

دراسة زمن الحجر لمضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبسها

طالبة الماجستير: هيا محمد سعيد الجزماتي - كلية الصيدلة - جامعة البعث

اشراف الدكتور: أ.م. يوسف الأحمد ومشاركة د.أمين سويد

ملخص البحث:

يتلخص موضوع البحث بمعالجة مفهوم حديث في الصناعة الصيدلانية وهو دراسة زمن الحجر HTS Hold Time Study الذي يندرج تحت بند مراقبة الجودة أثناء التصنيع In Process Quality Control IPQC ضمن ممارسات التصنيع، وقد ازدادت أهمية دراسة زمن الحجر مع اهتمام سلطات تنظيم الدواء العالمية والمحلية به.

يهدف البحث إلى مراقبة الثبات أثناء زمن الحجر لمضغوطات نواة تحوي المشاركة الدوائية (أسبرين/كلوبيدوغريل 75/75 ملغ)، وذلك من أجل تحديد أطول فترة زمنية يمكن أن تحجر فيها في الظروف السائدة ضمن قسم الحجر مع المحافظة على جودتها وثباتها ضمن معايير القبول. تم التحقق من زمن الحجر لثلاثة تحضيرات دوائية من خلال اختبارها فيزيائياً وكيميائياً ومكروبيولوجياً خلال الأيام (1، 30، 45، 60، 90) كما هو محدد بتوصيات منظمة الصحة العالمية. تم استخدام طريقة كروماتوغرافية ذات مصدوقية لمراقبة الثبات الكيميائي عبر الزمن.

تم التوصل إلى أن المضغوطات التي حُجرت في تلك الفترات أعطت نتائج مطابقة لما جاء في دساتير الأدوية وللمعايير الخاصة بالتصنيع. وبناءً على ذلك تم وضع حدود زمنية لحجر هذه المضغوطات، بما يضمن بقاء جودتها ضمن معايير القبول وبالتالي إعطائها لمنتج نهائي مطابق لمواصفات الجودة. توصلت نتائج هذه الدراسة بناءً على الاختبارات المجراة إلى إمكانية حجر مضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل 75/75 ملغ النواة حتى تسعين يوماً.

الكلمات المفتاحية: زمن الحجر، مضغوطات نواة، أسبرين، كلوبيدوغريل، مراقبة الجودة أثناء التصنيع، الثبات.

Hold Time Study of Aspirin & Clopidogrel core tablets

Abstract:

The present work was concerned of hold time study HTS that is a new aspect in the pharmaceutical industry, which can be classified under In Process Quality Control that is considered one of Good Manufacturing Practices; HTS had become more important with the international and local organizations recommendation.

This study aims to control the stability of core tablets (containing 75 mg aspirin & 75 mg clopidogrel) during hold time, in order to determine the maximum allowable hold time under the prevailing conditions in quarantine area. Three batches were studied to validate the holding time by applying physical, chemical and microbiological tests at Initial, 30th, 45th, 60th and 90th days as defined in WHO guidelines. A validated chromatographic method was used to indicate chemical stability throughout the holding time.

Results were shown to be within the acceptance criteria (pharmacopeial limits and in house specifications) throughout these time intervals. Therefore, the study concluded, based on the applied tests, that Aspirin/ Clopidogrel core tablets can be held up to 90 day while staying within the acceptance limits and therefore will give finished products that apply to quality specifications.

Key words: Hold time, core tablets, Aspirin, Clopidogrel, In Process Quality Control, Stability.

1. المقدمة Introduction

يمكن اعتبار دراسة زمن الحجر مفهوماً جديداً نسبياً، وقد يكون مألوفاً سابقاً لدى المعامل بسبب متطلبات العمل لكن الدراسات المرجعية حوله بدأت بالظهور حوالي عام 2011. وأخذت دراسة زمن الحجر طابعاً رسمياً عندما بدأت إرشادات منظمة الصحة العالمية حولها بالظهور، حيث تم تحضير أول مسودة بناءً على الحاجة التي حددها فريق مفتشي WHO في عام 2012. خضعت الوثيقة لعدة مراجعات وتقيحات قبل تقديمها إلى لجنة الخبراء التي أقرت الدليل الإرشادي مع مراعاة التعديلات المقترحة [1, p.23].

وقد امتثلت وزارة الصحة السورية لهذه التنظيمات، وطالبت المعامل الدوائية بإجراء دراسات زمن الحجر من خلال التعميم الذي نشرته عام 2018، والموجود على موقع الوزارة www.moh.gov.sy.

عموماً تتدرج دراسة زمن الحجر ضمن دراسات الثبات حيث تدرس ثبات المنتج خلال زمن محدد وبشروط تخزين معينة، ويمكن اعتبارها أيضاً ضمن دراسات مراقبة الجودة أثناء التصنيع لأنها تجرى غالباً على المواد قيد التصنيع (الوسيطه وغير المعبأة) وكون عملية الحجر تحدث أثناء تصنيع الشكل الصيدلاني.

تُعرّف ممارسات التصنيع الجيد مفهوم زمن الحجر بأنه الفترة الزمنية المحددة التي يمكن خلالها الاحتفاظ بالمواد في ظل شروط معينة مع بقائها ضمن المواصفات المحددة. تتضمن هذه المواد: المواد الأولية التي تم إدخالها في الإنتاج (dispensed raw materials)، والمنتجات الوسيطة بانتظار مرحلة التصنيع اللاحقة - وهي موضوع بحثنا -، والمنتجات غير المعبأة (bulk product) بانتظار التعبئة النهائية [2]. يطلق مصطلح المنتج الوسيط Intermediate Product على أي منتج صيدلاني تمت معالجته جزئياً ويجب أن يخضع لخطوات تصنيع إضافية قبل أن يصبح منتجاً غير معبأ، كالمضغوطات النواة قبل تلبسها [2,3,4]. يجري تخزين هذه المنتجات قبل تعبئتها في حاويات خاصة IPC (In-process

(container). فالمحاليل والسوائل توضع ضمن خزانات، بينما تخزن المساحيق والأقراص في براميل قابلة للإغلاق بإحكام. وهذا ما يعرف بالحجر ريثما يتم التحقق من مواصفاتها قبل الدخول في مرحلة المعالجة التالية [3].

تعد مرحلة الحجر أساسية في التصنيع الصيدلاني، حيث ينبغي ألا يدخل أي منتج من مرحلة إلى أخرى حتى يتم التأكد من مطابقته للمواصفات عبر إجراء فحوصات الرقابة أثناء التصنيع IPQC. يوصى بتحديد زمن الحجر أثناء التصنيع للانتقال من عملية إلى أخرى لأن عملية التصنيع ليست خطأ مستمراً. وتكمن أهمية تحديد وقت مناسب بين العمليات بضمان ألا يكون المنتج في خطر يتعلق بالثبات الفيزيائي و/أو الكيميائي و/أو الميكروبيولوجي. وقد أوصت ممارسات التصنيع الجيد GMP Good Manufacturing Practices بأن تكون فترة الحجر للمنتجات بين المراحل التصنيعية أدنى ما يمكن خوفاً من تأثير هذه الفترة على الجودة [3،5].

لكن كثيراً ما تضطر المعامل لإطالة فترة حجر المواد قبل إدخالها في مرحلة تصنيعية تالية لأسباب مختلفة، منها حدوث أعطال أو مشاكل تقنية في الآلات أو المعدات (مثلاً في قسم التعبئة والتغليف)، أو تغيير الاستراتيجية التجارية بشكل غير متوقع [6،7]. وأحياناً يتم الاحتفاظ بالمواد لأقصى زمن حجر مسموح به، والذي ينبغي أن يتم تحديده للمنتجات الدوائية غير المعبأة والوسيط، مما يسمح بعدم هدر أي منتجات لمرحلة تصنيع معينة إذا تم حجرها إلى الحد الأقصى لزمن الحجر المدروس مسبقاً [5،8،9]. في مثل هذه الحالات، يجب على الشركة المصنعة تقديم بيانات كافية تثبت أن المنتج ثابت خلال الفترة الزمنية المذكورة، وسوف يفي بمواصفات التحرير للمنتج النهائي ويبقى ثابتاً طوال عمر الرف [10].

وهنا من المهم معرفة أن الوقت الذي يتم خلاله تخزين المنتج في حاوية IPC، قبل تعبئته في الحاوية المباشرة النهائية، يشكل جزءاً من عمر الرف، أي أن تاريخ انتهاء الصلاحية يبقى تابعاً لتاريخ التصنيع، وليس لتاريخ التعبئة. حيث أن عمر الرف للمنتج - بغض النظر عن أزمته الحجر - يجب أن يقاس من وقت مزج المواد الفعالة مع المكونات الأخرى [11،12].

تتطلب ممارسات التصنيع الجيد (GMP) اتخاذ إجراءات لضمان تخزين وحجر المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمنتجات الوسيطة وغير المعبأة والنهائية في ظل ظروف مناسبة، دون أن يكون لنظام التخزين أي تأثيرات ضارة في المعالجة اللاحقة، أو ثبات المواد، أو أمانها، أو فعاليتها أو جرعتها، أو جودتها [13،2]. ومن أجل ضمان جودة وثبات هذه المواد في جميع مراحل التصنيع، تتطلب GMP أيضاً أن يكون هناك حد أقصى مسموح به لزمان الحجر [12،1]. يتم تحديد هذا الزمن الأقصى عبر إجراء دراسات زمن الحجر، وتعرف بأنها التحقق من مدة الحجر للمواد خلال مراحل التصنيع المختلفة، لضمان إمكانية حفظ هذه المواد حتى الخطوة التالية من التصنيع دون أن تتأثر جودتها أو مواصفاتها [14،2]. تحدد أزمنا الحجر عادة أثناء تطوير المنتج، وإذا لم تُجرَ في مرحلة التطوير فيجب إجراؤها على الطبقات التجارية الثلاث الأولى [15].

