دراسة مقارنة بين جودة مستحضرات المشاركة الثلاثية(املودبين وهيدروكلوتيازيد وفالسارتان) المسوقة محلياً والمستحضر العالمي

اعداد طالبة الماجستير: لما شماس

قسم المراقبة الدوائية-كلية الصيدلة- جامعة البعث

اشراف: أ.د. عماد حداد

ملخص البحث

تعتبر مضغوطات المشاركة (املودبين، فالسارتان وهيدروكلورتيازيد) حديثة الدخول نسبياً في السّوق السّورية ،وتم انتاجها من قبل عدة شركات محلية، وإن اختلاف المصنعيّن يعني اختلافاً في مصادر المادة الأولية والسواغات وطرق التحضير مما يؤدي إلى اختلاف في الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمستحضرات الناتجة .

تمثل هذه الدراسة تقييم جودة مستحضرات المشاركة الدوائية (املودبين ، فالسارتان وهيدروكلورتيازيد) المصنعة محلياً وذلك بأخذ ثلاث طبخات من ثلاث شركات ومقارنتها مع المستحضر العالمي ®Exforge HCT المصنّع من قبل شركة نوفارتس العالمية .

تم اجراء الاختبارات الدستورية مثل فحص تجانس الوزن، الهشاشية، القساوة، التفتت، تجانس الوحدات الجرعية وسرعة الانحلال.

حققت جميع العينات المعايير الدستورية لاختبار تجانس الوزن (<±5%) ، الهشاشية (<1%) ، تجانس المحتوى % [92.5–107.5] ، معايير القساوة وتفتت جميع المضغوطات قبل مضي 15 دقيقة ، كذلك حررت جميع العينات المدروسة أكثر من 75% من القيم المعنونة للاملودبين وأكبر من 80% بالنسبة للفالسارتان وهيدروكلورتيازيد خلال نصف ساعة .

تمتعت جميع العينات المدروسة بمعايير الجودة الدستورية مما يدل على جودة المستحضر المحلي وإمكانية استخدامه كبديل جيد وأقل ثمناً من المستحضر العالمي، إلا أن اثبات التكافؤ الحيوي يحتاج إلى دراسات سريرية ضمن الجسم الحي.

كلمات مفتاحية: المشاركة الدوائية، املودبين، فالسارتان، هيدروكلورتيازيد، مراقبة الجودة.

A comparative study on the quality of combination products of Amlodipine, Hydrochlorothiazide, Valsartan in the local and the international pharmaceutical product.

Abstract

The combination tablets of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide has been newly introduced to the Syrian drug market. And has been already manufactured by some Syrian pharmaceutical companies. Different producers consequently mean different source of raw materials, different excipients and formulations. This may lead to differences in the physio-chemicals properties of the final products. This study is an attempt to evaluate the quality of local products of this triple combination (amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide) manufactured by three Syrian pharmaceutical companies by taking three batches from each one and comparing them to the international pharmaceutical product Ex forge HCT® Novartis. The quality of products was assessed through the evaluation of standardized tests such as uniformity of weight, friability, hardness, uniformity of content disintegration test and dissolution test.

All the studied samples have met the standardized criteria for the above mentioned tests: uniformity of weight (<±5%), friability (<1%), uniformity of contents [92.5-107.5]%, standard of hardness and all tablet disintegrate within 15 minutes. All the tablets from all batches released more than 75% of the labeled quantity of amlodipine and 80% of the labeled quantity of valsartan and hydrochlorothiazide during half hour.

All the studied samples met the pharmacopeia quality requirements, this indicates the quality of the local products and its potential use as adequate and cost-effective to the international products.

Key words: combination products, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, quality control.

1- مقدمة:

يحدث ارتفاع ضغط الدم عندما يكون الضغط في الأوعية الدموية مرتفعا جداً (90/140 مليمتر زئبق أو أكثر). وهو مرض شائع، ولكنه يمكن أن يكون خطيراً إذا تُرك دون علاج.

ولأن ارتفاع ضغط الدم يتأثر بعدة عوامل فإن معظم المرضى يحتاجون الى دوائين للوصول إلى الضغط الهدف والعديد منهم يحتاجون لثلاث أدوية أو أكثر، مما يزيد من عدم التزام المرضى ومطاوعتهم للعلاج، لذلك فإن دمج هذه الأدوية في شكل صيدلاني واحد يحسن مطاوعة المريض [1]

دواء المشاركة الثلاثية (فالسارتان واملودبين وهيدروكلورتيازيد) هو مضغوطات ملبسة بالفلم، معدة للايتاء الفموي تتوافر بالسوق المحلية بخمس جرعات موضحة في الجدول 1.

الجدول 1 جرعات المشاركة الثلاثية (فالسارتان، املودبين، هيدروكلورتيازيد)

المشاركة الدوائية	الجرعات				
Valsartan	160	160	160	160	320
Amlodipine	5	10	5	10	10
Hydrochlortiazide	12.5	12.5	25	25	25

ينتمي فالسارتان إلى عائلة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، والتي تم ادراجها ضمن أدوية الخط الأول لعلاج ارتفاع ضغط الدم الأساسي وذلك حسب توجيهات منظمة

الصحة العالمية (1999) WHO هو مشتق رباعي الآزول، مركب غير بيتيدي فعال فموياً[2].

