

دراسة مقارنة بين مواصفات الجودة لبعض مستحضرات تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم المسوقة محلياً في سورية

طالبة ماجستير مراقبة دوائية : ريم البريجاوي

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية كلية الصيدلة جامعة البعث

يوسف الأحمد

أستاذ مساعد في كلية الصيدلة جامعة البعث

ملخص البحث

تعتبر التحاميل من الأشكال الصيدلانية الهامة التي تتميز عن الأشكال الفموية بالعديد من الميزات والتي من أهمها إمكانية إعطاؤها للأطفال والرضع وعند تعذر طرق الإعطاء الأخرى.

تم في هذا البحث تقييم جودة تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم لثلاثة شركات A و B و C بعيارين مختلفين عيار 50 ملغ مخصص للكبار وعيار 12.5 ملغ مخصص للأطفال وذلك ضمن شروط التخزين في الصيدليات المجتمعية . تم إجراء الفحوص العيانية والفحوص الفيزيائية والكيميائية بما في ذلك فحص تجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة وذلك بهدف تسليط الضوء على هذا الفحص وأهميته ولاسيما في تحاميل الأطفال ذات العيار المنخفض.

. أبدت أغلب التحضيرات مطابقة للمواصفات الدستورية بما يخص الفحوص العيانية والفيزيائية إلا أن تحاميل الشركة B لوحظ صعوبة في إخراجها من البلستر في كلا العيارين مع وجود تكسرات وملمس دهني.

فيما يخص فحص المقايسة كان المحتوى من المادة الفعالة ضمن حدود القبول الدستوري إلا أنه أقل في تحاميل الشركة B بالمقارنة مع الشركة A,C.

تبين من خلال فحص تجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة توزعاً متجانساً لدى تحاميل الشركة A وأقل بقليل لدى تحاميل الشركة C بينما كان التجانس أقل في تحاميل الشركة B حيث تجاوزت نسبة المادة الفعالة 50% في رأس التحميلة .

هذه الدراسة تؤكد على أهمية هذه الاختبارات وتؤكد على تشديد تقييم جودة التحاميل بشكل دوري وضبط شروط الحفظ والتخزين في الصيدليات وخاصة فيما يتعلق بحرارة الحفظ.

الكلمات المفتاحية : تقييم ، جودة ، تحاميل ، ديكلوفيناك الصوديوم ، شروط الحفظ والتخزين .

A comparative study between the quality specifications of some diclofenac sodium suppositories marketed locally in Syria

Abstract

Suppositories are dosage forms adapted for application into the rectum .They are widely used especially for children and infants, in comparing with oral forms.

In this research , the quality of diclofenac sodium suppositories of three companies A,B and C was evaluated with two strengths 50 mg intended for adults and 12.5mg is intended for children .Visual examination and physical and chemical examinations were carried out , including examining the homogeneity of an active ingredient within the body of the suppository .Most of the preparations showed conformity with the pharmacopeia specifications with regard to visual and physical tests, but company B's suppositories were found to be difficult remove from blister in both strengths with cracks and fatty texture.

Regarding the assay , the content of the active ingredient was within the limits of the pharmacopeia acceptance, but it was lower in company B's suppositories compared to other companies.

Examining the uniformity of the distribution of the active substance within the body of the suppository revealed that it was homogeneity distributed among the suppositories of company A and slightly less in suppositories of company C, While the homogeneity was less in the suppositories of company B where the percentage of the active substance exceeded 50% in the suppository head.

This study confirms the importance of this test and emphasizes the important of periodically evaluating the quality of suppositories and controlling preservation and storage conditions in pharmacies, especially with regard to storage temperature.

1- مقدمة Introduction:

تعتبر التحاميل مستحضرات صلبة في درجة حرارة الغرفة تحتوي على واحد أو أكثر من المكونات الصيدلانية الفعالة موزعة ضمن جرعات إفرادية بقوالب مختلفة مخصصة للانصهار (Melt) أو التلين (Soften) أو الذوبان (Dissolve) ضمن فوهات الجسم ، تعطى من طريق الشرج (Rectal) أو المهبل (Vaginal) وتسمى Pessaries أو الإحليل (Urethral) وتسمى أقلام Bougies وتستعمل عادة للتأثير الموضعي أو الامتصاص الجهازى للمكونات الفعالة ، لها مواصفات دستورية فيما يتعلق بالشكل أو الحجم أو الأبعاد ، فهي مستحضرات ذات شكل مخروطي أو بيضوي ، وهي غالباً بطول (3-1) سم ووزن (3-1) غ للكبار ، و(2-1) غ للأطفال أو الرضع. [1]

يجب أن تكون للتحاميل ذات النوع الواحد الشكل واللون نفسه. ويجب ألا يكون للتحاميل حواف حادة ، ولا تبدي ظواهر بلورة ، كذلك يجب عدم وجود فقاعات هوائية ضمنها وأن تكون مقاومة للكسر والضغط ، متحملة للعمليات الميكانيكية ، خاصة أثناء التعبئة والتغليف والنقل والشحن. . [2]

تمتاز التحاميل عن غيرها من الأشكال الصيدلانية الفموية بالعديد من الميزات أهمها : أسرع امتصاصاً من الطريق الفموي ،تجنب المرور بالكبد في بعض الحالات ، تجنب تخرب المواد الدوائية بتأثير الخمائر الهاضمة للسبيل الهضمي، إبتاء مواد دوائية ذات تأثير مخرش للغشاء المخاطي المعدي، إبتاء مواد دوائية ذات طعم ورائحة كريهتين، تُعطى في حالات الإقياء وللأطفال والمسنين عند تعذر طرق الإبتاء الأخرى [3] [4].