تأتي أهمية دراسة زمن الحجر من تأثيرها على ثبات المنتج الوسيط أو غير المعبأ، وبالتالي على جودة المستحضر النهائي، بالإضافة لتأثير زمن الحجر على عمر الرف للشكل الصيدلاني، فهو يشكل جزءاً من عمر الرف ويجب أن يذكر في إضبارة التحضير [12،11]. يكتسب البحث أهمية خاصة في وقتنا الحالي في ظل ظروف الحرب وتوقف العمل لأيام في بعض الأحيان مما يستدعي تسليط الضوء على ثبات المنتجات أثناء التصنيع والاهتمام أكثر بإجراء هذه الدراسات.

من هذا المنطلق ولكون مفهوم زمن الحجر جديداً، واهتمام الهيئات التنظيمية العالمية والمحلية بدراسته، أردنا أن نناقش في هذا البحث دراسة زمن الحجر لأحد المستحضرات الموجودة في السوق السورية الذي يحوي مشاركة دوائية بين الأسبرين والكلويدوغريل لعل هذه الدراسة تكون مرجعاً للمعامل المصنعة للتركيبية ونموذجاً عاماً لإجراء دراسة زمن الحجر لأي دواء لأنها الدراسة المحلية (المنشورة) الأولى التي تهتم بهذا الموضوع.

مما يعزز أهمية بحثنا كون المشاركة الدوائية المدروسة واسعة الانتشار ودراسات الثبات عليها قليلة كما لاحظنا سحب عدة طبخات من المشاركة لشركات مختلفة لأسباب تتعلق بالثبات، بالإضافة لندرة الدراسات حول زمن الحجر في التصنيع الصيدلاني كونه من المفاهيم الجديدة في الصناعة الدوائية وعدم وجود أي دراسة محلية منشورة بخصوصه. ونظراً لأن المستحضرات غير المعبأة من متغيرات الجودة Quality variables وهي من المراحل الحرجة بعملية التصنيع، فإن أهمية البحث تكمن بتجنب الحصول على مستحضرات نهائية غير مطابقة للمواصفات، وبالتالي الإقلال من كلفة الجودة quality cost [3]. كذلك فإن الأسبرين من المواد قليلة الثبات وسريعة التأثير بشروط التخزين بالتالي تم تتبع تأثير ذلك على ثبات الصيغة ضمن زمن الحجر الأقصى المحدد بتوصيات منظمة الصحة العالمية.

2. هدف البحث Aim of Research

يهدف البحث إلى دراسة ثبات مضغوطات المشاركة الدوائية أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبسها، عند حفظها في حاويات المستحضرات الوسيطة In process containers ضمن الظروف السائدة في قسم الحجر في المعمل، وذلك عبر اختبارات الرقابة الحسية والفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية ضمن جدول زمني يمتد إلى ثلاثة أشهر. ومن ثم تحديد الحدود الزمنية الأعلى لحجر هذه المضغوطات بما يضمن مطابقتها لمواصفات الجودة، وتسهيل الضوء على الاحتياطات الواجب أخذها أثناء تخزين هذه المضغوطات.

3. المواد والطرائق Materials and Methods

1.3 المواد

1.1.3 المواد والكواشف المستخدمة في البحث:

أسبرين عياري بنقاوة 99.9% وحمض صفصاف عياري بنقاوة 99.29% من Shanghai Fine Chemicals CO,LTD, China، كلوبيدوغريل ببسلفات عياري بنقاوة 98.6% من Lantech Pharmaceuticals Limited,India

ميثانول (MeOH) نقاوة HPLC، حمض الفوسفور الممدد، ماء مقطر (Purified water) نقاوة HPLC، حمض كلور الماء HCl0.1N من Merck, Germany كلور البوتاسيوم، ماء مقطر حديثاً

تريتون صويا آغار (TSA)، سابورود دكستروز آغار (SDA)، وقاء فوسفاتي pH 7.2، كحول ايتيلي

2.1.3 العينات المدروسة Samples

تم تأمين العينات من أحد معامل الأدوية السورية بالاتفاق مع إدارة المعمل ومدير الإنتاج.

3.1.3 الأجهزة والأدوات Apparatuses and equipment

عمود كروماتوغرافيا (250*4.6 ملم) يحتوي على طور صلب (C18)، مراشح PTFE polytetrafluoroethylene (0.45 ميكرون) لترشيح عينات جهاز HPLC، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC من شركة Shimadzu, Hitachi ميزان إلكتروني حساس من شركة Sartorius (Five Digital) دقة 0.01 ملغ، جهاز قياس درجة الحموضة Sartorius pH-11، جهاز التحريك بالأموح فوق الصوتية Ultrasonic WiseClean، سخانة مع محرك مغنطيسي Stuart CB162 جهاز تحديد أبعاد المضغوطات (Kinzo digital caliper)، جهاز قياس التفنت Electrolab ED-2L، جهاز قياس الهشاشة Electrolab EF-2، جهاز قياس القساوة Electrolab digital force gauge EI-500، جهاز الانحلالية Erweka مراشح جرثومية 0.45 ميكرون، أطباق بتري، حاضنة جرثومية وحاضنة فطرية، صاد موصل.

2.3 الطرائق

1.2.3 طريقة الاعتيان /بروتوكول دراسة زمن الحجر/

- استراتيجية ومعايير أخذ العينات

تمت مراعاة القواعد المطلوبة للاعتيان حيث جمعت عينات الاختبارات الفيزيوكيميائية والميكروبية بشكل منفصل. تم أولاً جمع عينات التحليل الميكروبي باستخدام أداة اعتيان عقيمة وعبوات معقمة، بعد اتخاذ الإجراءات الوقائية بوضع قناع للأنف واستخدام قفازات معقمة. أما أثناء جمع العينات للاختبارات الفيزيائية والكيميائية، فقد استخدمت أداة اعتيان نظيفة، وأكياس بلاستيكية. وهنا تم أيضاً ارتداء قفازات وقناع للأنف قبل الاعتيان [16].

• العينات والاختبارات المطبقة والنقط الزمنية لدراسة الحجر

الشكل الصيدلاني المدروس عبارة عن مضغوطات نواة تحوي المشاركة الدوائية أسبرين/كلوبيدوغريل 75/75 ملغ. كانت الطبختان الأولى والثانية محضرتين بطريقة الضغط المباشر، والثالثة محضرة بطريقة التحثير الرطب باستخدام الميثانول. تم ترميز العينات بالرموز Core 1, Core 2, Core 3 للدلالة على الطبقات 1،2،3 على التوالي.

تم إجراء اختبارات المراقبة على فواصل زمنية مختلفة كما هو محدد مرجعياً من قبل منظمة الصحة العالمية، للتأكد من ثبات المضغوطات غير المعبأة فيزيائياً وكيميائياً ومكروبيولوجياً طيلة فترة حرجها. يعرض الجدول (1) الاختبارات المطبقة وأزمنة الدراسة.

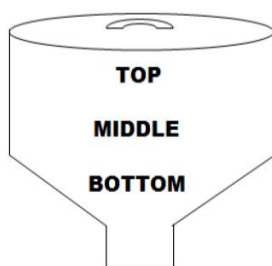
الجدول (1) الاختبارات المطبقة على المضغوطات النواة وأزمنة الدراسة [2]

الشكل الصيدلاني	الاختبارات المجرىة	زمن الدراسة
المضغوطات النواة- غير الملبسة	التوصيف، القساوة، السماكة، الهشاشة، التفتت، الذوبانية أو سلوك الانحلال، المقايسة، منتجات التخرّب/المواد المشابهة، موحودية الوحدات الجرعية، الفحص المكروبي	بدئي، اليوم 30، اليوم 45، اليوم 60، اليوم 90

• مواقع وتواتر أخذ العينات

أثناء التصنيع يتم سحب عينات في بداية عمل آلة الضغط ومنتصفه ونهايته من المسريين الأيمن والأيسر (LHS) و(RHS). ثم يتم دمج العينات المسحوبة من مواقع وأزمنة مختلفة لصنع عينة مركبة-عبارة عن مزيج من العينات المأخوذة من عدة مواقع وعلى عدة فترات زمنية- تجرى عليها الاختبارات. يتم أخذ كمية مضاعفة من العينة اللازمة لإجراء جميع الاختبارات، بحيث إذا فشلت العينة الأولى تستخدم الثانية [12,14,16].

أما لاحقاً عند إجراء الاختبارات في الفواصل الزمنية المختلفة تؤخذ العينات من مواقع مختلفة من الحاويات كما في الشكل (1)



الشكل (1): نقاط الاعتيان من IPC [17]

• نوع الحاويات وشروط التخزين

تم تخزين العينات في حاويات منتج وسيط وغير معبأ من الفولاذ المقاوم للصدأ SS/IPC stainless steel/ in process containers، محكمة الإغلاق تحوي كيساً مضاعفاً من البولي إيثيلين، مع عنوانها بلصاقة تعريفية [14]. توضع هذه الحاويات في منطقة الحجر أثناء التصنيع ضمن ظروف بيئية مضبوطة مماثلة لتلك الخاصة بمنطقة التصنيع للطبخة [2]. (حرارة أقل من 25 مئوية، رطوبة نسبية منخفضة أقل من 30%، بعيداً عن الضوء والهواء).

