

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 17

1443 هـ - 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

رئيس هيئة التحرير

أ. د. ناصر سعد الدين

رئيس التحرير

أ. د. درغام سلوم

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

عضو هيئة التحرير	د. محمد هلال
عضو هيئة التحرير	د. فهد شريباتي
عضو هيئة التحرير	د. معن سلامة
عضو هيئة التحرير	د. جمال العلي
عضو هيئة التحرير	د. عباد كاسوحة
عضو هيئة التحرير	د. محمود عامر
عضو هيئة التحرير	د. أحمد الحسن
عضو هيئة التحرير	د. سونيا عطية
عضو هيئة التحرير	د. ريم ديب
عضو هيئة التحرير	د. حسن مشرقي
عضو هيئة التحرير	د. هيثم حسن
عضو هيئة التحرير	د. نزار عبشي

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

سورية . حمص . جامعة البعث . الإدارة المركزية . ص . ب (77)

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

. موقع الإنترنت : www.albaath-univ.edu.sy

. البريد الإلكتروني : [magazine@ albaath-univ.edu.sy](mailto:magazine@albaath-univ.edu.sy)

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

- 2 نسخة ورقية من البحث بدون اسم الباحث / الكلية / الجامعة) + CD / word من البحث منسق حسب شروط المجلة.
 - طابع بحث علمي + طابع نقابة معلمين.
 - إذا كان الباحث طالب دراسات عليا:
يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقة على النشر في المجلة.
 - إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:
يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.
 - إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية من خارج جامعة البعث :
يجب إحضار كتاب من عمادة كليته تثبت أنه عضو بالهيئة التدريسية و على رأس عمله حتى تاريخه.
 - إذا كان الباحث عضواً في الهيئة الفنية :
يجب إرفاق كتاب يحدد فيه مكان و زمان إجراء البحث ، وما يثبت صفته وأنه على رأس عمله.
 - يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (العلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية):
عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1- مقدمة
 - 2- هدف البحث
 - 3- مواد وطرق البحث
 - 4- النتائج ومناقشتها .
 - 5- الاستنتاجات والتوصيات .
 - 6- المراجع.

- يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (الآداب - الاقتصاد - التربية - الحقوق - السياحة - التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):
- عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1. مقدمة.
- 2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
- 3. أهداف البحث و أسئلته.
- 4. فرضيات البحث و حدوده.
- 5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
- 6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
- 7. منهج البحث و إجراءاته.
- 8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
- 9. نتائج البحث.
- 10. مقترحات البحث إن وجدت.
- 11. قائمة المصادر والمراجع.
- 7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:
 - أ- قياس الورق 25×17.5 B5.
 - ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 - يمين 2.5- يسار 2.5 سم
 - ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8
 - ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20
- . كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي . العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.
- ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.
- 8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.
- 9- تقديم أي بحث للنشر في المجلة يدل ضمناً على عدم نشره في أي مكان آخر، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.
- 10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

11- تكتب المراجع ضمن النص على الشكل التالي: [1] ثم رقم الصفحة ويفضل استخدام التهميش الإلكتروني المعمول به في نظام وورد WORD حيث يشير الرقم إلى رقم المرجع الوارد في قائمة المراجع.

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:
آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

الكنية بالأحرف الكبيرة . الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة . سنة النشر . وتتبعها معترضة (-) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة . دار النشر وتتبعها فاصلة . الطبعة (ثانية . ثالثة) . بلد النشر وتتبعها فاصلة . عدد صفحات الكتاب وتتبعها نقطة .
وفيما يلي مثال على ذلك:

-MAVRODEANUS, R1986- Flame Spectroscopy. Willy, New York, 373p.

ب . إذا كان المرجع بحثاً منشوراً في مجلة باللغة الأجنبية:

. بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة، اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة . المجلد والعدد (كتابة مختزلة) وبعدها فاصلة . أرقام الصفحات الخاصة بالبحث ضمن المجلة.
مثال على ذلك:

BUSSE,E 1980 Organic Brain Diseases Clinical Psychiatry News ,
Vol. 4. 20 – 60

ج . إذا كان المرجع أو البحث منشوراً باللغة العربية فيجب تحويله إلى اللغة الإنكليزية و
التقيد

بالبنود (أ و ب) ويكتب في نهاية المراجع العربية: (المراجع In Arabic)

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

- 1- دفع رسم نشر (20000) ل.س عشرون ألف ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.
- 2- دفع رسم نشر (50000) ل.س خمسون الف ليرة سورية عن كل بحث للباحثين من الجامعة الخاصة والافتراضية .
- 3- دفع رسم نشر (200) مئتا دولار أمريكي فقط للباحثين من خارج القطر العربي السوري .
- 4- دفع مبلغ (3000) ل.س ثلاثة آلاف ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
24-11	د.رنا دلول	نسبة البقاء السريري للتيجان المندخلة ضمن الحجرة اللبية المثبتة على الأرحاء بعد مرور خمس سنوات
50- 25	رنيم اليوسف ديوسف الأحمد	تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف
80-51	زينب كنجو د.نضال حمادي	دراسة فعالية الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينونين الفموي في علاج وردية الوجه
110-81	طيف الحولي د.وليد خدام	الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم الثانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي
144-111	نور جبيلي د. عماد حداد د. رجوى جبيلي	دراسة تقييم جودة ومعدل الانحلالية للمضغوطات الحاوية على ديجوكسين المصنعة محلياً بالمقارنة مع الدواء الأصيل المصنع عالمياً

نسبة البقاء السريري للتيجان المندخلّة ضمن الحجرة اللبية المثبتة على الأرحاء بعد مرور خمس سنوات

د. رنا عيسى دلول مدرّسة في قسم التعويضات الثابتة
في كلية طب الأسنان في الجامعة السورية الخاصة SPU

الملخص:

خلفية وهدف البحث: قليلٌ من الممارسين يتقنون بالأداء السريري للتيجان المندخلّة ضمن الحجرة اللبية Endocrown، فلا تزال العديد من التساؤلات تحيط به، وتحتاج إلى دراسات سريرية طويلة الأمد للإجابة عنها وقد هدف هذا البحث إلى متابعة 20 Endocrown مصنوع من e.max press وذلك بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها.

المواد والطرائق: تم تثبيت 20 Endocrown خزفي مصنوع من E.max Press عند مرضى تراوحت أعمارهم بين (19-45 سنة)، وقُومت التيجان عند التثبيت وبعد -12-6-18 شهراً باستخدام معايير وزارة الصحة الأمريكية المعدلة (Modified USPHS)، ومعايير Cvar و Ryge لعام 2005، ومعايير Walton, 2002، ثم تم إعادة تقييم التيجان بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها بالاعتماد على معايير Walton, 2002 لتحري نسبة النجاح السريري.

النتائج: سجلت مجموعة Endocrown المصنوعة من E.max Press نسبة نجاح وصلت إلى 72% بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها وتوزعت أسباب الفشل في Endocrown بين فشل الإصاق (33%) والانكسار (17%) وتغيير اللون (17%) وإعادة الإصاق (33%).

الاستنتاجات: ضمن حدود هذه المتابعة السريرية يُمكن اعتبار Endocrown المصنوع من e.max press أحد خيارات التعويض في الأرحاء المتهمة والمعالجة لبياً مع الانتباه إلى حساسية هذه التقنية من حيث إجراءات تطبيقها والاختيار الدقيق للاستطباب المناسب.

كلمات مفتاحية: Endocrown IPS e.max Press

The clinical survival rate of Molars Endocrown after five years follow up

Abstract:

Background and aim of study: A few clinicians trust Endocrowns as an option to restore endodontically treated molars, because it's long term success needs more studies. This study aimed to follow up 20 e.max press Endocrowns after 5 years.

Materials and methods: twenty IPS e. max press Endocrowns, were fitted to (19-45) years old patients. E.max press Endocrowns were examined at baseline and after 6-12-18 months using modified US Public Health Service (USPHS), Cvar and Ryge, 2005, and Walton, 2002 criteria, then the crowns were reevaluated after 5 years by using Walton, 2002 criteria to assess the clinical success rate.

Results: The clinical success rate of e.max press Endocrowns is 72% after 5 years follow up. The failure types were 33% for Endocrown loose, 17% for ceramic fracture, 17% for ceramic color change, and 33% for adhesive failure.

Conclusions: The Endocrowns made of lithium disilicate glass-ceramic showed that, they could be an acceptable option when damaged molar teeth need to be crowned. But it should be noticed the sensitivity of Endocrown procedures and its indications.

Key words: IPS e.max Press crown.

المقدمة:

تطرح التيجان المندخلة ضمن الحجرة اللبية Endocrown خياراً تعويضياً إضافياً للأسنان الخلفية المتهدمة والمعالجة ليبياً، إذ يعتمد هذا التعويض في ثباته على الامتداد ضمن الحجرة اللبية دون الدخول في الأقنية الجذرية، وعلى استخدام الخزف القابل للتخريش في التصنيع¹.

أجريت العديد من الدراسات السريرية والمخبرية لتقييم فعالية²⁻³⁻⁴ Endocrown، وسهولة إنجازه⁵⁻⁶ ونجاحه السريري⁷⁻⁸⁻⁹ وذلك في الأسنان المعالجة ليبياً، وجاء هذا البحث في سياق دراسات المتابعة السريرية الطويلة نسبياً إذ قُيِّمت التيجان بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها.

مواد وطرائق البحث:

تألّفت عينة البحث من عشرين Endocrown مصنوعاً من IPS e.max Press، Ivoclar Vivadent نُبِتت التيجان على الأرحاء الأولى والثانية العلوية والسفلية عند مرضى تراوحت أعمارهم بين 19-45 سنة ومضى على تثبيتها خمس سنوات وذلك بعد تحديد تاريخ تثبيت كل تاج على حدة بحيث تم توحيد مدة المتابعة على 5 سنوات.

وقد تم قبول المرضى تبعاً للمعايير التالية:

- أن تتراوح أعمارهم بين 18 - 60 سنة.
- أن يتميزوا بعناية فموية جيدة.
- ألا يعانون من أمراض النسج الداعمة وما يليها من حركة في الدعامات أو انحسار في اللثة أو تشكل جيوب لثوية.
- ألا يتناولوا الأدوية المؤدية إلى أعراض في النسج الداعمة كالضخامات اللثوية (كالديلانتين و السيكلوسبورين ومعيقات أقنية البوتاسيوم).

- ألا يعانون من الصرير .
- ألا يعانون من مشاكل إطباقية كالعضة المفتوحة أو العضة المعكوسة أو تطاول الأسنان أو بروزها أو ميلانها.
- واشتملت معايير قبول الدعامات الخلفية على مايلي:
- أن تكون الدعامة جيدة المعالجة اللبية والختم الذروي.
- ألا يقابلها درد أو تعويض متحرك.
- ألا تكون رحي ثالثة علوية أو سفلية.
- ألا يقلّ عمق الحجرة اللبية عن 4ملم بالحد الأدنى.

تم فحص الحالات السريرية بشكل دوري بعد التثبيت بستة أشهر واثني عشر شهراً و ثمانى عشر شهراً، وقُيِّمت بالاعتماد على معايير وزارة الصحة الأمريكية المعدلة (Modified US Public Health Service)¹⁰ ، وعلى معايير (Cvar and Ryge, 2005)¹¹ ، بالإضافة إلى استخدام معايير (Walton, 2002) لتقييم درجة النجاح السريري للتعويض¹².

طرائق البحث:

قُوِّمت التعويضات من ناحية النجاح والفشل السريري بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها، وذلك باتباع مبادئ Walton 2002، وأعطيت الرموز الموافقة للحالة كما هو موضح في الجدول رقم 1.

جدول 1: رموز فحص النجاح السريري ودلالاتها

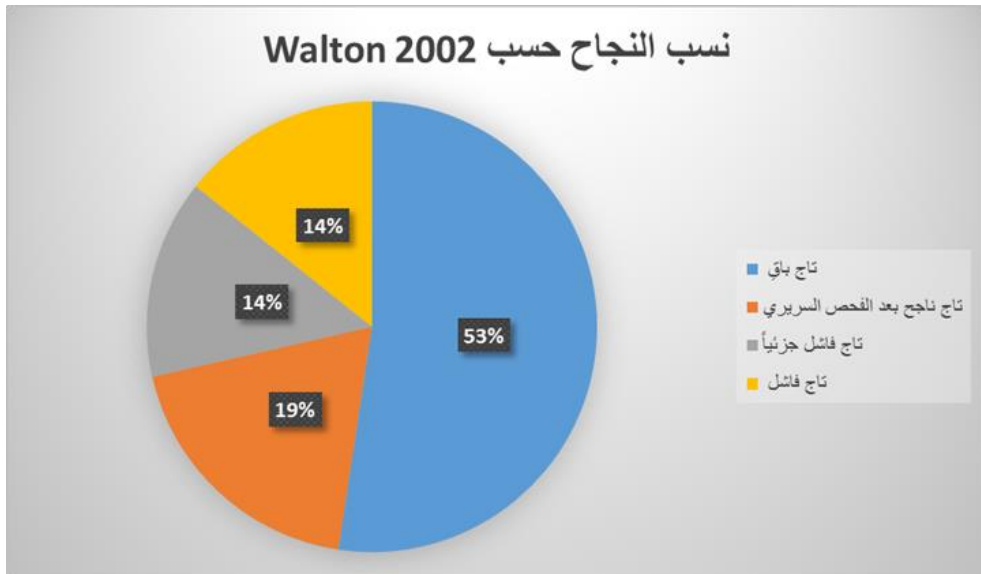
الرمز	الدلالة
0	التعويض ناجح: أظهر فحص التعويض عدم وجود دليل أو حاجة إلى إعادة المعالجة، والاكتفاء بالإجراءات الوقائية والتعديلات البسيطة.
1	التعويض باقٍ: لم يتمكن من فحص التعويض مباشرةً، وإنما فحص بطريقة غير مباشرة من خلال مكالمة هاتفية، تم التأكد بها من عدم الحاجة إلى أية إعادة معالجة.
2	مصير التعويض غير معروف: لا يمكن تتبع المريض أو الوصول إليه عبر الهاتف.
3	موت المريض: مات المريض خلال فترة المراقبة، وقوم التعويض ناجحاً حتى زمن الوفاة.
4	التعويض فاشل جزئياً أو قابل للإصلاح: بقاء التعويض مقبولاً من الناحية الوظيفية والجمالية رغم حدوث اختلاط ما، كتشطي الخزف أو صدع فيه أو انكسار إحدى الوصلات لتعويض بمثبتين.
5	التعويض فاشل: عند فقدان ثبات أي مثبتة أو فقدان ثبات التعويض كاملاً، أو فقد الانطباق الحفافي للمثبتات مع دعامتها السنوية.