الاملودبين من حاصرات قنوات الكالسيوم طويلة الأمد الأكثر انتقائية للعضلات الملساء في الأوعية الدموية من عضلة القلب ينتمي إلى مجموعة الديهيدروبيريدين الجيل الثالث [3].

الهيدروكلورتيازيد من مدرات البول التيازيدية. تؤثر التيازيدات على آلية الأنبوب الكلوي في إعادة امتصاص الشوارد تزيد طرح الصوديوم والكلور بكميات متكافئة تقريباً.[4]

حصلت Novartis,Swizerland على موافقة FDA لانتاجه باسم Exforge ®HCT عام 2009 [5]ودخلت هذه المشاركة السوق السورية خلال السنوات الأخيرة. وتم تصنيعها من قبل العديد من الشركات، لذلك تم اعداد هذا البحث لمراقبة جودة المستحضرات الصيدلانية الحاوية على هذه المشاركة من خلال اجراء الفحوص الدستورية الخاصة بالمضغوطات وتقسم هذه الفحوص إلى فحوص فيزيائية مثل فحص القساوة والهشاشية وتجانس الوزن، وأخرى كيميائية مثل فحص تجانس الوحدات الجرعية وسرعة الانحلالية.

وتأتي أهمية مراقبة جودة الأدوية المسوقة حالياً في سورية نتيجة للظروف الراهنة والانقطاع في انتاج بعض المعامل والزيادة في انتاج الأدوية الجنيسة وذلك لتأكيد تمتعها بمعايير الجودة المطلوبة وإمكانية التبديل بين مستحضرات الشركات المختلفة ولاسيما أدوية الأمراض المزمنة مثل أدوية الضغط والسكري[6,7] .

2-الهدف:

تقييم جودة مضغوطات المشاركة الدوائية (املودبين، فالسارتان، هيدروكلورتيازيد) المصنعة من قبل شركات دوائية محلية مختلفة ومقارنتها مع المستحضر العالمي، ودراسة إمكانية التبديل بين الشركات.

تم اختيار هذه المشاركة الدوائية نظراً لحداثة دخولها إلى السوق السورية وانتشار استخدامها وتصنيعها من قبل العديد من الشركات الدوائية المحلية.

3-المواد والأجهزة والطرق:

1.3 المواد:

مضغوطات المشاركة الدوائية (فالسارتان160mg ، املودبين 5mg، هيدروكلورتيازيد25 mg) من المستحضر المرجعي ®Ex-forge HCT ويرمز له ب D.البدائل الصيدلانية للمشاركة الثلاثية (فالسارتان، املودبين، هيدروكلورتيازيد) المأخوذة من السوق المحلية لثلاث شركات دوائية مختلفة (يرمز لها A,B,C) حيث تم العمل على ثلاث تحضيرات مختلفة من كل شركة يرمز لها (1،2،3) يوضح الجدول 2 السواغات المستخدمة في تحضير مضغوطات الشركات المحلية الثلاثة والدواء المرجعي استناداً إلى النشرة الداخلية المرفقة مع المستحضرات.

الجدول 2 السواغات المستخدمة في تحضير المستحضرات المدروسة

A	B	C	D
لاكتوز	سللوز دقيق التبلور	سللوز دقيق التبلور	سيللوز دقيق التبلور
كروس بوفيدون، كروس كارميلوز الصوديوم	كروس بوفيدون	كروس بوفيدون	كروس بوفيدون
ايروزيل	تالك	تالك	تالك
شمعات مغنيزيوم	شمعات مغنيزيوم	شمعات المغنزيوم	شمعات المغنيويوم
ثاني أوكسيد التيتانيوم	ثاني أوكسيد التيتانيوم	ثاني أوكسيد التيتانيوم	أوكسيد التيتانيوم
هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز	هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز	هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز	هيدروكسي بروبيل ميتيل سيللوز
بولي ايتيلين غليكول 4000	بولي ايتيلين غليكول 4000	بولي ايتيلين غليكول 6000	بولي ايتلين غليكول 4000
أكسيد الحديد	أكسيد الحديد	أكسيد الحديد	أكسيد الحديد
بولي فنيل الكحول	ثاني أوكسيد السيليكون الغرواني	ثاني أوكسيد السيليكون	Colloidal anhydrous sillica
توين 80 و كحول			

واستخدمت أيضاً المواد والمحاليل التالية

مسحوق الفالسارتان العياري 99.6% من HAMA Pharma، مسحوق الاملودبين بيسيلات العياري 98.7% من HAMA Pharma، مسحوق هيدروكلورتيازيد العياري 99.3% من HAMAPharma، فوسفات البوتاسيوم أحادية الأساس KH_2PO_4، حمض الفوسفور، ميتانول خاص بالكروموتوغرافيا مقدم من معمل النورس للصناعات الدوائية

ماء مقطر، ماء خاص بالكروموتوغرافيا.