تتم مراقبة جودة التحاميل عبر الفحوص العيانية Visual examination ومن ثم الفحوص الفحوص الفيزيائية والكيميائية والجرثومية.[5]

تتضمن الفحوص الفيزيائية فحص تجانس الوزن Uniformity of weight ، فحص التفقت disintegration test ، فحص زمن الانصهار melting time test ، فحص البلورة المعاكسة recrystallisation test ، وفحص المقاومة الميكانيكية Crush test . [6] [7]

تتضمن الفحوص الكيميائية فحوص المقايسة assay وفحص الذوبان dissolution test وفحص تجانس توزع المادة الفعالة ضمن قوام التحاميل uniformity of mixture وفيما يخص الفحص الجرثومي والفطري فقد صنفت التحاميل ضمن المجموعة الثالثة من المستحضرات والتي تتطلب حدود نقاوة ميكروبيولوجية معينة (USP36,2013).

يعتبر الديكلوفيناك من مثبطات سيكلو أوكسيجناز من زمرة مشتقات أريل أسيتيك ويستخدم مشتقه الملحي الصودي أو البوتاسي كمضاد التهاب غير ستيروئيدي non steroid anti inflammatory drugs حيث أن له تأثير مسكن وخافض حرارة وله بعض الاستطبابات المهمة في علاج التهاب المفصل الرثواني rheumatoid arthritis ، وهو أكثر فعالية من نابروكسين وإندوميتاسين [8]. يكون ديكلوفيناك الصوديوم بشكل بلورات ذات درجة انصهار 283°C ويمتلك قيمة PK_a تساوي 4.2 وقيمة توزع بين الماء والأوكتانول Long p تساوي 4.5 [9]. ديكلوفيناك صوديوم قليل الذوبان في الماء ولكنه يذوب بسهولة في الميثانول (BP 2013)[10]

تتأثر التحاميل كشكل صيدلاني حساس للحرارة بشروط الحفظ والتخزين فكل نوع من التحاميل يتطلب شروط معينة لحرارة الحفظ وذلك بحسب السواغ المستخدم كأساس لها. وهذا ما أكدته الدراسة التي أجراها الباحث Francis عام 2017 حيث قام بدراسة تأثير

ظروف التخزين على الخصائص الفيزيائية وتحرر تحاميل البيروكسيكام ذات القواعد الدسمة. وقام بتخزين قسم منها على الرف بدرجة حرارة الغرفة والقسم الآخر تم حفظه في البراد ومراقبتها كل 4 شهور لمدة عام ولاحظ في نهاية الدراسة أن تحاميل البيروكسيكام المصنوعة من زبدة الكاكاو تتطلب التخزين في البراد بينما المصنوعة من الوبيتسول لا تحتاج للبراد والأفضل تخزينها على الرف. [26]

وبسبب الظروف الراهنة وانقطاع التيار الكهربائي لفترات طويلة حالياً في سوريا مما أدى إلى صعوبة في ضبط شروط الحفظ والتخزين في الصيدليات وعدم قدرة جميع الصيدليات تأمين حرارة حفظ مضبوطة بشكل مستمر أدى ذلك الى اختلاف ظروف التخزين بين الصيدلة والأخرى والذي قد ينعكس سلباً على جودة الدواء بالعموم والتحاميل بشكل خاص كونها صنف حساس للحرارة.

تسوّق تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم في الجمهورية العربية السورية تحت عيارات mg 50 ، 100 مخصصة للكبار و mg 12.5 ، 25 مخصصة للأطفال وتنتج من عدة شركات محلية وذلك حسب المرجع الدوائي السوري [25]

2- هدف البحث :

يهدف البحث إلى التحقق من جودة تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم المسوقة محلياً لثلاث شركات دوائية محلية وذلك من خلال تطبيق فحوص الجودة والتي تتضمن الفحوص العيانية والفيزيائية والكيميائية والتأكد من مطابقتها لمواصفات الجودة التكنولوجية.

فبسبب عدم التزام الكثير من الصيدليات بشروط الحفظ والتخزين بسبب صعوبة تأمين تيار كهربائي مستمر وحساسية التحاميل لتغيرات الحرارة وبسبب ظروف الأزمة الراهنة

في سوريا والتي أدت إلى تغيير في مصادر المواد الأولية والسواغات المستخدمة في الصناعات الدوائية وصعوبة تأمينها كان لابد من التحري بشكل دوري على جودة الأدوية.

3- مواد وطرائق البحث :

3-1 العينات Samples :

تم العمل في هذه الدراسة على عيارين من تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم لثلاث شركات دوائية سورية

6 طبخات من عيار 50mg يعود لثلاث شركات

4 طبخات من عيار 12.5mg يعود لشركتين وذلك وفق المتوفر في السوق المحلية

حيث تم ترميزهم وفق الآتي :

الشركة A

الشركة B

الشركة C

تم العمل على عيارين عيار موجه للأطفال وهو 12.5mg وتمت الإشارة له بالرمز L وعيار أكبر موجه للكبار وهو 50 mg وتمت الإشارة له بالرمز H .