2.2.3 الاختبارات المجراة

(أ) فحوص حسية (الفحص العياني)

تم اجراء الاختبار بأخذ عينة من 20 مضغوطة وفحصها عيانياً من حيث اللون والرائحة والتجانس.

ب) فحوص فيزيائية

ب.1. اختبار تحديد أبعاد المضغوطات (السماكة والقطر)

تم اجراء الاختبار باستخدام جهاز خاص لقياس أبعاد المضغوطات وهو جهاز Kinzo digital caliper. حيث يتم أخذ 10 مضغوطات وقياس سماكة وقطر كل مضغوطة على حدة ثم حساب متوسط القراءات والانحراف المعياري لكل منهما. حدود القبول $\pm 5\%$ من المتوسط للاختبارين، ويتم التعبير عن كليهما بالمليمتر [18].

ب.2. اختبارات المقاومة الميكانيكية

i. اختبار القساوة

يتم إجراؤه بأخذ 10 مضغوطات وتحديد قساوة كل منها باستخدام جهاز القساوة -الذي يقيس القوة اللازمة لكسر المضغوطة- ومن ثم حساب متوسط القراءات والانحراف المعياري [19،3]. ليس للاختبار حدود دستورية.

ii. فحص الهشاشة

أجري الاختبار باستخدام جهاز الهشاشة ذي اللسان الواحد، وذلك بأخذ عينة من المضغوطات وزنها $\leq 6.5g$ ، حيث نقيس الوزن بدقة ثم نضعها في جهاز الهشاشة الذي يدور لمدة 4 دقائق بمعدل 25 دورة بالدقيقة وبعد انتهاء الدوران يتم إخراج المضغوطات وتنظيفها جيداً من الغبار ومن ثم قياس الوزن من جديد.

يتم بعدها حساب الهشاشة وفق القانون: الهشاشة (%) = (وزن المضغوطات قبل الاختبار - وزن المضغوطات بعد الاختبار) / وزن المضغوطات قبل الاختبار * 100

ويجب ألا تتجاوز القيمة المفقودة 1 % حسب دستور الأدوية الأوروبي [20, p.298].

ب.3. اختبار التفقت

يتم الفحص باستخدام جهاز السلة الهزازة حيث يتم أخذ 6 مضغوطات ووضع كل منها في حجرة ضمن سلة التفقت ويوضع فوقها ثقالة، تتحرك السلة نحو الأعلى والأسفل بمعدل 28-32 حركة بالدقيقة ضمن وعاء يحوي ماءً مقطراً بحرارة 37 ± 2 درجة مئوية، وينتهي الفحص بتفقت كامل المضغوطات [18،6]. يجب ألا يتجاوز زمن التفقت لكل مضغوظة 15 دقيقة حسب دستور الأدوية الهندي IP مثلاً [21].

ب.4. موحودية الوحدات الجرعية

بما أن نسبة وزن المادة الفعالة لوزن المضغوظة أكثر من 25% بالنسبة للأسبرين وللكلوبيدوغريل فحسب الدستور الأوروبي 8 يطبق فحص تجانس الوزن [20]. يجرى الاختبار بأخذ 20 مضغوظة ووزن كل منها، ثم حساب الانحراف الإيجابي أو السلي لوزن كل مضغوظة عن الوزن الوسطي المحدد سابقاً في إضبارة التحضير. يحدد الدستور الانحراف المسموح به بالنسبة للمضغوظات التي تزن أكثر من 250 ملغ - كما في المضغوظات المدروسة - ب 5%، ويسمح لمضغوظتين فقط أن تتجاوز هذا الانحراف 5% ولا يسمح لأي مضغوظة أن تتجاوز ضعف النسبة أي 10% [21].

ب.5. الذوبانية أو فحص الانحلال

لا يوجد ضمن الدساتير الحالية أفرودة للمشاركة الدوائية المدروسة ويجرى فحص الانحلالية لكل مادة في المضغوظات الفردية ضمن وسط مختلف وبشروط مختلفة [22]. لكن من المفضل استخدام طريقة مناسبة تمكن من إجراء اختبار انحلالية واحد لمنج يحوي مشاركة دوائية لتقليل زمن التحليل والتكلفة بشرط ألا تؤثر الطريقة على ثبات وذوبان أي من المادتين [23].

أجرينا مسحاً للدراسات المرجعية واعتمدنا على الطريقة الآتية حيث أعطت هذه الشروط أفضل النتائج حسب دراسة سابقة [23].

الشروط: تم استخدام جهاز السلة الدوارة بسرعة تحريك 75 دورة بالدقيقة، ضمن وسط انحلالية من HCl ذو درجة حموضة pH=3 وحرارة 37 درجة مئوية بحجم 900 مل. [23] تحضير وسط الانحلالية: يحضر أولاً محلول من كلور البوتاسيوم بحل 14.91 غ في ليتر من الماء المقطر ونحرك باستخدام محرك مغناطيسي.

يحضر كل ليتر من وسط الانحلالية باستخدام 250 مل من محلول KCl السابق مع بضع قطرات من HCl ويتم الحجم بالماء المقطر إلى 1000 مل ونقوم بضبط pH بحدود 0.05 ± 3 .

طريقة الاختبار وتحليل العينات: تستخدم ست مضغوطات في الاختبار، حيث توضع مضغوة واحدة ضمن سلة في كل حوالة. وبعد انقضاء 45 دقيقة يتم سحب العينات لتحليلها. تم ترشيح العينات بمراشح سيللوزية وتحليلها مباشرة دون الحاجة للتمديد وذلك باستخدام جهاز HPLC وبنفس الشروط المطبقة في اختبار المقايسة.

اعتمدنا في حدود القبول على دستور الأدوية البريطاني BP 2019 [24] الذي يحدد وجوب تحرر $Q+5\%$ خلال 45 دقيقة للمضغوطات غير معدلة التحرر. حيث $Q=75\%$ بالتالي كانت حدود القبول للمادتين ألا تقل نسبة الدواء المتحرر عن 80% خلال 45 دقيقة.

تم حساب النسبة المتحررة من المادتين لكل مضغوة ومن ثم تحديد المتوسط للمضغوطات الست والانحراف المعياري.

(ج) فحوص كيميائية

المقايسة وتحديد المواد الناتجة عن التخرب Assay and Determining Related Substances:

يجب أن تكون الطريقة المستخدمة نوعية وكمية لتحري التغيرات الكيميائية مع الزمن حتى نعددها اختباراً محدداً للثبات Stability indicating test [6،25]. تم اختيار طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء لإجراء الاختبار، حيث تفيد هذه التقنية بمراقبة ثبات كمية

المواد الفعالة ورصد نواتج التخرّب بسبب دقتها العالية [26]. يجب أن تكون نسب المواد الفعالة حسب دستور الأدوية الأمريكي 90-110% من كلا المادتين [27]. أما بالنسبة للمواد الناتجة عن التخرّب قمنا بتحديد شائبة حمض الصفصاف فقط والتي يحدد الدستور الأمريكي نسبتها بالنسبة للمضغوطات الملبسة بحيث لا تتجاوز 3% [27].

اعتمدنا في إجراء الاختبار على الطريقة المطبقة في المعمل المصنّع للتركيبية المدروسة، والتي تمّ التحقق من مصدوقيتها validation سابقاً. تمّ إجراء هذه التجربة خلال فترة الدراسة كلها في جميع الفواصل الزمنية وفي كل مرة تمّ تحضير محاليل عمل من العيارات الثلاث (أسبرين-كلوبيدوغريل وشائبة حمض الصفصاف) ومن عينات المضغوطات المدروسة وترشيح العينات بمراشح سيللوزية قبل حقنها في الجهاز.

شروط الكروماتوغرافيا المطبقة: تمّ استخدام عمود كروماتوغرافيا (250*4.6 ملم) يحتوي على طور صلب (C18) كعمود فصل، أما الطور المتحرك فهو مزيج من الميثانول بنسبة 80% والماء المقطر بنسبة 20%. يتمّ العمل بحرارة 40 م، ومعدل تدفق 1 مل بالدقيقة، ويكون حجم الحقنة 20 ميكروليتر. أما الكاشف المستخدم UV-spectrophotometer عند طول موجة 254nm.

ملاحظة: كل 75 ملغ من كلوبيدوغريل نقي تعادل 97.9 ملغ من كلوبيدوغريل ببسلفات.

تحضير محاليل العمل:

أولاً تحضير الطور المتحرك:

عبارة عن مزيج من الميثانول بنسبة 80 % وماء مقطر 20 % (نقاوة HPLC). تعدل درجة الحموضة للوسط عند $3.5 \pm 1\%$ بواسطة حمض الفوسفور الممدد. ثم يوضع الطور المتحرك على حمام الأمواج فوق الصوتية لنزع الهواء منه.

ثانياً تحضير المحاليل العيارية:

تحضر جميع المحاليل باستخدام الميثانول تمديداً أولاً والطور المتحرك تمديداً ثانياً، كما يأتي:

عياري أسبرين وكلوبيدوغريل بيسلفات: نزن 190 ملغ من مادة Aspirin العيارية و 250 ملغ من مادة Clopidogrel bisulfate العيارية إلى دورق معياري سعة 50 مل ثم نضيف إليها 40 مل من الميثانول ونضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية مدة 10 دقائق ثم نمدد لخط العلام بواسطة الميثانول. ونضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية بضع دقائق (التمديد الأول) لنحصل على المحلول الأم Stock Solution.