النتائج:

يبين الجدول رقم (1) توزيع العينة تبعاً للنقاط المدروسة

تاجاً ناجحاً بعد الفحص السريري	تاجاً باقياً	تاجاً فاشلاً جزئياً	تاجاً فاشلاً
4	11	3	3

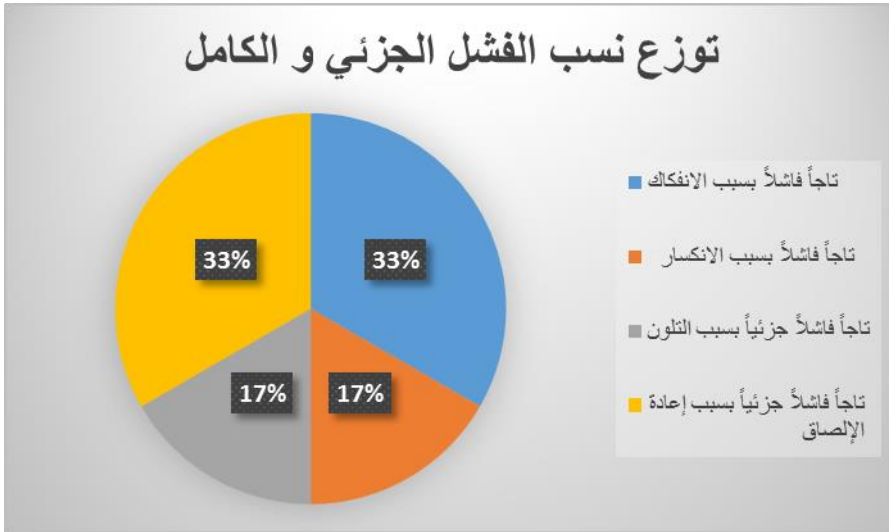
يبين المخطط رقم (1) نسب النجاح في مجموعة Endocrown تبعاً لمعايير Walton 2002



يبين الجدول رقم (2) توزيع العينة تبعاً لنمط الفشل

تاجاً فاشلاً بسبب الانفكاك	تاجاً فاشلاً بسبب الانكسار	تاجاً فاشلاً جزئياً بسبب التلون	تاجاً فاشلاً جزئياً بسبب الإلصاق وإعادة
2	1	1	2

يبين المخطط رقم (2) توزيع نسب الفشل الجزئي والكامل في مجموعة Endocrown تبعاً لمعايير Walton2002



المناقشة:

تناولت العديد من الدراسات موضوع Endocrown³⁻⁵⁻⁷ ، وقد أوصت جميعها باعتباره خياراً تعويضياً مقبولاً للأسنان الخلفية المعالجة لبياً ذات التهدم الواسع، إذ أنه أثبت مخبرياً متانته العالية تجاه قوى الضغط⁴⁻⁸⁻¹³ وأثبت سريرياً نسباً عالية للنجاح وصلت إلى 90% بعد مراقبة دامت لمدة سنتين⁹ ، وعلى الرغم مما سبق فالأدب الطبي يوثق في جميع الدراسات المحيطة في Endocrown بأن قلّة من الممارسين يتقنون به بغض النظر عن مجمل الدراسات التي ذُكرت سابقاً، إذ يحتاج إلى دراسات سريرية طويلة الأمد للتأكد من مدى فعاليته وإمكانية الاعتماد عليه كخيارٍ تعويضيٍّ بديلٍ عن الأوتاد الجذرية، وهذا ما تناوله هذا البحث.

تألّفت عينة البحث من Endocrown 20 مصنوعاً من IPS e.max Press, Ivoclar Vivadent.

قُومت التعويضات من ناحية النجاح والفشل السريري بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها، وذلك باتباع مبادئ Walton 2002.

سجلت مجموعة Endocrown نسب نجاح سريري (72%)، وقد توافقت هذه النسبة تقريباً مع دراسة أجريت في عام 2021 سجلت نسبة نجاح سريري 77.7% بعد متابعة استمرت خمس سنوات¹⁴ .

توزعت نسب النجاح بين 19 % من الحالات أثبتت نجاحها بعد الفحص السريري من حيث اللون والشكل والأداء الوظيفي و53% من الحالات قُيِّمت كتعويضات باقية حسب Walton2002 لعدم التمكن من فحص المريض بشكل مباشر تبعاً لظروف مختلفة،

وبالتالي يعتبر تقويم التعويض ناجحاً في حال عدم شكوى المريض من أي اختلاط غير دقيق، وقد حصلت المتابعة عن طريق الهاتف في العديد من الأبحاث التي درست النجاح السريري للتعويضات الخزفية الكاملة، إذ تعتبر نتائج البحث أولية، ويمكن استخلاص المزيد من النتائج طويلة الأمد من خلال متابعة الحالات في دراسات تالية، كما هو الحال في العديد من الأبحاث التي أصدرت نتائج أولية، ثم أصدرت نتائج بفترات متابعة طويلة في دراسات تالية¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷.

طرح Bayne في عام 2007 عدة عوامل تؤثر على النتائج السريرية منها عوامل تتعلق بتحديد خطة المعالجة، وأخرى تتعلق بنوع المواد السنية المستخدمة والمخابر التي تتخذ العمل، وعوامل فموية كموقع التعويض في الفم والجهود الإطباقية التي سيتعرض لها، و أخيراً عوامل تتعلق بكل مريض على حدة كالعادات الغذائية والعناية بالصحة الفموية¹⁸، وقد اختلفت نتائج هذه الدراسة مع نتائج الدراسات السريرية السابقة التي راقبت Endocrown لمدة 24 شهراً وسجلت نجاحه سريرياً ووظيفياً وتجميلاً¹⁹⁻²⁰ بنسب وصلت إلى 80%، وقد يعود سبب الاختلاف إلى الفرق في مدة المراقبة السريرية إذ لم تتجاوز 24 شهراً في الدراسات السابقة.

توزعت أسباب الفشل في Endocrown بين فشل الإصاق (33%) والانكسار (17%) وتغيير اللون (17%) وإعادة الإصاق (33%)، وقد اتفقت هذه النتائج مع الدراسات السابقة، إذ سجلت دراسة Otto في عام 2004 تبدل لوني طفيف في 30% من تيجان Cerac بنوعها (Endocrown والتيجان التقليدية) بعد 16 شهراً من المراقبة²، وكذلك الأمر بالنسبة للانكسار حيث اتفقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة (Lazic et al, 2007) التي سجلت انكسار الخزف في واحد من أصل 34 Endocrown بعد مرور سنتين على المتابعة السريرية¹⁹، ودراسة أخرى سجلت انكسار واحد من أصل 79 Endocrown مصنوع من Empress II بعد مرور أكثر من سنتين على المتابعة

السريرية²¹، ودراسة (Bernhart et al, 2010) التي تابعت Endocrown المصنوع بنظام Cerec عند تتويج الأرحاء لمدة سنتين وسجلت انكسار تاجين من أصل عشرين⁹ Endocrown.

وقد توافقت هذه الدراسة مع الدراسات السابقة التي اعتبرت فشل الإلصاق هو السلبية الأساسية في Endocrown³⁻⁷⁻⁹، حيث سجل فشل الإلصاق الكامل وإعادة الإلصاق نسبة 50% من أسباب الفشل، ويعود السبب في ذلك إلى أن الثبات في Endocrown يعتمد على عاملين أساسيين أحدهما الثبات الأولي الميكانيكي الناتج عن انطباق الجزء المندخل ضمن الحجرة اللبية، وهذا العامل يعتمد على جودة الطبعة من جهة وعلى مهارة التقني الذي ينجز العمل المخبري، وقدرته على نسخ تفاصيل الحجرة اللبية من خلال التشميع أولاً ثم من خلال الإنهاء والتلميع دون خسارة الشكل الهندسي للجزء المندخل ضمن الحجرة اللبية من جهة أخرى، والعامل الثاني هو ضمان جودة الإلصاق بالإسمنت الراتنجي بمراحله المختلفة⁵⁻²²⁻²³، وبناءً على ماسبق يمكن أن يُعزى فشل الارتباط الجزئي في Endocrown في هذه الدراسة إلى ضعف الثبات الأولي للتعويض، إذ لم تتوفر لدى التقنيين الخبرة والمهارة في إنجاز مثل هذا النوع من التعويضات ذلك أنه من النادر استخدامه في العيادات السنية، فهو خيار غير مطروق وذو كلفة مادية عالية، ومن جهة أخرى كانت الصعوبة في تأمين العزل خلال الإلصاق أحد أسباب فشل الارتباط الجزئي.

الاستنتاجات: ضمن حدود هذه المتابعة السريرية التي استمرت خمس سنوات يُمكن اعتبار Endocrown المصنوع من الخزف الزجاجي المقوى ببلورات ثنائي سيليكات الليثيوم بطريقة الحقن أحد خيارات التعويض في الأرحاء المتهدمة والمعالجة لبياً مع الانتباه إلى حساسية هذه التقنية من حيث إجراءات تطبيقها والاختيار الدقيق للاستطباب المناسب.

التوصيات: توصي هذه المتابعة السريرية بإمكانية استخدام E.max Press Endocrown كخيار تعويضي للأرحاء المتهدمة والمعالجة لبياً، ضمن الاستطبابات المحددة لهذه التقنية.

المراجع:

1. Pissis P. Fabrication of a metal-free ceramic restoration utilizing the monobloc technique. *Practical Periodontics and Aesthetic Dentistry* 1995;7: 83-94.
2. Otto T. Computer-aided direct all-ceramic crowns: preliminary 1-year results of a prospective clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:446–55.
3. Lander E, Dietschi D. Endocrowns: A clinical report. *Quintessence Int* 2008;39:99-106.
4. Biacchi GR, Basting RT. Comparison of fracture strength of endocrowns and glass fiber post-retained conventional crowns. *Oper Dentistry*, 2012;37:130-6.
5. Bindl A, Mormann WH. Clinical evaluation of adhesively placed Cerec endocrowns after 2 years- preliminary results. *Journal of Adhesive Dentistry* 1999; 1: 255-65.
6. Gohring TN, Peters AO. Restoration of endodontically treated teeth without posts. *Am J Dent* 2003;16:313–18.
7. Valentina V, Aleksandar T, Dejan L, Vojkan L. Restoring endodontically treated teeth with all-ceramic endocrowns—case report. *Serbian Dental Journal* 2008;55 :54- 64.
8. Chaio C, Kuo J, Lin Y, Chang Y. Fracture resistance and failure modes of CEREC endocrowns and conventional post and core-supported CEREC crowns. *Journal of Dental Sciences* 2009; 4: 110-17.
9. Bernhart J, Bräuning A, Altenburger MJ, Wrbas KT. Cerec3D endocrowns--two-year clinical examination of CAD/CAM crowns

for restoring endodontically treated molars. *Int J Comput Dent.* 2010;13:141-54.

10. Bayne SC, Schmalz G. Reprinting the classic article on USPHS evaluation methods for measuring the clinical research performance of restorative materials. *Clin Oral Investig* 2005;9(4): 209-14.

11. Cvar JF, Ryge G. Reprint of criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials. 1971. *Clin Oral Investig* 2005;9:215-32.

12. Walton TR. An up to 15-year longitudinal study of 515 metal-ceramic FPDs: Part 1. Outcome. *Int J Prosthodont* 2002;15:439-45 .

13. El-Damanhoury HM, Haj-Ali RN, Platt JA. Fracture resistance and microleakage of Endocrowns utilizing three CAD/CAM blocks. *Operative Dentistry* 2015; 40 (2):201-10.

14. Al-Dabbagh R .Survival and success of endocrowns: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent.* 2021 Mar;125(3):415.e1-415.e9.

15- Harder S, Wolfart S, Eschbach S, Kern M. Eight-year outcome of posterior inlay-retained all-ceramic fixed dental prostheses. *J Dent* 2010;38:875-81.

16- Kern M, Sasse M. Ten-year survival of anterior all-ceramic resin-bonded fixed dental prostheses. *J Adhes Dent* 2011;13:407-10.

17- Kern, M. Clinical long-term survival of two-retainer and single-retainer all-ceramic resin-bonded fixed partial dentures. *Quintessence Int* 2005;36:141-7.

18. Bayne SC. Dental restorations for oral rehabilitation – testing of laboratory properties versus clinical performance for clinical decision making. *J Oral Rehabil* 2007;34(12): 921-32. Review.

19. Lazic V, Todoroviü A, Veselinoviü V, Lisjak D. Bezmetalne endokrone, II Kongres Stomatologa Bosne i Hercegovine, Abstrakt Book , Tesliü, 2007 .
20. Carlos R B, Nainan MT, Pradhan S, Sharma R, Benjamin S, Rose R. Retoration of endodontically treated molars using all ceramic Endocrowns. Case Reports in Dentistry, 2013, Article ID 210763, 5 Pages.
21. Toksavul S, Toman M. A short-term clinical evaluation of IPS empress 2 crowns. International Journal of Prosthodontics. 2007; 20:168 – 72.
22. Leirskar J, Nordbù H, Thoresen NR. A four to six year follow-up of indirect resin composite inlays/onlays. Acta Odontol Scand 2003;61:247–51.
23. Zarow M, Devoto W, Saracinelli M. Reconstruction of endodontically treated posterior teeth –with or without post? Guidelines for the dental practitioner. Eur J Esthet Dent 2009;4:312-27.

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

طالبة الماجستير: رنيم محمد اليوسف

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية-كلية الصيدلة-جامعة البعث

إشراف الدكتور: يوسف الأحمد

ملخص البحث

تعتبر ثباتية الأدوية من أهم معالم جودة الدواء لما لها من أهمية في أمان وفعالية المستحضر الدوائي. تم في هذه الدراسة تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً ومن شركات وتحضيرات مختلفة عبر إجراء فحوص فيزيائية وكيميائية لمدة عام وذلك ضمن شروط الحفظ والتخزين على الرف.

تم العمل على ثلاثة مستحضرات تجارية مأخوذة من الصيدليات المجتمعية بثلاث طبخات مختلفة، وطبخة واحدة من المستحضر العالمي PLAVIX®.

أجريت فحوص الجودة الفيزيائية كفحص القساوة والهشاشة وفحص سلامة الإغلاق (البليستر) إضافة لفحص محتوى الرطوبة في بداية حفظ العينات على الرف وبعد مرور عام من الحفظ، بينما أجريت مقارنة المادة الفعالة لمعرفة تناقص التركيز بشكل دوري كل ثلاثة أشهر وعلى مدى عام من حفظ العينات. تمت المقايسة باتباع تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC)، باستخدام مكشاف مطيافية الأشعة فوق البنفسجية عند الطول الموجي 220 nm.

أظهرت نتائج الفحوص الفيزيائية محافظة المضغوطات على مواصفات الجودة خلال مدة الدراسة، حيث كانت رطوبة المضغوطات أقل من 0.5%، الهشاشة ضمن المجال (0-0.26%)، كانت قساوة المضغوطات ضمن المجال (4.75-11.98 KP) كما اجتازت جميع العينات فحص البليستر.

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

أظهرت المقايسة بقاء نسبة المادة الفعالة ضمن المجال المسموح دستورياً في جميع المستحضرات المدروسة، حيث لم تقل نسبة كلوبيدوغريل ببسلفات في أي من الطبقات عن 90% وهذا يشير إلى الثبات الجيد. أكدت الدراسة الإحصائية عدم وجود فرق معنوي في نسبة المادة الفعالة بين التحضيرات من نفس الشركة وبين الشركات المختلفة مما يشير إلى جودة ($P>0.05$) والمستحضر العالمي خلال مدة الدراسة بدلالة إحصائية هذه المستحضرات والالتزام بقواعد التخزين الجيد

الكلمات المفتاحية: الثباتية، مراقبة الجودة، المقايسة، كلوبيدوغريل ببسلفات، الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، مضغوطات.

Assessment Stability of Clopidogrel Bisulfate Tablets Locally Marketed in Syria during Shelf Life

Abstract

Stability of drug is an important factor in quality, safety and efficacy of the pharmaceutical product. The aim of this study is to assess the stability of Clopidogrel bisulfate tablets locally marketed from different companies and batches using physical and chemical tests during one year in the products that has been stored in the pharmacy. We have worked on Clopidogrel bisulfate tablets from three local pharmaceutical companies and three different batches from each one in comparing with one batch of brand –name drug (PLAVIX®).

Physical tests such as hardness, friability, closure integrity testing (blister) and moisture content had conducted on the products in the starting of storage and after one year of storage. The assay of active ingredient had conducted on all products every three months during one year of storage using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). The detector was ultraviolet at wavelength 220 nm.

The results of physical tests showed that the tested tablets have maintained the quality specifications during the period of study, moisture content less than 0.5%, friability in the range (0-0.26%), hardness in the range (4.75-11.98kp). All products passed the test of closure integrity.

The results of assay of Clopidogrel bisulfate in the tablets which has been done every 3 months for one year showed values in the range specified (90-110%) in all generics. This indicates to good stability of all the studied products because the amount of the active pharmaceutical ingredient was not less than 90%. The statistical study showed that there is no significant difference in the results of assay for all studied products in each batch ($P>0.05$), also there is no significant difference in the results between the batches in each product or between the tested products and the brand-name drug during the period of study. This indicates to the good quality and the good storage conditions of the drug products

KEYWORDS: stability, drug quality, Clopidogrel bisulfate, assay, HPLC, tablets.

