28 ± 0.014	0.2
		2	12.585 ± 0.738	3.04 ± 0.0265	0.1

0.2	4.52 ± 0.0107	22.484 ± 1.516	1	500	D
0.2	7.36 ± 0.0562	23.01 ± 0.834	2		
0.0	3.26 ± 0.021	18.806 ± 1.33	1	1000	E2
0.1	5.22 ± 0.0312	33.005 ± 1.82	3	1000	A
0.2	4.36 ± 0.029	29.364 ± 2.25	4		
0.1	18.06 ± 0.334	45.39 ± 2.137	3	1000	B
0.2	5.33 ± 0.017	31.697 ± 0.170	4		

• اختبار الهشاشية

يلاحظ من النتائج أن قيم الهشاشية تراوحت بين (0.1 - 0.2) % لجميع المضغوطات المدروسة أي أقل من 1 % وبالتالي فهي مقبولة دستورياً.

• اختبار القساوة

أبدت معظم المضغوطات المدروسة قساوة جيدة، مما يزيد من قدرتها على مقاومة عمليات التوضيب والنقل، ولكن بالمقابل قد تؤثر القساوة العالية على زمن تفتت المضغوة. تراوحت قيم القساوة لمضغوطات العيار 500 ملغ بين 12.58 كيلو باسكال (مضغوطات الطبخة C2) و 24 كيلو باسكال (مضغوطات الطبخة A1)، بينما امتلك الدواء الأصيل لهذا العيار قساوة تبلغ 15.96 كيلو باسكال، أما بالنسبة لقساوة المضغوطات ذات العيار 1000 ملغ فقد تراوحت بين 29.36 كيلو باسكال (مضغوطات الطبخة A4) و 45.39 كيلو باسكال (مضغوطات الطبخة B3)، في حين امتلك الدواء الأصيل لهذا العيار قساوة تبلغ 18.8 كيلو باسكال. نلاحظ اختلاف قيم القساوة بين مضغوطات الشركات المحلية وبين الشركة الأم وكذلك بين طبخات الشركة الواحدة، وقد تعود هذه الاختلافات إلى عدة عوامل أهمها (نوع وكمية السواغات المضافة للمضغوطات، بالإضافة إلى قوة الضغط المطبقة عند تصنيعها، حيث أشارت عدة دراسات مرجعية إلى أن زيادة قوة الضغط تؤدي لزيادة قساوة المضغوة)^[16]، كما هو الحال بالنسبة لمضغوطات الشركة B بعيارها 500 ملغ و 1000 ملغ، حيث أبدت الشركة B1 عيار 500 ملغ قساوة عالية نسبياً، يمكن تفسيرها بزيادة نسبة العوامل الرابطة وخاصة نسبة العامل الرابط بولي إيثيلين غليكول (PEG) على حساب العامل المفكك صوديوم كروسكرميلوز مما أدى لزيادة قساوتها، وهذا ما وجدته الباحثة M. Turkoglu وزملاؤه، في دراسة أجريت على مضغوطات الباراسيتامول المحضرة باستخدام PEG كعامل رابط وينسب متفاوتة، تبين فيها أن تركيز العامل الرابط هو الأكثر أهمية في قساوة المضغوة، حيث أظهرت الزيادة في تركيز PEG زيادة في قساوة المضغوطات^[17]. وكذلك الأمر بالنسبة للطبخة B3 للعيار 1000 ملغ التي أبدت قساوة عالية، قد تعود لاستخدام الأيسيل في سواغاتنا والذي يلعب دور عامل رابط ومفكك في نفس الوقت حيث يملك القدرة على امتصاص الماء والانتباج، ولكن زيادته ستؤدي لزيادة القساوة للمضغوة^[18]،^[19]، ربما تمت إضافته بكمية زائدة على حساب العامل المفكك صوديوم كروسكرميلوز (مفتت بالية الانتباج).