نأخذ 1 مل من التمديد الأول ونضعها في دورق 25 مل ونمدد بالطور المتحرك ثم نضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية مدة 10 دقائق. يكون الناتج لدينا: Aspirin C= 152 mg/l و Clopidogrel bisulfate C=200mg/l وهو محلول العمل Working Solution.

عياري حمض الصفصاف: نزن 13 ملغ من Salicylic acid العياري إلى دورق معياري 100 مل، ثم نضيف إليها ميثانول ونضعها على حمام الأمواج الصوتية مدة 10 دقائق ثم نمدد لخط العلام بواسطة الميثانول. ونضعها على حمام الأمواج الصوتية بضع دقائق (التمديد الأول) لنحصل على المحلول الأم Stock Solution.

نأخذ 1 مل من التمديد الأول ونضعها في دورق 25 مل ونمدد بالطور المتحرك ثم نضعها على حمام الأمواج الصوتية مدة 10 دقائق. يكون الناتج لدينا: Salicylic acid C= 5.2 mg/l وهو محلول العمل Working Solution.

نقوم بتعديل التركيز الناتج بأن نضرب بنسبة نقاوة المادة الفعالة.

ثالثاً تحضير محاليل العينات:

تؤخذ ثلاث عينات في كل اختبار من مواقع مختلفة من حاوية IPC، وتفحص باستخدام HPLC. ثم يتم حساب المتوسط لكل من نسبة الأسبرين والكلوبيدوغريل وحمض الصفصاف وتحديد الانحراف المعياري.

نأخذ من كل عينة ما يعادل وزن مضغوطة في دورق معياري 50 مل ثم نضيف إليها 40 مل من الميثانول ونضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية مدة 10 دقائق ثم نكمل حتى العلام

بواسطة المحل ذاته ونضعها على حمام الأمواج الصوتية بضع دقائق. نأخذ 1مل ونضعها في دورق 10مل ونمدد بالطور المتحرك ثم نضعها على حمام الأمواج الصوتية بضع دقائق. يكون التركيز النهائي: Aspirin C=150 ppm Clopidogrel bisulfate C=195.8 ppm

حُسِبَت النسبة المئوية للمواد الفعّالة باستعمال العلاقة الآتية:

نسبة المادّة الفعّالة = (المساحة تحت قمة المادة المدروسة في العينة * تركيز العياري) / (المساحة تحت قمة المادة نفسها في المحلول العياري * التركيز النظري في العينة المقاسة) * 100

وُحِسِبَ نسبة حمض الصفصاف من القانون التالي حسب دستور الأدوية الأمريكي [23]:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) * (C_S/C_U) * 100$$

حيث r_U المساحة تحت المنحني لحمض الصفصاف في محلول العينة، r_S المساحة تحت المنحني لحمض الصفصاف في محلول العياري، C_S تركيز حمض الصفصاف في محلول العياري، C_U تركيز الأسبرين النظري في محلول العينة.

د) فحوص ميكروبيولوجية

يوضح دستور الأدوية الأمريكي USP 38 معايير القبول الميكروبية بالنسبة للمستحضرات الصلبة (غير المائية) غير العقيمة كما في الجدول (2):

الجدول (2): معايير القبول الميكروبية للأشكال الصلبة غير العقيمة وفقاً لـ USP38 [27]

طريق الإعطاء	التعداد الكلي للجراثيم الهوائية TAMC	التعداد الكلي للخمائر والفطور TYMC	غياب مكروبات معينة
فموي (لا مائي)	$\geq 2000 \text{ cfu}$	$\geq 200 \text{ cfu}$	الايشريشيا القولونية

د. 1. التعداد الكلي:

تم استخدام طريقة الترشيح الغشائي وهي الطريقة الأكثر حساسية للزرع [28]. وكانت الخطوات العامة كما يلي:

في كل اختبار تؤخذ ثلاث عينات كل منها تزن 10 غ. تذاب العينة في 100 مل من محل مناسب (وقاء فوسفاتي معقم ذو pH 7.2) بنسبة تمديد 10:1، يغلق الوعاء ويمزج جيداً ثم تؤخذ كمية تعادل 1 غ من المنتج (10 مل)، ونقوم بترشيحها على مرشحة جرثومية ذات مسامية 0.45 ميكرون بالتقريب. تغسل المرشحة عدة مرات بالوقاء وتنقل إلى طبق بتري يحوي وسطاً مغذياً مناسباً.

• **التعداد الجرثومي الكلي [28]:** يجرى الاختبار باتباع الخطوات السابقة ويتم الزرع ضمن وسط (Tryptone Soya Agar (TSA مع وضع طبق شاهد يحوي TSA فقط (بدون عينة) وهو ما يسمى بالشاهد السلبي، ثم تحفظ الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 30-35م لمدة 3-5 أيام.

• **التعداد الفطري الكلي [28]:** يتم زرع العينات على وسط سابورو دكستروز آغار SDA، بعد تحضيرها بنفس الطريقة مع وضع طبق شاهد يحوي SDA فقط (بدون عينة) وهو ما يسمى بالشاهد السلبي. ويكون الحضان هنا بدرجة حرارة 20-25م لمدة 5-7 أيام.

يهدف الشاهد السلبي عموماً للتأكد من مراعاة شروط العقامة أثناء القيام بتحضير العينات وزرعها، حيث يخضع لنفس الخطوات باستثناء إضافة العينة الدوائية وبالتالي يكون عقيماً. ففي حال أعطى نمواً ميكروبياً يدل ذلك على أن عملية الزرع خاطئة وأدت لتلوث العينات مما قد يؤدي إلى نتيجة إيجابية كاذبة.

د. 2. الاختبارات النوعية

تجرى للتأكد من غياب العضيات الممرضة كالإيشريشيا القولونية [29].

4. النتائج والمناقشة Results and Discussion

1.4 نتائج الاختبارات الحسية

لم يلاحظ بالفحص العياني أي اختلاف في المواصفات الحسية للمضغوطات المدروسة (مضغوطات دائرية محدبة من الجهتين ذات لون أبيض)، حيث كان اللون أبيضاً طوال فترة الحجر (90 يوم)، كما لاحظنا تجانس سطح المضغوطات وخلوها من التبقعات أو أي تغييرات شكلية، بالإضافة لخلو العينات المدروسة من رائحة حمض الخل المميزة التي تدل على تخرب الأسبرين بنسبة عالية وذلك حتى آخر يوم من فترة الحجر.

تتوافق هذه النتيجة مع نتائج دراستين سابقتين عن زمن حجر مضغوطات السيتريزين النواة ومضغوطات نواة لدواء مضاد للسكري [16،30]، حيث حافظت المضغوطات على خواصها الحسية طوال فترة الدراسة عند حفظها بشروط مضبوطة.

2.4 نتائج الاختبارات الفيزيائية

1.2.4 نتائج اختبار تحديد الأبعاد

لا يوجد قيمة دستورية للاختبار حيث تعد الأبعاد من المواصفات التي تحدد ضمن المعمل، يهتم الاختبار بأن تكون القيم متقاربة ضمن الطبخة لضمان التجانس وتسهيل عملية التغليف. حسب بعض المراجع يجب ألا يتجاوز الانحراف $\pm 5\%$ عن القيمة الوسطية [18].

لكل مستحضر سماكة معينة، ويتم تحقيقها بتحضير المكابس، وبالتالي يحدد التناغم (Consistency) في عملية التصنيع بقياس السماكة [18]. تكمن أهمية تحديد أبعاد المضغوطة سواء القطر أو السماكة في تحري تجانس الطبخة، وهي مؤشر أولي لتجانس الوزن. كذلك تأتي أهمية دراستها عبر الزمن في إعطاء فكرة أولية عن امتصاص المضغوطة للرطوبة، لأن ذلك يؤدي لانتباها وزيادة الأبعاد.

تم تقييم النتائج بناء على تقاربها وقد كانت المعايير محققة في جميع الطبخات المدروسة طيلة فترة الدراسة حتى 90 يوماً كما هو موضح في الجدول (3). عموماً يشير الانحراف في حال

وجوده في البداية (اليوم الأول) إلى عدم ضبط آلة الضغط، أما في حال ظهر في الأزمنة التالية فقد يشير إلى امتصاص المضغوطة للرطوبة.

الجدول (3): نتائج فحص أبعاد المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم

السماكة والقطر (مم)					رقم الطبخة	
عدد العينات = 3 (المتوسط ± الانحراف المعياري)						
90 يوم	60 يوم	45 يوم	30 يوم	بدئي		
4.65 ± 0.05	4.63 ± 0.06	4.66 ± 0.04	4.66 ± 0.03	4.62 ± 0.05	Core 1	السماكة
4.64 ± 0.03	4.66 ± 0.05	4.66 ± 0.03	4.67 ± 0.04	4.62 ± 0.02	Core 2	
4.25 ± 0.04	4.31 ± 0.04	4.25 ± 0.05	4.30 ± 0.06	4.26 ± 0.08	Core 3	
8.04 ± 0.01	8.02 ± 0.01	8.04 ± 0.01	8.06 ± 0.01	8.06 ± 0.04	Core 1	القطر
8.03 ± 0.01	8.05 ± 0.02	8.04 ± 0.01	8.05 ± 0.02	8.06 ± 0.01	Core 2	
9.06 ± 0.03	9.05 ± 0.02	9.07 ± 0.02	9.06 ± 0.02	9.04 ± 0.03	Core 3	

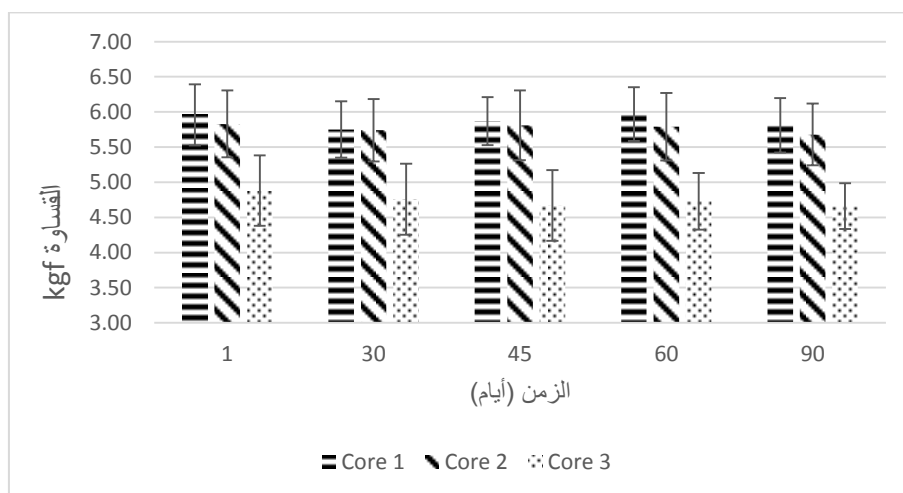
توافقت النتائج التي حصلنا عليها في قياس سماكة المضغوطات مع نتائج دراسة سابقة لزمن الحجر أجريت على مضغوطات نواة للسيتريزين [30].