2.3 الأجهزة:

ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 , AY220,Shimadzu) Analytical Balance (Japan) ، جهاز قياس القساوة (INDEA , veego) Hardness tester ، جهاز قياس الهشاشية (Indea , veego) Friability tester ، جهاز التفتت Disintegration tester (Veguard Pharmaceutical Machinery) ، جهاز قياس الرطوبة (SartoriusMA – 150/Germany) ، جهاز الانحلالية (Panomex/Indea) ، جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (Jeken–China) ، مقياس درجة الحموضة (Martint/Italy)، جهاز الكروموتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (Shimadzu Prominence_i LC–2030C plus CORP 10954)، مراشح ميكرونية و زجاجات مختلفة (بياشر، أسطوانات مدرجة ، أنابيب زجاجية ، بوالين معايرة) .

3.3 الطرائق:

1.3.3اختبار المظهر الخارجيApperance Testتم إجراء فحص عياني على المستحضرات الفموية المدروسة بأخذ 20 مضغوطة من كل تحضيرة وفحص المظهر الخارجي من حيث الشكل واللون ووجود تبقعات وملاحظة العلامات المميزة المعتمدة عند الترخيص [8]

2.3.3اختبار تجانس الوزن Homogenity of weight Test

تم اجراء الاختبار على 20 عينة من كل تحضيره مدروسة وذلك بوزن المضغوطات بشكل افرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي لل 20 مضغوطة. ثم نحسب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوزن الوسطي من خلال العلاقة التالية

الانحراف عن الوزن الوسطي%= [| (الوزن الافرادي للعينة – الوزن الوسطي)|/ الوزن الوسطي]* 100

يسمح دستور الأدوية لمضغوطتين من أصل 20 بتجاوز الحد المسموح به على ألا تتجاوز مقدار الضعف

ونسبة الانحراف المسموح بها بالنسبة للمضغوطات المدروسة 5% [8,9]

3.3.3المقاومة الميكانيكية Mechanical Strength Test

1.3.3.3اختبار القساوة :يتم تحديد القساوة ل 10 مضغوطات من كل عينة بشكل إفرادي لتحديد قدرتها على تحمل الضغط أثناء التصنيع أو التعبئة أو النقل باستخدام جهاز قياس القساوة

Hardness tester (veego , INDEA)، ثم حساب المتوسط والانحراف المعياري لكل

عينة[8]

2.3.3الهشاشية Frability test الهشاشية هي كتلة المادة أو النسبة المئوية لهذه الكتلة التي يخسرها القرص، وهي تعبر عن مقاومة القرص لعمليات الصدم والتحريك وغيرها التي يمكن أن تسبب خسارة لأجزاء منه.

يتم اجراء الاختبار على عينة من المضغوطات المختارة عشوائياً بحيث يكون وزنها يساوي 6.5 غ. توزن الأقراص قبل الوضع بالجهاز بدقة و ثم توضع بجهاز الهشاشية Friability tester (veego,Indea) يشغل الجهاز لعدد معين من الدوارات (100 دورة مثلاً) بسرعة 25 دورة/د، ثم تخرج الأقراص و توزن بعد أن يزال عنها الغبار، يجب

التأكد قبل الوزن من عدم تحطم أو تفلع أو تصدع المضغوطات.يعبر عن الهشاشة كنسبة مئوية تحسب بالعلاقة:

$(W_1-W_2/W_1).100\%$

W_1 وزن المضغوطات قبل الاختبار

W_2 وزن المضغوطات بعد الاختبار

تحدد دساتير الأدوية البريطاني والأميركي نسبة الهشاشية المئوية كحد أعظمي 1% [9]

4.3.3اختبار التفتت Disintegration Test

تم اجراء فحص التفتت باستخدام جهاز السلة الهزازة Disintegration tester (Veguard Pharmaceutical Machinery)

يحدد زمن التفتت للمضغوطات الملبسة بحيث لا تتجاوز ال 30 دقيقة في درجة حرارة 37±0.5 مْ، وفي حال لم تتفتت عينة واحدة يعاد الاختبار على 6 مضغوطات أخرى، وهنا يجب أن تتفتت جميعها. أي يسمح لمضغوطة واحدة من أصل 12 ألا تتفتت[9]

5.3.3اختبار تجانس المحتوىUniformatiy of Cntent

يهدف هذا الاختبار للتأكد من احتواء المستحضر الصيدلاني على كمية المادة الفعالة المعنونة على العبوة، حسب دستور الأدوية الأميركي 2016 نعتبر مضغوطات المشاركة الثلاثية مقبولة إذا احتوت على مواد فعالة ضمن الحدود % [92.5-107.5][10]

تم في هذا البحث العمل باستخدام طريقة HPLC معتمدة من قبل المعمل.[12] ويوضح الجدول 3 شروط HPLC المطبقة في المقايسة

الجدول 3شروط HPLC المقايسة [10,12,14]

العمود المستخدم	C_8, 3 µm, 150 mm x 4.6 mm
الطور المتحرك	من ميتانول / وقاء بنسبة 70/ 30
معدل التدفق	1mL/min
طول الموجة	254nm UV Detector
حجم الحقنة	50µL
درجة الحرارة	40°
زمن الاحتباس	املودبين 4.34 min، فالسارتان5.54 min، هيدروكلورتيازيد 2.92 min

ملائمة النظام System Suitability

عند إجراء ملائمة النظام لطريقة ما باستخدام الكروموتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC يتم تعيين الباراميترات التالية: الميز Resolution، زمن الاحتباس Retention time، عامل السعة Capacity Factor، عامل التذييل Tailing factor، عدد الصفائح النظرية Number of plates [13]

تحضير الطور المتحرك المستخدم أثناء المقايسة ب HPLC:

يتألف الطور المتحرك من مزيج مرشح ومنزوع الغاز من الميتانول 700 مل و300 مل من الوقاء الفوسفاتي.