أبدت مضغوطات الطبخة A1 القساوة الأعلى بين المضغوطات المدروسة للعيار 500 ملغ، ويمكن تفسير ذلك باستخدام الشركة للعامل الرابط PVP K30 بنسب عالية، حيث أظهرت دراسة أجريت على 5 طبخات من مضغوطات الباراسيتامول تم فيها تقييم تأثير العامل الرابط PVP K30 و PVP K90، على الخواص الميكانيكية لمضغوطات

الباراسيتامول، وقد بينت أن استخدام العامل PVP K30 كعامل رابط لوحده يعطي مضغوطات أكثر قساوة من بقية الصيغ^[20]، وفي دراسة مرجعية أخرى أجريت عام 2008 من قبل D.Becker وزملائه، تبين ازدياداً في قساوة المضغوطات المحضرة باستخدام العامل الرابط PVP K30 بازدياد تركيزه^[21].

• اختبار زمن التفنت

نلاحظ من الجدول (7) أن جميع المضغوطات حققت متطلبات دستوري الأدوية الأمريكي والأوروبي^[13]،^[22] بالنسبة لزمن التفنت إذ كان أقل من 30 دقيقة لجميع العينات على الرغم من أنها أبدت قساوة جيدة وهذا يتوافق مع متطلبات المضغوطات من حيث القساوة وزمن التفنت، بينما تجاوزت طبخة واحدة فقط وهي الطبخة B3 عيار 1000 ملغ القيمة المحددة من قبل دستور الأدوية البريطاني (15 دقيقة)^[23] إذ تفنت بمتوسط زمن 18.06 دقيقة وهذا يتوافق مع القساوة العالية التي أبدتها هذه الطبخة، ربما تعود هذه الإطالة في زمن التفنت لاستخدام شمعات المغنزيوم بكمية زائدة حيث يُسمح بإضافتها بنسبة 1 % كي لا تؤثر على زمن التفنت، وهذا ما نجده في دراسة أجريت من قبل T.A Iranloye بين مضغوطات الاسبرين وحمض الصفصاف، التي بينت نتائجها أن زيادة تركيز شمعات المغنزيوم يؤدي لزيادة زمن التفنت^[24]. بالمقابل فقد أبدت مضغوطات الشركة A للعيار 1000 ملغ، زمناً أقصر للتفنت، ويمكن تفسير ذلك باستخدام نشاء الذرة مع الكروسكرميلوز كعامل مفكك، بدلاً من الأفيسيل المستخدم لدى الشركة B والذي يطيل زمن تفنت المضغوطة مقارنة مع نشاء الذرة^[25]، كما أن الشركة A زادت من كمية العوامل المفككة على حساب العوامل الرابطة مما زاد من سرعة تفنت المضغوطة كما هو موضح في الجدول (8).

الجدول (8): العوامل المفككة والرابطة الداخلة بصياغة الشركتين المدروستين A و B للعيار 1000 ملغ

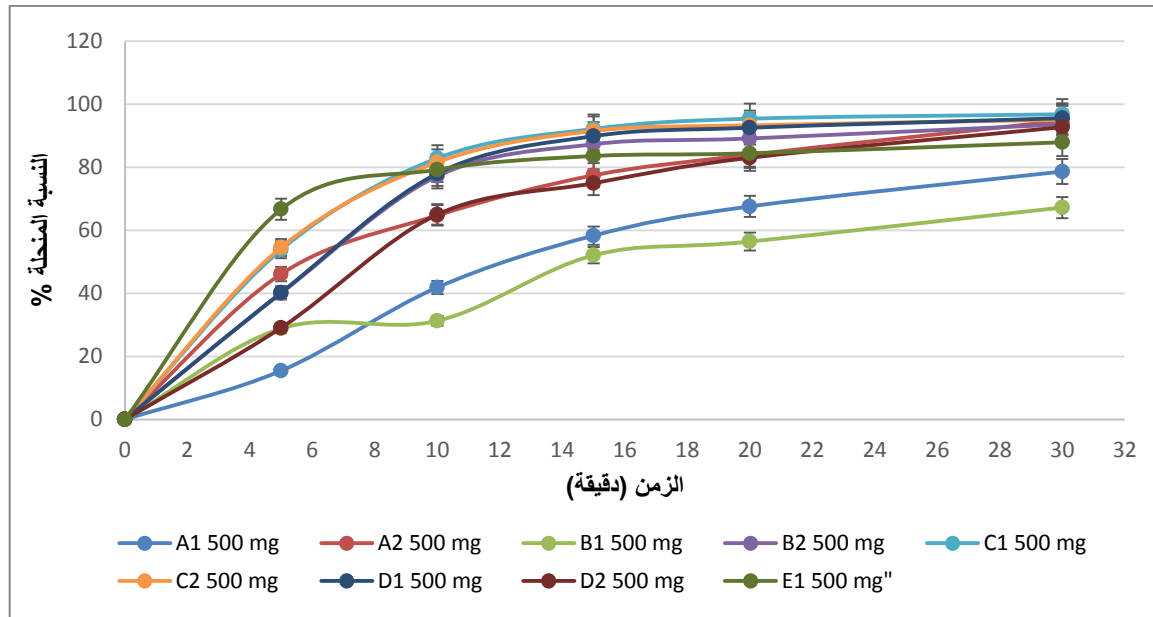
السواغات	الشركة A	الشركة B
العوامل المفككة	كروسكرميلوز الصوديوم + نشاء الذرة	كروسكرميلوز الصوديوم + أفيسيل (MCC)
العوامل الرابطة	PVP K30	PVP K30 + الأفيسيل + PVP k90