تم الرمز إلى مستحضرات الطبخة الأولى بالرقم 1 ومستحضرات الطبخة الثانية بالرمز 2

دراسة مقارنة بين مواصفات الجودة لبعض مستحضرات تحاميل ديكلوفيناك الصوديوم المسوقة محلياً في سورية

تم العمل على تحضيرتين من كل عيار لكل شركة وتم التأكد أن كل التحضيرات كانت مخزنة في الصيدليات وأنها لاتزال ضمن فترة الصلاحية كما هو معنون وفق قواعد التخزين الجيد وتم ترميز العينات وفق الجدول 1 :

الجدول رقم (2) : التحضيرات العشرة التي تمت دراستها وترميزها وفق عياراتها المختلفة:

الشركة	العيار (mg) (strength)	الرمز
A	12.5	AL1
A	12.5	AL2
A	50	AH1
A	50	AH2
B	12.5	BL1
B	12.5	BL2
B	50	BH1
B	50	BH2
C	50	CH1
C	50	CH2

تم استخدام ديكلوفيناك الصوديوم بنقاوة 96% كشاهد لتحضير المحلول العياري (تقدمة شركة ميديكو للصناعات الدوائية ومحقق للمواصفات الواردة في USP) .

تصنف أسس التهاميل وفقاً لخصائصها الفيزيائية إلى الأسس الدسمة (كزبدة الكاكاو وزيت النخيل) والأسس القابلة للذوبان أو الامتزاج بالماء (بولي إيثيلين غليكول وبولكسامير) والأسس الاستحلابية (عوامل مفككة وكولاجين و صموغ عربية) [29]

ولما كانت الشركات الدوائية لاتصرّح عن السواغات المستخدمة للحفاظ على سرية وخصوصية المستحضرات كان لابد من الافتراض أن أغلب التهاميل المدروسة تحوي على زبدة الكاكاو أو مشتقاتها كأساس دسم.

الأجهزة والأدوات :

ميزان الكتروني حساس (Sartorius Basic ± 0.1 mg B120S/Germany)

جهاز قياس قساوة التهاميل (ERWEKA Type SBT2/Germany)

جهاز قياس زمن انصهار التهاميل (ERWEKA Type SSP/Germany)

جهاز قياس زمن التفتت (COPLEY, NE4-COPD:UK)

جهاز الأشعة فوق البنفسجية UV (Shimadzu 33.japan -1800UV)

حوض الأمواج فوق الصوتية (Elma s 80H /Germany)

حمام مائي (Grant XB2/England)

محرك مغناطيسي ، دوراق حجمية ، بوالين معايرة ، ممصات ، بياشر ، أسطوانات مدرجة .

2-3 الفحوص الفيزيائية :

1-2-3: اختبار المظهر الخارجي Visual test :

تم إجراء الفحص على تحميلتين من كل عيار لكل شركة وتمت مراقبة شكل ولون ورائحة التحاميل كما تم التأكد من خلوها من البلورات ومن وجود شقوق أو تكسر في الحواف أو وجوب ثقب وتقييم صعوبة إخراجها من البلاستر. [11]

2-2-3: اختبار تجانس الوزن Uniformity of weight :

تم إجراء هذا الاختبار وفق دستور الأدوية الأمريكي [12] USP 36 وفق الآتي :

تم وزن عشرين تحميلة من كل تحضير باستخدام ميزان حساس ومن ثم تم ترميز التحاميل من X_1 إلى X_{20} بوحدة ملغ ومن ثم تم حساب المتوسط M والانحراف عن المتوسط D مقدراً كنسبة مئوية بالعلاقة :

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

الحدود المسموحة دستورياً :

الانحراف النسبي المسموح به $\pm 5\%$ حيث يُسمح لتحميلتين على الأكثر أن تتجاوز الانحراف المسموح به دستورياً مع عدم خروج أي تحميلة من العشرين تحميلة ضعف قيمة الانحراف النسبي المسموح بها ($\pm 10\%$).

3-2-3: اختبار زمن الانصهار Melting time test :

تم الاختبار بأخذ تحميلة من كل تحضير وتم الفحص باستخدام جهاز من نوع

ERWEKA Type SSP

تم تكرار الفحص على تحميلة ثانية وحساب المتوسط.

يجب ألا يتجاوز زمن الانصهار 30 دقيقة لتحاميل القواعد الدسمة في درجة الحرارة 37°C [13].

3-2-4 اختبار زمن التفنت Disintegration Test :

تم إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز قياس زمن التفنت COPLEY,NE4- COPD:UK وهو مؤلف من ثلاث حجرات معدنية مثقبة الوجهين في كل وجه 39 ثقب موضوعة في حمام مائي يحوي 4 ليتر من الماء المقطر بدرجة حرارة 37°C ، توضع الحجرات تحت الماء مسافة 90 ملم وتقلب كل عشرة دقائق أثناء الفحص دون إخراجها من الماء. [15]

تم إجراء هذا الاختبار على 6 تحاميل من كل تحضير وحساب المتوسط .

يجرى هذا الاختبار على التحاميل ذات الأساس الدسم والمائي ، وينبغي أن يحدث التفنت خلال أقل من 30 دقيقة للتحاميل ذات القواعد الدسمة وليس أكثر من 60 دقيقة للتحاميل ذات السواغات المائية [13] [14] .

3-2-5 اختبار القساوة Hardness test :

تم إجراء هذا الاختبار باستخدام جهاز ERWEKA Type SBT2 عند درجة حرارة الغرفة 25°C وتم تطبيق أوزان 200 غ حتى حدوث التصدع لمعرفة قدرة التحميلة على تحمل ظروف النقل والاستخدام. [16]

لا توجد قيمة دستورية محددة لقساوة التحاميل حيث تختلف القساوة بحسب نوع السواغ المستخدم [13] ولكن يجب أن تكون قيمة القساوة على الأقل بين 2 Kg - 1.8 حتى تكون التحاميل مقاومة لظروف النقل والاستخدام. [12] USP 36

3-3 الفحوص الكيميائية :

1-3-3 فحص المقايسة Assay

تم إجراء المقايسة بشكل إفرادي لكل تحميلية على حدة وتم تكرار العمل على 3 تحاميل من كل تحضيرة للتأكد من محتوى المادة الفعالة ضمن كل تحضيرة تم اتباع طريقة تحليلية متبعة في أحد المعامل الدوائية السورية (تم التحقق من مصدوقيتها مسبقاً) وتعتمد على المقايسة باستخدام جهاز المطياف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 275 نانومتر .