تم تحضير الوقاء الفوسفاتي المستخدم من خلال وزن 0.816 غ من مادة فوسفات البوتاسيوم أحادية الأساس وحلها في 300 مل من الماء المقطر ونضع البيشر في حمام مائي وجهاز ال pH ونضبط ال pH=3باستخدام حمض الفوسفور10%.

نمزج الوقاء مع الميتانول وفق النسب المحددة ثم نضع الطور المتحرك في حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 15 د.

تحضير المحلول الرئيسي Stock solution

تم وزن 0.4 فالسارتان عياري و0.0624 هيدروكلورتيازيد عياري و0.0174 غ املودبين عياري ونقلت الى بالون معايرة سعة100 مل وأكمل الحجم بالميتانول حتى خط العيار ونضع الدورق في حمام الأمواج الصوتية مدة 3 دقائق.

تحضير المحلول العياري stander solution

نأخذ 1 مل من المحلول الرئيسي ونمدد بالطور المتحرك حتى 25 مل فأصبح تركيز

Valsartan =160 µg/ml

Amlodipine besylate=6.93µ/ml

Hydrochlorothiazide=25 µg/ml

تحضير العينة المفحوصة:

نأخذ 10 مضغوطات من كل عينة مفحوصة ونطحن كل مضغوطة جيداً ونضعها في دورق سعة 100 مل ونتمم الحجم المطلوب بالميتانول ثم نضع الدورق في حمام الأمواج الصوتية لمدة 15 دقيقة.

تترك العينة حتى ترقد بشكل تام ثم نأخذ من الدورق مقدار 1 مل ونضعه في دورق حجمي سعة 10 مل ونتم بالحجم المطلوب بالطور المتحرك ونرج جيداً فنحصل على محلول يكون تراكيز المواد المدروسة نظرياً: الاملوديبين 6.93µ/ml وهيدروكلورتيازيد 25 µg/ml و فالسارتان160µg/ml.

6.3.3فحص سرعة الانحلال Dissolution test

يجرى فحص الانحلالية حسب دستور الأدوية الأميركي على 6 مضغوطات من كل عينة مدروسة باستخدام جهاز المجداف Apparatus II paddle الذّي يتحرك بسرعة محددة دستورياً (50 دورة في الدقيقة) عند درجة الحرارة 37±0.5 C° يوضح الجدول (4) شروط اختبار سرعة الانحلال.

الجدول 4شروط اختبار سرعة الانحلال

	Media	Time points	Q%	RPM
Amlodipine	Buffer 900ml	30 min	75%	50
Valsartan		30 min	80%	50
Hydrochlorothiazide		30 min	80%	50

تسحب العينات خلال فواصل زمنية معينة ويعوّض بحجم مناسب من وسط الانحلال للمحافظة على ثبات الحجم. ومن ثم ترشح العينات باستخدام مراشح ميكرونية 0.45µ ونحسب التركيز في الوسط عند زمن السحب (30 دقيقة)[6]

$$Q\% = (C1*V*100)/L$$

حيث C تركيز المادة الفعالة عند السحب

Vحجم وسط الانحلال

L محتوى المضغوطة من المادة الفعالة

تحضير وسط الانحلال Dissolution media

الوقاء: نحل 6.805 غ فوسفات أحادية البوتاسيوم و0.896 من هيدروكسيد الصوديوم في 1000 مل ماء ونعدل pH 6.8 باستخدام 0.2N هيدروكسيد الصوديوم أو 1M فوسفوريك أسيد

وسط الانحلالية: وقاء 900 مل [10]

4.النتائج والمناقشة:

4.1نتائج الاختبار العياني:Appearance Test results

لم يلاحظ أي اختلاف في السطح الخارجي للمضغوطات المدروسة حيث أن جميع المضغوطات- شكلها اهليلجي مع حواف مشطوفة وملبسة بالفلم و ملونة أصفر أو أحمر حسب كل شركة. سطح جميع المضغوطات كان أملس دون تشققات أو تغير في اللون أو تبقعات فجميع العينات من كل الشركات كانت مقبولة كما هو موضح في الشكل1.لا يوجد علامات مميزة على مضغوطات الشركات المحلية أما الدواء المرجعي فعليه رمز NVRعلى جانب وVEL على الجانب الآخر تشير هذه الرموز أن هذه نسخة معدلة من الدواء.[16]

D	A	B	C

الشكل 1المظهر الخارجي للمضغوطات المدروسة

2.4نتائج اختبار تجانس الوزن :Homogeneity of weight Test results

يبين الجدول (5) ملخص لنتائج اختبار تجانس الوزن لعينات الشركات المحلية والدواء المرجعي.