بالنسبة للعيار 500 ملغ : أبدت مضغوطات الشركة A1 زمن التفنت الأطول مقارنة ببقية مضغوطات الشركات المدروسة لهذا العيار، ومن الممكن تفسير ذلك بزيادة كمية شمعات المغنزيوم المستخدمة كعامل مزلق، بينما أبدت الطبخة الثانية لهذه الشركة زمن تفنت أقصر على الرغم من قساوتها العالية، ومن المتوقع أن الشركة قامت بتحسين الصياغة للحصول على مواصفات أفضل.

اختبار الانحلال Dissolution Test

تم رسم منحنيات الانحلال خلال زمن 30 دقيقة (نسبة الدواء المنحلة بدلالة الزمن) لمضغوطات العيارين 500 ملغ و1000 ملغ.

- بالنسبة لمضغوطات العيار 500 ملغ: تم رسم منحنيات الانحلال خلال 30 دقيقة والموضحة في الشكل (5).



الشكل (5): منحنيات الانحلال لمضغوطات الباراسيتامول المدروسة للعيار 500 ملغ

كما تم توضيح النسبة المئوية لانحلال المادة الفعالة من مضغوطات العيار 500 ملغ بعد 30 دقيقة من بدء اختبار الانحلال والتي تم حسابها تبعاً للكمية المعنونة.

حسب دستور الأدوية الأمريكي، يجب أن ينحل 80 % على الأقل من الكمية المعنونة على العيوة من الباراسيتامول خلال 30 دقيقة^[13]. تم استنتاج الزمن اللازم لانحلال الكمية المطلوبة دستورياً ونسبة تحرر الباراسيتامول من كل طبخة مدروسة خلال 30 دقيقة استناداً إلى الشكل (5) وتم توضيح ذلك ضمن الجدول (9).

الجدول (9): الزمن اللازم لانحلال الكمية المطلوبة دستورياً ونسبة تحرر الباراسيتامول بعد 30 دقيقة من المضغوطات المدروسة ذات العيار 500 ملغ