2.2.4. فحوص المقاومة الميكانيكية

• نتائج اختبار القساوة

يعبر هذا الاختبار عن مقاومة المضغوطات للكسر أو التحطم [3]، لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات لكن يتم وضع حدود للقساوة ضمن المعمل بحيث تعطي المضغوطات نتائج هشاشة وتفتت مقبولة دستورياً. إذ أن القساوة المرغوبة تختلف حسب الاستخدام المقصود من المضغوطات، لكن عموماً يطلب من المضغوطات الملبسة قساوة أعلى لأنها ستقاوم مراحل تصنيعية أكثر. كانت معايير القبول للمضغوطات المدروسة بناءً على متطلبات التصنيع <4 كغ.ث وهي متوافقة مع الحدود المذكورة في مرجع Ansel للأشكال الصيدلانية وأنظمة التحرر الدوائي [31, p.271].

توافقت القيمة الوسطية لنتائج جميع الطبقات مع الحدود في كل الفواصل الزمنية كما هو موضح في الشكل (2). كما توافقت نتائج المضغوطات الفردية مع معايير القبول.



الشكل (2): قساوة المضغوطات النواة خلال فترة الحجر (90) يوم

بقيت القيم متقاربة عند الاختبار على فواصل زمنية مختلفة ضمن الطبقة الواحدة، وتوافقت هذه النتائج مع دراستي زمن حجر أجريتا على مضغوطات نواة للسيتريزيم ودواء مضاد للسكري [30،16].

لاحظنا أن مضغوطات الطبقة الثالثة أبدت قيم قساوة أقل عموماً، قد يكون السبب أن هذه الطبقة محضرة بتقنية الضغط بعد التحثير الرطب، وبالتالي تحتاج قوة ضغط أقل من الطبختين الأولى والثانية المحضرتين بطريقة الضغط المباشر للمساحيق، أو قد يعود الاختلاف في القساوة إلى اختلاف السواغات المستخدمة بين الطبقات.

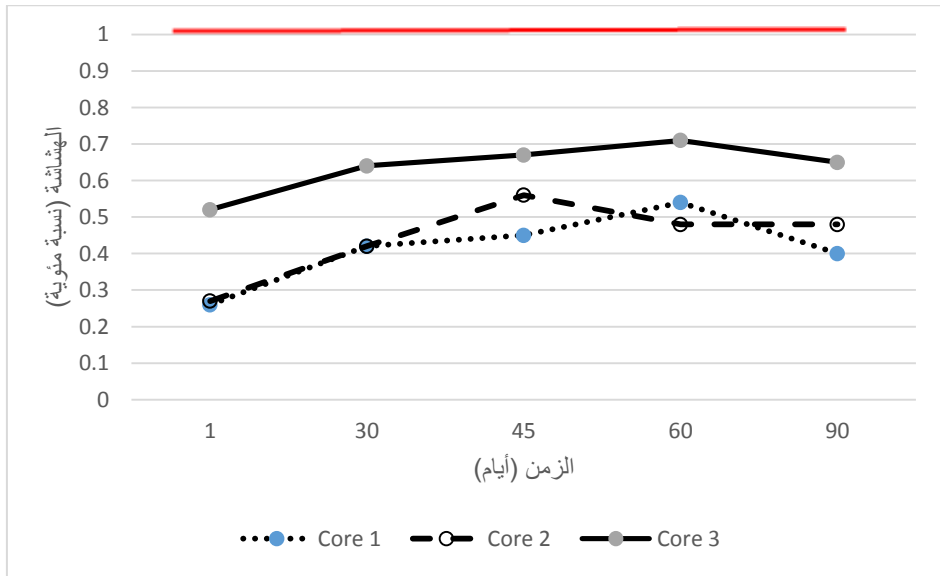
• نتائج اختبار الهشاشة

تعبر الهشاشة عن مقاومة المضغوطة للصدم أو التحريك، فقد تؤدي الهشاشة الزائدة للمضغوطة إلى خسارة أجزاء من كتلتها قد تتجمع على سطح الأقراص الملبسة فيصبح غير

أملس وهذا يؤثر في أناقة الشكل الصيدلاني وقبوله من المريض ويؤدي لخسارة جزء من المادة الفعالة [3].

كانت نتائج الطبقات الثلاث ضمن الحدود الدستورية (أقل من 1%) في الفترات الزمنية المختلفة كما هو موضح في الشكل (3). بمقارنة النتائج بين الطبقات نجد أن الطبقة 3 أبدت هشاشة أعلى نسبياً مع بقائها ضمن الحدود الدستورية ويعود ذلك إلى انخفاض قساوتها مقارنة مع الطبقات الأخرى.

بقيت النتائج متقاربة ضمن الطبقة الواحدة طوال فترة الدراسة وهذا يتوافق مع دراسة زمن الحجر لمضغوطات السيتريزين وخافض السكر غير الملبسة [16،30].



الشكل (3): هشاشة المضغوطات النواة خلال فترة الحجر (90) يوم

3.2.4 نتائج اختبار التفنت

يجب ألا يتجاوز زمن التفنت لكل مضغوة 15 دقيقة حسب دستور الأدوية IP مثلاً [21]. وقد بقي زمن التفنت ضمن الحدود الدستورية طيلة فترة الدراسة للطبقات الثلاث. كما هو موضح في الجدول (4).

الجدول (4): نتائج فحص تفتت المضغوطات النواة طوال فترة الحجر (90) يوم

زمن التفتت (ثانية: دقيقة)					رقم الطبخة
عدد العينات = 6 (الزمن الأقصى)					
90 يوم	60 يوم	45 يوم	30 يوم	بدئي	
12:08	14:35	13:11	14:20	10:40	1
13:25	12:22	14:08	14:50	14:47	2
6:05	5:23	6:43	9:12	9:04	3

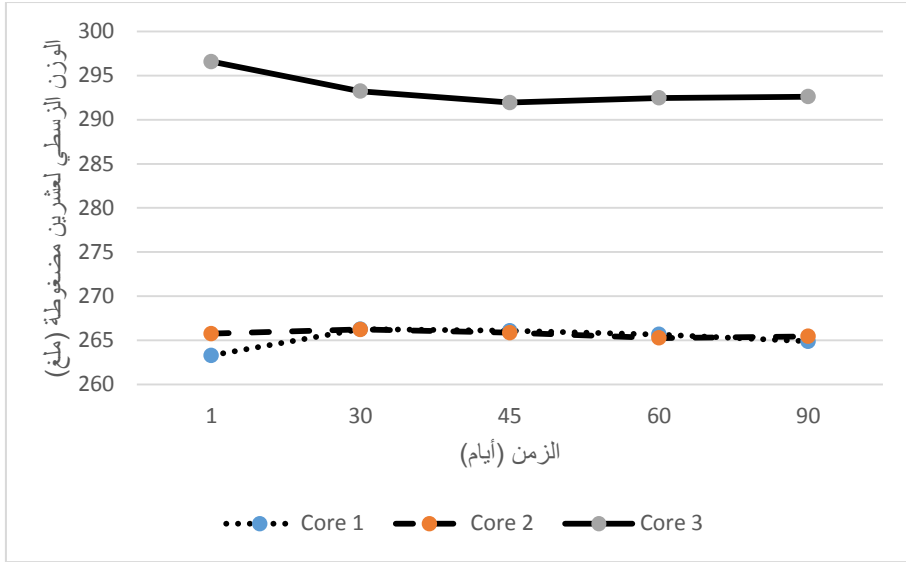
يتوافق هذا مع دراسات زمن الحجر التي أجريت على مضغوطات نواة للسيتريزيم ولدواء خافض للسكر [30،16].

بمقارنة الطبخات كانت الطبخة الثالثة هي الأسرع تفتتاً، وهذا يتوافق مع كون قساوتها أقل، كما قد يعود السبب لاختلاف السواغات.

4.2.4 نتائج اختبار موحودية الوحدات الجرعية (فحص تجانس الوزن)

تم تحديد الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة عند كل نقطة زمنية ومقارنة المتوسطات الناتجة بالفترات الخمسة. أيضاً تم تحديد انحراف كل مضغوطة عن الوزن الوسطي من أجل التأكد أن جميع القيم للمضغوطات العشرين بكل مرة ضمن حدود القبول.

