

دراسة مقارنة جودة وثباتية شرابات السعال العشبية وغير العشبية

ص: جودي بحوري، أ.د. عماد الحداد

جامعة البعث - كلية الصيدلة - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

ملخص

تعتبر ادوية السعال من أكثر الأدوية التي تعطى بدون وصفة طبية تداولاً عند جميع الأعمار وتقسّم إلى فئتين: الأدوية العشبية-الأدوية غير العشبية، إن الشرابات هي أحد أدوية السعال المستخدمة بشكل كبير وخاصة عند الأطفال حيث تعتبر أشكال صيدلانية نظيفة متعددة الجرعات مما يجعلها عرضة للعوامل الخارجية التي تؤثر على الثبات خاصة في حال التخزين في ظروف حفظ غير مناسبة.

تم في هذا البحث دراسة مركبين صناعيين هما البرومكسين والغوافينزين بالإضافة إلى أحد المركبات الدوائية الطبيعية وهو التيمول الموجود في الزيت العطري لنبات الزعتر، حيث تم جمع عينات من الشرابات العشبية وغير العشبية المسوقة محلياً من خلال اختيار شركتين دوائيتين لكل مادة مع أخذ ثلاث طبخات لكل شركة وتم ترميز الشرابات الصناعية ب A-B-C-D أما الشرابات العشبية فتمت ب Y-E

أجريت الاختبارات عند فتح العبوات وتمت أعادتها بعد 3 أشهر من الفتح، تم إجراء الفحوص التكنولوجية لجميع الشرابات وهي (الفحوص العيانية -درجة الحموضة-

الكثافة-اللزوجة) واجتازت جميع الشرابات هذه الاختبارات بنجاح، ايضا تمت مقايسة المادة الفعالة باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC بالنسبة للغوافنزين والبرومكسين اما التيمول فقد تمت مقايسته باستخدام الكروماتوغرافيا الغازية GC، ثم تم حساب النسبة المئوية من المحتوى المعنون.

كانت جميع الشرابات الصناعية ضمن الحدود الدستورية المسموح بها وهي (90%-110%) باستثناء الشركة B التي كانت نسبة المادة الفعالة فيها منخفضة، اما الشرابات العشبية فقد خرجت عن الحدود الدستورية المسموح بها بعد 3 أشهر من الفتح، تم اجراء تعداد عام للجراثيم والفطور واطهرت جميع الشرابات نتائج مقبولة.

الكلمات المفتاحية: ثباتية، تيمول، مقايسة، برومكسين، غوايفنزين

Comparative study of stability and quality of herbal and non-herbal cough syrups

Ph.joudy bahouri, prof.Emad Alhaddad

**Albaath University – Faculty of Pharmacy – The
Department of Medicinal Chemistry and Quality Control**

Abstract

Cough medicines are considered one of the most widely used non-prescription medicines for all ages and are divided into two categories: herbal medicines and non-herbal medicines. Syrups are one of the most widely used cough medicines, especially in children, as they are considered clean, multi-dose pharmaceutical forms, which makes them vulnerable to external factors. Which affects stability, especially if stored under inappropriate preservation conditions.

In this research, two synthetic compounds were studied: bromhexine and guaifenesin, in addition to one of the natural pharmaceutical compounds, which is Thymol, which is found in the aromatic oil of the thyme plant. Samples were collected from locally marketed herbal and non-herbal syrups by selecting two

pharmaceutical companies for each substance, and taking three preparations for each company. synthetic syrups were denoted by A-B-C-D, while herbal syrups were denoted by Y-E.

Tests were conducted when the packages were opened and they were repeated 3 months after opening. Technological tests were conducted for all syrups, which are (macroscopic tests – pH – density – viscosity). All syrups passed these tests successfully. The active ingredient of guaifenesin and bromhexine was measured using high-performance liquid chromatography (HPLC). And Thymol was measured using gas chromatography (GC), and then the percentage of the labeled content was calculated.

All synthetic syrups were within the permissible constitutional limits, which are (90%–110%) except of Company B, which had a low percentage of the active ingredient. As for the herbal syrups, they fell outside the permissible constitutional limits after 3 months of opening. A general count of germs and fungi was conducted and all the samples showed acceptable results.

Keywords: stability, thymol, assay, bromhexine, guaifenesin.

المقدمة introduction:

تعتبر الشرابات مستحضرات مائية لزجة تحتوي على كمية كبيرة من السكر معدة للاستعمال الداخلي عن طريق الفم، تعتبر من الأشكال الصيدلانية غير العقيمة وتعد من أكثر الأشكال الصيدلانية المناسبة للأطفال والرضع وكبار السن. [1]

الجودة Quality : تم تعريف جودة الدواء في وثيقة FDA-ICH (المؤتمر الدولي للمواءمة لهيئة الغذاء والدواء) كما يلي: "ملاءمة مادة دوائية أو منتج دوائي للاستخدام المقصود منه".

أي أن جودة الدواء تعني توافر العوامل التي تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر في فعاليته ومأمونيته، أي أن يحتوي الدواء على المقدار المطلوب من المادة الفعالة وأن يكون خاليًا من الشوائب والملوثات وثابتًا فيزيائيًا وكيميائيًا خلال فترة صلاحيته. [2]

الثبات خلال عمر الاستخدام:

تحدد شركات الأدوية تاريخ صلاحية المستحضر خلال عمر الرف وتدونه على العبوة دون الاهتمام بتاريخ انتهاء الصلاحية بعد فتح المستحضر، كما أن احتفاظ المرضى بالدواء بعد فتحه لاستخدامه حين الحاجة إليه لاحقًا قد يزيد من احتمالية تعرضه للتخرب أو للتلوث مما يقلل من الفعالية ويجعله غير صالح للاستخدام، ولا يبدي الكثير من الأشخاص الاهتمام لعمر الاستخدام خاصة في حال عدم تدوين التاريخ الذي تم فيه فتح العبوة، كما أن بعض المرضى يستمرون باستخدام العبوة بعد فتحها بناء على تاريخ الصلاحية المدون عليها، وليس بناء على تاريخ البدء من استخدامها، لذلك تعد دراسات الثبات خلال عمر الاستخدام عاملا مهما في تحديد المدة القصوى لإمكانية استخدام الدواء بعد الفتح.

ان الغرض من اختبار الثبات خلال عمر الاستخدام هو تحديد المدة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر الدوائي الموجود ضمن عبوات متعددة الجرعات صالحا للاستخدام بحيث يبقى محافظا على جودته ضمن المواصفات المقبولة بمجرد فتح العبوة.

يجب أن يحاكي الاختبار ظروف استخدام الشكل الصيدلاني من قبل المريض في المنزل، أيضا يفضل اجراء الاختبار في نقاط زمنية متوسطة وفي نهاية فترة الصلاحية المقترحة لعمر الاستخدام على مدار الفترة المقترحة لعمر الاستخدام.[3]

وتعتبر المستحضرات الفموية السائلة أقل ثبات من المستحضرات السائلة حيث أنها تعتبر أشكال نظيفة متعددة الفتح والاعلاق وبالتالي من الضروري مراقبتها.

هدف الدراسة the purpose of study: تهدف الدراسة الى تقييم جودة وثبات شرابات السعال والتحقق من مطابقتها للشروط الدستورية، وذلك خلال 3 أشهر، ومن ثم مقارنة النتائج الخاصة بالشرابات ذات المكونات العشبية مع الشرابات الصناعية.

مواد وطرائق البحث Materials and Methods:

تم اختيار مادتين من الادوية غير العشبية وهما الغوافينزين والبرومكسين ومادة من الادوية العشبية وهي الزعتر.

تم جمع عينات من السوق المحلية، حيث تم اختيار شركتين لكل مادة دوائية مع مراعاة اخذ ٣ طبخات لكل شركة.

A - B شرابات البرومكسين

C - D شرابات الغوافينزين

E - Y شرابات الزعتر

وتم العمل على جمع الطبخات المختلفة المتوفرة في السوق السورية، مع ترميز رقم الطبخة بجانب الحرف.

الجدول (1): العينات التي تم جمعها من السوق المحلية

الشركة	A	B	C	D	Y	E
الطبخات	A1-	B1-	C1-	D1-	Y1-	E1-
الدوائية	A2-A3	B2-B3	C2-C3	D2-D3	Y2-Y3	E2-E3

تم اجراء الاختبارات التكنولوجية وهي: الفحوص العيانية-درجة الحموضة-الكثافة-اللزوجة، بالإضافة الى الاختبارات الميكروبيولوجية ومقايصة المادة الفعالة.