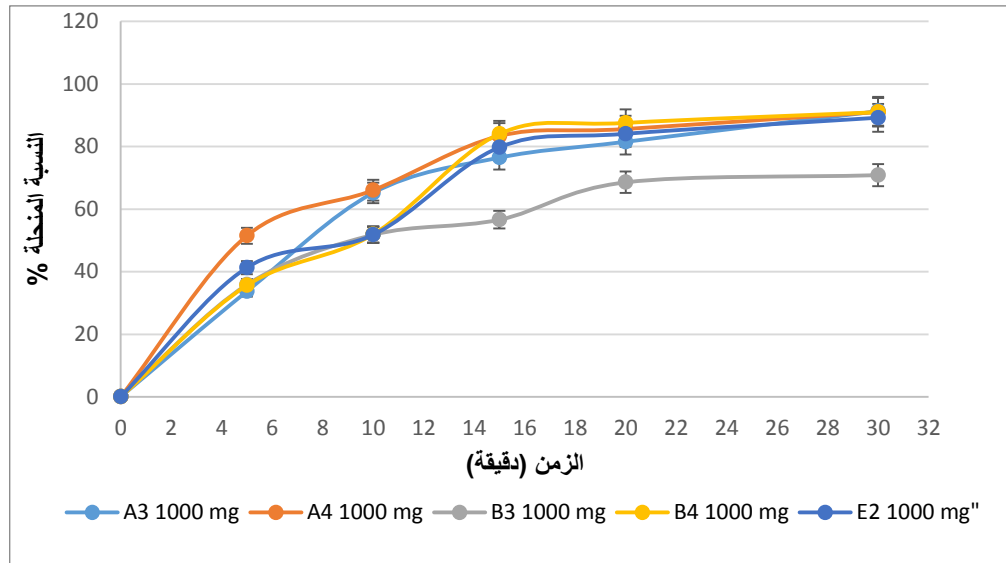
العينة	رقم الطبخة	نسبة التحرر بعد 30 دقيقة (%)	الزمن اللازم لتحرر 80 % من الباراسيتامول (دقيقة)	النتيجة (يجب أن تحرر 80% على الأقل)
E1	1	87.93	15	مقبولة
A	1	78.65	خلال 30 دقيقة حررت 78.65 %	مرفوضة
	2	94.78	20	مقبولة
B	1	67.23	خلال 30 دقيقة حررت 67.23 %	مرفوضة
	2	93.59	15	مقبولة
C	1	96.81	10	مقبولة
	2	95.06	10	مقبولة
D	1	95.57	15	مقبولة
	2	92.73	20	مقبولة

نلاحظ من الجدول (9) أن كل المضغوطات حققت متطلبات الدستور بانحلال 80 % من محتواها خلال 30 دقيقة ماعدا العينات A1 و B1. يبين الجدول السابق وجود اختلافات في انحلال المادة الفعالة بين الشركات المدروسة وحتى بين طبخات الشركة الواحدة، وهذا يتوافق مع دراسة مرجعية أجريت في نيجيريا (عام 2007)^[26]، بالإضافة إلى دراسات أجريت في سوريا على دواء الوارفارين والإيتوريكوكسيب^[10، 11]، كل ذلك يؤكد على أهمية إجراء دراسات التكافؤ الحيوي ومراقبة جودة الأدوية الجنيصة المصنعة محلياً. بالنسبة للشركة C فقد كانت الأفضل بين الشركات المدروسة حيث حررت أكثر من 80 % خلال 10 دقائق فقط وذلك للطبختين المدروستين علماً أن مضغوطات هذه الشركة أبدت زمن تفتت قصير نسبياً مقارنة بباقي العينات المدروسة وهذا يقدم فائدة علاجية كبيرة للأدوية ذات التأثير المسكن للألم. يمكن تفسير ذلك باستخدام الشركة C لحمض الشمع كعامل مزلق بدلاً من شمعات المغنزيوم المستخدم لدى الشركات الأخرى المدروسة، حيث يسمح حمض الشمع بتحرر أسرع وأفضل للمادة الدوائية من شمعات المغنزيوم، وتم إثبات ذلك في دراسة أجريت عام 2017 في فنلندا^[18، 27]. بالإضافة إلى ذلك نلاحظ أن الشركة C استخدمت في سواغاتنا نشاء الذرة ونشاء قبل التهلم كعوامل مفككة، حيث أن النشاء قبل التهلم (قبل التهلم PGS) يعطي خصائص تفكك عالية وبالتالي زمن تفتت أقصر، وهذا ما أثبتته الدراسة التي أجريت في نيجيريا عام 2012، ويعود ذلك لقدرة الـ PGS على الانتباج السريع والكبير، لذا نجد أن الشركة C تفوقت على جميع الشركات المدروسة من خلال العوامل المفككة المستخدمة على حساب العوامل الرابطة^[28].