كان متوسط الوزن لجميع العينات يتراوح بين 405 و610 وفقاً لدستور الأدوية الأميركي فإن الحد المسموح به للانحراف عن الوزن الوسطي±5%

الجدول 5نتائج اختبار تجانس الوزن

التحضيرة	الوزن الوسطي±SD N=20	أكبر قيمة للنسبة المئوية عن الانحراف الوسطي	أصغر قيمة للنسبة المئوية عن الانحراف الوسطي
D	610±1.1	0.6	−1.1
A1	408.5±2.9	1	−1
A2	409.9±2.2	0.87	−0.79
A3	405.9±2.5	1.61	−0.97
B1	497.3±5	2	−2
B2	496±5	2	−2
B3	496.8±6	2	−2
C1	438.46±2.4	1	−1
C2	439±2	1	−1
C3	438.8±2.2	1	−1

كان الانحراف في وزن جميع المضغوطات ضمن المجال المسموح فيه دستورياً ومتفاوت أي أعلى وأخفض وليس باتجاه واحد، مما يعني أن هناك اتساق في انسيابية المساحيق أدت إلى تعبئة موحدة للقوالب.

نلاحظ اختلاف في وزن المضغوطات للشركات الثلاث على الرغم من تطابق السواغات المعنونة مما يدل على اختلاف النسب الموضوعة من كل سواغ. فكان أكبر وزن مضغوطة هي للدواء المرجعي وأقل وزن كان لمضغوطات الشركة A.

3.4نتائج اختبار المقاومة الميكانيكية Mechanical Strength Test results

يوضح الجدول (6) نتائج اختبار القساوة، اجتازت جميع العينات الاختبار وكانت اعلى قساوة للشركة Aيوضح الجدول وجود اختلاف واضح في قيم قساوة الشركة A عن قساوة الدواء المرجعي

الجدول 6 نتائج اختبار القساوة

الشركة	القساوة Kg/cm^3 الطبخة1	الطبخة2	الطبخة 3
A	8.2±1.4	8.7±2	8.3±1.7
B	5.2±0.6	5.8±1	5.6±0.8
C	4.7±0.5	4.9±0.4	4.5±0.7
D	6.3±0.8		

أما بالنسبة لاختبار الهشاشية كانت قيم الهشاشة لجميع العينات أقل من 0.5% وهذا يتوافق مع متطلبات USP والجدول (7) يوضح نتائج اختبار الهشاشة.

الجدول 7نتائج اختبار التفتت

الشركة	التفتتmin (37°C) الطبخة1	الطبخة2	الطبخة3
A	5.95	6.1	6.4
B	4.4	4.5	4.4
C	2.3	2.3	2.3
D	2.05		

عند اجراء تحليل احصائي لدراسة وجود علاقة بين نتائج اختبار التفتت و نتائج اختبار القساوة على عينة من 57 مضغوطة (6 مضغوطات من كل طبخة لكل شركة محلية و 6 مضغوطات من الدواء المرجعي) باستخدام اختبار بيرسون تبين وجود علاقة ارتباط عكسية ضعيفة بين قساوة المضغوطة و سرعة التفتت حيث كانت قيم sig=0.048<0.05عند مستوى الدلالة 0.05 وكان معامل الارتباط بيرسون −0.387

4.4اختبار التفتتDisintegration test results

تفتت المضغوطات شرط أساسي للانحلال والحصول على التأثير الدوائي المطلوب، كما هو موضح في الجدول 8، لقد اجتازت جميع العينات المدروسة الاختبار وكانت أعلى قيمة للعينة Aحوالي 6.4 دقيقة، ولكنها بقت ضمن الحدود المقبولة. وكان زمن التفتت للشركة C قريب من زمن تفتت الدواء المرجعي.

اختلاف السواغات المستخدمة يؤدي إلى اختلاف في زمن التفتت.

الجدول 8نتائج اختبار الهشاشية

الشركة	FRIABILITY% Patch :1	Patch :2	Patch :3
A	0.19	0.21	0.17
B	0.31	0.28	0.33
C	0.41	0.47	0.43
D	0.04		

5.4نتائج التحقق من ملاءمة النظام

تم حقن المحلول العياري 6 مرات كان عدد الصفائح النظرية للمواد الدوائية الثلاث أكبر من 2000 ومعامل التذييل للقمم الثلاث أقل من 2 والميز أكبر من 1.5 و كانت RSD لمساحة القمة و زمن الاحتباس أقل من 2% كما هو موضح في الجداول11،10،9 و يوضح الشكل 2 كروموتوغرام المحلول العياري.

الجدول 9 نتائج التحقق من ملاءمة النظام

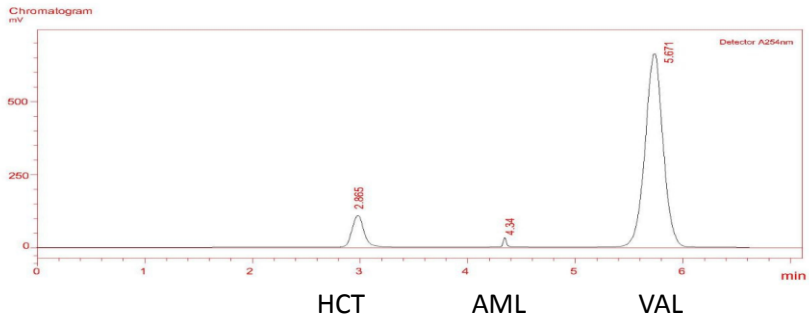
زمن الاحتباس	المساحة تحت المنحني	عامل التذيّيل	الصفائح النظرية	املودبين Number of injection
4.362	410549	1.1	3937	1
4.343	413056	1	3847	2
4.341	412178	1	3780	3
4.31	410985	1.2	3820	4
4.36	412325	1.3	3924	5
4.35	410083	1.1	3792	6
4.34	411529	1.11	3850	average
0.4	0.002	0.1	1.7	RSD