تم تحضير محلول الشاهد بوزن 50 ملغ من ديكلوفيناك الصوديوم العياري ومن ثم تم وضعه ببالون المعايرة سعة 100 مل والحل بالماء المقطر والتحريك باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية وبعدها تم إكمال الحجم حتى العلام والتحريك لتمام الانحلال .

تم استخلاص المادة الفعالة من التحميلة بوضع في دورق معايرة سعة 100 مل وإكمال الحجم بالماء المقطر والتسخين على حمام مائي بدرجة 37°C مع التحريك حتى تمام الانصهار ومن ثم تم التبريد (يحدث هنا انفصال واضح للطبقة الدسمة عن الطبقة المائية التي تحوي المادة الفعالة المنحلة في الماء تم التخلص من الطبقة الدسمة والقيام بعملية الترشيح للطبقة المائية والمقايسة بعد إجراء التمديد المناسب)

ومن ثم تم حساب النسبة المئوية للمادة الفعالة في التحاميل المدروسة. [17] وفق العلاقة التالية:

$$\text{Percentage Of Active Ing. \%} = \frac{\text{Avg}(ABS)_{\text{sample}}}{\text{Avg}(ABS)_{\text{ref}}} \times \frac{W_{\text{ref}}}{W_{\text{sample}}} \times \frac{\text{Dilution}_{\text{sample}}}{\text{Dilution}_{\text{ref}}} \times \frac{\text{Dilution Factor}_{\text{sample}}}{\text{Dilution Factor}_{\text{ref}}} \\ \times \frac{\text{Dose}}{\text{Active Ing/Dose}} \times \text{Potency} = \%$$

3-3-2 فحص تجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسيم التحميلة Homogeneity :of an active ingredient within the body of the suppository

يعتبر فحص تجانس توزع المادة ضمن جسم التحميلة من الاختبارات الهامة التي يجب تسليط الضوء عليها وذلك لضمان تجانس توزع المادة الفعالة في كل أقسام التحميلة لضمان عدم تجمع المادة الفعالة في نقطة محددة من التحميلة مؤدية إلى إحداث تخريش للمستقيم عند التحرر وبسبب وجود فكرة شائعة لدى بعض الأمهات وممارسين الرعاية الصحية والتي تقضي بتقسيم التحميلة بهدف تخفيض العيار بما يتلائم مع وزن الطفل. وأيضاً بسبب انقطاع عيارات محددة من الصيدليات في ظل الأزمة الدوائية أو كإجراء شائع في حال تعذر الوصول للصيدلية وتوفر الدواء بعيار أعلى في المنزل.

يتم إجراء هذا الاختبار بتقسيم التحميلة إلى ثلاثة أجزاء بشكل عرضي أو إلى جزئين بالتقسيم الطولي ومقايسة كل جزء على حدى ويعتبر ذلك مؤشراً هاماً يعبر عن جودة التصنيع وسلامة الحفظ والتخزين

تم أخذ تحميلة من كل تحضير ووزن كل واحدة إفرادياً ومن ثم تم تقسيم كل تحميلة بشكل عرضي إلى ثلاث مقاطع متساوية الوزن حيث تم الترميز وفق التالي :

1 هو الجزء السفلي الموافق لرأس التحميلة .

2 هو الجزء الأوسط

3 هو الجزء العلوي الموافق لقاعدة التحميلة.

ومن ثم تم إجراء فحص المقايسة لكل جزء على حدى بعد تحضير العينة بنفس الطريقة المذكورة في الفقرة السابقة. [19] [18] .

4- النتائج والمناقشة: Results and Discussion

4-1 نتائج اختبار المظهر الخارجي

يوضح الجدول رقم 2 أغلب التحاميل المفحوصة بسطح ناعم وأملس لكن أبدت تحاميل الشركة A ملمساً دهنيًا .

لم يكن هناك أي رائحة تزنخ ، لوحظ وجود ثقوب في أسفل تحاميل الشركة A خاصة في العيار المرتفع ولم تبدي تحاميل الشركتين B و C وجود أي ثقوب.

بالنسبة للصعوبة من الإخراج من البلستر لوحظ بوجود صعوبة في اخراج تحاميل الشركة B في كلا العيارين من البلستر ومع تكسر في بعض الأجزاء ايضاً لوحظ تشوّه في تحاميل الشركة B أثناء الفتح مما منع من الحصول على تحميلة بشكل كامل. قد تعود هذه التغيرات بالشكل بسبب درجة حرارة التخزين الغير مضبوطة في الصيدليات وخصوصاً في فصل الصيف ولاسيما لتحاميل ذات الأساس الدسم . [11] [31] وأيضاً قد يعود الملمس الدهني الى نوع الأساس الدسم المستخدم وجودة هذا الأساس.