أجريت الفحوص التكنولوجية والميكروبيولوجية على العينات عند فتحها ومن ثم تم حفظها في درجة حرارة الغرفة حيث تمت محاكاة ظروف الاستخدام لدى المريض مع تكرار فتح واغلاق العبوات واعيدت الاختبارات بعد ثلاثة أشهر من الفتح.

• تم اجراء الفحوص الحسية كما يلي: [4]

-اللون: تم فحص اللون بالعين المجردة على خلفية بيضاء وتسجيل اللون الناتج.

-الطعم: تم فحص طعم الشراب بتذوق دون بلع وتسجيل الطعم الناتج.

-5 مل في أنبوب اختبار وفحص الشراب بشم رائحته وتسجيل الرائحة المستنشقة.

الرائحة: تم وضع

-الرواق: تم 5 مل في أنبوب واختبار الرواق مخبريا بفحص الشراب على خلفية سوداء.

وضع

- اما بالنسبة لاختبار الحموضة فقد تم اجراؤه من خلال وضع المسرى المخصص للقياس في كمية مناسبة من السائل تؤمن غمره وتم تسجيل رقم pH الناتج ومقارنته بالحدود الدستورية الخاصة بكل مادة دوائية.

- بالنسبة لقياس اللزوجة تم استخدام جهاز Viscometer بدرجة حرارة +25 وبسرعة 40 دورة في الدقيقة وتسجيل القيمة بالسنتيبواز .
- ايضا اجري اختبار الكثافة على الشرابات من خلال وزن 10مل من السائل باستخدام ميزان الكتروني حساس ومن ثم تقسيم الوزن الناتج على 10.

لا يوجد لاختبارات الكثافة واللزوجة متطلبات دستورية محددة اذ تختلف قيمتها حسب المادة الفعالة والسواغات المستخدمة، لكن يجب ان يكون هناك تقارب في لزوجة وكثافة شرابات الشركة الواحدة.

- تمت مقايضة العينات الصناعية (برومكسين-غوايفنزين) باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء أما التيمول فقد تمت مقايسته باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا الغازية الموجود في معمل ميديكو.

تمت مقايضة المواد الصناعية اعتمادا على الطريقة المتبعة في معمل ميديكو والمأخوذة من الدستور الأمريكي USP42: [4]

1- البرومكسين:

○ العمود: m250 x 4.6:C18

○ طول الموجة: 248nm

○ التدفق: 1.2

○ الطور المتحرك: هو مزيج مرشح ومنزوع الغازات من الوقاء والاسيتونتريل بنسبة (40:60) على الترتيب وتم تحضير الطور المتحرك كما يلي:

تحضير الوقاء: تم استخدام وقاء من تري ايتيل امين 1% حيث تم اخذ 2.4 ملغ من تري ايتيل امين الى بيشر سعة 250 مل وحلها في 200 مل من الماء المعد للكروماتوغرافيا يضاف 0.5 مل من حمض الفوسفور 85% لضبط درجة الحموضة ل 3.5 ويمدد بالماء المعد للكروماتوغرافيا حتى 240 مل فنحصل على محلول الوقاء.

يضاف 160 مل من الاسيتونتريل المعد للكروماتوغرافيا الى المحلول السابق مع استمرار التحريك حتى التجانس الكامل للمحلول، ينقل المحلول الى جهاز الترشيح حيث يرشح من خلال مرشحة أبعادها 0.45 ميكرومتر، ثم تطرد منه الغازات باستعمال جهاز طرد الغازات باستخدام الأمواج فوق الصوتية.

○ المذيب: وقاء - اسيتونتريل (40:60)

○ زمن الاحتباس: 7min

2- الغوافنزين:

● العمود: ODS-3 (4.6x250) nm

● طول الموجة: 210nm

● التدفق: 1.2

● الطور المتحرك: هو مزيج مرشح ومنزوع الغازات من الوقاء والاسيتونتريل بنسبة (40:60) على الترتيب وتم تحضير الطور المتحرك كما يلي:

- تم أخذ 400mg من التكتسابون الموزونة بدقة الى ببشر سعة 250 مل وحلها في 200 مل من الماء المعد للكروماتوغرافيا، يضاف 0.5 مل من حمض الفوسفور 85% لضبط درجة الحموضة حتى 2.5، ينقل المحلول الناتج الى دورق حجمي سعة 250 مل ويمدد بالماء المعد للكروماتوغرافيا حتى 250 مل فنحصل على الوقاء الفوسفاتي.
- يضاف 120 مل من الاسيتونتريل المعد للكروماتوغرافيا الى المحلول السابق مع استمرار التحريك حتى التجانس الكامل للمحلول، يوضع المحلول في جهاز طرد الغازات باستخدام الأمواج فوق الصوتية (التراسونيك) لكي يتم طرد الغازات منه.
- المذيب: (ماء: اسيتونتريل) – (40:60)
- زمن الاحتباس: 6min

3-الزعر:

تم تطبيق الطريقة المتبعة في مختبرات ميدكو باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا الغازية GC المأخوذة من دراسة مرجعية أجريت في حلب، حيث اخذ لكل اختبار عبوة شراب كاملة ثم تم اجراء استخلاص باستخدام 10مل كلوروفورم، ثم فصلت الطبقة العضوية وأعيد الاستخلاص مرة أخرى بنفس حجم الكلوروفورم المستخدم في المرة الأولى، ثم اخذت الطبقة العضوية وتم تركها للراحة حتى تمام الفصل للتخلص من بقايا الطور المائي، بعد مرور فترة زمنية تم فصل الطور العضوي وتم الحقن في جهاز الكروماتوغرافيا الغازية. [5]

• اختبارات التعداد الميكروبيولوجي:

تم اجراء اختبار التعداد الميكروبيولوجي في المستحضر السائل باستعمال طريقة الفرش على السطح من أجل اختبار التلوث الميكروبيولوجي وفق الخطوات التالية [4]:

اختبار التعداد الكلي للجراثيم الهوائية:

1. يتم نقل 10 مل من الشراب المدروس الى دورق حجمي سعة 100 مل تحت حجرة Laminar Air Flow باستعمال أدوات وظروف عقيمة.
2. تمدد ب 90 مل من الوقاء الفوسفاتي $\text{PH}=7.2$ بحيث يتم تحقيق نسبة التمديد 10:1 وهي نسبة دستورية تحقق ابطال فعالية المواد الحافظة ثم تمزج جيدا.
3. يتم تعديل ال عند الضرورة وضبطها لتكون في المجال $\text{pH}=6-8$.
4. يؤخذ بعدها 0.5 مل من كل عينة وتزرع باستعمال طريقة الفرش على السطح في أطباق بتري Soybean-Casein Digest Agar المحضرة، ويتم تكرار نفس العملية في طبق بتري اخر بحيث يكون لكل اختبار طبق بتري.
5. ويتم حضن الأطباق لمدة 24-48 ساعة عند درجة حرارة 37°C من أجل اختبار التعداد الجرثومي.
6. بعد انتهاء فترة الحضانة، يتم فحص النمو الجرثومي في الأطباق حيث يتم عد المستعمرات وحساب المتوسط الحسابي للتعدادات في كل طبقين على شكل عدد المستعمرات في المليلتر الواحد من العينة.

اختبار التعداد الكلي للخمائر والفطور:

1. يتم نقل 10 مل من الشراب المدروس الى دورق حجمي سعة 100 مل تحت حجرة Laminar Air Flow باستعمال أدوات وظروف عقيمة.

2. تمدد ب 90مل من الوقاء الفوسفاتي $\text{PH}=7.2$ بحيث يتم تحقيق نسبة التمديد 10:1 وهي نسبة دستورية تحقق ابطال فعالية المواد الحافظة ثم تمزج جيدا.

3. يتم تعديل ال pH عند الضرورة وضبطها لتكون في المجال $\text{PH}=6-8$.

4. يؤخذ بعدها 0.5مل من كل عينة وتزرع باستعمال طريقة الفرش على السطح في أطباق بتري من الآغار سابورود-دكستروز Sabouraud Dextrose Agar المحضرة، ويتم تكرار نفس العملية في طبق بتري آخر بحيث يكون لكل اختبار طبق بتري.