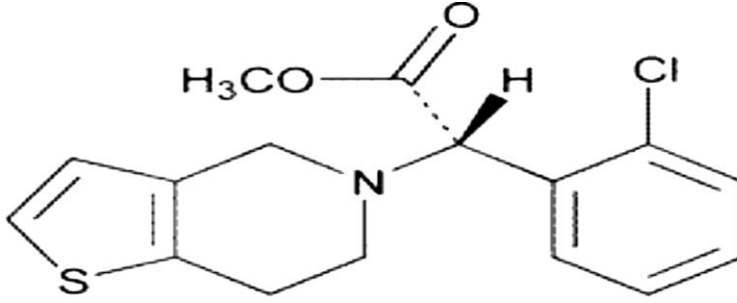
1. مقدمة: Introduction

تُعتبر ثباتية الأدوية drug stability من معالم الجودة لما لها من تأثير في إطالة عمر الشكل الصيدلاني على الرف shelf-life والحفاظ على أمانه وفعاليتته، وتهدف اختبارات الثبات إلى تقديم الأدلة على عدم حصول تغير في جودة المادة الدوائية أو المستحضر الدوائي مع مرور الزمن نتيجة تأثير العوامل البيئية المختلفة كدرجة الحرارة والرطوبة والضوء، كونها عوامل يمكنها أن تسرع من التفاعلات التخريبية التي تشمل جزيئة المادة الدوائية أو تؤثر في أداء الشكل الصيدلاني drug performance أو تسرع النمو الميكروبيولوجي [1].

يعتبر كلوبيدوغريل ببسلفات من الأدوية المستعملة بشكل واسع في علاج المتلازمة الإكليلية الحادة (Acute Coronary Syndrome (ACS)، الذبحة angina، وفي علاج المرضى الذين أُجري لهم مداخلة جراحية مع شبكة Percutaneous Coronary Intervention (PCI) نظراً لتأثيراته المضادة لتكدس الصفائح [2-5].

ينتمي كلوبيدوغريل إلى مجموعة تينوبيريدين وهو مثبط انتقائي لمستقبلات adenosine diphosphate (ADP) حيث يعمل على إنقاص تجمع الصفائح الدموية من خلال الارتباط غير العكوس بالمستقبلات الموجودة على الصفائح ويمنع تفعيل معقد الغليكوبروتين Gp IIb/IIIa complex وبالتالي يثبط عملية تجمع الصفائح platelets aggregation [2,3].

يمتلك الكلوبيدوغريل مركزاً لعدم التناظر، وبالتالي يكون له مماكبين فعالين ضوئياً (S, R) وقد وجد أن المركب الميمن الأينانتيمير (S) هو من يملك فعالية مضادة للتخثر [3]. قد يتعرض هذا الدواء خلال مراحل التصنيع المختلفة والتعبئة والنقل والتخزين إلى عدد من عوامل الحلمهة hydrolysis (نظراً لوجود وظيفة استرية كما هو موضح في الشكل 1) والأكسدة oxidation التي تؤثر على المادة الفعالة وهذا ما يؤثر على الفعالية العلاجية المرجوة منه وبالتالي قد تؤثر على حياة المريض [6].



الشكل (1): الصيغة الكيميائية لكلوبيدوغريل ببسلفات

ومن هنا تأتي مبررات البحث في تقييم معالم الجودة الفيزيائية والكيميائية عبر إجراء مقايسة دورية كل ثلاثة أشهر للمادة الفعالة في مجموعة من مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المحفوظة على الرف للتأكد من بقاء المادة الفعالة ثابتة في المستحضرات الصيدلانية المُخزّنة في الصيدليات المجتمعية، حيث يجب أن تحافظ المستحضرات المدروسة على الحدود المقبولة دستورياً من المادة الفعالة (90-110%) [7].

2. هدف البحث: The aim of the study

يهدف البحث إلى تقييم ثباتية المستحضرات الحاوية على كلوبيدوغريل ببسلفات عبر إجراء فحوص الجودة الفيزيائية في بداية حفظ المستحضرات على الرف وبعد مرور عام من الحفظ، إضافة إلى المقايسة الدورية كل ثلاثة أشهر لمدة عام من شروط حفظ وتخزين المستحضرات على الرف (التخزين ضمن الصيدلية عند درجة الحرارة 25 درجة مئوية).

3. مواد وطرائق البحث: Materials and Methods

3.1. المواد المستخدمة: Materials

مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات 75 mg الملبسة بالفيلم من المستحضر العالمي PLAVIX® من طبخة واحدة، مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات 75 mg الملبسة بالفيلم من المستحضرات المحلية، والمأخوذة من ثلاث شركات مختلفة رُمز لها (A, B, C)، وثلاث طبخات مختلفة من كل شركة رُمز لها بالأرقام (1,2,3)، حيث تم جمع

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

العينات المدروسة من الصيدليات المجتمعية، مسحوق كلوبيدوغريل ببسلفات العياري (بنقاوة 97.85%) (Macleods/India)، ماء مقطر، ميثانول معد للاستخدام في الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Hony well/ Germany) .

3.2. الأجهزة والأدوات: Equipment

ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 g (Sartorius ENTRIS 64/Germany)، جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (Jeken/China)، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Shimadzu/Japan)، مراشح ميكرونية وزجاجيات مختلفة (أسطوانات مدرجة، بياشر، بوالين معايرة)، جهاز قياس الهشاشة (Panomex 903/India)، جهاز قياس القساوة (Erweka TBH 125 TD/Germany) .

3.3. الفحوص الفيزيائية والكيميائية المطبقة

3.3.1 فحص الرطوبة

تم طحن 10 مضغوطات من كل طبخة على حدة، ومن ثم تم قياس وزن العينة، بعدها وضعت ضمن فرن التجفيف تحت الفراغ وتم ضبط الحرارة على 105 درجة مئوية لمدة ساعتين، وتم تشغيل مضخة التخلية، بعد انتهاء الاختبار تم وضعها ضمن وعاء خاص يحوي السيلكاجيل حتى تبرد، بعدها تم وزنها من جديد وحساب نسبة الرطوبة المتبقية من العلاقة:

(وزن المضغوطات قبل التجفيف - وزن المضغوطات بعد التجفيف) * 100

/ وزن المضغوطات قبل التجفيف

تم تكرار الاختبار 3 مرات وأخذت قيمة المتوسط، علماً أنه لا توجد قيمة دستورية محددة، لكن يشير دستور الأدوية الأمريكي أنه يجب ألا تتجاوز 0.5 % لكل 1g. بعد ذلك، تم تحديد نسبة الرطوبة المتبقية في المضغوطات بعد عام من الحفظ على الرف [7-10].

3.3.2 فحص البليستر

تم وضع ثلاثة بليسترات blisters دوائية من كل طبخة في مخللة جهاز التسرب الذي يحوي سائل أزرق الميثيلين 1%، ثم وضع فوقها القرص البلاستيكي لمنعها من الطفو، ثم

تم تخلية الهواء من المخلية وذلك بضبط مضخة الخلاء على ضغط سلبي 400 ميلي بار ولمدة 4 دقائق ومن ثم تم فحص الظرف وملاحظة أية آثار للملون على سطح المضغوطات أو داخله [11-13],[7].

3.3.3.3 فحوص المقاومة الميكانيكية

3.3.3.1 فحص القساوة

تم أخذ (10) مضغوطات من كل طبخة وتحديد قساوتها إفرادياً باستخدام جهاز القساوة (Erweka TBH 125 TD/Germany)، والذي يعطي القيم معبراً عنها بالكيلوباسكال (kp)، بعد ذلك تم حساب المتوسط والانحراف المعياري للتعبير عن قساوة مضغوطات كل عينة بالمتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري. لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات إذ تختلف القساوة المرغوبة بحسب الاستخدام المقصود من المضغوطات.

3.3.3.2 فحص الهشاشة

تم إجراء الاختبار حسب دستور الأدوية الأمريكي (USP 41) من خلال أخذ عدد من المضغوطات المختارة عشوائياً بحيث يكون وزنها مساوياً (6.5 g) (لأن وزن مضغوطات الطبخات المدروسة أقل من 650mg). وُزنت المضغوطات ثم وُضعت في جهاز الهشاشة (Panomex 903/India)، المكون من حجرة بلاستيكية تدور بسرعة 25 دورة في الدقيقة لمدة 4 دقائق، ومن ثم وزنت المضغوطات بعد إزالة الغبار عنها وتم حساب الهشاشة كنسبة مئوية من العلاقة التالية:

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

حيث: F: الهشاشة، W1: وزن المضغوطات قبل الاختبار، W2: وزن المضغوطات بعد الاختبار.

يجرى الاختبار عادة على النواة المعدة للتلبيس، حيث يجب ألا تتجاوز الهشاشة 0.5% [7]، وتعتبر المضغوطات مرفوضة في حال انقسمت أو تعرضت للتحطم، ولكن من الممكن أن يجرى هذا الاختبار وفق بعض الدراسات المرجعية على المضغوطات النهائية الملبسة وهنا يجب أن تكون الهشاشة أقرب إلى المعدومة [13, 14, 17, 20].

3.3.4. Assay: المقايسة:

تم إجراء المقايسة باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC، وفق الشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول (1) وفق طريقة معتمدة ومطورة مسبقاً في المعمل الدوائي in-house.

قبل البدء بالمقايسة كان لابدّ من التحقق من ملائمة النظام system suitability من خلال حقن المحلول العياري في الجهاز خمس مرات متتالية وتسجيل زمن الاحتباس Retention time (Rt) والمساحة تحت المنحني (Area Under Curve (AUC في كل مرة وحساب الانحراف المعياري النسبي RSD% ومقارنته مع الحدود المسموحة، حيث يجب أن يكون أقل من 2% لكل من Rt و AUC، علماً أنه قد تم تكرار المقايسة ثلاث مرات لكل عينة وأخذ المتوسط الحسابي للنتائج الثلاث.

تم تكرار إجراء المقايسة خلال عام وبمعدل زمني كل ثلاثة أشهر ضمن شروط حفظ المضغوطات على الرف، حيث تعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً إذا كانت حاوية على (90 - 110 %) من الكلوبيدوغريل ببسلفات وفقاً للمتطلبات الدستورية [7].

الجدول (1): الشروط الكروماتوغرافية المستخدمة

الطور المتحرك	(ميثانول: ماء) (10:90)
العمود المستخدم	C8 (250*4.6)mm
التدفق	1.5ml/min
حجم الحقنة	20 µl
المكشاف	UV
طول الموجة	220 nm

3.3.4.1. تحضير الطور المتحرك المستخدم: Mobile phase preparation

تم تحضير (1000 ml) من الطور المتحرك من خلال نقل (900 ml) من الميثانول إلى بالون معايرة سعة (1000 ml)، ثم أكمل الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار. بعد ذلك، وُضع البالون في جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة (5) دقائق.

3.3.4.2 Standard solution : (الشاهد) تحضير المحلول العياري (الشاهد): preparation

وُزِن حوالي (50mg) من مسحوق كلوبيدوغريل ببسلفات، ونُقلت إلى دورق حجمي سعة (50ml)، تم حلها باستخدام (15 ml) من الميثانول ثم أُكْمِل الحجم حتى الخط العياري بالميثانول. أُخذ (5ml) من المحلول السابق إلى دورق حجمي سعة (50ml) وأكْمِل الحجم بالمذيب حتى الخط العياري ثم رُشَّح ميكرونياً.

3.3.4.3 Samples preparation: تحضير العينات

تم وزن 20 مضغوطة من كل طبخة من الطبخات المدروسة بشكل إفرادي وحساب الوزن الوسطي لها، سُحِّقت المضغوطات باستخدام الهاون ثم وُزِن من ناتج الطحن ما يعادل الوزن الوسطي وُضِعَت الوزنة في بيشر وأُضيف إليها (100ml) ميثانول. بعد ذلك تم التحريك لمدة 20 دقيقة ثم تم الترشيح (ترشيح عادي). نُقل (5ml) من الرشاحة إلى دورق حجمي سعة (50ml) وأكْمِل الحجم بالمذيب حتى الخط العياري ثم رُشَّح ميكرونياً.

3.4 الطرائق الإحصائية: Statistical Methods

تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام البرنامج Statistical Package for Social Sciences (SPSS 24) من خلال مجموعة من الاختبارات الإحصائية وأهمها اختبار one way ANOVA للمقارنة بين أكثر من متوسطين.

4. النتائج ومناقشتها: Results and Discussion

4.1 فحص الرطوبة

يظهر الشكل (2) نسبة الرطوبة المتبقية لجميع التحضيرات المدروسة، كانت جميع الطبخات مقبولة من حيث نسبة الرطوبة المتبقية حيث لم تتجاوز قيمة الرطوبة في أيٍّ منها القيمة المقبولة (0.5%)، وكانت جميع قيم الرطوبة أعلى بقليل من نظيرتها في

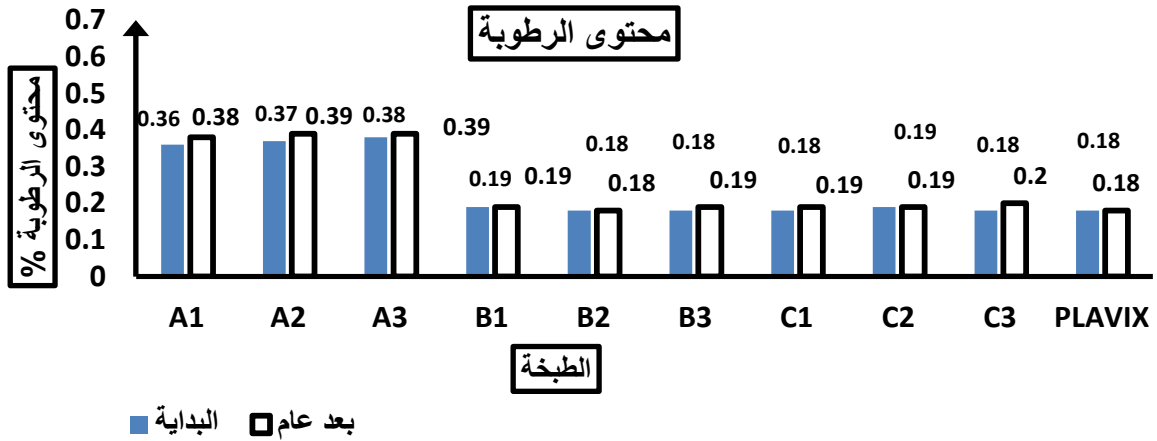
تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدو غريل بيسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

المستحضر الأصيل. كانت النسبة الأقل للطبخة C3 بقيمة 0.17 %، والأعلى للطبخة A3 بقيمة 0.38%.

وجدنا أن قيم رطوبة طبخات الشركة A هي الأعلى بالمقارنة مع جميع العينات وقد تجاوزت قيمة الرطوبة في عينات المستحضر الأصيل (0.18%) ومع ذلك بقيت ضمن الحد المقبول، بينما كانت مضغوطات الشركتين B,C هي الأقل محتوى رطوبة بين جميع العينات المحلية المدروسة والأقرب إلى رطوبة المستحضر الأصيل.

وبعد مرور عام من حفظ المستحضرات على الرف، بقي محتوى الرطوبة مقبولاً ولم يتجاوز 0.5% في أيّ من العينات المدروسة، وقد أكدت الدراسة الإحصائية عدم وجود فرق هام معنوياً لدى مقارنة قيم رطوبة المستحضرات في بداية الحفظ وبعد مرور عام من الحفظ على الرف ($P < 0.05$)، وهذا يؤكد الالتزام بقواعد التخزين الجيد (Good Storage Practices) GSP.

تعتبر هذه النتيجة منطقية لأن المادة الدوائية المدروسة في هذا البحث تصنف حسب نظام التصنيف الاسترطابي على أنها غير مسترطبة-non (class1) [15].
_hygroscopic تعرف القدرة الاسترطابية (الاسترطاب Hygroscopicity) بأنها قدرة المادة بشكلها الصلب (مساحيق) على جذب جزيئات الماء من البيئة المحيطة مما يؤدي إلى حدوث تغيير في خواص هذه المادة وذلك إما بزيادة الحجم أو الالتصاق أو غيرها من الخواص الفيزيائية أو الكيميائية، وتدعى عندها بالمادة المسترطبة [16].



الشكل (2): كمية الرطوبة المتبقية لجميع التحضيرات المدروسة

4.2 فحص البليستر

يعطي اختبار التسرب دلالة واضحة عن جودة سلامة إغلاق مواد التعبئة والتغليف حيث تؤثر جودة التغليف بشكل مباشر على جودة المستحضر [12,13].