فيما يتعلق بالشركة A : كان انحلال الطبخة A2 أفضل من الطبخة A1 والتي حررت 78.65 % من المادة الفعالة بعد 30 دقيقة أي أنها لم تحقق الشرط الدستوري لاختبار الانحلال، وهذا ينسجم مع زمن التفتت حيث أبدت الطبخة A1 زمن تفتت أطول من A2، ويمكن تفسير ذلك بالكمية الزائدة من شمعات المغنزيوم المستخدمة في هذه الطبخة كعامل مزلق^[24].

بالنسبة للشركة B: فقد حررت الطبخة B1 67.23 % فقط من المادة الفعالة خلال 30 دقيقة، وبالمقابل حررت الطبخة B2 للشركة ذاتها الكمية المطلوبة خلال 15 دقيقة، ويمكن تفسير الاختلاف في الانحلال بين الطبخات بزيادة العوامل الرابطة المستخدمة في الطبخة B1 على حساب العوامل المفككة^[17].

أما بالنسبة لمضغوطات الباراسيتامول عيار 1000 ملغ، تم رسم مخططات الانحلال خلال 30 دقيقة للشركات المدروسة والموضحة في الشكل (6).



الشكل (6): منحنيات الانحلال لمضغوطات الباراسيتامول المدروسة للعيار 1000ملغ

كما تم توضيح النسبة المئوية لانحلال المادة الفعالة من مضغوطات العيار 1000 ملغ بعد 30 دقيقة من بدء اختبار الانحلال والتي تم حسابها تبعاً للكمية المعنونة.

حسب دستور الأدوية الأمريكي، يجب أن ينحل 80 % على الأقل من الكمية المعنونة على العبوة من الباراسيتامول خلال 30 دقيقة^[13]. تم استنتاج الزمن اللازم لتحرر الكمية المطلوبة دستورياً ونسبة تحرر الباراسيتامول من كل طبخة مدروسة خلال 30 دقيقة استناداً إلى الشكل (6) وتم توضيح ذلك ضمن الجدول (10).

الجدول (10): نسبة تحرر المادة الفعالة بعد 30 دقيقة من مضغوطات الباراسيتامول عيار 1000 ملغ

النتيجة (يجب أن تحرر 80% على الأقل)	نسبة التحرر بعد 30 دقيقة %	الزمن اللازم لتحرر 80 % من الباراسيتامول (دقيقة)	رقم الطبخة	اسم الشركة
مقبولة	89.22	20	1	E2
مقبولة	91.29	20	3	A
مقبولة	91.05	15	4	
مرفوضة	70.86	خلال 30 دقيقة حررت 70.86%	3	B
مقبولة	91	15	4	

بالنسبة للشركة B فقد أبدت الطبخة B3 تأخراً في الانحلال (حررت 70.86% فقط من المادة الفعالة بعد 30 دقيقة أي أنها لم تحقق الشرط الدستوري)، مقارنةً ببقية الشركات المحلية المدروسة والدواء الأصيل لهذا العيار، وحتى مع الطبخة الثانية B4 للشركة ذاتها والتي انحلت بالكمية المطلوبة خلال 15 دقيقة، ومن الجدير بالذكر أن هذه الطبخة أبدت قساوة عالية وزمن تفتت عالي، إذ يتوقع أن الشركة استخدمت كمية زائدة من شمعات المغنيزيوم كعامل مزلق كاره للماء والذي يؤدي زيادته إلى ظهور تأخر في الانحلال.

نتائج اختبارات التكافؤ الحيوي

تم حساب معاملي التشابه والاختلاف ($f1$ و $f2$) لمضغوطات العيار 500 ملغ للشركات المحلية المدروسة على اعتبار الدواء الاصيل (E1 500 mg) القيمة المرجعية، وكانت النتائج كما هو موضح في الجدول (11).