أيضاً صعوبة الإخراج من البلستر تعود إلى نوع السواغ المستخدم فالتحاميل المصنوعة من الوبيتسول كأساس دسم وهو سواغ شائع الاستخدام تعاني من صعوبة في الإخراج من البلستر مع تكسر أثناء إخراجها. [27]

الجدول رقم (2) : اختبار المظهر الخارجي

وجود تشققات	صعوبة الإخراج من البلستر	وجود تسرب	الملمس	اللون	الشكل	الشركة
في الأسفل +ثقوب	-	-	دهني	ابيض	بيضوي	A _{H1}
ثقوب	-	-	دهني	ابيض	بيضوي	A _{H2}
ثقوب	-	-	دهني	ابيض	بيضوي	A _{L1}
ثقوب	-	-	دهني	ابيض	بيضوي	A _{L2}
-	صعبة	-	ناعم أملس	ابيض	رصاصي	B _{H1}
تكسرات	تشوه أثناء الإخراج	-	دهني جداً	ابيض	رصاصي	B _{H2}
-	صعبة	-	ناعم أملس	ابيض	رصاصي	B _{L1}
تكسرات	تشوه أثناء الإخراج	-	دهني جداً	ابيض	رصاصي	B _{L2}
-	-	-	ناعم أملس	ابيض	مخروطي	C _{H1}
-	-	-	ناعم أملس	ابيض	مخروطي	C _{H2}

4-2 نتائج اختبار تجانس الوزن :

يوضح الجدول رقم 3 نتائج اختبار فحص تجانس الوزن للشركات الثلاثة والانحراف عن الوزن الوسطي، لم يتجاوز الانحراف عن الوزن الوسطي نسبة القبول دستورياً وكانت الفروقات في الانحرافات في كلا الاتجاهين لذلك تُعتبر جميع التحضيرات مقبولة دستورياً. [12]

الجدول رقم (3) : نتائج اختبار فحص تجانس الوزن

قبول التحضيرة	أصغر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي	أكبر قيمة للانحراف عن الوزن الوسطي	الانحراف المقبول دستورياً	الوزن الوسطي N=20 g	الشركة
مقبولة	0.05	1.2	±5%	1.8683	A _{H1}
مقبولة	0.03	1.4	±5%	1.8543	A _{H2}
مقبولة	1.2	3.06	±5%	1.0599	A _{L1}
مقبولة	1.1	2.5	±5%	1.0489	A _{L2}
مقبولة	0.04	2.3	±5%	1.110	B _{H1}
مقبولة	0.05	3.4	±5%	1.1211	B _{H2}
مقبولة	0.05	0.9	±5%	0.93368	B _{L1}
مقبولة	0.04	1.1	±5%	0.93256	B _{L2}
مقبولة	0.063	4.3	±5%	2.2735	C _{H1}
مقبولة	0.04	3.2	±5%	2.2543	C _{H2}

3-4 نتائج اختبار قساوة التحاميل :

متوسط القساوة g ±S.D	الشركة
2000	AH1
2200	AH2
1900	AL1
2000	AL2
1800	BH1
1900	BH2
1800	BL1
1900	BL2
2800	CH1
2700	CH2

كانت نتائج التحضيرات للشركتين A و C بالنسبة لفحص القساوة أكبر من 1.8kg وبذلك تعتبر مقاومة التحاميل المصنعة لظروف النقل والتعبئة والتخزين [13]

بينما كانت القساوة منخفضة لدى التحاميل الشركة B .

قد يعود الاختلاف في القساوة الى اختلاف السواغات المستخدمة لدى كل شركة على سبيل المثال التحاميل المصنوعة من زبدة الكاكاو كأساس دسم تتطلب التخزين في البراد [27] وتؤثر درجة حرارة التخزين على قساوتها وهذا مايتوافق مع الدراسة التي أجراها Francis عام 2017 [26] حيث وجد أن تخزين التحاميل المصنوعة من زبدة الكاكاو على الرف في حرارة °C 30 يؤدي إلى انخفاض قساوتها مع الوقت

وهي تحتاج الى تخزين في البراد بينما التحاميل المصنوعة من بعض أنواع الوبيتسول كأساس دسم لا تؤثر درجة حرارة التخزين على قساوتها لهذا قد يفسر الاختلاف في القساوة بين الشركات باختلاف السواغات المستخدمة وباختلاف درجة حرارة التخزين .

4-4 نتائج اختبار فحص زمن التففت :

يُظهر الجدول 4 نتائج اختبار زمن التففت حيث حققت جميع التحضيرات زمن التففت المقبول دستورياً (أقل من 30 min) وذلك يتوافق مع المتطلبات الدستورية [14] [20] .

الجدول رقم (4) : نتائج اختبار زمن التففت

قبول التحضيرية	زمن التففت الوسطي (min)	الشركة
مقبولة	27.8	A _{H1}
مقبولة	26.5	A _{H2}
مقبولة	20.1	A _{L1}
مقبولة	19.5	A _{L2}
مقبولة	25.1	B _{H1}
مقبولة	23	B _{H2}
مقبولة	18.6	B _{L1}
مقبولة	17	B _{L2}
مقبولة	18.5	C _{H1}
مقبولة	17.5	CH2

4-5 نتائج اختبار زمن الانصهار :

يعتبر فحص زمن الانصهار مهماً بالنسبة للتحاميل ذات الأساس الدسم إذ يعكس قدرة التحميلة على الانصهار في درجة حرارة الجسم 37 C° خلال الزمن المناسب ، ويعبر عن مدى وجود بلورات او شوائب تؤثر على زمن الانصهار .[21]

كما هو موضح في الجدول رقم 5 أبدت كافة التحاميل المفحوصة نمط انصهار جيد وكان زمن الانصهار مقبول دستورياً .