5. ويتم حضن الأطباق لمدة 48-72 ساعة عند درجة حرارة 25°C لاختبار التعداد الفطري.

النتائج والمناقشة:

1- الفحوص الحسية:

الجدول: (2) نتائج الفحوص الحسية لشرابات البرومكسين

رمز العينة	اللون	الرائحة	الطعم	الرواق
A1	اصفر فاتح	رائحة الفراولة	مر	رائق
A2	اصفر فاتح	رائحة الفراولة	مر	رائق
A3	اخضر فاتح	سكرية	حلو	رائق
B1	أخضر فاتح	سكرية	حلو	رائق
B2	شفاف	رائحة الليمون	حلو	رائق
B3	شفاف	رائحة الليمون	حلو	رائق

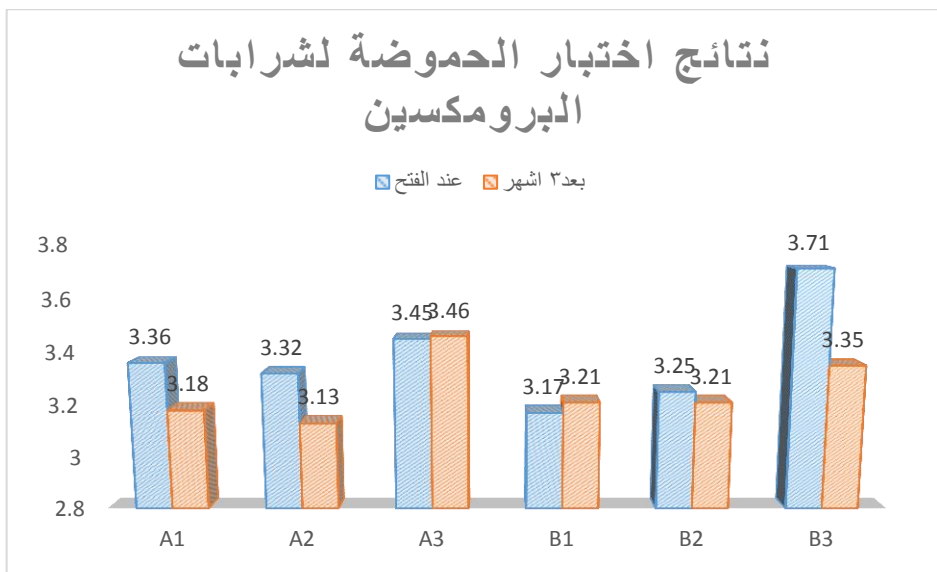
الجدول(3) : نتائج الفحوص الحسية لشروبات الغوافينزين

الرواق	الطعم	الرائحة	اللون	رمز العينة
عكر بسيط	حلو	سكرية	شفاف	C1
رائق	حلو	سكرية	شفاف	C2
رائق	نعناع	منتول/نعناع	اخضر	C3
رائق	نعناع	منتول/نعناع	اخضر	D1
رائق	حلو	سكرية	اصفر	D2
رائق	حلو	سكرية	اصفر	D3

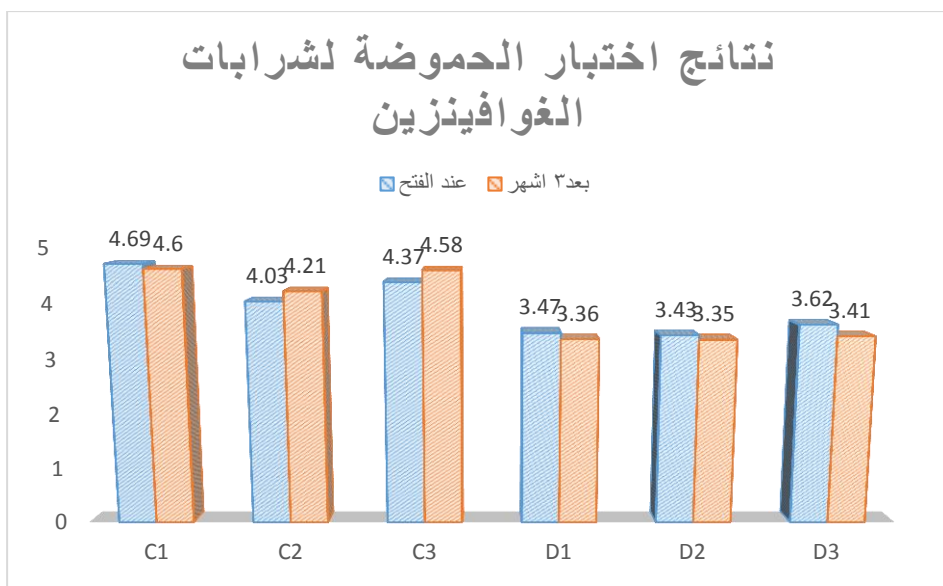
الجدول(4) : نتائج الفحوص الحسية لشروبات الزعتر

الرواق	الطعم	الرائحة	اللون	رمز العينة
رائق	لاذع	زعتر	اصفر	Y1
رائق	لاذع	زعتر	اصفر	Y2
رائق	لاذع	زعتر	اصفر	Y3
رائق	حلو	زعتر	بني	E1
رائق	حلو	زعتر	بني	E2
رائق	حلو	زعتر	بني	E3

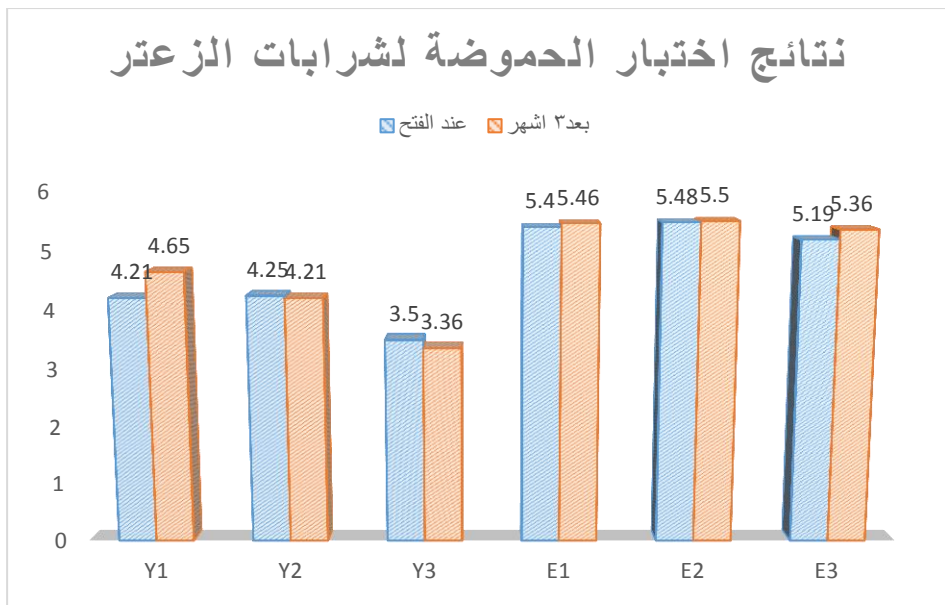
2- درجة الحموضة:



الشكل 1: نتائج اختبار الحموضة لشرابات البرومكسين

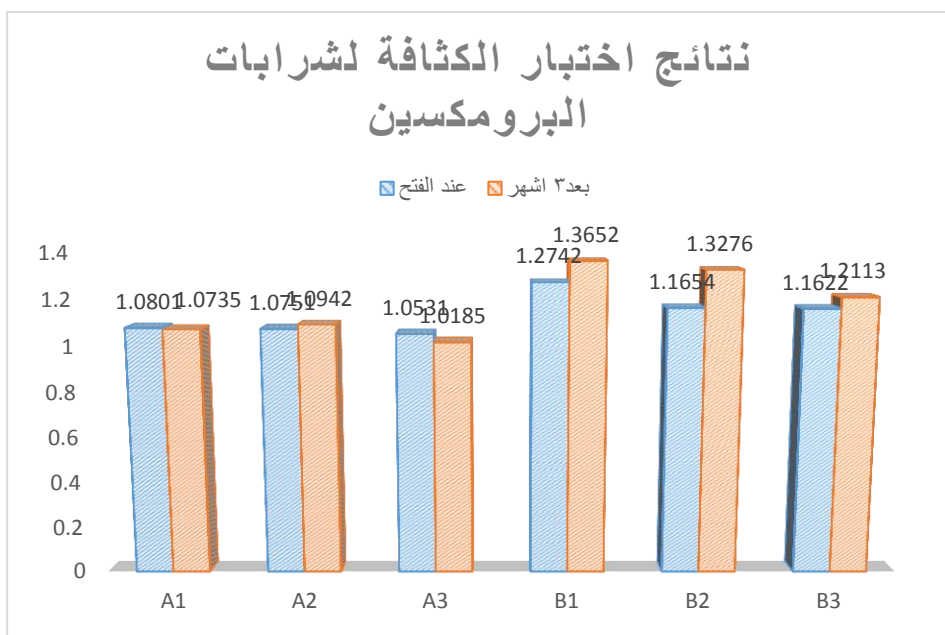


الشكل 2: نتائج اختبار الحموضة لشرابات الغوافينزين

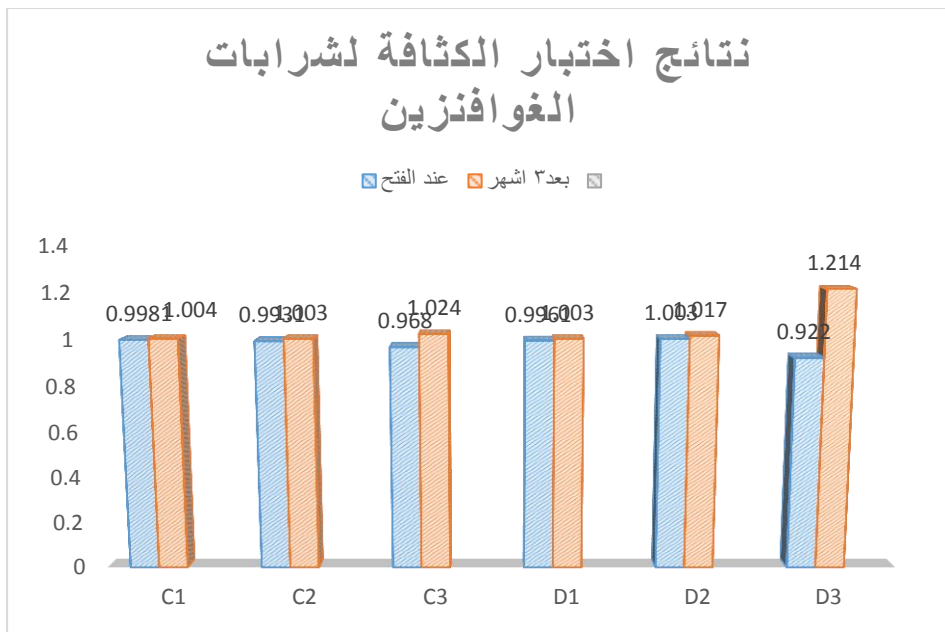


الشكل 3: نتائج اختبار الحموضة لشرابات الزعتر

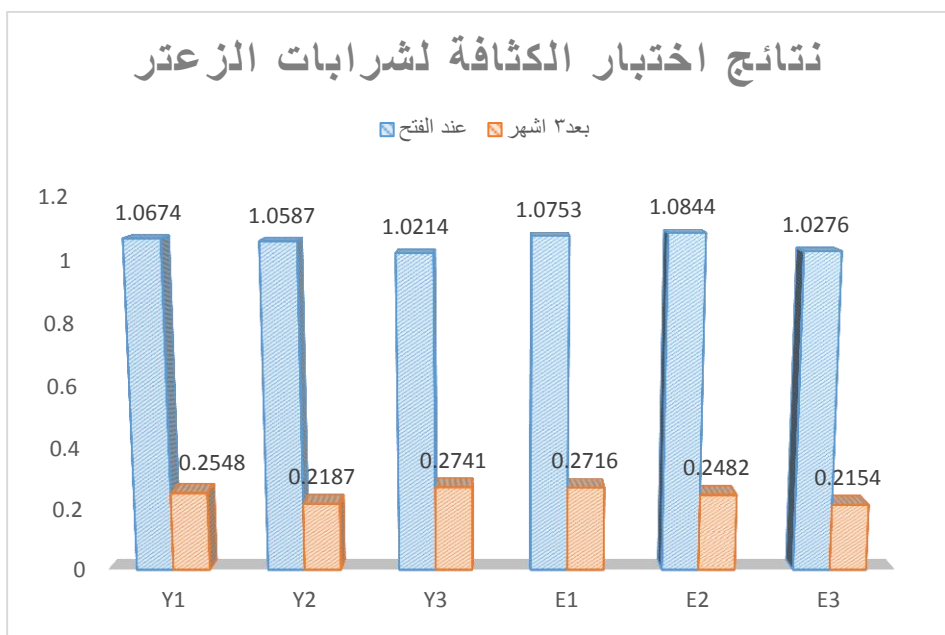
3- اختبار الكثافة:



الشكل 4: نتائج اختبار الكثافة لشرابات البرومكسين

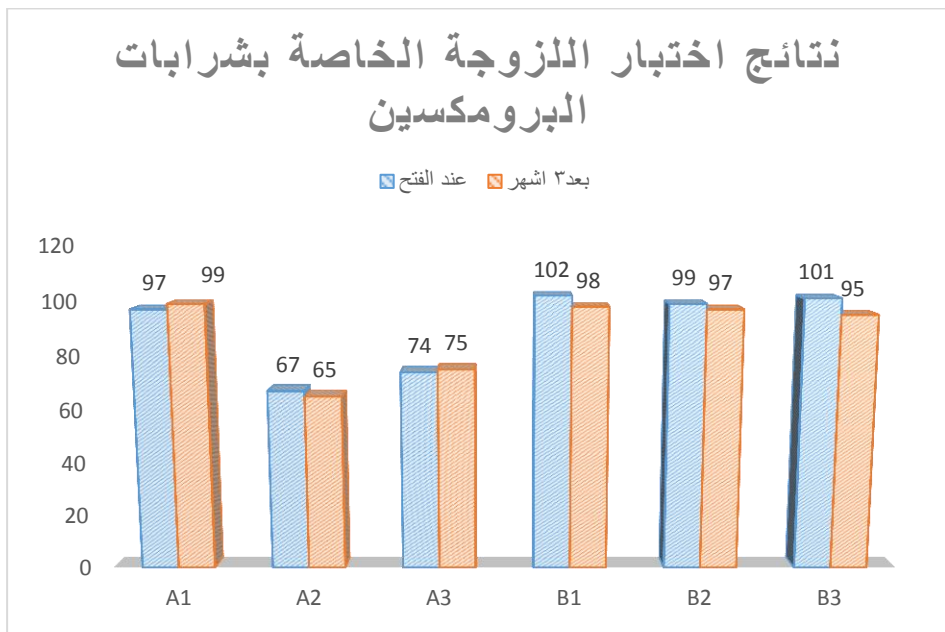


الشكل 5: نتائج اختبار الكثافة لشرابات الغوافينزين

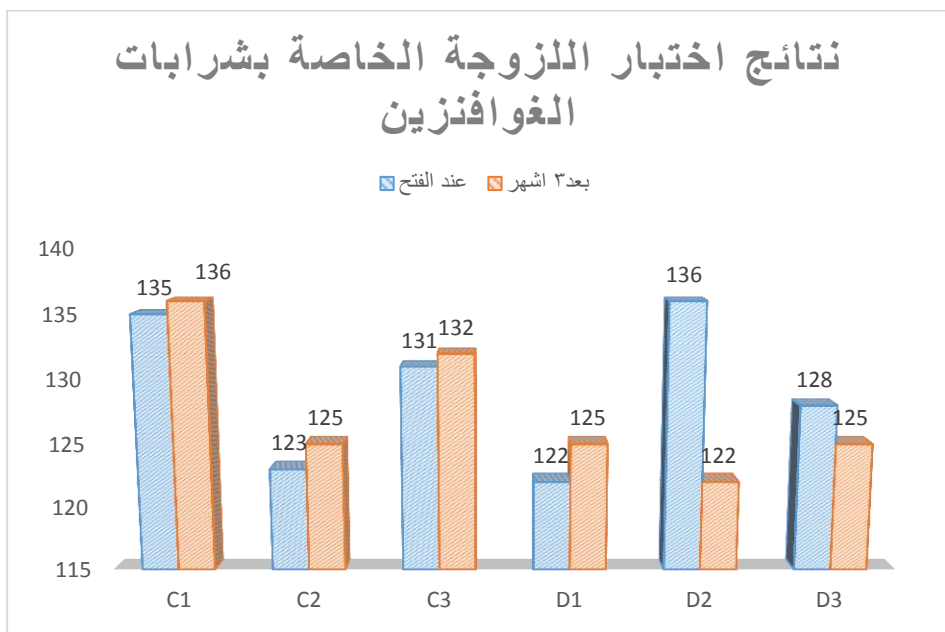


الشكل 6: نتائج اختبار الكثافة لشرابات الزعتر

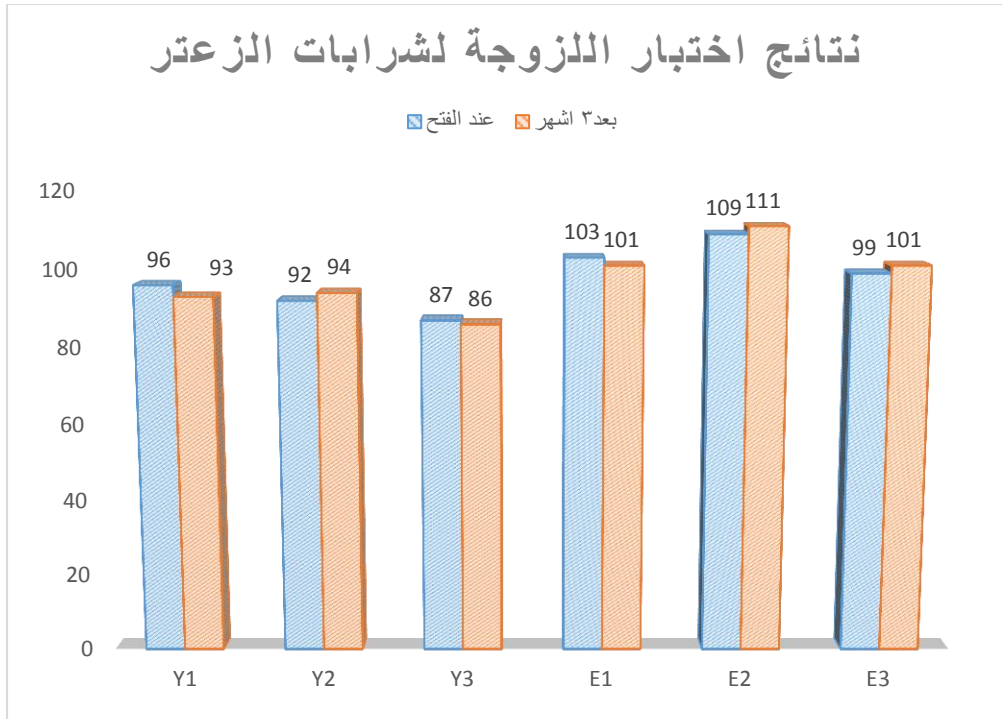
4- اختبار اللزوجة:



الشكل7: نتائج اختبار اللزوجة لشرايات البرومكسين



الشكل8: نتائج اختبار اللزوجة لشرايات الغوافنزين



الشكل 9: نتائج اختبار اللزوجة لشرابات الزعتر

5- الاختبارات الميكروبيولوجية:

الشرابات الصناعية:

تعداد الجراثيم العام:

Sample	عند الفتح	بعد 3 اشهر
A1	0	0
A2	0	0
A3	0	0
B1	0	0
B2	0	0
B3	0	0
C1	0	0
C2	0	0
C3	0	0
D1	0	0
D2	0	0
D3	0	0

الجدول 5: نتائج التعداد العام للجراثيم للشرابات الصناعية

تعداد الفطور العام:

Sample	عند الفتح	بعد 3 اشهر
A1	0	0
A2	0	0
A3	0	0
B1	0	0
B2	0	0
B3	0	0
C1	0	0
C2	0	0
C3	0	0
D1	0	0
D2	0	0
D3	0	0

الجدول 6: نتائج التعداد العام للفطور للشرابات الصناعية

الشرابات العشبية:

تعداد الجراثيم العام:

Sample	عند الفتح	بعد 3 اشهر
Y1	0	0
Y2	0	0
Y3	0	0
E1	0	0
E2	0	0
E3	0	0

الجدول 7: نتائج التعداد العام للجراثيم للشرابات العشبية

تعداد الفطور العام:

Sample	عند الفتح	بعد 3 اشهر
Y1	0	0
Y2	0	0
Y3	0	0
E1	0	0
E2	0	2
E3	0	3

الجدول 8: نتائج التعداد العام للفطور للشرابات العشبية

6- نتائج مقايضة المادة الفعالة:

الطرق المستخدمة Validated مسبقا لذلك تم اجراء ملائمة للنظام فقط.

تم تكرار الحقن ثلاثة مرات وحساب الانحراف المعياري النسبي لتكرارية الحقن.

يجب ألا يكون الانحراف المعياري النسبي لتكرارية الحقن أقل من 2%.

تم حقن العينات وحساب المساحة تحت القمة في كل تكرار ومن ثم حساب متوسط هذه المساحات واجراء الحسابات اللازمة، فكانت النتائج كما يلي:

مقايضة البرومكسين:

الجدول 9: نتائج اختبار ملائمة النظام باستخدام عياري البرومكسين

العياري	AUC	زمن الاحتباس
1	4559730	4.996
2	4559813	4.960
3	4562018	4.966
المتوسط	4560520.3	4.974
Std.Dev	1297.6811	0.019287
RSD%	0.028	0.387756

الجدول (10): نتائج مقايضة شربيات البرومكسين

العينة	عند الفتح	بعد 3 أشهر
A1	105.91%	104.21%
A2	106.06%	104.75%
A3	105.34%	103.21%
B1	84.81%	83.55%
B2	85.42%	83.7%
B3	88.17%	85.26%

مقايضة الغوافينزين:

الجدول 11: نتائج اختبار ملائمة النظام باستخدام عياري الغوافينزين

العياري	AUC	زمن الاحتباس
1	3538575	3.279
2	3547353	3.280
3	3529545	3.278
المتوسط	3538491	3.279
Std.Dev	8904.2972	0.001
RSD%	0.252	0.030497

الجدول (12): نتائج مقايضة شرابات الغوافينزين

العينة	عند الفتح	بعد 3 اشهر
C1	101.03%	100.2%
C2	101.41%	101.6%
C3	102.11%	101.5%
D1	99.77%	96.69%
D2	99.9%	97.48%
D3	98.94%	96.54%

مقايضة الزعتر:

الجدول 13: نتائج اختبار ملائمة النظام باستخدام عياري التيمول

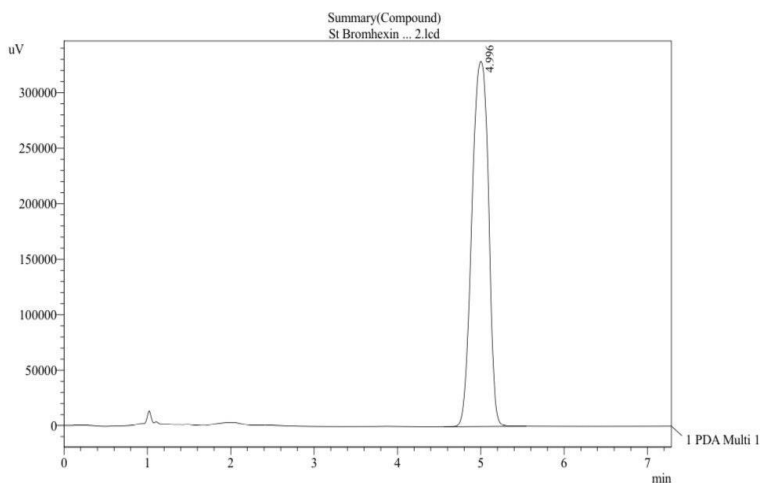
العياري	AUC	زمن الاحتباس
1	6183760	12.869
2	6210335	12.868
3	6129545	12.870
المتوسط	6174546.6	12.869
Std.Dev	41175.48	0.001
RSD%	0.66685	0.007771