الجدول (11): قيم معاملات التشابه والاختلاف بالمقارنة مع الدواء الاصيل لمضغوطات الباراسيتامول عيار 500 ملغ

الشركة	رقم الطبخة	معامل الاختلاف f1	معامل التشابه f2
A	1	34	27
	2	14	41
B	1	42	23
	2	11	48
C	1	10	54
	2	9	56
D	1	11	47
	2	17	37

نلاحظ من الجدول (11) أن جميع القيم كانت خارج المجال المقبول ($f1 = 0 - 15$, $f2 = 50 - 100$)، وبالتالي الشركات المحلية لم تكن متكافئة حيويًا مع الدواء الاصيل، باستثناء الشركة C التي حققت المجال المطلوب أي يمكن استخدامها بالتبادل معه، في حين أبدت الطبخة D1 والطبخة B2 والطبخة A2 قيمة مقبولة لمعامل الاختلاف. كما تم حساب معاملي التشابه والاختلاف ($f1$ و $f2$) لمضغوطات الشركات المدروسة ذات العيار 1000 ملغ على اعتبار الدواء الاصيل (E2 1000 mg) القيمة المرجعية، وكانت النتائج كما هو موضح في الجدول (12).

الجدول (12) قيم معاملات التشابه والاختلاف بالمقارنة مع الدواء الاصيل لمضغوطات الباراسيتامول عيار 1000 ملغ

الشركة	رقم الطبخة	معامل الاختلاف f1	معامل التشابه f2
A	3	8	57
	4	9	54
B	3	18	41
	4	4	71

نلاحظ من الجدول (12) أن جميع القيم كانت ضمن المجال المقبول، وبالتالي الشركات المحلية المدروسة متكافئة حيويًا مع الدواء الاصيل للعيار 1000 ملغ، باستثناء الطبخة B3 التي لم تحقق المجال المطلوب أي أنها غير متكافئة حيويًا مع الدواء الاصيل E2 ولا يمكن الاستبدال معها.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات :

ينتمي دواء الباراسيتامول للصف الثالث تبعاً لنظام التصنيف الصيدلاني الحيوي (BCS)، وتبعاً لعدة دراسات مرجعية تم التحقق من العلاقة IVIVC لهذا الدواء وبالتالي الاكتفاء بالدراسة ضمن الزجاج فقط. بالنسبة لاختبارات مراقبة الجودة، حققت جميع المضغوطات المدروسة تجانس في الوزن وتجانس المحتوى، وكانت نسب الهشاشية مقبولة وقساوة جيدة مع زمن تفتت أقل من 30 دقيقة. أما بالنسبة لاختبار الانحلال، فقد حررت جميع المضغوطات نسبة من الباراسيتامول أعلى من 80 % خلال 30 دقيقة باستثناء مضغوطات الطبخة A1 و B1 عيار 500 ملغ، ومضغوطات الطبخة B3 عيار 1000 ملغ. كما تم حساب

معاملي الاختلاف والتشابه (f_1 & f_2) للعيارين 500 ملغ و1000 ملغ بالاعتماد على نتائج اختبار الانحلال وعلى اعتبار الدواء الأصيل هو القيمة المرجعية، لوحظ من النتائج أن جميع الشركات المدروسة ذات العيار 500 ملغ لم تبدي قيماً مقبولة باستثناء الشركة C، أما بالنسبة للعيار 1000 ملغ، فقد أظهرت الشركة A والطبخة B4 قيماً مقبولة أما الطبخة B3 أعطت قيماً خارج المجالات المقبولة أي أن الطبخات ضمن الشركة الواحدة مختلفة، ولا يمكن الاستبدال فيما بينها وبين الدواء الأصيل.

التوصيات

- ❖ ضرورة إجراء اختبارات التكافؤ الحيوي للأدوية الجنيسة المسوقة محلياً ومقارنتها مع الدواء الأصيل، وضمان جودة وفعالية وأمان الأدوية المحلية المستخدمة.
- ❖ التأكيد على أهمية العلاقة IVIVC، لما لذلك من فائدة في توفير الوقت والجهد وتخفيف التعقيدات المترافقة مع دراسات التكافؤ الحيوي في الجسم الحي.
- ❖ التأكيد على عدم التبديل بين الأدوية الجنيسة المسوقة محلياً دون وجود دليل على إمكانية الاستبدال فيما بينها.