عند إجراء الاختبار للعينات المدروسة، بقيت جميع حاويات الطبخات المدروسة محكمة الإغلاق ولم يحدث أي تسرب للسائل أو تأثير للمضغوطات، حيث كانت مواد التعبئة والتغليف للشركات المدروسة في هذا البحث من النوع ألمنيوم-ألمنيوم ALU-ALU، وهذا يشير إلى الاختيار الجيد لمواد التعبئة والتغليف من قبل الشركات المصنعة، وعند إجراء الاختبار على العينات التي تم حفظها لمدة عام على الرف لم يلاحظ حدوث أي تسرب للسائل.

4.3 فحوص المقاومة الميكانيكية

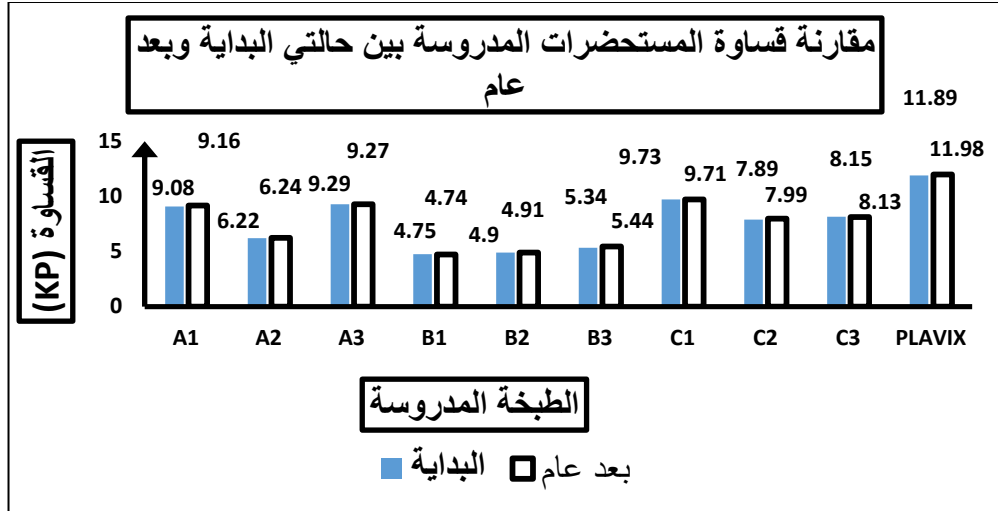
يجب أن تتمتع المضغوطات بقوة ميكانيكية عالية تمكنها من مقاومة العوامل المختلفة التي يمكن أن تتعرض لها أثناء عملية التعبئة والتغليف، النقل والتخزين، وبالتالي ضمان وصولها إلى يد المستهلك بمواصفات دستورية جيدة، ولتقييم مدى مقاومة المضغوطات للكسر والاحتكاك يتم إجراء اختبارات القساوة والهشاشة والتي تدعى اختبارات المقاومة الميكانيكية.

4.3.1 فحص القساوة

لُوحظ وجود تفاوت في متوسط قيم قساوة مضغوطات المستحضرات المدروسة، حيث كانت أعلى قيمة لمتوسط القساوة (11.89 KP) والتي تعود إلى المستحضر العالمي PLAVIX®، بينما كانت أقل قيمة (4.75 KP) والتي تعود إلى مضغوطات الطبخة B1 (الشكل 3).

تبين وجود فرق هام إحصائياً بين متوسطات قيم قساوة مضغوطات جميع المستحضرات المحلية وقساوة المستحضر العالمي من خلال التحليل الإحصائي LSD، حيث كانت قيمة مستوى الدلالة ($P < 0.05$). يمكن تفسير اختلاف قيم القساوة باختلاف العوامل الرابطة المستخدمة في صياغة المضغوطات، وكذلك باختلاف شدة القوة المطبقة أثناء الضغط [17,20].

بعد مرور عام من حفظ المستحضرات على الرف لم يحدث تغير هام في قيم قساوة مضغوطات الشركات المدروسة (الشكل 3) وهذا ما أكدته الدراسة الإحصائية حيث كانت قيمة مستوى الدلالة ($P < 0.05$) مما يشير إلى ثبات المنتجات فيزيائياً وإلى التزام المعامل الدوائية بممارسات التصنيع الجيدة GMP.



الشكل (3): مقارنة قساوة المضغوطات بين حالتها "بدائية الحفظ" و"بعد مرور عام" من الحفظ على الرف

4.3.2 فحص الهشاشة

كانت قيم الهشاشة لجميع الطبخات المدروسة مقبولة وضمن المجال (0 - 0.23) % . كانت جميع المستحضرات ذات قيم أعلى بقليل من قيم المستحضر العالمي ولكن كانت هشاشة مضغوطات الشركة C الأقرب إليه. لم يلاحظ حدوث أي تغيرات هامة في قيم هشاشة مضغوطات العينات المدروسة بعد مرور عام من شروط الحفظ على الرف، بقيت جميع المستحضرات مقبولة الهشاشة حيث كانت جميع القيم ضمن المجال (0-0.26) % (الجدول 2) وهذا يشير إلى ثبات المستحضرات فيزيائياً مع مرور الزمن.

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدو غريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

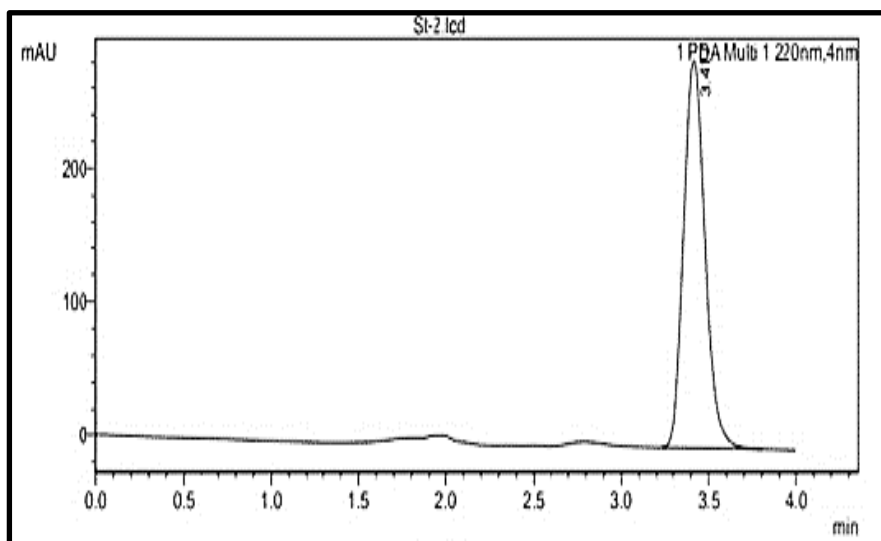
الجدول (2): مقارنة قيم هشاشة المضغوطات بين حالتها "بداية الحفظ" و"بعد مرور عام" من الحفظ على الرف

PLAVIX®	C3	C2	C1	B3	B2	B1	A3	A2	A1	التحضير
0	0.02	0	0	0.03	0	0.15	0.01	0.23	0.11	الهشاشة في بداية الحفظ
0	0.01	0	0	0.05	0	0.17	0.05	0.26	0.13	الهشاشة بعد عام

4.4. المقايسة: Assay

أظهرت نتائج ملاءمة النظام أن الطريقة ذات تكرارية جيدة نظراً لأن قيمة الانحراف النسبي (%RSD) لكل من المساحة تحت المنحني (AUC) وزمن الاحتفاظ (Rt) أقل من 2%.

يُظهر الشكل (4) الكروماتوغرام الخاص بملاءمة النظام حيث ظهرت القمة بوضوح عند زمن احتباس 3.41 دقائق. كان معامل التذييل Tailing factor قريباً من الواحد (الجدول 3) وهذا يدل على كفاءة العمود المستخدم في طريقة التحليل المتبعة.



الشكل (4) الكروماتوغرام الخاص بملاءمة النظام

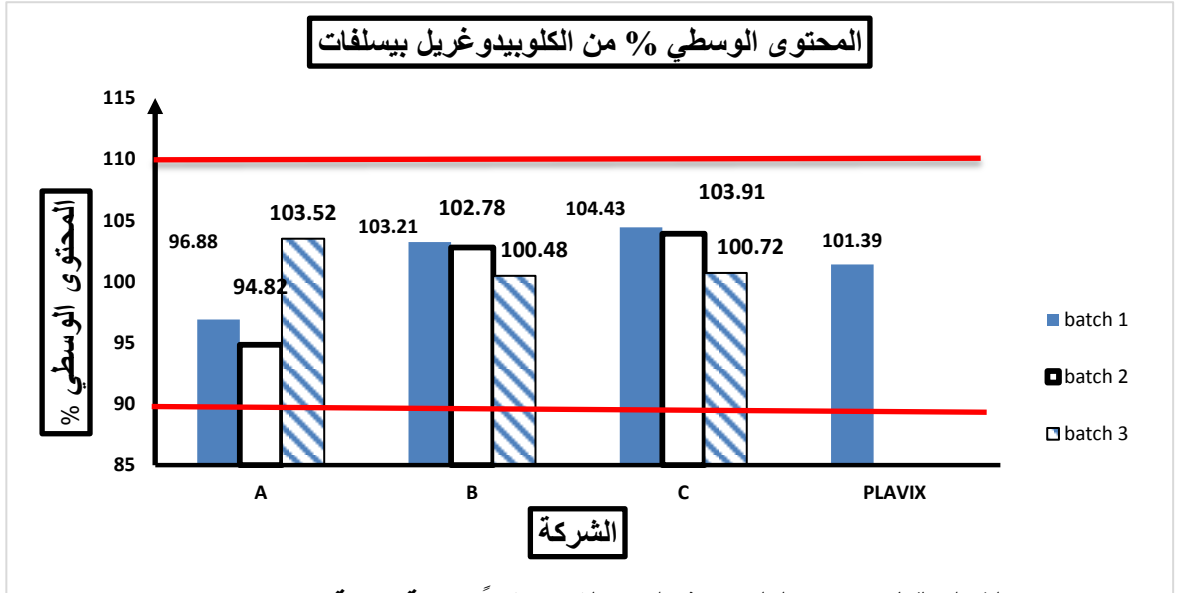
الجدول(3): نتائج ملاءمة النظام

Number of injection	Under Area Curve (AUC)	Retention time (Rt)	Theoretical platelet	Tailing factor
1	1017209	3.41	3966	1.19
2	1026089	3.41	3975	1.19
3	1023983	3.41	3946	1.18
4	1020928	3.42	3963	1.19
5	1022531	3.41	3973	1.18
Average	1022148	3.41	3965	1.18
RSD%	0.45	0.01	0.37	0.22

يُظهر الشكل (5) محتوى كلوبيدوغريل ببسلفات مقدراً كنسبة مئوية مما هو معنون. تباينت نسب المحتوى الوسطي من المادة الفعالة بين قيم أقل وأعلى من نظيرتها العائدة للمستحضر الأصيل، ومع ذلك كانت جميع العينات مقبولة ومتوافقة مع المجال المسموح دستورياً (90 – 110) % [7]. تباينت نسبة المادة الفعالة بين الطبقات ومع ذلك بقيت جميعها ضمن حدود القبول، حيث كانت أقل قيمة للمحتوى 94.82% وهي تعود للطبقة A2، بينما كانت أعلى قيمة للمحتوى الوسطي 104.43% والتي تعود للطبقة C1.

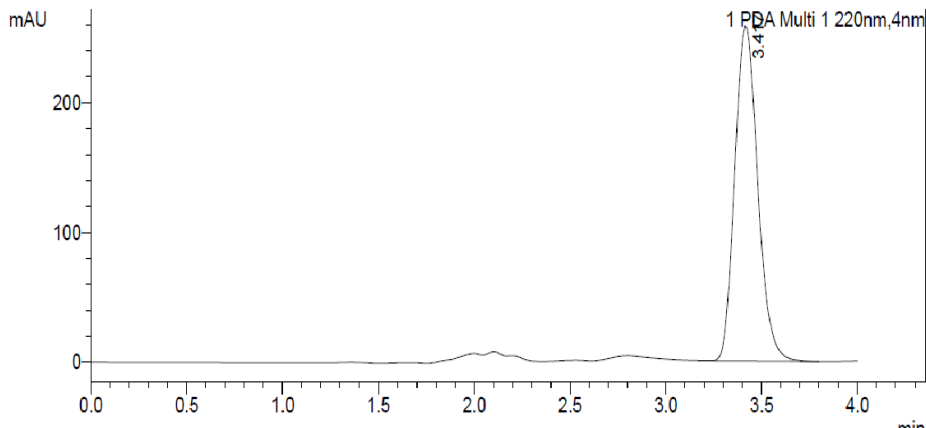
تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

كانت القمم العائدة للمادة الفعالة طبيعية الشكل وواضحة ضمن كروماتوغرامات جميع العينات وعلى درجة عالية من التقارب مع كروماتوغرام العياري (الشكل 4)، لم يلاحظ وجود قمم ثانوية فيأي منها. يمكن الاطلاع على كروماتوغرامات بعض العينات المدروسة

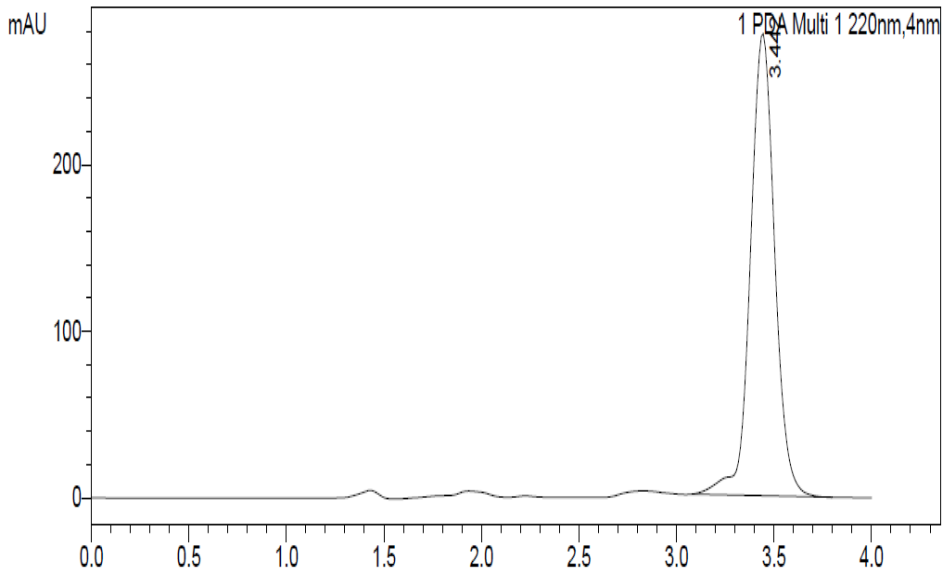


الشكل (5) محتوى الكلوبيدوغريل ببسلفات مقدراً كنسبة مئوية مما هو معنون

(الأشكال 6-8).



الشكل (6): كروماتوغرام العينة A1



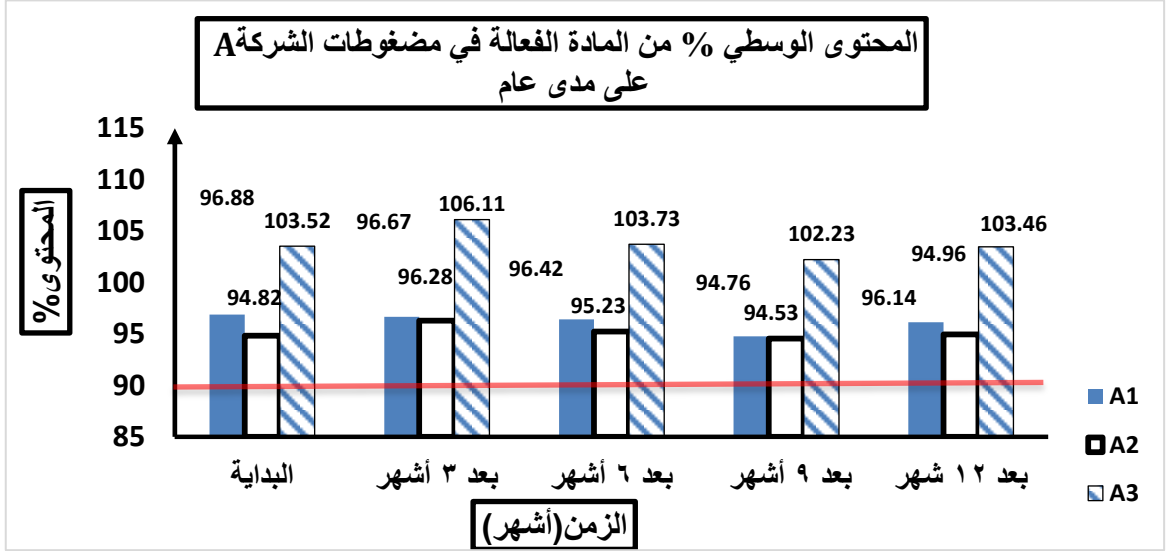
الشكل (8): كروماتوغرام العينة C3

4.5. المقايسة على مدى عام:

عند إجراء مقايسة للمادة الفعالة على مدى عام من شروط الحفظ والتخزين، كانت جميع العينات مقبولة حيث بقيت نسبة المادة الفعالة ضمن المجال المسموح، ولم تقل نسبة المادة الفعالة في أيّ من العينات المدروسة عن 90% مما يشير إلى الثبات الجيد لجميع العينات (الأشكال 9-12).