الجدول رقم (5) : نتائج اختبار زمن الانصهار

الشركة	بدأ التميع (min)	زمن الانصهار الوسطي (min)
AH1	8	17
A _{H2}	7	17
AL1	16	21
A _{L2}	15	19
BH1	14	25
B _{H2}	15	24
BL1	9	15
B _{L2}	11	17
CH1	12	20
CH2	12	19

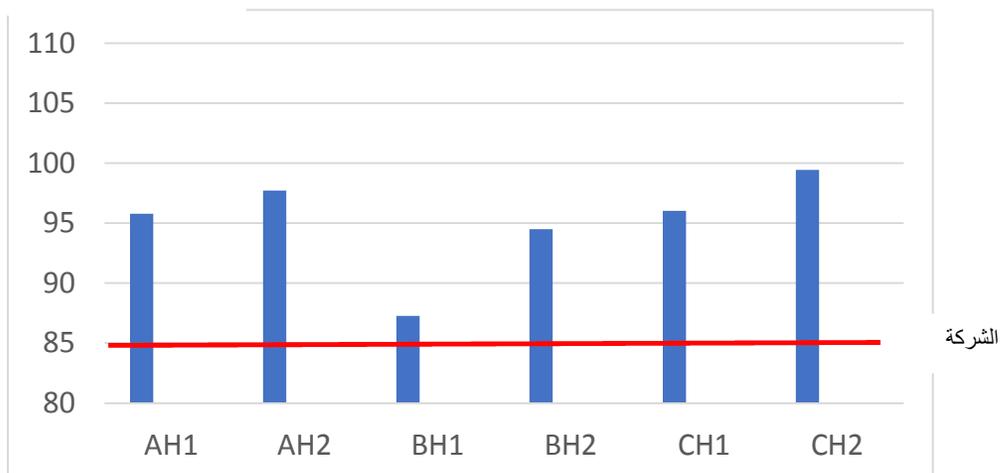
2-4 الفحوص الكيميائية :

1-2-4 نتائج فحص المقايسة :

جميع التحاميل المدروسة تعتبر متجانسة المحتوى وضمن حدود القبول دستورياً (85-%)
[115] [12] كما هو موضح في الشكل رقم 1 والشكل رقم 2

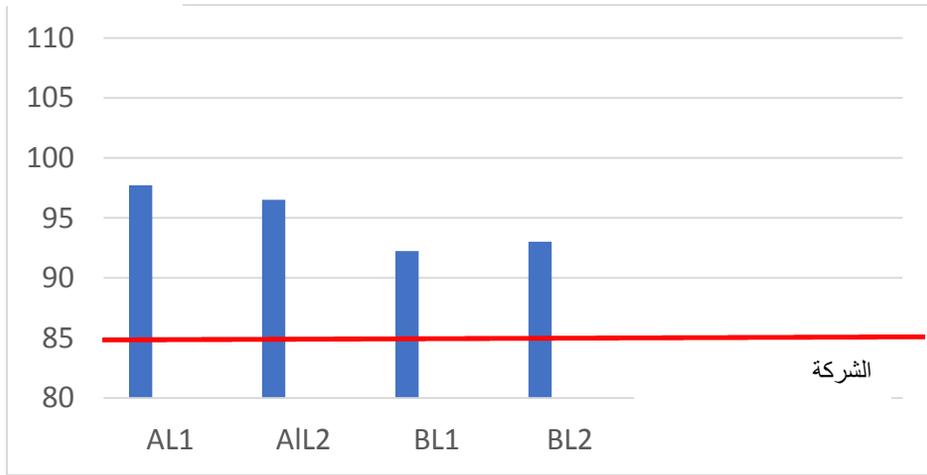
فكانت النسبة المئوية لمتوسط المادة الفعالة للتحاميل المدروسة من كل تحضيرة كالتالي:

النسبة المئوية للمادة الفعالة%



الشكل 1 : النسبة المئوية لمتوسط المادة الفعالة للعيار المرتفع للشركات A-B-C

النسبة المئوية للمادة الفعالة%



الشكل 2: النسبة المئوية لمتوسط المادة الفعالة للعيار المنخفض للشركات A-B-C

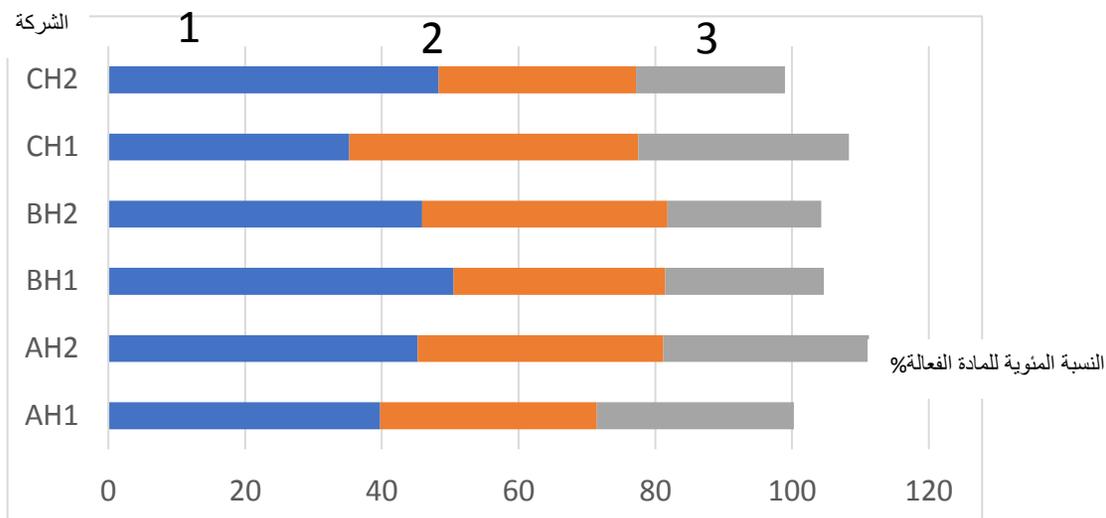
نلاحظ أن تحاميل عيار 50 ملغ للشركة B كانت الأقل ضمن التحاميل المدروسة رغم تكرارية الفحص قد يعود ذلك بسبب صعوبة استخراجها من البلستر أدت لفقدان جزء منها ولكن رغم ذلك هي ضمن حدود القبول دستورياً.