References

1. McCormack, J. and J.T.J.C.F.P. Chmelicek, Generic versus brand name: the other drug war. 2014. **60**(10): p. 911-911.
2. Jalali, R.K. and D. Rasaily, Generic Drug and Bioequivalence Studies, in Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. 2018, Elsevier. p. 327-339.
3. Okumu, A., et al., Computer simulations using GastroPlus™ to justify a biowaiver for etoricoxib solid oral drug products. 2009. **72**(1): p. 91-98.
4. Singh, B., et al., Endeavoring biowaivers using BCS and IVIVC. 2010. **8**(43): p. 87-93.
5. Nayak, A.K.J.I.J.P.S.R.R., Comparative in vitro dissolution assessment of some commercially available paracetamol tablets. 2010. **2**(1): p. 29-30.
6. Kesselheim, A.S., et al., Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. 2008. **300**(21): p. 2514-2526.
7. Chow, S.-C. and J.-P. Liu, Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. 2008: CRC press.
8. Al Ameri, M.N., et al., The differences between the branded and generic medicines using solid dosage forms: In-vitro dissolution testing. 2012. **2**: p. 1-8.
9. Abebe, K., et al., In-vitro Evaluations of Quality Control Parameters of Paracetamol Tablets Marketed in Gondar City, Northwest Ethiopia. 2020. **12**: p. 273.
10. Naddour, R.F., N.A.J.R.J.o.P. Kaddar, and Technology, In Vitro Bioequivalence for three Products of Warfarin Sodium in Syrian Market. 2018. **11**(2): p. 532-536.
11. Kaddar, N., H. Barakat, and B.J.T.U.J.-M.S.S. Salame, Quality control of some etoricoxib products available in syrian market. 2021. **43**(4).
12. Barakat, S., Mohammed, In-Vitro Bioequivalence of Amoxicillin and Clavulanic acid products available in Syrian market using Derivative Spectrophotometry. Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series No. (6) 2022, 2022. Vol. (44).
13. United States Pharmacopoeia. 2018.

14. Hassouna, M., Y. Issa, and A.J.J.o.A.P.S. Zayed, A comparative study of the in-vitro dissolution profiles of paracetamol and caffeine combination in different formulations using HPLC. 2012(Issue): p. 52-59.
15. Mugitasari, D.E. and S.J.M.J.o.H.S. Murtafi'ah, In Vitro Bioequivalence Test and Physical Properties Test of Branded and Generic Medicinal Products Containing Paracetamol. 2022. 1(2): p. 100-113.
16. Nelson, E., J.R. Arndt, and L.J.J.o.t.A.P.A. Busse, The effect of type and concentration of binders on the hardness and compressibility of sulfathiazole tablets made at constant pressure. 1957. 46(4): p. 257-262.
17. Turkoglu, M., et al., Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms. 1999. 48(3): p. 239-245.
18. Bastos, M.d.O., R.B. Friedrich, and R.C.J.L.A.J.o.P. Beck, Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: a 22 factorial design. 2008. 27(4): p. 578-583.
19. Builders, P.F., et al., Novel multifunctional pharmaceutical excipients derived from microcrystalline cellulose–starch microparticulate composites prepared by compatibilized reactive polymer blending. 2010. 388(1-2): p. 159-167.
20. Njega, E.K., et al., The binder effect of povidone on the mechanical properties of paracetamol containing tablets. 2018. 21(1-3): p. 3-9.
21. Becker, D., et al., Effectiveness of binders in wet granulation: A comparison using model formulations of different tabletability. 1997. 23(8): p. 791-808.
22. European Pharmacopoeia. 2005.
23. British Pharmacopoeia. 2009.
24. Iranloye, T.A. and E.L.J.J.o.p.s. Parrott, Effects of compression force, particle size, and lubricants on dissolution rate. 1978. 67(4): p. 535-539.
25. Kottke, M., et al., Comparison of disintegrant and binder activity of three corn starch products. 1992. 18(20): p. 2207-2223.
26. Usman, M., et al., Comparative Bioequivalence Studies Of Three Brands Of Paracetamol With Panadol In Healthy Human Volunteers. 2007. 6(2).
27. Taipale-Kovalainen, K., et al., Lubricant based determination of design space for continuously manufactured high dose paracetamol tablets. 2018. 115: p. 1-10.
28. Jubril, I., J. Muazu, and G.J.J.o.a.p.s. Mohammed, Effects of phosphate modified and pregelatinized sweet potato starches on disintegrant property of paracetamol tablet formulations. 2012(Issue): p. 32-36.