الجدول (14): نتائج مقايسة شرابات التيمول

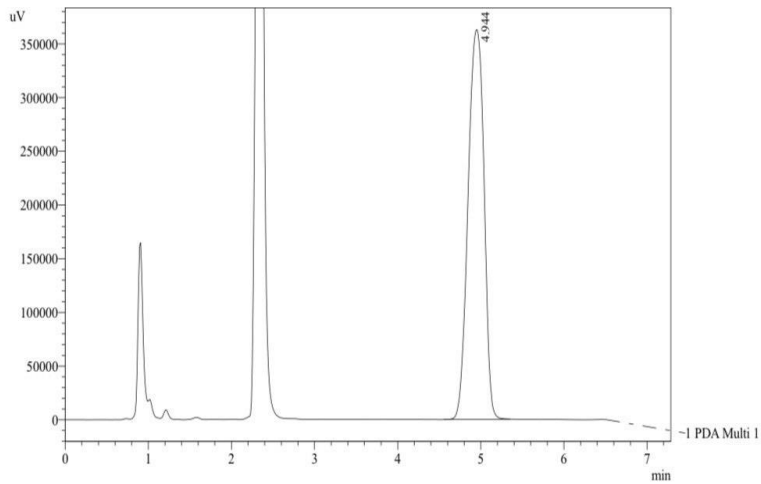
العينة	عند الفتح	بعد 3 اشهر
Y1	95.99%	89.32%
Y2	96.98%	89.14%
Y3	95.98%	90.12%
E1	91.49%	89.59%
E2	90.14%	75.18%
E3	90.21%	88.36%

وفيما يلي بعض الكروماتوغرامات الناتجة:

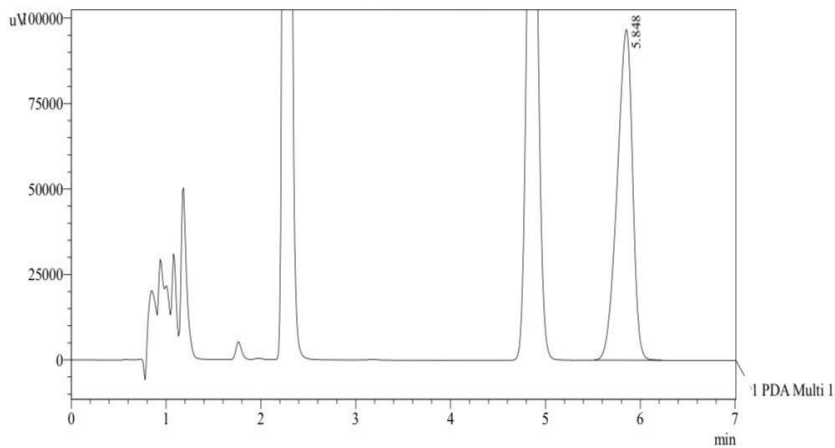
الشكل 10: أحد كروماتوغرامات الشاهد الخاص بالبرومكسين STD:



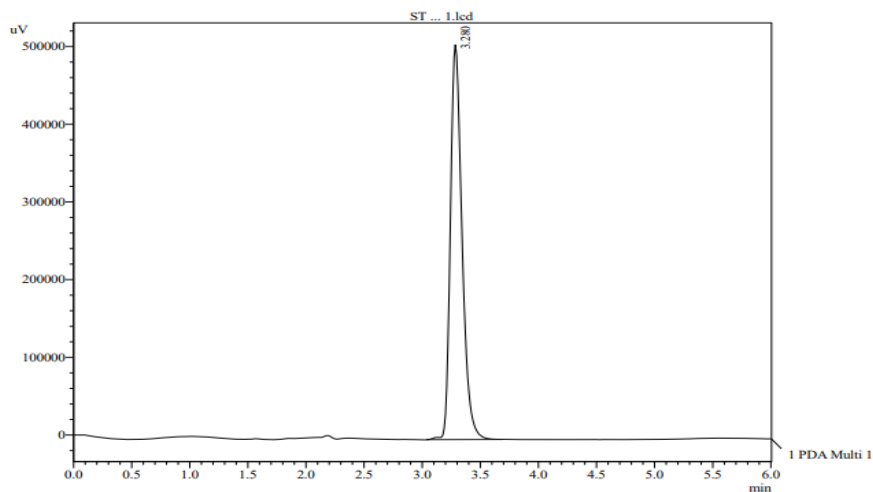
الشكل 11: كروماتوغرام العينة A1



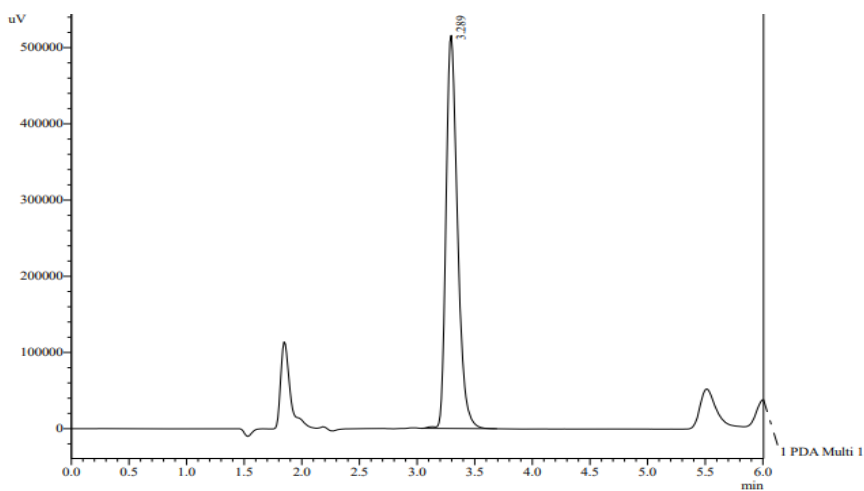
الشكل 12: كروماتوغرام العينة B1



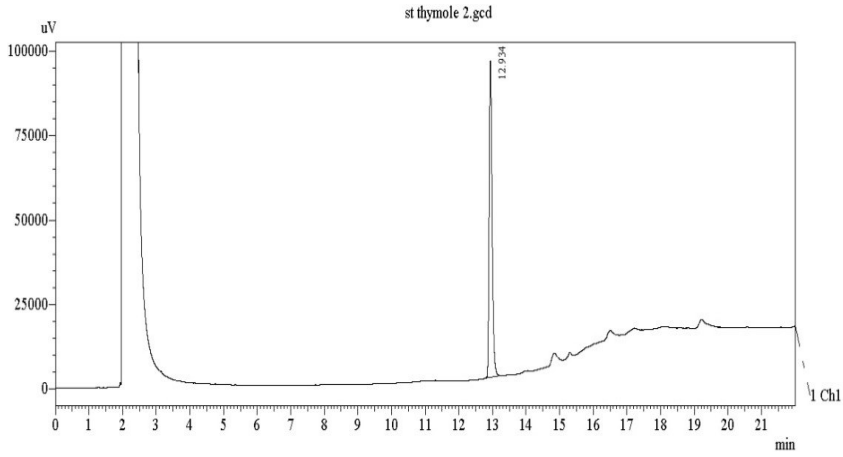
الشكل 13: أحد كروماتوغرامات الشاهد الخاص بالغوافنزين STD:



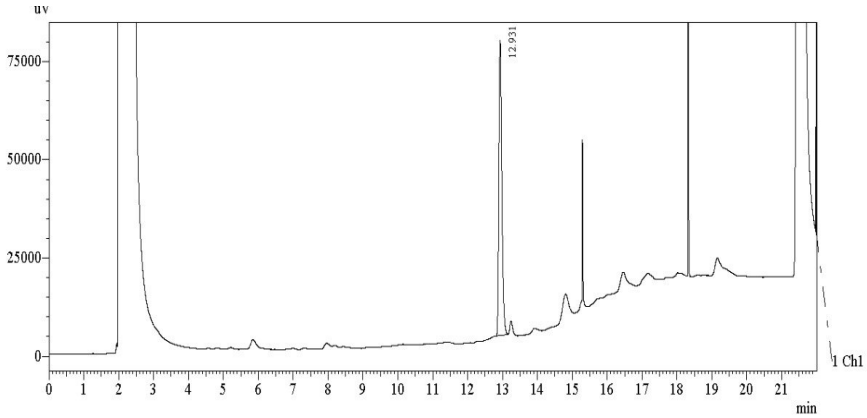
الشكل 14: كروماتوغرام العينة D1



الشكل 15: أحد كروماتوغرامات الشاهد الخاص بالتيمول STD:



الشكل 16: كروماتوغرام العينة E1



مناقشة النتائج:

• **الفحوص الحسية:** لوحظ وجود عكر بسيط في العينة C1 وتفاوت في اللون بين طبخات الشركة D لكن جميع الشرابات الأخرى كانت ذات فحوص عيانية جيدة وهذا يتوافق مع دراسة اجراها Ali G. Al-Kaf1 وزملاؤه عام 2015 عل بعض شرابات السعال لتقييم الفحوص الفيزيائية والكيميائية والميكروبيولوجية وكانت النتائج مقبولة لجميع العينات مما يدل على التزام الشركات بممارسات التصنيع الجيد.[6]

• **اختبار الحموضة:** جميع العينات كانت ضمن الحدود الدستورية المسموح بها واجتازت الاختبار بنجاح وبقيت كذلك حتى 3 أشهر.