أيضاً قد يعود السبب في انخفاض كمية المادة الفعالة ضمن التحاميل هو وجود خطأ في معامل الانزياح عند حساب نسبة السواغ إلى المادة الفعالة ولاسيما عندما تكون نسبة المادة الفعالة إلى السواغ قليلة [30]

تعتبر التحاميل وسط غير مائي فلذلك أغلب تخرجاتها هي تخرجات فيزيائية وليست كيميائية وهذا ما يفسر أن النسبة المئوية للمادة الفعالة كانت ضمن حدود القبول الدستورية. [2]

4-2-2 نتائج اختبار تجانس توزع المادة الدوائية ضمن جسم التحميلة

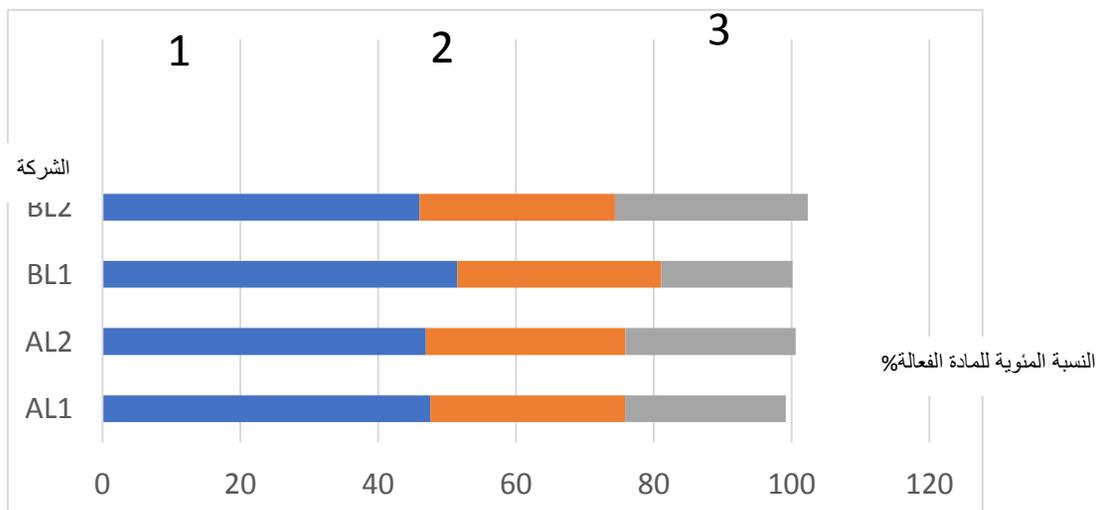
تم تقسيم التحميلة عرضياً لثلاثة أقسام متساوية ومقايصة كل جزء على حدى [31]. يوضح الشكل رقم 4 والشكل رقم 5 نسبة المادة الفعالة ضمن الأجزاء الثلاثة لتحاميل الشركات A-B-C لكل من العيار المرتفع والعيار المنخفض



الشكل 4: تجانس توزيع ديكلوفيناك الصوديوم ضمن جسم التحميلة للعيار المرتفع

للشركات A-B-C

1 : رأس التحميلة 2 : وسط التحميلة 3 : قاعدة التحميلة



الشكل 5: تجانس توزيع ديكلوفيناك الصوديوم ضمن جسم التحميلة للعيار المنخفض

للشركات A-B-C

1 : رأس التحميلة 2 : وسط التحميلة 3 : قاعدة التحميلة

نلاحظ من الشكل 4 والشكل 5 أن تحاميل الشركة A أبدت توزيع متجانس في أجزاء التحميلة في العيار المرتفع وبشكل أقل في العيار المنخفض وتوزع جيد لتحاميل الشركة C

لكن تحاميل الشركة B لاحظنا أن المادة الفعالة في كلا العيارين تجاوزت 50% في رأس التحميلة قد يعود ذلك لطريقة التصنيع والتي تقتضي صب التحاميل في القوالب بحيث يكون رأسها للأسفل فإذا لم يكون التبريد سريع قد يؤدي ذلك إلى ترسب المادة الفعالة إلى رأس التحميلة وهذا يتناسب مع الدراسة التي أجراها Carlo وزملاؤه عام 2017 على تحاميل الباراسيتامول. [19] حيث لاحظوا أيضاً أن كيفية وضع التحاميل أثناء التخزين قد يؤثر على ترسب المادة الفعالة إلى أحد الأجزاء بشكل أكثر وذلك بفعل الجاذبية .

أيضاً تلعب ضبط حرارة التخزين دوراً مهماً فتعرض التحاميل لحرارة عالية يسبب تمييع السواغ ومن ثم إعادة التصلب وبالتالي قد يحدث عدم تجانس في توزيع المادة الدوائية [28].

يبقى هذا الموضوع جدلي فبعض الباحثين وجدوا أنه لا يوجد مانع في تقسيم التحميلة بهدف تخفيض العيار بما يتلائم مع وزن الطفل لكن ذلك قد يفقد الدقة في الجرعة لكن مع شرط تحقيق شروط حفظ وتخزين وخصوصاً الحرارة [24] .