الجدول 10نتائج التحقق من ملائمة النظام بالنسبة للفالسارتان

زمن الاحتباس	المساحة تحت المنحني	عامل التذيّيل	الصفائح النظرية	فالسارتان
5.56	16912010	0.9	4972	1
5.53	17202216	1	4938	2
5.57	16993851	1.1	4882	3
5.52	16838963	0.9	4895	4
5.54	16902962	0.92	4871	5
5.57	16802962	1	4953	6
5.54	16942160.7	0.97	4918.5	average
0.3			0.8	RSD

الجدول 11 نتائج التحقق من ملائمة النظام للهيدروكلورتيازيد

زمن الاحتباس	المساحة تحت المنحني	عامل التذيّيل	الصفائح النظرية	هيدروكلورتيازيد
2.91	1997539	0.8	2754	1
2.91	1975490	0.72	2768	2
2.93	1977819	0.7	2762	3
2.92	1984518	0.75	2828	4
2.91	1985176	0.71	2831	5
2.94	1994329	0.69	2753	6
2.92	1985811.833	0.72	2782.667	average
0.4			1.3	RSD



الشكل2كروموتوغرام المحلول العياري

6.4نتائج اختبار تجانس المحتوى Uniformity of Content

يظهر الجدول 12 نتائج اختبار تجانس المحتوى للشركات المحلية والدواء المرجعي كانت جميع القيم ضمن الحدود الدستورية % (92.5-107.5)وRSD<2 ما يدل على تجانس محتوى و اتساق الطبخات المدروسة للشركات المدروسة

جدول 12 نتائج تجانس المحتوى

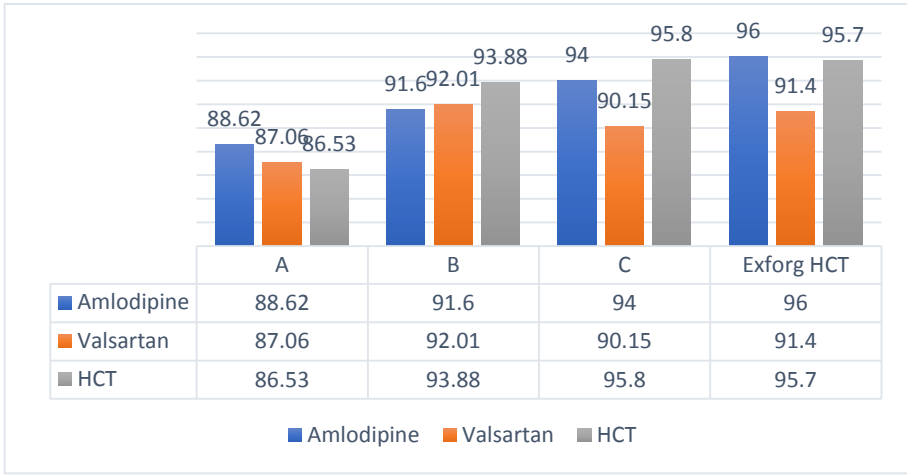
الشركات	املوديبين	فالسارتان	هيدروكلورتيازيد
A1	97.5-100.2	98.51-99.9	101-105.2
A2	97.4-101.9	99.7-100.6	100-103
A3	97.8-100.6	99.2-100.6	99.2-101.2
B1	98.8-101	99.5-101	99-101.8
B2	98.6-100.3	99.5-100	99.7-100.4
B3	98.4-100.7	99.4-102	99.6-101.7
C1	102.4-98.5	99.2-101	99-101.7
C2	98.4-102	99.8-100.9	97.7-101.2
C3	98.8-101.9	99.5-101	98.6-102
D	99.4-102.4	99.9-100.3	100.3-102

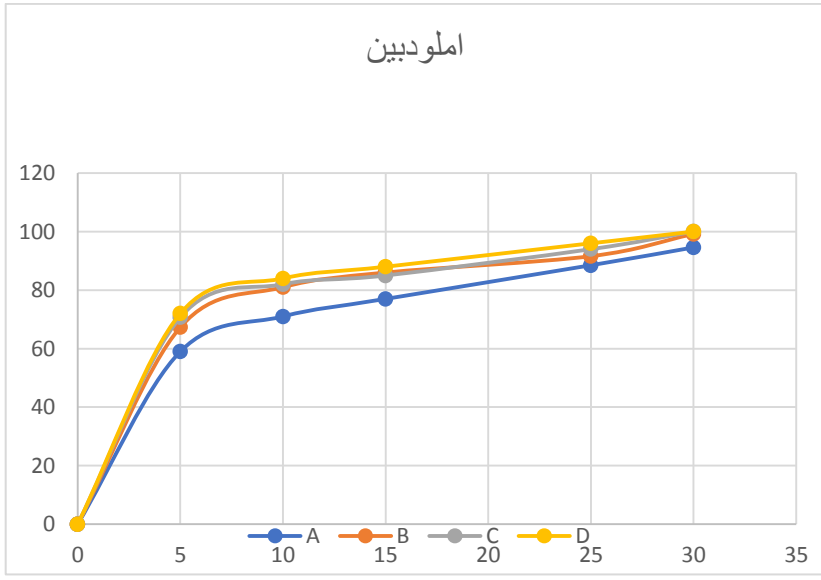
7.4نتائج اختبار سرعة الانحلال Dissolution tests