ان قيم ال pH الخاصة بالعينات المدروسة عند الفتح وبعد 3 أشهر متقاربة وضمن الحدود الدستورية وذلك حسب الدراسة التي اجراها Bamise C.T. 1 وزملاؤه على بعض شرابات السعال في نيجيريا حيث تراوحت قيم ال pH بين (3.06-8.4)،[7]

أما بالنسبة الى الحدود الدستورية الخاصة بالبرومكسين فهي بين (3-5) وذلك حسب دستور الأدوية الياباني،[8]

أيضا نذكر الحدود الدستورية الخاصة بالغوافينزين فهي (2.3-3) وذلك في حال الشرابات الخاصة بالغوافنزين[9] لكن في دراستنا كانت العينات المستخدمة تحتوي على مشاركة دوائية بين الغوافنزين والسالبوتامول، ان افضل وسط للحفاظ على ثبات السالبوتامول هو عند درجة حموضة حوالي 4.5.[10] وبالتالي الشرابات المدروسة كانت ضمن الحدود الدستورية.

بالنسبة الى التيمول فلم يذكر أي دستور درجة الحموضة المحددة لكن باعتبار التيمول يصنف كحمض ضعيف فمن المرجح ثباته ضمن الأوساط الحمضية وبالتالي يمكن اعتبار pH الشرابات المدروسة مقبولا. تعتبر درجة الحموضة من المعايير الأساسية

لجودة الشرابات الصيدلانية لما له من دور مهم في انحلالية المستحضرات الصيدلانية السائلة عامة والشرابات خاصة بالإضافة لدورها على الثباتية الميكروبيولوجية وذلك وحسب دراسة أجريت بهدف تحديد درجة حموضة مجموعة من المستحضرات الفموية السائلة كمعيار جودة هام بالنسبة لهذه الأشكال. [11]

- **اختبار الكثافة:** لا توجد متطلبات دستورية محددة لاختبار الكثافة اذ تختلف قيمتها حسب المادة الفعالة والسواغات المستعملة لكن يجب ان يكون هناك تقارب في قيم كثافة طبخات الشركة الواحدة وبالتالي جميع الشرابات تجاوزت الاختبار بنجاح.

لوحظ انخفاض في كثافة الشرابات العشبية بعد 3 أشهر من الفتح ويرجع ذلك الى انخفاض تركيز المادة الفعالة وخروجها عن الحدود الدستورية المسموح بها وهذا ما يتوافق مع دراسة أجريت في جامعة فلوريدا حيث تم اجراء اختبار على الماء الحاوي على ملح كلوريد الصوديوم وتبين في نهاية الدراسة وجود علاقة طردية بين الكثافة والتركيز. [12]

وللتأكد من وجود علاقة بين الكثافة والتركيز تم اجراء دراسة إحصائية باستخدام معامل الارتباط بيرسون person باستخدام برنامج SPSS ووجدت نتائج الاختبار وجود ارتباط ذو دلالة إحصائية معنوية بين الكثافة والمقايسة بالنسبة لجميع المستحضرات المدروسة.

- **اختبار اللزوجة:** لا توجد متطلبات دستورية محددة لاختبار اللزوجة اذ تختلف قيمتها حسب المادة الفعالة والسواغات المستعملة لكن يجب ان يكون هناك تقارب في قيم لزوجة طبخات الشركة الواحدة بالنسبة للدراسة الحالية وبالمقارنة بين لزوجة شرابات الشركات المدروسة عند الفتح نلاحظ ان هناك انخفاض في لزوجة العينة A2 بالمقارنة A1 و A3 العائدتين الى مادة البرومكسين، أيضا لوحظ وجود تفاوت في

قيم لزوجة شرابات الغوافينزين حيث كانت العينة C2 تملك قيم لزوجة أقل من الطبقات الأخرى وكانت العينة D2 ذات لزوجة أعلى من طبقات الشركة D وتم تأكيد ذلك بالدراسة الإحصائية حيث كانت $\text{Sig} < 0.05$ للعينات المدروسة وبالتالي الفروق معنوية، يمكن تفسير التغير في لزوجة أصناف الشركة الواحدة قد يكون نتيجة اختلافات أثناء التحضير مثل تفاوت درجة تعقيم المواد الأولية قبل استعمالها في عملية تحضير الشراب وبالتالي حجم جزيئات أكبر وبالتالي لزوجة أعلى، أو بسبب تفاوت في درجة الحرارة أثناء تحضير كل طبخة دوائية مما يؤدي الى اختلاف في اللزوجة. [13]

أيضا وجدت اختلافات بين شرابات الشركات المتخلفة لنفس المادة الدوائية حيث كانت العينة D2 تملك قيم اللزوجة الأعلى في شرابات الغوافينزين بينما كانت العينة C2 تملك قيم لزوجة منخفضة وهذا الفرق معنوي تم تأكيده احصائيا، أيضا شرابات التيمول امتلكت العينة E2 قيمة اللزوجة الأعلى بينما كانت العينة Y3 ذات اللزوجة الأقل.

يمكن تفسير تفاوت اللزوجة بين مستحضرات الشركات المختلفة لنفس المادة الفعالة عند الفتح باختلاف تركيز المادة الفعالة والسواغات المستخدمة بين عينات كل شركة [14]، وظهر هذا الاختلاف عند مقايسة المواد الفعالة في العينات المدروسة حيث ظهرت في الكروماتوغرامات قمما مختلفة بين الشركات تدل على اختلاف السواغات المستخدمة.

أما بالنظر لقيم اللزوجة أثناء عمر الاستخدام وبعد 3 أشهر من الحفظ في درجة حرارة الغرفة فقد لوحظ أن الشرابات أبدت انخفاض طفيف في اللزوجة قد يعزى هذا الانخفاض الى ارتفاع درجة حرارة الجو المحيط والانتقال من فصل الشتاء الى فصل الربيع حيث أن اللزوجة تتأثر بعدة عوامل ومن بينها ارتفاع درجة الحرارة الذي يؤدي الى زيادة الطاقة

الحركية للجزيئات والتغلب على قوى الجذب فيما بينها مما يسبب ارتفاع معدل التدفق وبالتالي انخفاض اللزوجة.[21]

• الاختبارات الميكروبيولوجية:

▪ الشرابات العشبية: كانت العينات خالية من النمو الفطري والجرثومي عند الفتح وبعد 3 أشهر لم يلاحظ أي نمو ميكروبي حيث ان جميع العينات بقيت محافظة على النتائج مع ظهور نمو فطري في عينات الشركة E لكن ضمن الحدود الدستورية المسموح بها.

ان وجود حمل ميكروبي ضمن الحدود الدستورية في الشرابات العشبية قد يعود الى طبيعة المادة الفعالة المضادة للميكروبات حيث بين العديد من الدراسات أن لوجود التيمول والمنترول دور هام في التقليل من حدوث نمو فطري أو جرثومي.[15]

حيث ذكرت دراسة مرجعية أن التيمول يعتبر إضافة هامة كعامل مضاد للبكتريا وأنه يمكن أن يعمل بشكل تآزري من المضادات الحيوية إضافة الى استخدامه في طب الأسنان.[16]

▪ الشرابات الصناعية: جميع العينات كانت خالية من النمو الفطري والجرثومي عند الفتح وبعد 3 أشهر لم يلاحظ أي نمو ميكروبي حيث ان جميع العينات بقيت محافظة على النتائج.

يمكن تفسير غياب النمو الميكروبي في الشرابات الصناعية ب:

✚ فعالية المادة الحافظة وجودتها الجيدة إضافة الى نظام حفظ فعال.