كانت نتائج المضغوطات العشرين لكل طبخة متوافقة مع الحدود الدستورية في كل مرة أجري فيها الاختبار على الفترات المختلفة. كما لاحظنا تقارب المتوسطات ضمن الطبخة الواحدة في الفترات المدروسة (الشكل 4).

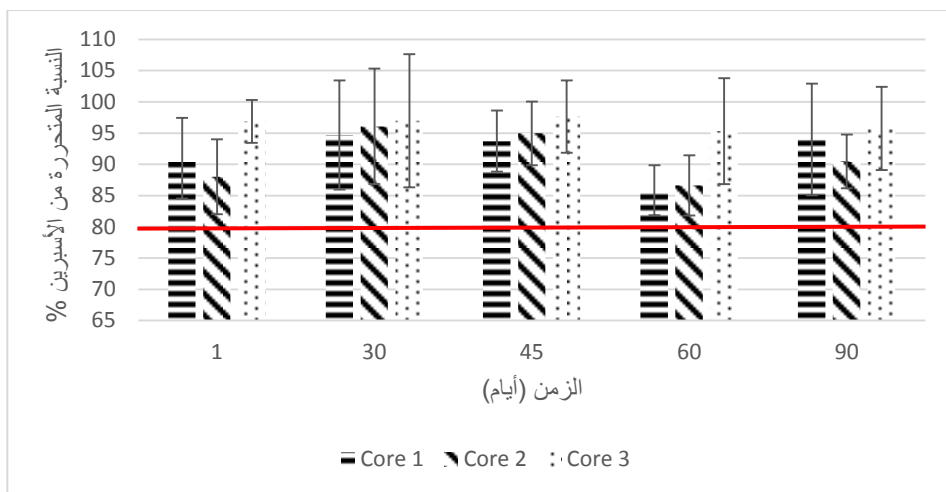


الشكل (4): تقارب الوزن الوسطي ضمن الطبخة الواحدة للمضغوطات النواة خلال فترة الحجر (90) يوم

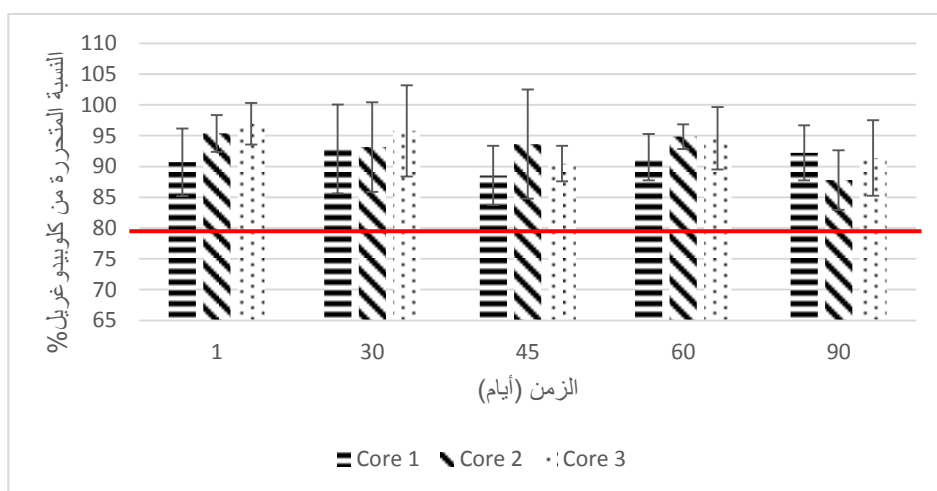
5.2.4. اختبار الذوبان

يستخدم اختبار الذوبان لقياس معدل تحرر الدواء من شكل جرعي صلب. يمكن أن تكون الانحلالية هي الخطوة المحددة لسرعة امتصاص الدواء وتستخدم لتقييم أداء الشكل الجرعي في مراحل مختلفة من دورة حياة المنتج، بدءاً من تطويره إلى مراقبة ما بعد التسويق. وهي أداة أساسية للتنبؤ بتأثير متغيرات الصياغة والعملية التصنيعية على أداء المنتج النهائي طوال عمر الرف [23].

كانت النتائج ضمن الحدود حيث تحرر أكثر من 80% من محتوى كل مضغوظة من الأسبرين وكلوبيدوغريل خلال 45 دقيقة مما يتفق مع معايير الدستور البريطاني. ولم تؤثر فترة الحجر في قدرة المضغوطات على تحرير محتواها كما هو موضح في الشكلين (5) و(6). يتوافق ذلك مع دراسة زمن الحجر التي أجريت على مضغوطات نواة مضادة للسكري حيث بقيت قيم الانحلالية ضمن الحدود الدستورية كل مدة الحجر [16].



الشكل (5): نسبة الأسبرين المتحررة من المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم



الشكل (6): نسبة كلويدوغريل المتحررة من المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم

3.4 نتائج الاختبارات الكيميائية

1.3.4 المقايسة وتحديد المواد المشابهة

قبل البدء بالعمل بالطريقة قمنا بتحضير محلول عياري من كل مادة على حدة: الأسبرين (Aspirin) Asp، وحمض الصفصاف (Salicylic Acid) SA، وكلويدوغريل (Clopidogrel) Clop، وحقن المحاليل لتحديد زمن الاحتباس Retention Time، ثم قمنا بتحضير

محلول عياري يحوي مزيجاً من المواد الثلاث (Asp, SA, Clop) لتحديد الميز Resolution (R_s)، كما تم تحديد معامل التذيل Tailing Factor.

كانت قيم الميز Resolution بين قمتي الأسبرين وحمض الصفصاف 2.344، وبين قمتي حمض الصفصاف وكلوبيدوغريل 11.748، وهي ضمن حدود القبول حيث تذكر بعض المراجع أن القيمة يجب أن تكون أعلى من 1.5 [32]، بينما تحدد مراجع أخرى أن تكون أعلى من 2 [33]. أما معاملات التذيل Tailing Factor فكانت 1.402، 1.562، 0.999 لقمم الأسبرين وحمض الصفصاف وكلوبيدوغريل على الترتيب. وهي ضمن حدود القبول حيث تذكر المراجع أن القيمة يجب أن تكون أقل أو تساوي 2 [33].

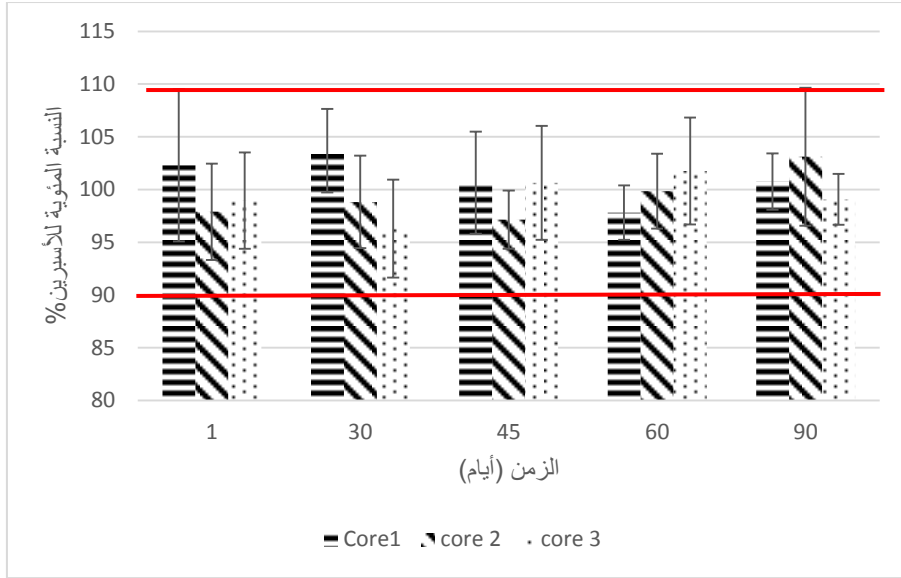
تم أيضاً التحقق من ملائمة النظام، وذلك عبر إجراء خمس حقنات متتالية وحساب المساحة تحت المنحني وزمن الاحتباس لكل من الأسبرين وحمض الصفصاف وكلوبيدوغريل وتحديد قيم الانحراف المعياري النسبي RSD.

الجدول (5): قيم RSD لكل من أسبرين وكلوبيدوغريل وحمض الصفصاف لكل من المساحة تحت المنحني AUC وزمن الاحتباس RT

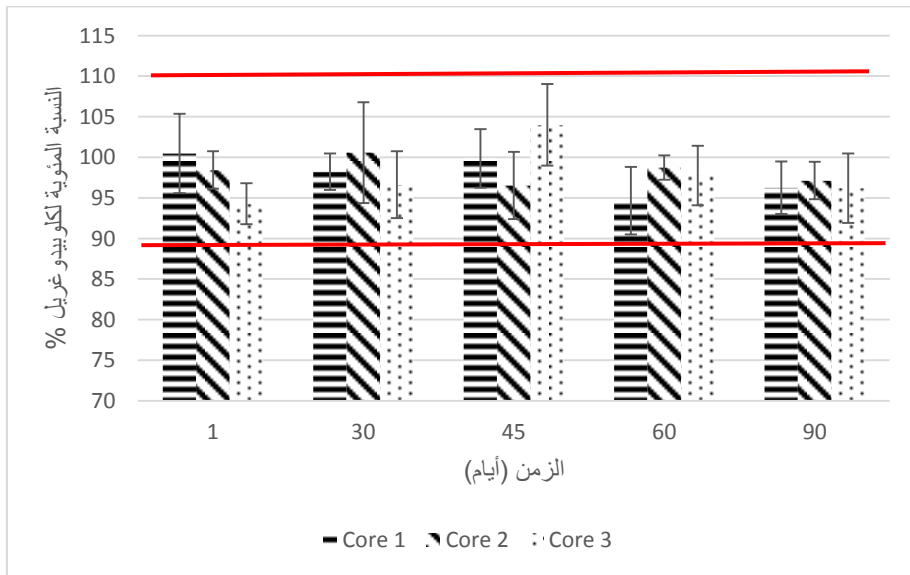
المادة	RSD% (AUC)	RSD% (RT)
Asp	0.289	0.127
SA	0.562	0.204
Clop	0.328	0.050

كانت RSD للمواد الثلاث أقل من 2%.