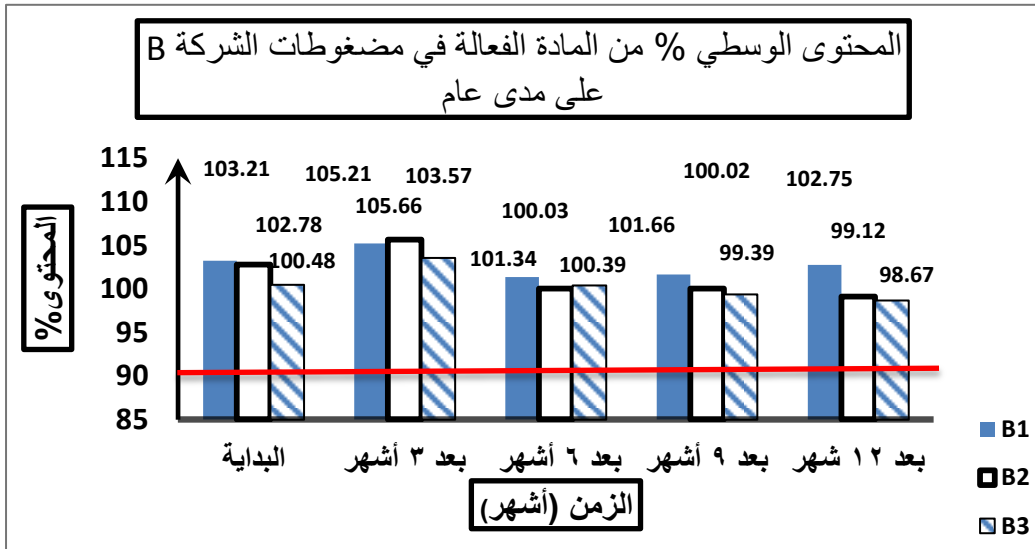
تعتبر النتائج منطقية حيث أن نسبة الرطوبة المتبقية في المضغوطات قليلة والبليستر جيد فلا يوجد امتصاص للرطوبة مما يدل على جودة التصنيع والتغليف.

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدو غريل بيسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

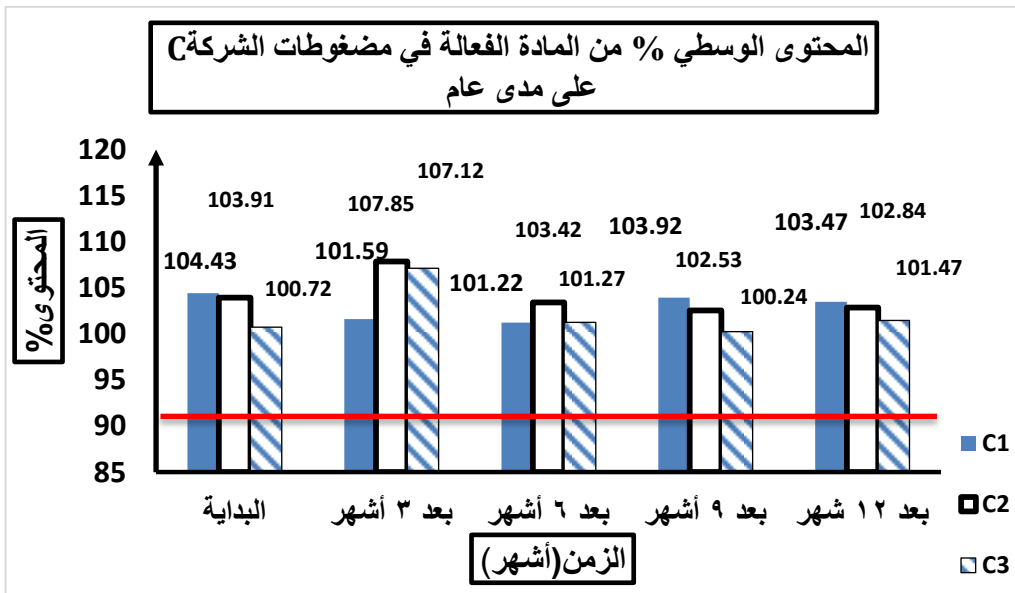


الشكل (9): المحتوى الوسطي % في عينات الشركة A خلال عام

لُوحظ وجود تفاوت في نتائج المقايسة بين طبخات الشركة A إلا أنّها بقيت ضمن مجال المادة الفعالة المقبول دستورياً، قد يعود السبب إلى العمليات الصيدلانية المطبقة على الصيغة ولاسيما عملية مزج مكونات الصيغة. يؤدي المزج غير المتجانس بين المادة الفعالة والسواغات الداخلة في تركيب المضغوطات إلى اختلاف في تعبئة الحجرات المُخصّصة للضغط أثناء تحضير المضغوطات. يمكن أن يكون السبب في اختلاف نتائج المقايسة إلى خلل في تعيير الآلات المستخدمة في تعبئة الحجرات المخصصة لضغط مكونات الصيغة.

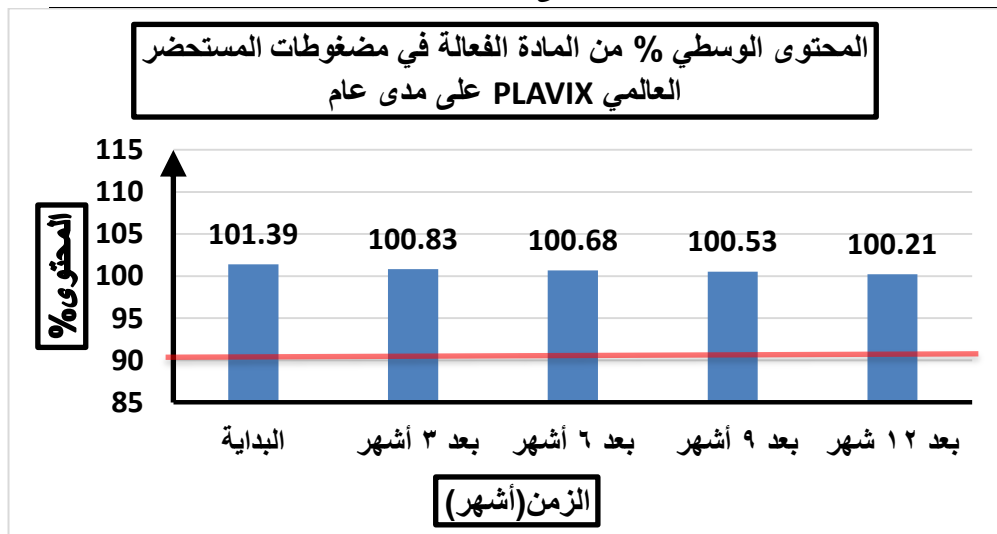


الشكل (10): المحتوى الوسطي % في عينات الشركة B خلال عام



الشكل (11): المحتوى الوسطي % في عينات الشركة C خلال عام

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف



الشكل (12): المحتوى الوسطي % في عينات المستحضر العالمي خلال عام

وقد أكدت الدراسة الإحصائية عدم وجود فرق هام إحصائياً في نسبة المادة الفعالة ضمن الطبخة الواحدة خلال مدة الدراسة، حيث كانت قيمة ($P > 0.05$) في جميع الطبخات المدروسة.

عند مقارنة نتائج مقايسة المادة الفعالة في بداية حفظ المستحضرات وبعد مرور عام من الحفظ، أكدت الدراسة الإحصائية عدم وجود فرق هام إحصائياً ($P > 0.05$). يبين الجدول (4) نتائج التحليل الإحصائي لاختبار المقايسة لجميع المستحضرات الدوائية المدروسة.

الجدول (4): نتائج التحليل الإحصائي لقيم المقايسة خلال عام

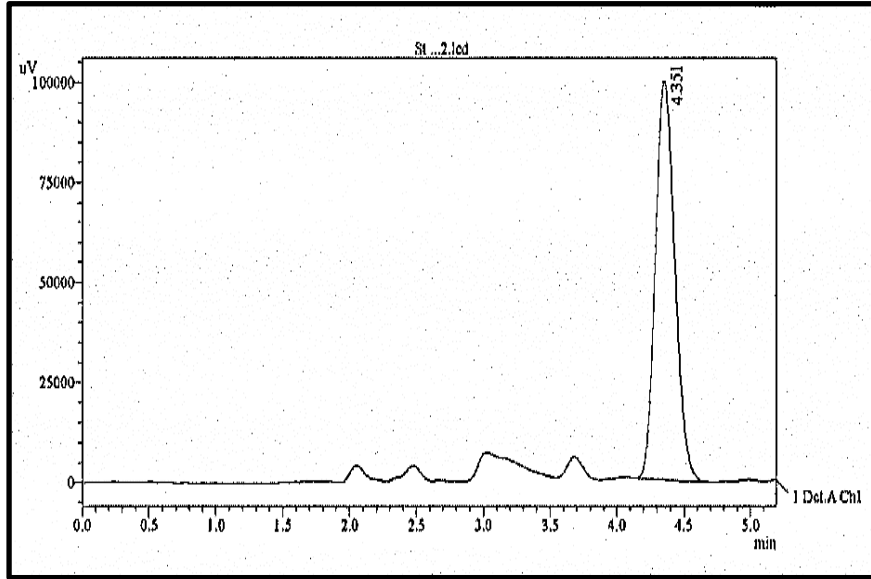
النتيجة	مستوى الدلالة P	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي لمحتوى المادة الفعالة %	عدد الأخذات خلال العام	الطبخة
لا يوجد فروق	0.928	0.84	96.14	5	A1
لا يوجد فروق	0.84	0.86	94.96	5	A2
لا يوجد فروق	0.998	1.70	103.46	5	A3
لا يوجد فروق	0.996	1.533	102.83	5	B1
لا يوجد فروق	0.932	2.69	101.52	5	B2
لا يوجد فروق	0.992	1.87	100.5	5	B3
لا يوجد فروق	0.993	1.43	102.92	5	C1
لا يوجد فروق	0.998	2.15	104.11	5	C2
لا يوجد فروق	0.998	2.81	102.16	5	C3
لا يوجد فروق	0.969	0.43	100.72	5	Plavix

كان زمن الاحتفاظ (Rt) في جميع العينات المدروسة مقبولاً (حوالي 4.35 دقائق)، وكانت القيم العائدة للمادة الفعالة طبيعية الشكل وواضحة ضمن كروماتوغرامات جميع العينات وعلى درجة عالية من التقارب مع كروماتوغرام المادة العيارية (الشكل 13).

لُوحظ وجود قمم ثانوية عند أزمنة تُقارب 2 دقيقة، 2.5 دقيقة، 3 دقائق (الشكل 13) من المُعتقد أن تكون عائدة إلى شوائب ضمن المادة الأولية وضمن المنتج النهائي نظراً لأن هذه القمم الثانوية لم تظهر في كروماتوغرامات العينات المدروسة فقط وإنما ظهرت أيضاً في كروماتوغرام المادة العيارية وكانت متقاربة معها إلى حدٍ كبير. من المحتمل أيضاً أن

تقييم ثبات مضغوطات كلوبيدوغريل ببسلفات المسوقة محلياً في سورية خلال فترة حفظ المستحضرات على الرف

تكون عائدة إلى مواد مشابهة related compounds أو إلى أحد السواغات المستخدمة في تحضير المستحضرات الصيدلانية المدروسة.



5. الاستنتاجات:

- ❖ كانت المنتجات المدروسة مطابقة للمعايير الدستورية من حيث فحوص الجودة الفيزيائية حيث كانت جميع العينات مقبولة من حيث القساوة والهشاشة أي أنها تتمتع بمقاومة ميكانيكية جيدة خلال عمليات النقل والتخزين وبقيت محافظة على مواصفات الجودة الفيزيائية خلال عمر الرف.
- ❖ بقي محتوى الرطوبة في جميع العينات مقبولاً خلال مدة الدراسة وهذا يشير إلى الالتزام بشروط الحفظ والتخزين، وعند إجراء فحص البليستر لم يحدث أي تسرب للسائل إلى العينات، وهذا يشير إلى الاختيار الجيد لمواد التعبئة والتغليف من قبل الشركات المصنعة وعلى جودة التصنيع والتغليف وعدم امتصاصه للرطوبة.

❖ أظهرت نتائج المقايسة assay بقاء نسبة كلوبيدوغريل ببسلفات في جميع المستحضرات المدروسة ضمن المجال الدستوري (90-110%) لمدة عام من شروط الحفظ والتخزين. ومن هنا يمكن القول أنّ المستحضرات المحلية ذات ثبات كيميائي جيد من حيث بقاء نسبة المادة الفعالة ضمن حدود القبول الدستورية. وهذه النتيجة منطقية لأن التخرب ضمن المضغوطات من الدرجة صفر (بطيء جداً) لذلك لم يلاحظ أي تخرب رغم وجود زمرة استرية حساسة للحلمهة في بنية كلوبيدوغريل إلا أن الحلمهة تكون أسرع في الأوساط السائلة بينما الشكل الصيدلاني المدروس مضغوطات صلبة.

6. التوصيات:

❖ تقييم أداء الشكل الصيدلاني drug performance (مضغوطات كلوبيدوغريل) من خلال اختبار التفكك disintegration test واختبار الانحلال dissolution test للتأكد من بقاء الدواء محافظاً على أدائه خلال عمر الرف، ففي بعض الحالات يمكن أن تبقى المادة الفعالة ضمن حدود المقايسة assay، إلا أن الشكل الصيدلاني الحاوي على هذه المادة قد يصبح مع الزمن عاجزاً عن أداء وظيفته.

❖ إجراء دراسة تأثير التغيرات التي يمكن أن تطرأ على مستحضرات كلوبيدوغريل ببسلفات خلال الحفظ على الرف (درجة الحرارة، أشعة الشمس)، والتي تؤثر على جودة المنتج وعلى محتواه من المادة الفعالة وبالتالي على فعاليته وأمانه.