✚ اعتماد ممارسات التصنيع الجيد GMP من قبل الشركات المصنعة وتطبيق أنظمة فعالة لمراقبة الجودة وهذا يتوافق مع دراسة أجريت في نيجيريا حيث كان

التعداد الميكروبي للمستحضرات الفموية السائلة المدروسة ضمن الحدود
الدستورية بالإضافة الى خلوها من الجراثيم الممرضة.[17]

• اختبارات المقايسة:

نلاحظ أن قيمة (RSD (Relative Standard Deviation الناتجة أقل من 2%.

الحدود الدستورية للمادة الفعالة ضمن الشرايات هي (90-110%)

▪ الشرايات الصناعية:

الشركة A: جميع العينات ضمن الحدود الدستورية.

الشركة B: جميع العينات **خارج** الحدود الدستورية.

الشركة C: جميع العينات ضمن الحدود الدستورية.

الشركة D: جميع العينات ضمن الحدود الدستورية.

ان انخفاض تركيز الشركة B عند الفتح يشير الى عدم التزام الشركة المصنعة بالتراكيز
المسموح بها لتحقيق الفعالية المطلوبة أو ان المادة الفعالة قد تخربت أساسا قبل الفتح.

ان البرومكسين وحسب دستور الأدوية الأوروبي [18] يجب أن يحفظ بعيدا عن الضوء
وبالتالي من الممكن ان يكون قد تعرض لظروف تخزين غير مناسبة أثناء عمر الرف أو
النقل والتخزين، وهنا نذكر الظروف المثلى لتخزين الشرايات الدوائية حيث يجب أن
حفظها ضمن زجاجات مغلقة بشكل جيد في مكان بارد ومظلم وبدرجة حرارة لا تتجاوز
25 درجة مئوية.[19]

■ الشرابات العشبية:

الشركة Y: جميع العينات ضمن الحدود الدستورية عند الفتح لكنها خرجت عنها بعد 3 أشهر باستثناء العينة Y3 حيث أصبحت في الحدود الدنيا.

الشركة E: جميع العينات ضمن الحدود الدستورية عند الفتح وجميعها خرجت عنها بعد 3 أشهر.

قد يعود انخفاض تركيز التيمول وخروجه عن الحدود الدستورية في الشهر الثالث الى حفظ الشرابات بعد الفتح في درجة حرارة الغرفة مما أدى الى تخرب التيمول، وهذا يتوافق مع دراسة مرجعية في ايران قام باجرائها Seyedeh Fariba Mohammadian Yasujl وزملائه على الزيوت المستخلصة من الزعتر ومن بينها التيمول، حيث تمت دراسة ثباتية هذه الزيوت في ظروف جوية مختلفة على مدى 3 أشهر، بالنسبة للتيمول فقد كان ثابتاً في الشهرين الأول والثاني أما في الشهر الثالث فقد حدث انخفاض ملحوظ في التركيز في جميع الظروف الحرارية لكن الانخفاض الأكبر كان عند حفظه في درجة حرارة الغرفة أما أفضل شرط للحفظ فهو في الثلجة.[20]

أيضا في تسعينيات القرن الماضي بين Boccardi, G وزملائه أن معظم المستحضرات الصيدلانية تتعرض للاكسدة الذاتية حيث أن الضوء والمعادن مثل الحديد والنحاس موجود في كل مكان ولا يمكن ازالتها بشكل تام أثناء او بعد اصطناع الدواء والسواغات وبالتالي فعملية الأكسدة متوقعة في معظم التراكيب الدوائية[21]، وهذا يتوافق مع شروط حفظ التيمول حيث يجب أن يحفظ في عبوات عاتمة وبعيدا عن الضوء وبالتالي يمكن القول أن التيمول قد تعرض للاكسدة بفعل الضوء.[22]

الخلاصة والتوصيات :conclusion and Recomendations

يمكن استخدام شرابات السعال الصناعية لأكثر من ثلاثة أشهر، أما الشرابات العشبية فلا يجب استخدامها أكثر من ثلاث أشهر كحد أقصى.

نوصي بتوسيع دراسات الثبات والأبحاث على شرابات عشبية أخرى، كما نوصي بزيادة المراقبة الدوائية على المستحضرات العشبية وغير العشبية.

المراجع References:

1-Ali G. Al-Kaf*, Saeed M. Alghalibi, Wadhah H. Edrees ,
(2015) Evaluation of microbial and physico-chemical qualities
of some cough syrups marketed in sana,a city, Yemen, Journal
of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 3 (4), 92-99.

أ.د.محمد عام ارلمارديني، 2014- المراقبة الدوائية- منشورات جامعة دمشق كلية

الصيدلة-2

**3-The European Agency for the Evaluation of Medicinal
Products. Note For Guidance On In-Use Stability Testing
Of Human Medicinal Products [Internet]. COMMITTEE FOR
PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP); 2001.**

4-USP 42 – NF 37 The United States Pharmacopeia and
National Formulary (2019).

5-Raghad Helaliy1, Fadi Alrouh2, Saleh Trefi1, Yaser Bitar1,
Determination Thymol in Thyme extract and its Pharmaceutical
forms by using Gas Chromatography method, Research J.
Pharm. and Tech 2020; 13(9):4055-4060.

6- Ali G. Al-Kaf1 *, Saeed M. Alghalibi2 , Wadhah H.

Edrees2,(2015) Evaluation of microbial and physico-chemical
qualities of some cough syrups marketed in Sana'a city,
Yemen, 5 Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 3
(4), 92-99.

7- Bamise C.T. , Esan T.A., Oziegbe E.O., Alo I.F. pH and
Titratable Acidity of different Cough Syrups in Nigeria. Tanz
Dent J 2014, 18(2): 49 – 55

8- ["業務のご案内 2012-2013"](#) (PDF). *Pharmaceuticals and
Medical Devices Agency.*

9- **United States Pharmacopeia.**,2015- National Formulary
and its supplements, USP39

10- World intellectual property organization,international
publication date 10 march 2011,oral liquid formulation
comprising salbutamol and guaifenesin.

11- Vázquez – Blanco S., González– Freire ., 2018. pH
determination as a quality stander for the elaboration of oral
liquid compounding Formula

12– University of Florida Chemistry Outreach Program Liquid Density Lab.

13– Niazi S. Handbook of Pharmaceutical manufacturing formulations: Liquid Products. Informa Healthcare. New York, USA; 2009

14– Rowe R, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press. The Pharmaceutical Press. 6th Edition. Washington, USA; 2007. 442p.

15– Fatema Nour Jazmati a,* , Saleh Trefi a, Ali Ibrahim b, Yaser Bitar a. Microbial evaluation of some syrups in Syrian pharmacies. Heliyon 8 (2022) e09366.

16– A. Marchese, I.E. Orhan, M. Daglia, R. Barbieri, A. Di Lorenzo, S.F. Nabavi,

O. Gortzi, M. Izadi, S.M. Nabavi, Antibacterial and antifungal activities of

thymol: a brief review of the literature, Food Chem. 210 (2016 Nov 1) 402–414.

17- Osungunna M. Evaluation Of Microbial Quality Of Selected Blister-Packed Paracetamol Tablets And Paracetamol Syrups Marketed In Nigeria. 17th ed. 2016;151-8.

18- European Pharmacopeia, 8th Edition, 2013. Strasbourg: Council of Europe.

19- Kausar Shafaat, Brajesh Kumar, AN OVERVIEW: STORAGE OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS, Article in World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences · October 2013.

20- Seyedeh Fariba Mohammadian Yasuj¹, Sharareh Najafian^{2*} and Mehdi Hosseinifarahi^{1,3}, Investigating the Storage Conditions of the Essential Oil Compounds of Garden Thyme, Journal of Medicinal Plants and By-products (2024) 1: 87-94

21-Intermolecular Forces In Action- Surface Tension, Viscosity, and Capillary Action. 2019; Available from: <https://chem.libretexts.org/@go/page/161426>

- 21– Boccardi, G.; Deleuze, C.; Gachon, M.; Palmisano, G.; Vergnaud, J.P. Autoxidation of Tetrazepam in Tablets: Prediction of Degradation Impurities from the Oxidative Behavior in Solution. J. Pharm. Sci. 1992, 81, 183–185.
- 22–Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 33th ed. London: Pharmaceutical Press; 2002.