بحسب الدستور الأميركي يجب أن يتحرر خلال نصف ساعة ما لا يقل عن 75% من الكمية المعنونة للاملودبين و80% من الفالسارتان و80% من الهيدروكلورتيازيد [10]، لقد كانت جميع العينات لجميع الشركات ضمن الحدود الدستورية.

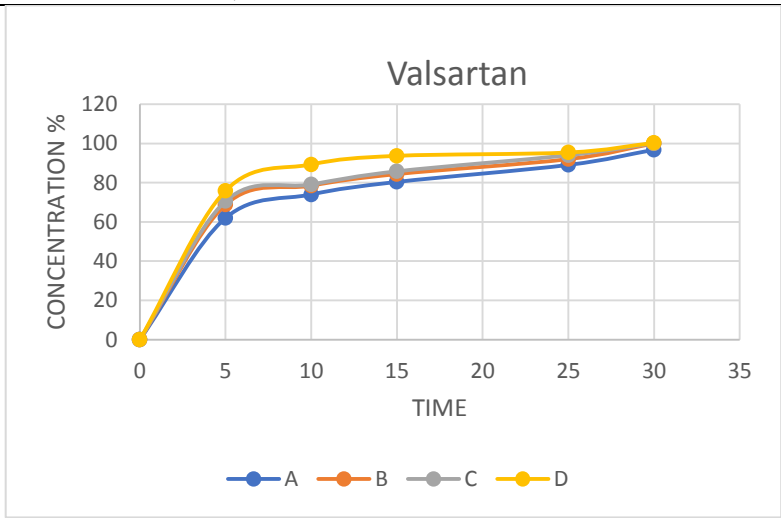
ونوضح بالشكل 3مقارنة بين سرعة انحلال الشركات المحلية الثلاثة والمستحضر العالمي المرجعي حيث نلاحظ أن الشركة Aأقل سرعة انحلال مقارنةً بالشركات Bو C والمستحضر العالمي المرجعي D.

الشكل3 مقارنة سرعة انحلال الشركات الثلاثة والدواء المرجعي

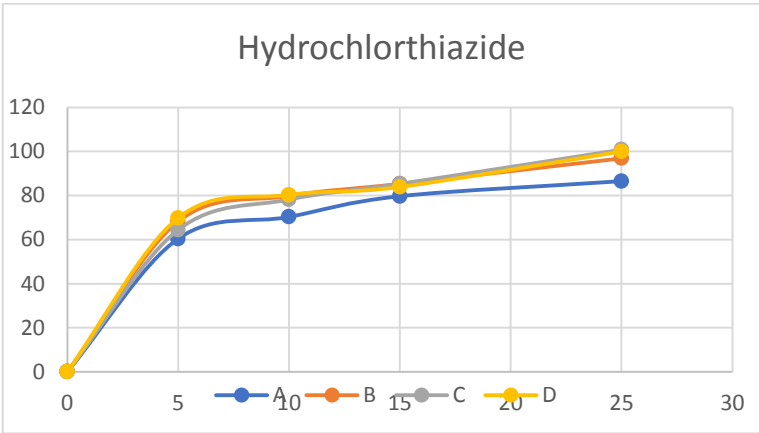




الشكل 4 مقارنة سرعة انحلال الاملودبين للشركات المحلية مع المستحضر العالمي



الشكل 5 مقارنة سرعة انحلال الفالسارتان للشركات المحلية مع المستحضر العالمي



الشكل 6مقارنة سرعة انحلال الهيدروكلورتيازيد للشركات المحلية مع المستحضر العالمي

يبين الشكل 4 والشكل 5 والشكل 6 مقارنة سرعة انحلال الاملودبين وال فالسارتان و الهيدروكلورتيازيد على الترتيب للشركات المحلية الثلاثة مع المستحضر المرجعي.

تم حساب معامل التشابهSimilarity factor f2 ومعامل الاختلاف f1different factor اللذان يسمحان بالمقارنة بين منحنيات الانحلال لمستحضرين دوائيين بالاعتماد على متوسط النسبة المئوية المنحلة عند كل نقطة زمنية للمستحضر المرجعي والمستحضر المدروس .

$$F1 = \left\{\left[\sum_{t=1}^{n}|Rt - Tt|\right] / \sum_{t=1}^{n} Rt\right\} \times 100$$

$$F2 = 50.log\left\{[1 + \frac{1}{n}\sum_{t=1}^{n}(Rt - Tt)^2]^{-0.5}\right\} \times 100$$