5- الاستنتاجات والتوصيات : Conclusions and Recommendations

- الاستنتاجات :

- أبدت التحاميل المدرسة للشركات الثلاثة جودة جيد وتطابق مع المتطلبات الدستورية في أغلب الاختبارات العيانية والفيزيائية والكيميائية.
- أظهرت بعض التحاميل ملمساً دهنياً وصعوبة في الإخراج من البليستر أدى لفقدان أجزاء من التحميلة وتكسرها في بعض الأحيان.
- تبين بنتيجة فحص تجانس توزع المادة الفعالة ضمن جسم التحميلة أنه ليست كل التحاميل تتمتع بتوزع متجانس وفكرة التقسيم هي فكرة جدلية لكن من المؤكد أنها تفقد الجرعة دقتها سواءاً تم التقسيم بشكل عرضي أو بشكل طولي، والأفضل دوماً تقديم الوحدة الجرعية كما هي.

-التوصيات :

- ✓ دراسة جودة تحاميل لشركات دوائية أكثر وخصوصاً في فصل الصيف لملاحظة تأثير الحرارة وشروط التخزين.
- ✓ دراسة تأثير اختلاف السواغات المستخدمة كأسس للتحاميل وشروط الحفظ والتخزين الخاصة بها.
- ✓ ضبط شروط الحفظ والتخزين في الصيدليات والمستودعات .
- ✓ التركيز على دراسة الحدود الميكروبيولوجية لهذه الأشكال.

6- المراجع References:

- [1] W. H. Organization, Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. *Good manufacturing practices and inspection*, vol. 2. World Health Organization, 2007.
- [2] Aulton , ME. and Taylor, KM.(2013).4th edition, Aulton's pharmaceuticals : The design and manufacture of medicine :Elsevier Health Science .
- [3]Baviskar et al.,"Drug delivery on rectal absorption."
- [4]Rowe,Rc.,Sheskey,PJ.Quinn,ME.,(2009)Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th edition .
- [5] Sahoo et al.,(2017)"A Discussion On Quality Control Of Suppositories , Mintage journal oh pharmaceutical & Medical Science , Vol 6, Issue3,page 16-18.
- [6] S. Naveed and S. Basheer, "Stability of a Dosage Form and Forced Degradation Studies," *J. Bioequivalence Bioavailab.*, vol. 8, no. 4, 2016, doi: 10.4172/jbb.1000292.
- [7] "Aulton's Pharmaceutics – 4th Edition."
<https://www.elsevier.com/books/aultons-pharmaceutics/aulton/978-0-7020-4290-4>
- [8] Rang et al.,(2012) . Rang & Dale's Pharmacology , 7th edition , Churchill Livingstone.318-335.

- [9] Moffat et al.,(2014) .Clarke's Analysis of drug and poisons, Medicines Complete Browser version .The Pharmaceutical Press Software 2002 Clinical and Biomedical Computing Limited.
- [10] Rajaa et al., (2021) " Formulation and in–vitro evaluation of Diclofenac Sodium conventional suppositories ".
- [11] Loyd et al ., (2008). "Quality control of suppositories." Pharmaceutical Press.
- [12] United State Pharmacopoeia (USP) (2013) 36 NF 31.
- [13] AL MARDENE MA.,(2014) , Quality Control , Damascus University , Syria , In Arabic , p : 207–215
- [14] European pharmacopeia, C., European pharmacopeia. 2005.
- [15] Nicoarăet al .,(2015). "Formulation and in–vitro release testing of rectal suppositories containing nimesulide." Farmacia **63**(1): 111–117.
- [16] Nagendrababu et al., (2018)" Formulation and Evaluation of Chortenoxicam Rectal Suppositories " ARC journal of pharmaceutical Science (AJPS).
- [17] Malgorzata et al., (2007) "Determination of diclofenac released from suppositories using UV spectrophotometry , spectra derivative spectrophotometry and hplc " Acta pharmaceutica –Drug Research vol .63No5pp.401–405.

- [18] Kim et al., (2005). "Accuracy in the alteration of acetaminophen suppositories." *Anesthesia & Analgesia* **100**(5): 1303–1305.
- [19] Carlo Valerio et al.,(2017) " Accracy of division of acetaminophen suppositories.
- [20] Chinmaya keshari et a.,(2017)"A Discussion On Quality Control Of Suppositories" *Mintage journal of pharmaceutical & Medical Science*
- [21] Noordin et al.,(2008) " Thermostability and polymorphism of Theobroma oil and palm oil as suppositories bases" *Journal of thermal analysis and calorimetry* .
- [22] Alahmad, Y. (2019). "Evaluation of homogeneity of active ingredient inside infantile suppository body Example: sodium diclofenac suppositories " *Journal of Hama University–vol.2–No.3*: 73–84.
- [23] Yamamoto at al., (2015). "Studies on uniformity of the active ingredients in acetaminophen suppositories re–solidified after melting under high temperature conditions." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **63**(4): 263–272.
- [24] Tae et al., (2005) " Accuracy in the Alteration of Acetaminophen Suppositories "
- [25] Syrian Drug Refernce (SDR) 2020, Ministry of health.

[26] Francis et al.,(2017)"Influence of storage conditions on the physical and release properties of piroxicam suppositories formulated with lipophilic bases"

[27] Tatyana,G.,Iryna,V.(2020).Analytical Review of the Modern Range of suppository Bases.

[28] Noordin M.I.,et al. " Thermostability and polymorphism of Theobroma oil and palm kernel oil suppositories bases"(2009) Journal of thermal analysis and calorimetry .

[29] Lau, H., *Evaluation and characterisation of bioadhesive suppositories formulated using commercial hydrogenated palm kernel stearin.* 2016.

[30] Kalmar E., Lasher J R., Tarry D A., et al .(2014).Dosage uniformity problems which occur due to technological errors in extemporaneously prepared suppositories in hospitals and pharmacies , Saudi pharmaceutical journal , 22,338–342

[31]Alhasan,H.(2023)"Quality control of paracetamol suppositories in the Syrian market "Tishreen university.