بقيت نسب المواد الفعالة ضمن الحدود الدستورية في كل فترات الدراسة حتى 90 يوماً، كما هو مبين في الشكلين (7) و(8). أيضاً كانت نسبة شائبة حمض الصفصاف ضمن الحدود ولم يلاحظ ارتفاع مهم طوال فترة الدراسة كما هو موضح في الشكل (9). يعزى ذلك إلى تخزين المضغوطات في شروط ملائمة من الحرارة والرطوبة. كذلك لم يلاحظ فرق بالثبات بين الطبقات الثلاث.

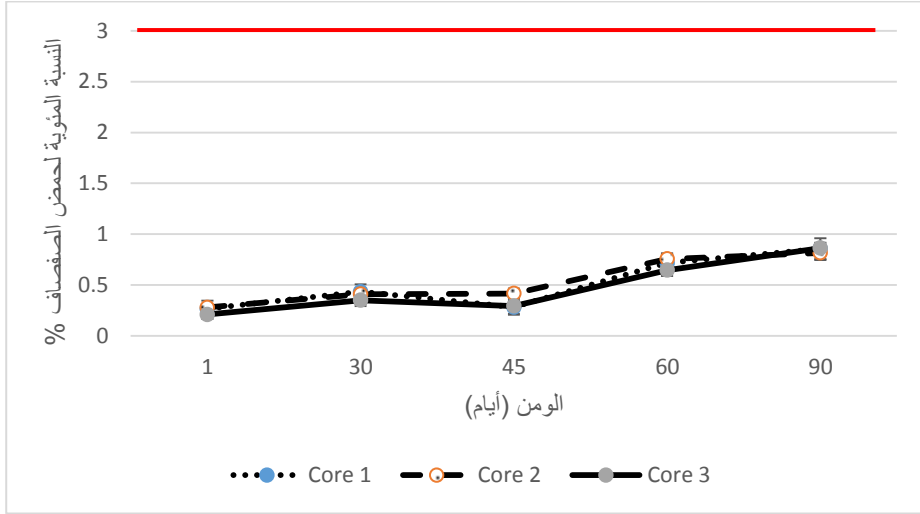


الشكل (7): محتوى الأسبرين في المضغوطات النواة طوال فترة الحجر (90) يوم

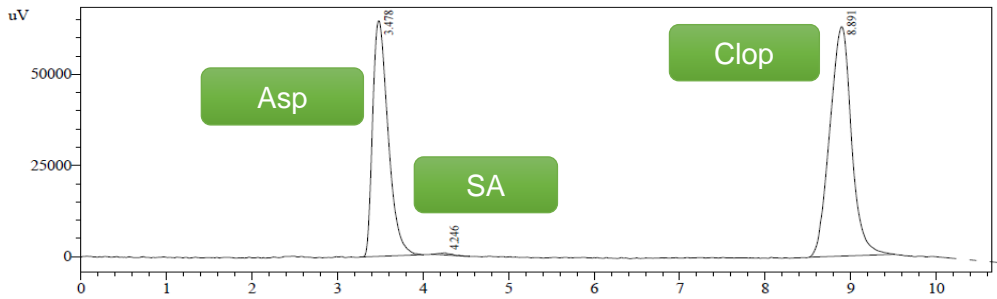


الشكل (8): محتوى كلويدوغريل في المضغوطات النواة طوال فترة الحجر (90) يوم

توافقت النتيجة مع دراسات زمن الحجر الأخرى المجراة على مضغوطات (سيتريزين وخافض السكر) حيث بقيت المواد الفعالة ضمن الحدود طيلة فترة الدراسة حتى 90 يوماً و30 يوماً على التوالي [16،30].



الشكل (9): نسبة شائبة حمض الصفاف في المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم يعرض الشكل (10) كروماتوغرام لأحد عينات المضغوطات حيث تمثل القمة الأولى الأسبرين، والثانية حمض الصفاف، أما الأخيرة فتعود للكلوبيدوغريل.



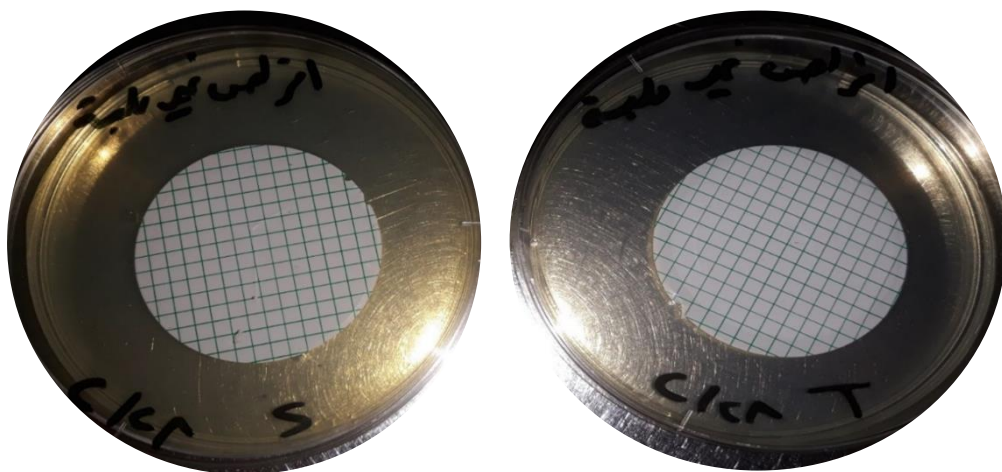
الشكل (10): كروماتوغرام لإحدى عينات المضغوطات النواة المأخوذة في اليوم 60 من الحجر

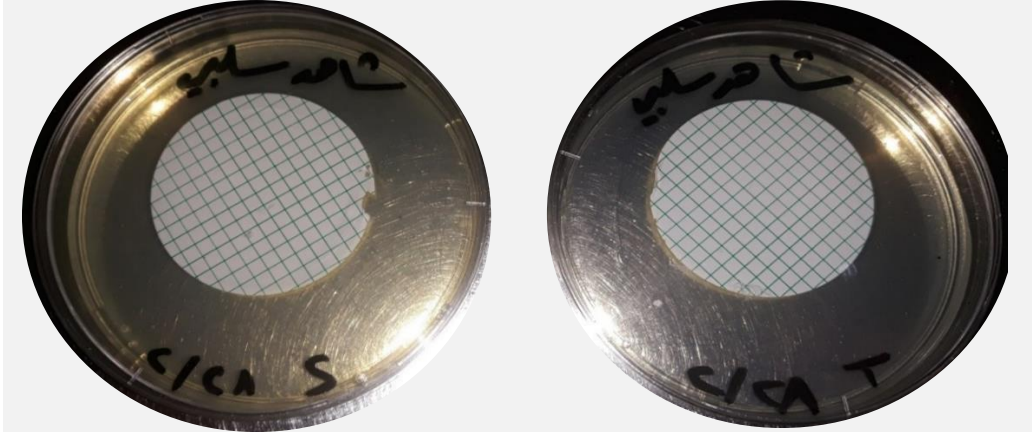
4.4 نتائج الاختبارات الميكروبيولوجية

1.4.4 التعداد الكلي: لم تظهر أي نموات جرثومية أو فطرية عند زرع العينات للطبقات 1 و 2 و 3 على أوساط الزرع المختلفة، وذلك طيلة فترة الدراسة بدءاً من العينات الأولية (المأخوذة في اليوم الأول) وحتى العينات المأخوذة بعد 90 يوماً من الحجر.

يمكننا تفسير النتيجة أولاً بأن الوسط الصلب غير ملائم لنمو الجراثيم، وأن محتوى الرطوبة في المضغوطات منخفض. من الأسباب الأخرى استخدام نظام تهوية عقيم (مراشح HEPA filters) في المعمل ضمن جميع أقسام التصنيع بما فيها قسم تصنيع المضغوطات وقسم الحجر أثناء التصنيع، وتدل النتيجة أيضاً على نقاوة المواد الأولية واتباع قواعد العقامة أثناء الاعتيان سواء من الطبخة الأساسية أو من حاوية المنتجات الوسيطة وغير المعبأة IPC. كما تدل النتيجة السلبية للشاهد السلبي على اتباع القواعد أثناء الزرع.

يوضح الشكل (11) أطباق زرع لإحدى عينات المضغوطات في وسطي TSA (T) و SDA (S) ولعينة شاهد سلبي في الوسطين TSA و SDA





الشكل (11): طبق زرعي لإحدى عينات المضغوطات النواة وأحد الشواهد السلبية في وسطي
(S) SDA و (T) TSA

2.4.4 الاختبارات النوعية

نظرا لعدم وجود نموات ميكروبية لم تستدع الحاجة إجراء اختبارات نوعية.