حيث R_t هي النسبة المئوية التراكمية المتحررة عند كل زمن من المستحضر المرجعي

T_t هي النسبة المئوية التراكمية المتحررة عند كل زمن من المستحضر المحلي

n عدد أزمنة سحب العينات

و بحسب FDA يكون المستحضران متشابهان عندما تكون قيمة F1 بين(0−15) و قيمة F2 بين (50−100)

يوضح الجدول 13 ملخص نتائج معامل التشابه والاختلاف للشركات الثلاث مع الدواء المرجعي

جدول 13 نتائج معامل التشابه والاختلاف

	A			B			C		
	AML	VAL	HCT	AML	VAL	HCT	AML	VAL	HCT
F1	15.3	16	15.1	4	10	2	2.5	9.3	3.9
F2	48.9	46	49.3	73	56	91	76.7	59.8	77.1

نلاحظ اختلاف في سلوك سرعة انحلال الشركة A عن المستحضر المرجعي (F1>15 و F2<50) بالنسبة للمواد الدوائية الثلاثة ، و تشابه سلوك انحلال الشركات B و C مع المستحضر المرجعي .

5.الاستنتاجاتConclusions

- قمنا في هذه الدراسة بمراقبة جودة مضغوطات المشاركة الثلاثية (املودبين5، فالسارتان160، هيدروكلورتيازيد25) المصنعة محلياً في سوريا وذلك بأخذ عينة من ثلاث شركات دوائية وقمنا بأخذ 3 طبخات من كل شركة وأيضاً أخذنا عينة من الدواء العالمي Ex forge HCTالمصّنع من قبل شركة.Novartis
- تمتعت جميع المستحضرات المحلية المدروسة بمواصفات مقبولة من حيث المظهر الخارجي.
- في فحص تجانس الوزن، كانت انحرافات جميع المضغوطات المدروسة ضمن المجال الدستوري مع ملاحظة اختلاف في الوزن الوسطي بسبب اختلاف السواغات المستخدمة.وعند اجراء فحص المقاومة الميكانيكية كانت جميع العينات مقبولة وكانت مضغوطات الشركة A الأكثر قساوة والأقل هشاشية.
- عند اجراء فحص التفتت كان تفتت المضغوطات من الشركة C هو الأسرع حيث تفتت خلال دقيقتين أما مضغوطات الشركة Aفكانت الأبطأ حيث تفتت خلال 7 دقائق يرجع ذلك الى اختلاف السواغات المستخدمة أو بسبب عوامل تتعلق بالتصنيع.
- كانت جميع العينات مقبولة دستورياً من حيث فحص تجانس المحتوى.

- كانت الانحلالية لجميع العينات ضمن الحدود الدستورية وكانت عينات الشركة Aأقل معدل انحلالية، وتشابهت العينات B,C مع الدواء المرجعي D في معدل الانحلالية.
- حققت العينات المحلية المدروسة معايير الجودة المطلوبة وشابهت المستحضر العالمي.

6.التوصيات والمقترحات Suggestions and Recommendations

- يفضل اجراء دراسة In vivo لتقييم مدى التكافؤ الحيوي للمستحضرات
- نقترح دراسة تأثير السواغات على معدل التحرر لمضغوطات المشاركة الثلاثية

المراجع:

1. https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/hypertension Accessed Nov 2023
2. Guidelines Subcommi ee of the World Health Organiza on-International Society of Hypertension (WHO-ISH).(1999) J Hypertens 17:151-183
3. NORVASC® (amlodipine besylate) Tablets for oral administration Initial U.S. Approval: 1987.
4. Beermann, Groschinsky-Grind, and Rosen1975 , Clinical Pharmacology and Therapeutics Supported by the Swedish Medical Research Council (Grant No. B 75-04X-227-11B) and Ciba-Geigy Ltd., Basel. Switzerland.
5. Exforge HCT (amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide) Label (fda.gov) Accessed Nov 2023
6. TEO K. K., DOKAINISH H, 2017 The Emerging Epidemic of Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerotic Disease in Developing Countries, **Canadian Journal of Cardiology**, vol. 33 (3), 358-365.

7. KOHLER J.C, PAVIGNANI E, MICHAEL M, OVTCHARENKO N, MURRU M, HILL P.S, 2012 An examination of pharmaceutical systems in severely disrupted countries, **BMC International Health and Human Rights**, 12:34-11.
8. Ansel's Pharmaceutical Dosage forms 13th Edition.
9. European Pharmacopeia, 7th edition.
10. United states Pharmacopeia Coven on -2016. United States Pharmacopeia 38 Na onal Formulary 33, Sta onery O ce, USA.
11. European Pharmacopeia, 7th edition.
12. 7 Key Differences in the Use of Methanol and Acetonitrile : SHIMADZU (Shimadzu Corporation) Reached in Oct 2023
13. International Conference on Harmonization (ICH). Validation Of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). 2005;17.
14. Shaikh j, Raut s, Abdul A, Pathan M,2020 High performance liquid chromatographic assay of amlodipine, valsartanand hydrochlorothiazide simultaneously and its

application to pharmaceuticals, urine and plasma analysis .Joulnar of chromatography B

15. British Pharmacopeia Commission-2013 Bri sh Pharmacopeia, 13th Edition, Stationery Office, Great Britain.

16. Exforge HCT | European Medicines Agency (europa.eu) Accessed Nov 2023