المراجع:

- [1]. المارديني.م. عامر، كتاب المراقبة الدوائية، 2008 منشورات جامعة دمشق.
- [2]. GOMEZ Y, 2003- Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. Vol. 34. 341–348.
- [3]. PRODUCT MONOGRAPH, PLAVIX® ,Clopidogrel Tablets, Manufacturer's Standard 75 and 300 mg Clopidogrel bisulfate, Sanofi-Aventis, Canada.2012.
- [4]. GARDELL SG, 1993- Ticlopidine and Clopidogrel antithrombotic agents that block ADP-mediated platelet activation. **Perspect Drug Discov Des**. vol.1 (3). 521-526.
- [5]. YUSUF S.,ZHAO F., MEHTA SR., CHROLAVICIUS S., TOGNONI G., FOX K, 2001- Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. **New England Journal of Medicine**. 345(7), 494-502
- [6]. HOUSHEH S, 2015- Studying prasugrel and clopidogrel oxidation products in different pH using new analytical methods, Faculty of Pharmacy, Aleppo University
- [7]. The United States Pharmacopeia, USP 41- NF36, 2017
- [8]. Visalakshi, N. A., Mariappan, T. T., Bhutani, H., & Singh, S. (2005). Behavior of moisture gain and equilibrium moisture contents (EMC) of various drug substances and correlation with compendial information on hygroscopicity and loss on drying. **Pharmaceutical development and technology**, 10(4), 489-497.
- [9] العلي، ه. دراسة بعض معايير الجودة لكبسولات أميلوديبيين بيسلفات المسوقة محلياً منشورات مجلة البعث، المجلد 41، العدد 10 عام 2019، 98-77
- [10]. Vaithianathan, S., Raman, S., Jiang, W., Ting, T. Y., Kane, M. A., & Polli, J. E. Biopharmaceutic risk assessment of brand and generic lamotrigine tablets. **Molecular Pharmaceutics**, 12(7), (2015). 2436-2443.
- [11]. European Pharmacopeia, 9th edition, 2017

- [12]. Sarker, K, D, Packaging Technology and Engineering: Pharmaceutical, Medical and Food Applications 1st Edition, Wiley; (July 23, 2020), 544 p
- [13]. Zene H, 2021– Evaluation and quality control of locally marketed ranitidine tablets, faculty of Pharmacy, Al-Baath University
- [14]. MAMMARI N, 2017– An in- vitro comparative study of metformin prolonged release from its local commercial tablets, faculty of Pharmacy, Tishreen University.
- [15]. Assessment report for clopidogrel bisulfate Teva, 2009, **European Medicines Agency**, 6p.
- [16]. Tereshchenko, A. G. (2015). Deliquescence: hygroscopicity of water-soluble crystalline solids. **Journal of pharmaceutical sciences**, 104(11), 3639-3652.
- [17]. SALAMAH M, 2020–A study of the possibility of alternating among amlodipine tablets from different pharmaceutical companies, **Research J.Pharma. and Teach**, vol.13 (4).1720-1724
- [18]. JASSIM Z, HUSSEIN A, 2017- Dissolution method development and enhancement of solubility of clopidogrel bisulfate. **International Research Journal of Pharmacy**. Vol. 8(6)
- [19]. British Pharmacopeia, 2009
- [20]. HAZEEM R, 2020– Studying the possibility of alternating among Valsartan oral preparations from various pharmaceutical companies, faculty of Pharmacy, Al-Baath University.
- [21]. TROGA E, DEDA L, BOSARIL G, PELLUMBI A, 2015–A comparative study of three formulation of metformin tablets available on the Albanian market, **Albanian Journal of Medical and health Science**. vol.46 (2).46–55.
- [22]. SHARGEL L, YU A. BC., 2016–**Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics**7th Edition, New York, 910p

[23]. ALI B, AL-HADDAD M, AREQI A, 2018- Comparative evaluation of some Commercial clopidogrel tablets available in Yemen, **Majalah Farmaseutik**, vol.13 (2).79-87

[24]. MARCOS M, SPERANDEO N, FANDINO O, FAUDONE S, 2020- comparative dissolution and polymorphism study of clopidogrel bisulfate tablets available in Argentine, **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, vol.10(10).062-071

[25]. CHOLKE P, AHMED R, CHEMATE S.Z, JADHAY K.R, 2012- Development and validation of spectrophotometric method for clopidogrel bisulfate in pure and in film coated tablet dosage form, **Archives of Applied Science Research**, Vol.4(1).59-64

[26]. KORADIA V, BANSAL AK, 2004- Qualitative and quantitative analysis of clopidogrel bisulfate polymorphs, **Acta Pharmaceutica**, vol.54(3). 193-204

دراسة فعالية الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين الفموي في علاج وردية الوجه

نضال حمادي**

زينب كنجو*

المُلخَص

الخلفية: الوردية مرضٌ جلديُّ التهابيُّ يؤثرُ على نوعية الحياة. الإيزوترتينوين هو خيارٌ علاجيُّ في الحالات الشديدة. يوجدُ جدلٌ حولَ فعالية الجرعة المنخفضة من الإيزوترتينوين لعلاج الوردية الحطاطية البثرية.

الهدف: تهدفُ هذه الدراسة إلى تقييم فعالية وسلامة الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين لعلاج الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة.

المواد والطرق: تجربة سريرية عشوائية شملت 42 مريضاً يعانون من الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة والتي أُجريت في مستشفى الأمراض الجلدية، جامعة دمشق، سوريا، خلال الفترة ما بين كانون الأول 2019 وتموز 2021. تلقت المجموعة الأولى 0.25 مغ/كغ/يوم والأخرى 0.15 مغ/كغ/يوم لمدة 6 أشهر. كانت متغيرات الاستجابة هي عدد الآفات ومستوى الحمى وتوسع الشعريات عند البداية، بعد شهرين، وبعد 6 أشهر. تم تقييم النكس بعد 9 أشهر.

النتائج: بعد ستة أشهر من العلاج، كانت الاستجابة ممتازة أو جيدة في 71.4% (42/30) من المرضى. كان الانخفاض في عدد الحطاطات والبثرات متشابهاً في كلي المجموعتين. تحسنت شدة الحمى في كلتي المجموعتين، وكذلك شدة توسع الشعريات. بعد شهرين من العلاج بالإيزوترتينوين، عانى 17 مريضاً (40.5%) من آثار جانبية، كان أكثرها شيوعاً جفاف الجلد، يليه الألم في البطن والتهاب الشفة. مع ذلك، لم يكن هناك فرق كبير في معدل التأثيرات السلبية بين المجموعتين. لوحظت زيادة في غاماً غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، الشحوم الثلاثية، الكوليسترول الكلي، وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) في المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25

مغ/كغ/يوم، على الرغم من أن الفروق كانت ذات دلالة إحصائية، إلا أنها لم تكن مهمة سريريًا ولم تستدع إيقاف العلاج في أي من المجموعتين.

الخلاصة: إن فعالية وسلامة كلي الجرعتين المنخفضتين من الإيزوترتينونين متشابهة، ووفقاً لهذه النتائج يُوصى باستخدام الإيزوترتينونين بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم للمرضى الذين يعانون من الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة.

كلمات مفتاحية: الوردية، الإيزوترتينونين، الجرعة المنخفضة، الفعالية، تجربة سريرية

* طالبة ماجستير في الأمراض الجلدية والزهرية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق

** أستاذ دكتور في قسم الأمراض الجلدية والزهرية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق

Study of the efficacy of low-dose oral isotretinoin in the treatment of rosacea

Abstract

Background: Rosacea is an inflammatory skin disease that affects quality of life. Isotretinoin is a therapeutic alternative in severe cases. Controversy exists about the efficacy of low-dose isotretinoin for the treatment of papulopustular rosacea.

Aim: This study aims to evaluate the efficacy and safety of low-dose isotretinoin for the treatment of moderate to severe papulopustular rosacea.

Materials and methods: Randomized clinical trial enrolling 42 patients with moderate to severe papulopustular rosacea conducted at Hospital of Dermatology, Damascus University, Syria, during the period between December 2019 and July 2021. Participants were randomly assigned to two doses of isotretinoin; one group received 0.25 mg/kg/day and the other 0.15 mg/kg/day for 6 months. The response variables were the lesions count, the level of erythema and telangiectasia at zero, 2, and 6 months. Recurrence was assessed at 9 months.

Results: After six months of treatment, the response was excellent or good in 71.4% (30/ 42) of patients. The reduction in the number of papules and pustules was similar in both groups. The level of erythema improved in both groups, as did the level of telangiectasia.

After two months of isotretinoin treatment, 17 patients (40.5%) experienced adverse effects, the most common being dry skin, followed by abdominal pain, and cheilitis. However, there was no significant difference in the rate of adverse effects between the two groups. An increase in gamma glutamyl transferase, triglycerides, total cholesterol, and LDL cholesterol was observed in patients who received 0.25 mg/kg/day, although the differences were statistically significant, they were not clinically significant and did not warrant discontinuation of treatment in either group.

Conclusion: The efficacy and safety of both isotretinoin dose schedules are similar, due to this results the use of isotretinoin 0.15 mg/kg/day is recommended for patients with moderate to severe papulopustular rosacea.

Keywords: Rosacea, isotretinoin, low –dose, efficacy, clinical trial

مُقَدِّمَةٌ:

الوردية (Rosacea) هي مرض مزمن شائع يمكن أن يتظاهر بمجموعة متنوعة من المظاهر الجلدية أو العينية. تؤثر الإصابة الجلدية في المقام الأول على الجزء المركزي من الوجه، وتتميز بأعراض وعلامات مثل التوهج، الاحمرار، الحطاطات، البثورات، توسع الشعيرات، تغيرات مميزة في جلد الأنف مع تضخم (الفيمة)، وأيضاً إصابة عينية (AM Two et al, 2015; 72 (5):749-58).

يصعب تقييم انتشار الوردية بسبب مظاهرها السريرية المتغيرة والتنوع الواسع لاضطرابات الجلد التي تُبدي مظاهر سريرية مماثلة. تتراوح تقديرات انتشار الوردية في الأفراد ذوي البشرة الفاتحة من 1 إلى 10% (Zuuren et al, 2011; CD003262). إن البالغين الذين تزيد أعمارهم عن 30 عاماً هم الفئة العمرية الأساسية المتأثرة بالوردية، ويحدث الاضطراب لدى النساء أكثر من الرجال. يُصاب الذكور بالتغيرات الجلدية الفيمة أكثر من النساء (Abram et al, 2010; 24:565). إن المسارات التي تؤدي إلى تطور الوردية ليست مفهومة بشكل كامل. تشمل العوامل المساهمة المقترحة ما يلي: الشذوذات في المناعة الفطرية، الارتكاسات الالتهابية للعضويات الدقيقة الجلدية، أذية الأشعة فوق البنفسجية، وسوء الوظيفة الوعائية (AM Two et al, 2015; 72 (5):749-58).

تطور تصنيف الوردية من التقسيم إلى أنواع فرعية متميزة (الوردية الحمامية الوعائية، الوردية الحطاطية البثرية، الوردية الفيمة، والوردية العينية) (الشكل 1) إلى مقارنة قائمة على النمط الظاهري تأخذ بعين الاعتبار السمات المختلفة للوردية كمظاهر لحدوث مرضية مستمرة متعددة المتغيرات (Gallo et al, 2018; 78:148).



الشكل (1): الأنواع الفرعية للوردية (A): الحمى مع توسع الشعريات (B): الوردية الحطاطية البثرية (C): الوردية الليمية (D): الوردية العينية

غالباً ما يستهدف العلاج المكونات السريرية النوعية للوردية: الطرائق القائمة على الضوء باستخدام الليزر أو الضوء النبضي المكثف لعلاج توسع الشعريات ومقلدات مستقبلات ألفا الأدرينالية للحمى الوجهية. تُعتبر الأدوية الموضعية مثل الميترونيدازول، حمض الأزليك، والإيفرمكتين علاجات من الخط الأول في المرض الحطاطي البثري الخفيف إلى المتوسط. بالنسبة للذين يعانون من حطاطات أو بثرات التهابية عديدة، أو الذين يعانون من مرض أكثر شدة ولا يستجيبون لواحد أو أكثر من العلاجات الموضعية، فقد يستفيدون من العلاج بالصادات الحيوية الفموية مثل تتراسيكلين (Schaller et al, 2017; 176:465). إن إيزوترتينوين (Isotretinoin) هو ريتينويد صناعي مشتق من ريتينول (فيتامين A). وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في عام 1982 على الإيزوترتينوين الفموي لعلاج العد الشائع، واعتُمد في أوروبا عام 1983، مما أحدث ثورة في علاج الأشكال الشديدة للعد الشائع (Bagatin et al, 2020; 95(S1):19-38). أثبتت العديد من الدراسات منذ ثمانينيات القرن الماضي فعالية الإيزوترتينوين الفموي لعلاج الوردية الحطاطية البثرية الشديدة، واستخدمت معظم تلك الدراسات أنظمة علاج العد الشائع (جرعة 0.5-1 مغ/كغ/يوم لمدة

4 أشهر) (Park et al, 2011;4(9):54-61). أشارت الدراسات الحديثة إلى أن الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين الفموي (0.1 – 0.3 مغ/كغ/يوم أو الجرعة الثابتة 20 مغ/يوم) فعالة بنفس القدر، مع تأثيرات جانبية سلبية أقل (Sbidian et al, 2016; 136:1124).

لاكتساب نظرة ثاقبة عن فعالية وأمان الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين الفموي في علاج الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة أجري هذا البحث على عينة مأخوذة بطريقة الاعتيان العشوائي البسيط من مرضى الوردية المعالجين في مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي في دمشق.

المواد والطرائق:

تصميم البحث: تجربة سريرية عشوائية مستقبلية (prospective randomized clinical trial). مكان البحث: مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي في دمشق. مدة البحث: ما بين كانون الأول 2019 – تموز 2021.

عينة الدراسة: تألفت عينة البحث من المرضى المُشخَّص لهم وردية حطاطية بثرية متوسطة إلى شديدة.

معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى بعمر ما بين 18 – 65 سنة من كلي الجنسين المُشخَّصين بالوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة
- المرضى الذين لم يستجيبوا بشكل كافٍ للعلاج التقليدي الموضعي

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الوردية الحطاطية البثرية الخفيفة
- وجود جُلاذٍ مزمنٍ التهابيٍّ آخر
- الحساسية على الدواء المستخدم
- علاج سابق (في غضون الأشهر الثلاثة السابقة للدراسة) بالإيزوترتينوين الفموي، الليزر، تتراسيكلين ومشتقاته، تناول فيتامين A أو فيتامينات متعددة
- العلاج بالكاربامازيبين أو الفينوتوين
- الأمراض المناعية الذاتية، أمراض العظام، العضلات، الكلية، والكبد.
- اضطراب في شحوم الدم

▪ الحمل أو الإرضاع

▪ التدخين والاستهلاك المتكرر للمشروبات الكحولية

كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 42 مريضٍ مشخصين بالوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة وذلك اعتماداً على موقع **Open Epi**.

تمت الموافقة على الدراسة من قبل لجنة أخلاقيات البحث العلمي. كان جميع المرضى في هذه البحث على دراية تامة بالدراسة وطريقة إجرائها والهدف منها، وقد أخذت موافقتهم الخطية المستتيرة على المشاركة بعد تلقي المعلومات الكافية. لم تواجه هذه الدراسة تحديات أخلاقية خطيرة، حيث أن العلاج بالجرعات المنخفضة من الإيزوترتينونين الفموي هو ممارسة آمنة.

تم تشخيص الوردية سريريًا بناءً على تقييم المظاهر التشخيصية، الرئيسية، والثانوية. يتطلب التشخيص وجود مظهر تشخيصي واحد على الأقل (حُمَامِي مركزيَّة وجهيَّة ثابتة مع اشتدادٍ دوريّ عند التعرُّض للعوامل المؤهبة المحتملة أو تغيرات فيميَّة) أو مظهرين رئيسيين (حطاطات وبثرات أو توهج/

حُمَامِي مركزيَّة وجهيَّة عابرة أو توسع شعريَّات أو مظاهر عينية). اعتُبر المريض مُصاباً بالوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة عند حصوله على نقطتين أو ثلاث نقاط في تقييم الحطاطات والبثرات وفقاً لتقييم شدة الوردية الموضح في (الجدول 1) (Gallo et al, 2018; 78). (1):148-155.

الجدول (1): التقييم العالمي لشدة الوردية

سُلَّم الشدَّة				المتغيِّر
3	2	1	0	
شديدة	متوسطة	خفيفة	غائبة	الحُمَامِي
	11 -	1 -	0	عدُّ
20 <	20	10		الحطاطات
	11 -	1 -	0	عدُّ البثرات
20 <	20	10		توسُّع
شديد	متوسط	خفيف	غائبة	الشعريَّات

تم إجراء الدراسات المخبرية التالية قبل الدخول في الدراسة لتقييم استيفاء معايير الاشتمال: تعداد الدم الكامل مع الصيغة (CBC)، اختبار وظائف الكبد، ملف الشحوم، كرياتينين فوسفوكيناز (CPK)، والجزء بيتا من الهرمون الموجّه للغدد التناسلية المشيمية البشرية (B-HCG) في الإناث. تمت إحالة جميع النساء إلى طبيب أمراض النساء للشروع في طريقة منع الحمل. تم تعيين المشاركين الذين استوفوا معايير الاشتمال في الدراسة بشكل عشوائي إلى مجموعتين:

- تلقت المجموعة الأولى الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم لمدة 6 أشهر.
- تلقت المجموعة الثانية الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم لمدة 6 أشهر.