5. الخلاصة والتوصيات Conclusion and Recommendations

مقارنة مع الدراسات السابقة لزمن الحجر شملت الدراسة جميع الجوانب الحسية والفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية في جميع الفواصل الزمنية المحددة من قبل WHO، في حين اقتصر معظم الدراسات على الجانب الفيزيائي والكيميائي ولم تراعى كل الفترات الزمنية.

كانت الدراسة الحالية الأولى محلياً التي طبقت مبدأ المراقبة أثناء التصنيع ودرست الشكل الصيدلاني بمرحلة الحجر. وقد تناولت الدراسة مشاركة دوائية هامة وجديدة نسبياً في السوق السورية لها خصوصيتها من حيث الثبات وأهميتها العلاجية كونها تعطى لمرضى بحالات خطيرة.

توضح من خلال دراستنا إمكانية حجر مضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبسها دون أن تتأثر مواصفاتها مع مراعاة شروط التخزين، وذلك حتى 90 يوم -وهي الفترة المحددة لحجر المضغوطات بتوجيهات منظمة الصحة العالمية- كما تدل النتيجة على أن نظام

التخزين ضمن المعمل مضبوط مما ساهم بمحافظة المضغوطات على ثباتها وجودتها حتى عند حفظها دون تغليف نهائي رغم أن الشكل المدروس سريع التخرّب.

بقيت نسبة حمض الصفصاف ضمن الحدود خلال فترة الدراسة مما يشير إلى ثبات الأسبرين. ولم يلاحظ اختلاف في الثبات بين المضغوطات المحضرة بالطريقتين (الضغط المباشر والضغط بعد التحثير) خلال فترة الحجر.

كانت المضغوطات المحضرة بالتحثير أقل قساوة وأعلى هشاشة وأسرع تفتتاً مقارنة مع التحضير بالضغط المباشر.

تمكننا من إجراء اختبار انحلالية موحد للمادتين الدوائيتين معاً (أسبرين وكلوبيدوغريل) ضمن وسط HCl ذو درجة الحموضة 3 عوضاً عن إجراء اختبار منفرد لكل مادة مما يوفر التكلفة والوقت والجهد.

استنتبنا من هذه الدراسة بعض التوصيات والمقترحات:

1. إجراء دراسات ثبات طويلة الأمد للمنتجات النهائية المصنوعة من منتجات وسيطة أو غير معبأة خاضعة للحجر خاصة بحال أظهرت البيانات تغيرات أثناء النقاط الزمنية الوسيطة حتى نهاية عمر الرف.
2. التأكيد على ضرورة مراقبة جودة المنتجات الوسيطة وغير المعبأة، فالجودة يجب أن تبنى في المنتج لا أن تختبر في المنتج النهائي فقط.
3. تخزين المواد الوسيطة وغير المعبأة في شروط بيئية مضبوطة وباستخدام حاويات مناسبة للحفاظ على ثباتها وجودتها طيلة مدة حجرها، نظراً للتأثير السلبي للحرارة والرطوبة والضوء وغيرها من العوامل البيئية على معظم المواد الدوائية.
4. إجراء دراسات زمن الحجر لمنتجات دوائية أخرى خاصة التي تحوي مواد دوائية قليلة الثبات كالفيتامينات، حيث لا يمكن تعميم النتائج على كل المواد الدوائية نظراً لاختلاف ثبات كل مادة واختلاف طرائق التصنيع.

5. وضع تنظيمات لدراسة زمن الحجر للأشكال الصيدلانية الأخرى خاصةً التي قد تتأثر بشكل كبير بتوقعات عملية التصنيع والحجر.

6. وجوب تضمين أي فترة حجر في إضبارة التحضيرية واحتسابها من عمر الرف.

شكر: شكر خاص للمعامل الدوائية التي ساعدت في إنجاز البحث (معمل حماة فارما للصناعات الدوائية) بالإضافة لمعمل ميديكو للصناعات الدوائية، ومعمل ألمى للصناعات الدوائية.

المراجع References

- [1] "Forty-ninth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations," World Health Organization, 2015. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/176954>.
- [2] "Annex4-TRS992.pdf." Accessed: Apr. 02, 2021. [Online]. Available: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex4-TRS992.pdf.
- [3] M.A. Mardini. Drug Quality Control, Damascus University Publications 2008, in Arabic.
- [4] World Health Organization, Ed., *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Volume 2: Good manufacturing practices and inspection*, 2nd updated ed. Geneva: World Health Organization, 2007.
- [5] Y. S. Echevarría, "In-Process Pharmaceutical Manufacturing Aqueous Coating Suspension Hold Time Study," p. 6.
- [6] R. Ma, E. Hg, E. Nr, E. Ha, and E. Ah, "Title: Quality Control Tests for Solid Dosage Forms (review article) Quality Control Tests for Solid Dosage Forms," p. 18.
- [7] Md. Uddin, A. Mamun, M. Rashid, and Md. Asaduzzaman, "In-process and Finished Products Quality Control Tests for Pharmaceutical Capsules According to Pharmacopoeias," *Br. J. Pharm. Res.*, vol. 9, no. 2, pp. 1–9, Jan. 2016, doi: 10.9734/BJPR/2016/22044.
- [8] J. M. Juran, *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services*, Revised edition. New York : Toronto : New York: Free Press, 1992.
- [9] L. X. Yu *et al.*, "Understanding Pharmaceutical Quality by Design," *AAPS J.*, vol. 16, no. 4, pp. 771–783, Jul. 2014, doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.
- [10] R. M. Haleem, M. Y. Salem, F. A. Fatahallah, and L. E. Abdelfattah, "Quality in the pharmaceutical industry – A literature review," *Saudi Pharm. J.*, vol. 23, no. 5, pp. 463–469, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jsps.2013.11.004.

- [11] H. Ali, A. M. Khatri, A. Jain, R. Modi, and A. Patel, "Standard Practice of sampling, storage and Holding Time for Pharmaceutical Tablet and Injection during manufacturing process," *Drug Invent. Today*, p. 3, 2011.
- [12] D. P. Pawar, P. B. Shamkuwar, and A. H. Hosmani, "Hold time study for pharmaceutical binders, lubricated granules, compressed tablets, coating suspension and coated tablets during manufacturing process," p. 5, 2012.
- [13] U. R. Mallu, "Hold Time Stability Studies in Pharmaceutical Industry: Review," vol. 1, no. 4, p. 8, 2012.
- [14] S. Y. Sayeed and A. Goyal, "Hold-time study for pharmaceutical tablet during manufacturing process: an innovative step," *asian j. pharm. clin. res.*, vol. 11, no. 1, p. 427, jan. 2018, doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22669.
- [15] "Management Sciences for Health and World Health Organization. 2007. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health. Session 5. Pharmaceutical Quality Assurance" Available: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/05-PG_Drug-Quality_final-08.pdf?ua=1.
- [16] S. Fava, M. P. Gowrav*, S. H. Kumar, and H. V. Gangadharappa, "Holding time stability study of intermediates of core and coated tablets," *Drug Invent. Today*, pp. 772–775, May 2020.
- [17] D. P. Pawar and P. B. Shamkuwar, "HOLD TIME STUDY OF CETIRIZINE DI HYDROCHLORIDE LUBRICATED GRANULES," vol. 5, p. 3, 2012.
- [18] Ghimire Prakash, Shrestha Abinash Chandra, Pandey Sandhya, Chapagain Bidur, and Dhakal Samir, "Pharmacopoeial comparison of in-process and finished product quality control test for pharmaceutical tablets," *GSC Biol. Pharm. Sci.*, vol.11, no. 3, pp. 155–165, Jun. 2020, doi: 10.30574/gscbps.2020.11.3.0174.
- [19] *British Pharmacopeia 2013*.
- [20] *European-Pharmacopoeia-8-0.pdf*.
- [21] *Indian Pharmacopeia 2019*.

- [22] N. M. Khalifa, "Empirical and Kinetic Models for the Determination of Pharmaceutical Product Stability," p. 111.
- [23] A. Khan and Z. Iqbal, "Dissolution testing of bilayer tablets: Method development, validation and application in post-marketing quality evaluation," *Dissolution Technol.*, vol. 24, no. 4, pp. 36–45, 2017, doi: 10.14227/DT240417P36.
- [24] G. Khasay, R. L. Dhulipalla, G. V. Nyen, X. Punie, A. V. Schepdael, and E. Adams, "Analysis of Purity of Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Combined Oral Dosage Forms," p. 10.
- [25] S. Uddin, A. A. Mamun, and T. Tasnu, "In-process and finished products quality control tests for pharmaceutical tablets according to Pharmacopoeias," p. 6, 2015.
- [26] *Pharmaceutical Analysis by Watson BSc PhD PGCE, David G.. (Churchill Livingstone, 2012) [Paperback] 3rd EDITION.* .
- [27] *United States Pharmacopoeia, USP 38-NF33.* .
- [28] "Quality Control Analytical Methods: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 1," *Int. J. Pharm. Compd.*, vol. 18, no. 3, p. 9, 2014.
- [29] "Quality Control: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 2," *Int. J. Pharm. Compd.*, vol. 18, no. 4, p. 7, 2014.
- [30] D. P. Pawar and P. B. Shamkuwar, "Evaluation of Hold Time of Cetirizine Di-hydrochloride Compressed Tablets," *Drug Invent. Today*, p. 3, 2012.
- [31] "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 10th Ed,"
- [32] "Factors Affecting Resolution in HPLC," *Sigma-Aldrich*.
<https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytical/factors-affecting-resolution-in-hplc.html>.
- [33] "Validation of Chromatographic Methods, Reviewer Guidance".
[Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/75643/download>.