خضع المشاركون للتقييم السريري والمخبري في بداية الدراسة ثم بعد شهرين ثم بعد 6 أشهر من العلاج مع التوثيق بالتصوير الفوتوغرافي لجميع الحالات.

التقييم السريري: تضمنت متغيرات الاستجابة وهي: عدد الحطاطات، عدد البثرات، شدة الحمى، وشدة توسع الشعريات. كذلك شمل التقييم السريري الاستجاب الدقيق والفحص السريري للتأثيرات الجانبية الدوائية.

التقييم المخبري: تضمنت التحاليل المخبرية التالية: ناقلة أمين الأسبارتات (AST)، ناقلة أمين الألانين (ALT)، غاما غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، البيليروبين الكلي، الكوليسترول الكلي، الشحوم الثلاثية، البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، والبروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL).

عد 6 أشهر من علاج مرضى الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة بالإيزوترتينوين الفموي، تم تقييم الاستجابة كما يلي:

استجابة ممتازة: زوال كافة الآفات

استجابة جيدة: تحسن في 3 متغيرات على الأقل

استجابة متوسطة: تحسن في متغيرين على الأقل

استجابة سيئة: عدم تحسن الآفات بعد العلاج

تم تقييم النكس بعد 9 أشهر. يُعرّف النكس على أنه ازدياد عدد الآفات الالتهابية (الحطاطات أو البثرات) مقارنة بالشهر 6 من العلاج.

عملية تحليل البيانات: أُجري التحليل الإحصائي باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (IBM SPSS statistics) (النسخة 20). اعتبرت القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P) (value < 0.05) هامة إحصائياً.

للمتغيرات الفئوية: قُمنّا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية. للمتغيرات المتواصلة: استُخدمت مقاييس النزعة المركزية.

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قُمنّا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

اختبار ت - ستوننت (t-test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات (مقارنة بين المتوسطات الحسابية).

اختبار ANOVA one-way: للمقارنة بين أكثر من متوسطين حسابيين

اختبار كاي مربع (X^2 -test): لاختبار الفروق القاعدية في المتغيرات الفئوية بين المجموعات.

اختبار Mann Whitney U: لاختبار الفروق في تحسّن الآفات عبر فترات المتابعة.

النتائج:

أولاً الخصائص القاعدية لمرضى البحث:

شملت عينة البحث كلي الجنسين. شكّلت الإناث القسم الأكبر من مرضى الوردية في البحث حيث بلغ عددهنّ 28 مريضة بنسبة 66.7%، وبلغ عدد الذكور 14 مريضاً بنسبة 33.3%، يتوافق ذلك مع وبائيات الوردية.

بلغ متوسط عمر مرضى الوردية في البحث 43.9 سنة، بانحراف معياري قدره 10، ويمجال تراوح ما بين 18 - 65 سنة. كان الجزء الأكبر من مرضى البحث ضمن العقد الخامس من العمر (35.7%).

امتلك القسم الأكبر من مرضى الوردية في البحث مرضاً متوسط الشدة بواقع 25 مريضاً (59.5%)، في حين امتلك 17 مريضاً ودية شديدة (40.5%).

يوضّح الجدول (2) مقارنة للخصائص القاعدية لمرضى البحث وفقاً لجرعة الإيزوترتينونين الفموي المستخدمة. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع الذكور والإناث مع سيطرة الإناث في كلتي المجموعتين، وهذا يدلّ على توافق العينة من ناحية التركيب الجنسي. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في متوسط العمر أو التوزع على الفئات العمرية بين مجموعتي البحث أي يوجد تناسب من

حيث التركيب العمري. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزع شدة الوردية بين مجموعتي البحث، حيث لم يختلف متوسط عدد البثرات أو عدد الحطاطات بين مجموعتي البحث كذلك لم يكن هنالك اختلاف في شدة الحمى أو توسع الشعريات.

الجدول (2): الخصائص القاعدية لمرضى البحث وفقاً لجرعة الإيزوترينولين الفموي المستخدمة

P-value	test	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	المتغير
		8 (38%)	6 (28.6%)	الذكور
0.512	*0.429	13 (62%)	15 (71.4%)	الإناث
0.358	**0.929	9 ± 41.8	9.8 ± 44.5	العمر (سنة)
		16 (76.2%)	14 (66.7%)	≥ 50 سنة
0.494	*0.467	5 (23.8%)	7 (33.3%)	< 50 سنة
		12 (57.1%)	13 (62%)	وردية متوسطة
0.753	*0.099	9 (42.9%)	8 (38%)	وردية شديدة
0.16	**1.4314	4 ± 28	5 ± 30	عدد الحطاطات
0.134	**1.527	4.8 ± 6	3.6 ± 8	عدد البثرات
		5 (23.8%)	3 (14.3%)	حمى خفيفة
		11 (52.4%)	12 (57.1%)	حمى متوسطة
0.728	*0.634	5 (23.8%)	6 (28.6%)	حمى شديدة
		10 (47.6%)	12 (57.1%)	توسع شعريات خفيف
		11 (52.4%)	8 (38.1%)	توسع شعريات
0.436	*1.656			متوسط
		0 (0%)	1 (4.8%)	توسع شعريات شديد

* اختبار كاي مربع (Chi square test)

** اختبار ت - ستودنت (t - student test)

ثانياً النتائج العلاجية:

❖ عدد الحطاطات

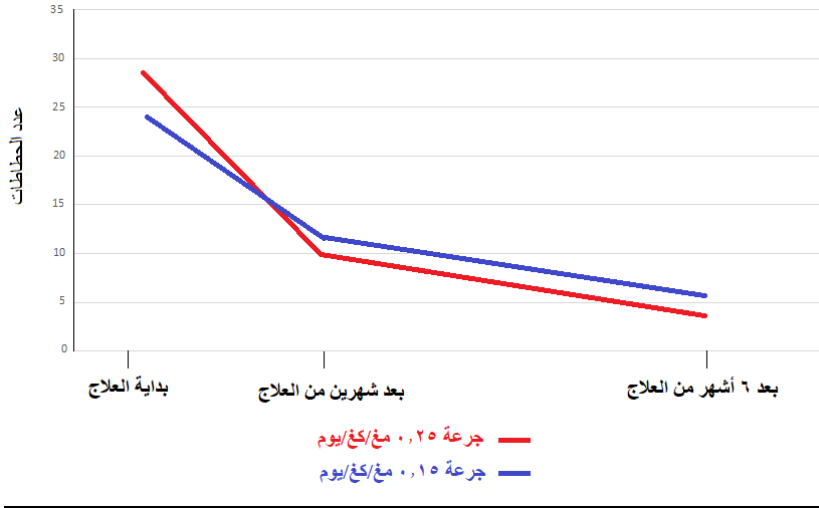
بعد 6 أشهر من العلاج، انخفض عدد الحطاطات بمقدار 85.7% لدى المرضى الذين تلقوا الإيزوترتينونين بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم وبمقدار 74% لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم. عند مقارنة مقدار الانخفاض في عدد الحطاطات بين مجموعتي البحث باستخدام اختبار Mann-Whitney U، كانت القيمة التنبؤية ($P > 0.05$) وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في عدد الحطاطات وفقاً لجرعة الإيزوترتينونين. أي لم يكن هنالك فرق في فعالية إنقاص عدد الحطاطات بين جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم وجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم من الإيزوترتينونين الفموي كما هو موضح في الجدول (3) الشكل (2).

دراسة فعالية الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينونين الفموي في علاج وردية الوجه ن. حمادي،

ز. كنجو

الجدول (3): مقارنة عدد الحطاطات بين مجموعتي البحث خلال فترات المتابعة

P-value	Mann-Whitney U	عدد الحطاطات			جرعة الإيزوترتينونين الفموي المستخدمة	
		بعد 6 أشهر	بعد شهرين	بداية العلاج	الوسيط	مغ/كغ/يوم وم
0.421	0.954	4	10	28	الوسيط	0.25
		9 - 0	20 - 4	40 - 13	المجال	مغ/كغ/يوم وم
0.421	0.954	6	12	23	الوسيط	0.15
		10 - 0	18 - 9	38 - 15	المجال	مغ/كغ/يوم وم



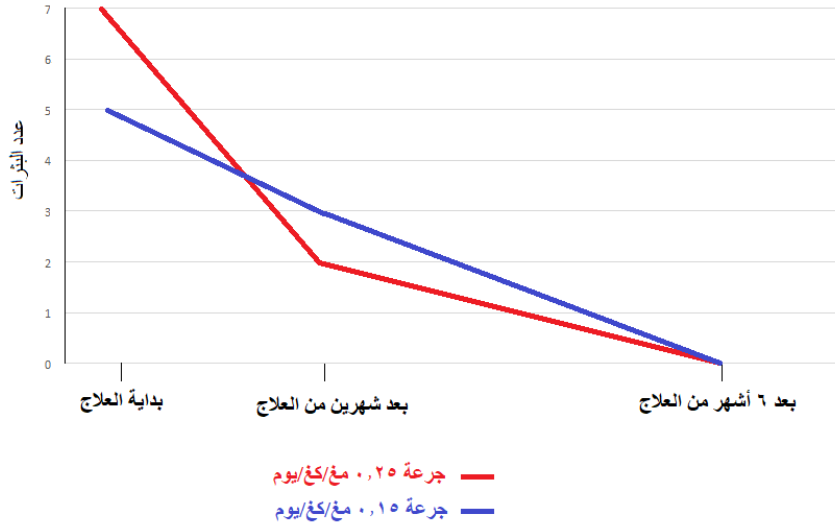
الشكل (2): عدد الحطاطات خلال فترات المتابعة بين مجموعتي البحث

❖ عدد البثرات:

بعد 6 أشهر من العلاج، زالت جميع البثرات لدى المرضى الذين تلقوا كلتي الجرعتين من الإيزوترتينوين الفموي. عند مقارنة مقدار الانخفاض في عدد البثرات بين مجموعتي البحث باستخدام اختبار Mann-Whitney U، كانت القيمة التنبؤية ($P > 0.05$) وبالتالي لا يوجد فرق ذو دلالة إحصائية في عدد البثرات وفقاً لجرعة الإيزوترتينوين. أي لم يكن هنالك فرق في فعالية إنقاص عدد البثرات بين جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم وجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم من الإيزوترتينوين الفموي كما هو موضح في الجدول (4) الشكل (3).

الجدول (4): مقارنة عدد البثرات بين مجموعتي البحث خلال فترات المتابعة

P-value	Mann-Whitney U	عدد البثرات			جرعة الإيزوترتينوين الفموي المستخدمة	
		بعد 6 أشهر	بعد شهرين	بداية العلاج	الوسيط	مغ/كغ/يوم
0.712	0.229	0	2	7	الوسيط	0.25
		0 – 0	4 – 1	16 – 3	المجال	مغ/كغ/يوم
		0	3	5	الوسيط	0.15
		0 – 0	5 – 1	15 – 2	المجال	مغ/كغ/يوم



الشكل (3): عدد البثرات خلال فترات المتابعة بين مجموعتي البحث

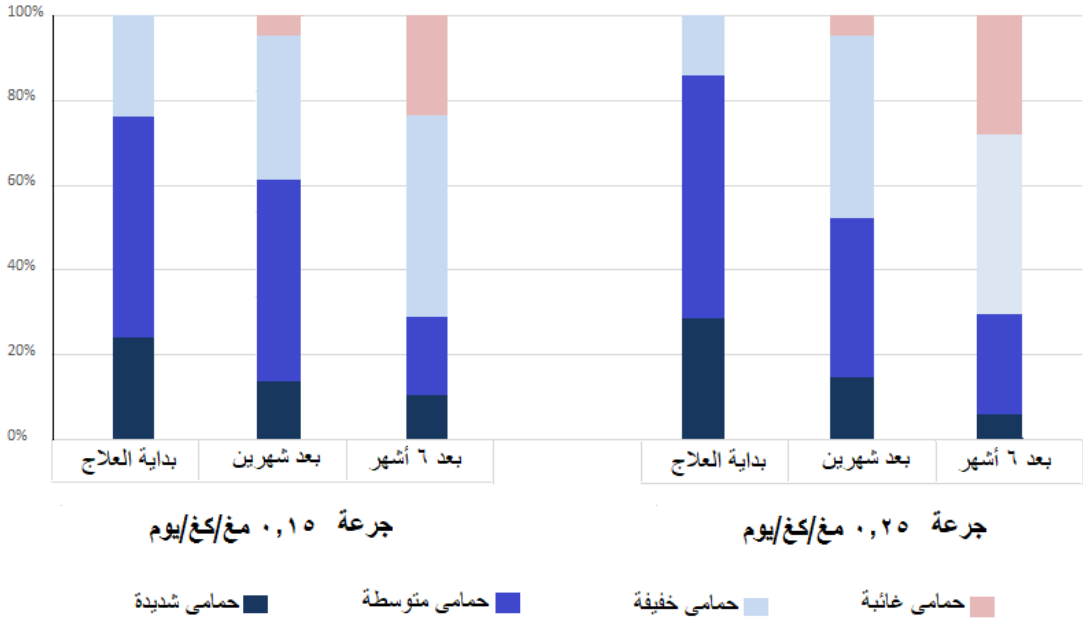
❖ شدة الحمّامى:

حدث تحسّن ملحوظ في شدة الحمّامى لدى مجموعتي البحث. يلخّص الجدول (5) مقارنة لشدة الحمّامى بين مجموعتي البحث خلال فترة العلاج (بعد شهرين وبعد 6 أشهر). أظهرت المقارنة عدم وجود فرق هامّ إحصائياً في شدة الحمّامى بين كلتي الجرعتين من الإيزوترتينوين الفموي ($P>0.05$). يوضّح الشكل (4) تغيّر شدة الحمّامى خلال فترة العلاج.

الجدول (5): مقارنة شدة الحمّامى خلال العلاج وفقاً لجرعة الإيزوترتينوين الفموي المستخدمة

P-value	X ² - test	جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	شدة الحمّامى
بعد شهرين:				
		1 (4.8%)	1 (4.8%)	غائبة
		7 (33.3%)	9 (42.8%)	خفيفة
		10 (47.6%)	8 (38.1%)	متوسطة
0.924	0.472	3 (14.3%)	3 (14.3%)	شديدة
بعد 6 أشهر:				
		5 (23.8%)	6 (28.6%)	غائبة
		10 (47.6%)	9 (42.8%)	خفيفة
	0.588	4 (19%)	5 (23.8%)	متوسطة
0.899		2 (9.5%)	1 (4.8%)	شديدة

دراسة فعالية الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينونين الفموي في علاج وردية الوجه



الشكل (4): تغيير شدة الحمى خلال فترة المتابعة لدى مجموعتي البحث

❖ شدة توسع الشعريات:

يلخص الجدول (6) مقارنة لشدة توسع الشعريات بين مجموعتي البحث خلال فترة العلاج. أظهرت المقارنة عدم وجود فرق هام إحصائياً في شدة الحمى بين كلتي الجرعتين من الإيزوترتينونين الفموي ($P > 0.05$). يوضح الشكل (5) تغيير شدة الحمى خلال فترة العلاج.

الجدول (6): مقارنة شدة توسع الشعريات خلال العلاج وفقاً لجرعة الإيزوترينوين الفموي المُستخدمة

P-value	X ² - test	جرعة		توسع الشعريات
		جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	
بعد شهرين:				
0.598	1.876	2 (9.5%)	1 (4.8%)	غائب
		13 (61.9%)	15 (71.4%)	خفيف
		6 (28.6%)	4 (19%)	متوسط
		0 (0%)	1 (4.8%)	شديد
بعد 6 أشهر:				
0.698	1.432	3 (14.3%)	2 (9.5%)	غائب
		15 (71.4%)	16 (76.2%)	خفيف
		3 (14.3%)	2 (9.5%)	متوسط
		0 (0%)	1 (4.8%)	شديد

جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم

جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم

الشكل (5): تغيير شدة توسع الشعريات خلال فترة المتابعة لدى مجموعتي البحث

يوضح الجدول (7) مقارنةً لمتوسط نتائج التحاليل المخبرية وفقاً لجرعة الإيزوترينوين الفموي

المُستخدمة بعد شهرين وبعد 6 أشهر من العلاج.

الجدول (7): مقارنة متوسط نتائج التحاليل المخبرية وفقاً لجرعة الإيزوترتينونين الفموي المستخدمة

P-value	ANOVA One-way	بعد 6 أشهر	بعد شهرين	بداية العلاج	التحليل
AST (وحدة/لتر)					
0.481	0.74	7.9 ± 23	8.5 ± 22	8 ± 20	0.25 مغ/كغ/يوم
0.915	0.089	8.6 ± 20	9 ± 20	9 ± 21	0.15 مغ/كغ/يوم
ALT (وحدة/لتر)					
0.422	0.875	6.8 ± 21	8 ± 23	7.6 ± 20	0.25 مغ/كغ/يوم
0.531	0.64	9 ± 20	9.2 ± 22	8 ± 19	0.15 مغ/كغ/يوم
GGT (وحدة/لتر)					
0.012	4.776	10 ± 25	11 ± 33	10 ± 24	0.25 مغ/كغ/يوم
0.844	0.17	11 ± 20	12.2 ± 21	10 ± 19	0.15 مغ/كغ/يوم
بيليروبين كلي (مغ/دل)					
0.617	0.488	± 0.49	± 0.46	± 0.52	0.25 مغ/كغ/يوم
		0.21	0.19	0.19	
0.846	0.168	± 0.53	0.2 ± 0.53	0.2 ± 0.5	0.15 مغ/كغ/يوم
		0.18			
كوليسترول كلي (مغ/دل)					
0.049	3.167	26 ± 184	28 ± 167	24 ± 166	0.25 مغ/كغ/يوم
0.969	0.032	25 ± 161	27 ± 160	25 ± 162	0.15 مغ/كغ/يوم
LDL (مغ/دل)					
0.043	3.316	30 ± 129	27 ± 110	28 ± 109	0.25 مغ/كغ/يوم
0.838	0.177	22 ± 99	24 ± 103	22 ± 100	0.15 مغ/كغ/يوم
HDL (مغ/دل)					
0.538	0.626	12 ± 42	13 ± 45	18 ± 47	0.25 مغ/كغ/يوم
0.898	0.108	11 ± 45	10 ± 44	19 ± 46	0.15 مغ/كغ/يوم
شحوم ثلاثية (مغ/دل)					
0.02	4.2	23 ± 114	30 ± 135	26 ± 115	0.25 مغ/كغ/يوم
0.824	0.194	22 ± 103	25 ± 99	25 ± 103	0.15 مغ/كغ/يوم

بعدَ شهرين من العلاج بالإيزوترتينوين الفموي، وُجِدَ فرقٌ هامٌ إحصائياً في متوسط GGT والشحوم الثلاثية. كان كلُّ من GGT والشحوم الثلاثية أعلى لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم مقارنةً بالمرضى الذين تلقوا 0.15 مغ/كغ/يوم. بعدَ 6 أشهرٍ من العلاج، لوحظت زيادةٌ هامةٌ إحصائياً في الكوليسترول الكلي وLDL لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم مقارنةً بالمرضى الذين تلقوا 0.15 مغ/كغ/يوم. على الرغم من وجود فروقٍ ذات دلالةٍ إحصائيةٍ في بعض المتغيرات المخبرية، مع وجود قيمٍ أعلى لدى المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم، إلا أنَّ هذه الزيادة في المستويات لم تكن مهمةً سريريّاً ولم تستدعِ إيقافَ العلاج في أيٍّ من المجموعتين.

❖ التأثيرات الجانبية:

بعد شهرين من العلاج بالإيزوترتينوين الفموي، اختبرَ 17 مريضاً (40.5%) تأثيراتٍ جانبيةٍ (في بعض الأحيان عانى المريض من أكثر من تأثيرٍ جانبي واحد)، وكان أشيعها هو جفافُ الجلد، يليه الألمُ البطني، وأخيراً التهابُ الشفة. بعدَ 6 أشهرٍ من العلاج، وُجِدَت التأثيرات الجانبية لدى 5 مرضى (11.9%). يوضِّح الجدولُ (8) مقارنةً لنتائج الاستجابة على العلاج بين مجموعتي البحث. أظهرَ التحليلُ الإحصائيُّ عدمَ وجود فروقٍ هامةٍ إحصائيةٍ في معدلاتِ حدوثِ التأثيرات الجانبية بين مجموعتي البحث سواءً بعد شهرين من العلاج أو بعد 6 أشهرٍ ($P>0.05$).

الجدول (8): مقارنة حدوث التأثيرات الجانبية وفقاً لجرعة الإيزوترتينوين الفموي المستخدمة

P-value	X ² - test	جرعة		التأثيرات الجانبية
		0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	
جفاف الجلد				
0.725	0.123	6 (28.6%)	5 (23.8%)	بعد شهرين
0.549	0.359	1 (4.7%)	2 (9.5%)	بعد 6 أشهر
ألم البطن				
0.633	0.227	2 (9.5%)	3 (14.3%)	بعد شهرين
0.311	1.024	0 (0%)	1 (4.7%)	بعد 6 أشهر
التهاب الشفة				
0.377	0.778	2 (9.5%)	4 (19%)	بعد شهرين
0.311	1.024	0 (0%)	1 (4.7%)	بعد 6 أشهر

❖ تقييم الاستجابة على العلاج:

بعد 6 أشهر من علاج مرضى الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة بالإيزوترتينوين الفموي، كانت نتيجة الاستجابة ممتازة (زوال كافة الآفات) لدى 26.2% (42/11)، كانت الاستجابة جيدة (تحسن في 3 متغيرات على الأقل) لدى 45.2% (42/19)، كانت الاستجابة متوسطة (تحسن في متغيرين على الأقل) لدى 23.8% (42/10)، في حين كانت الاستجابة سيئة (عدم تحسن الآفات بعد العلاج) لدى مريضين (4.8%). يوضح الجدول (9) مقارنة لنتائج الاستجابة على العلاج بين مجموعتي البحث.

الجدول (9): مقارنة نتائج الاستجابة على العلاج وفقاً لجرعة الإيزوترتينوين الفموي المستخدمة

P-value	X ² - test	الاستجابة على العلاج		
		جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	
0.909	0.544	5 (23.8%)	6 (28.6%)	ممتازة
		9 (42.8%)	10 (47.6%)	جيدة
		6 (28.6%)	4 (19%)	متوسطة
		1 (4.8%)	1 (4.8%)	سيئة

❖ تقييم النكس بعد 9 أشهر من العلاج:

تمت متابعة المرضى بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج (9 أشهر من بداية العلاج). تم تعريف النكس على أنه وجود عدد أكبر من الآفات الالتهابية (الحطاطات أو البثرات) مقارنة بالشهر 6 من العلاج.

اختبر 7 مرضى (33.3%) ممن تلقوا الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم نكساً مقارنة بـ 6 مرضى (28.6%) ممن تلقوا الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم. يوضح الجدول (10) مقارنة لحدوث النكس بين مجموعتي البحث. لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في معدل حدوث النكس بعد 9 أشهر من العلاج بين كلتي الجرعتين من الإيزوترتينوين الفموي ($P > 0.05$).

الجدول (10): مقارنة حدوث النكس وفقاً لجرعة الإيزوترتينوين الفموي المستخدمة

P-value	X ² - test	جرعة		النكس
		0.15 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	0.25 مغ/كغ/يوم (21 مريض)	
0.739	0.111	6 (28.6%)	7 (33.3%)	يوجد نكس
		15 (71.4%)	14 (66.7%)	لا يوجد نكس

المناقشة:

كان الهدف من هذه الدراسة هو المقارنة بين جرعتين منخفضتين من الإيزوترتينوين الفموي لعلاج الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة من حيث الفعالية والأمان. شمل البحث 42 مريضاً تم تعيينهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين، تكوّنت كل مجموعة من 21 مريضاً. تلقت إحدى المجموعتين الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم والأخرى جرعة 0.15 مغ/كغ/يوم. كانت المجموعتان متوافقتين من حيث التركيب الجنسي والعمرى وشدة الوردية عند بداية العلاج. تكمن أهمية هذه الدراسة في أنها أظهرت عدم وجود فرق هام إحصائياً بين إعطاء الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم أو بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم من ناحية الفعالية والأمان لعلاج الوردية.

في دراستنا، حقق كلا النظامين العلاجيّين من الإيزوترتينوين مُنخفض الجرعة تحسناً في الوردية وانخفاضاً في عدد الحطاطات والبثرات، وكذلك تحسناً في الحمى وتوسع الشعريات. كانت النتائج متشابهة من حيث التأثيرات الجانبية ومعدل النكس بين كلتي المجموعتين العلاجيتين.

في أحدث مراجعة منهجية لعلاج الوردية أجراها Zuuren et al, (2015) (CD003262)، تمّ اشتمال 106 دراسات بما مجموعه 13631 مريض. استنتج المؤلفون أنّ الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين الفموي أكثر فعالية من دوكسيسيكليين بجرعات 50-100 مغ/يوم لعلاج الوردية في تقييم كل من المرضى والأطباء.

أجريت الدراسة المحكمة المعشاة الأولى لإثبات فعالية الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين في علاج الوردية من قبل Gollnick ورفاقه في ألمانيا عام 2010. شملت تلك الدراسة 573 مريضاً

مصاباً بالورديّة الحطاطيّة البثرية مَمَّن عولجوا في 35 مركزاً طبيّاً لمدّة 12 أسبوعاً. تلقّى المرضى في الذراعِ الأوّل من الدّراسة الإيزوترتينويين الفموي بأحدِ الجرعاتِ التالية (0.1 مغ/كغ/يوم، 0.3 مغ/كغ/يوم، 0.5 مغ/كغ/يوم)، تلقّى المرضى في الذراعِ الثاني دوكسيسيكليين بجرعة 100 مغ/يوم لمدّة أسبوعين ثمّ 50 مغ/يوم، وتلقّى المرضى في الذراعِ الثالثِ السّوَاعِ. أظهرَ الإيزوترتينويين بجرعة 0.3 مغ/كغ من وزن الجسم أنّه يتفوّقُ على السّوَاعِ ويكافئُ دوكسيسيكليين في تحقيقِ انخفاضِ قدره 90% في الآفاتِ الالتهابية. قامَ الباحثونُ بتشخيصِ هوداةٍ كاملةٍ لدى 24% وتحسّنٍ ملحوظٍ لدى 57% من المرضى الذين عولجوا بالإيزوترتينويين، مقابلَ تشخيصِ هوداةٍ كاملةٍ في 14% وتحسّنٍ ملحوظٍ في 55% من المرضى الذين عولجوا بدوكسيسيكليين. كما أظهرتِ الدّراسةُ أنّ الإيزوترتينويين بجرعة 0.3 مغ/كغ أكثرُ أماناً منه بجرعة 0.5 مغ/كغ، والتي تسبّبُ المزيدَ من التهابِ الجلدِ كأثرٍ جانبي. خلصتِ الدّراسةُ إلى أنّ الإيزوترتينويين بجرعة 0.3 مغ/كغ هو خيارٌ علاجيٌّ فعّالٌ وجيّدٌ التّحملُ لعلاجِ الورديّةِ الحطاطيّةِ البثريةِ، وبالتالي يمكنُ استخدامهُ بنجاحٍ كبديلٍ للعلاجِ بالصّدّاتِ الحيويّةِ الفمويّةِ (Gollnick et al, 2010; 8:505).

كانتِ هذه النتائجُ مُماثلةً لتلكَ التي أبلغتِ عنها دراسةُ Sbidian ورفاقه في فرنسا عام 2016، وهي دراسةٌ مُحكّمةٌ مُعشّاةٌ متعدّدةُ المراكزِ أُجريتِ على 156 من المرضى المُصابين بالورديّةِ صعبةِ العلاجِ. تلقّى المرضى في الذراعِ الأوّل من الدّراسةِ الإيزوترتينويين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ، وتلقّى المرضى في الذراعِ الثاني السّوَاعِ. تمّ تقييُمُ المرضى بعد 4 أشهرٍ. حقّقَ 57.4% من المرضى المُعالجين بالإيزوترتينويين منخفضِ الجرعةِ معدّلَ تحسّنٍ قدره 90% في عددِ الحطاطاتِ والبثراتِ مقارنةً بـ 10.4% من مجموعةِ السّوَاعِ. تحسّنتِ نوعيّةُ الحياةِ بشكلٍ ملحوظٍ بالنّسبةِ للمرضى المُعالجين بالإيزوترتينويين مقارنةً بمجموعةِ السّوَاعِ. لم تختلفِ النسبُ المئويّةُ للآثارِ الجانبيةِ السلبيةِ بين المجموعتين. خلصتِ تلكَ الدّراسةُ إلى أنّ الجرعاتِ المُنخفضةَ من الإيزوترتينويين هي خيارٌ علاجيٌّ فعّالٌ للورديّةِ الحطاطيّةِ البثريةِ صعبةِ العلاجِ، وأوصى الباحثونُ بضرورةِ إجراءِ دراساتٍ أخرى عن أخفضِ جرعةٍ فعّالةٍ من الإيزوترتينويين للحفاظِ على هذه الهوداةِ (Sbidian et al, 2016; 136:1124).

أجرى Rademaker في نيوزيلاندا عام 2018 دراسةً بأثرٍ راجعٍ شملت 52 مريضاً مُصاباً بالورديّةِ الحطاطيّةِ البثريةِ الخفيفةِ إلى المتوسطةِ مَمَّن عولجوا بالإيزوترتينويين. تلقّى 29% من المرضى الدّواءَ بجرعة ≥ 0.1 مغ/كغ/يوم، تلقّى 46% الدّواءَ بجرعة 0.11 - 0.25 مغ/كغ/يوم، وتلقّى 10% الدّواءَ بجرعة < 0.5 مغ/كغ/يوم. بعدَ متابعةٍ متوسّطها 57 أسبوعاً، زالتِ الورديّةُ أو

استجابت بشكلٍ ممتازٍ لدى 91% من المرضى. حدثت الآثار الجانبية لدى 44% من المرضى وكان أشيعها التهاب الشفة. خلصت الدراسة إلى أن الجرعة المنخفضة جداً من الإيزوترتينوين هي علاج فعال للوردية الحطاطية البثرية الخفيفة إلى المتوسطة ويمكن تحملها بشكلٍ جيدٍ (Rademaker et al, 2018;59(1):26-30).

في دراسة Santa Cruz ورفاقه في المكسيك عام 2020، وهي تجربة سريرية معشاة شملت 68 مريضاً يعانون من الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة. تلقى المرضى في الذراع الأول من الدراسة الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 10 مغ/يوم لمدة 12 أسبوعاً. كانت متغيرات الاستجابة هي عدد الآفات، مستوى الحمى، والميلانين عند بداية العلاج، بعد 8 أسابيع، وبعد 12 أسبوعاً. تم قياس التغير في نوعية الحياة في الأسبوع 12 والتأثيرات الجانبية. تم تقييم النكس بعد 24 أسبوعاً. وجدت الدراسة أن الانخفاض في عدد الآفات (الحطاطات والبثرات) متشابهة في كلتي المجموعتين، وكذلك التأثيرات الجانبية. تحسنت نوعية الحياة في كلتي المجموعتين، وكذلك مستوى الحمى. كان مستوى الميلانين عند نهاية العلاج في المجموعة التي تلقت 20 مغ/يوم من الإيزوترتينوين أقل. خلصت الدراسة إلى أن فعالية وسلامة كل من جرعتي الإيزوترتينوين متشابهة، وأوصوا باستخدام الإيزوترتينوين بجرعة 10 مغ/يوم للمرضى الذين يعانون من الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة (Santa Cruz et al, 2020; 29 (2-3): 47-55).

من المؤثر للاهتمام التكهن بكيفية تحسين الإيزوترتينوين للوردية. إن مسببات هذا المرض معقدة وغير مفهومة تماماً (Aleer et al, 2009; 144:663). يُفترض حالياً أن العديد من المحرضات الفيزيائية الكيميائية مثل الحرارة، الأشعة فوق البنفسجية، أو التوابل تحفز استجابات عصبية تقود إلى توسع الأوعية (التوهج) وأعراض البشرة الحساسة. ينظم هذا بدوره الجهاز المناعي الفطري من خلال المستقبل (troll-like receptor 2)، والذي يتسبب في إطلاق kallikrein 5 من الخلايا الكيراتينية في البشرة. هذا الإنزيم مسؤول عن تنشيط ببتيد cathelicidin إلى شكله المنشط للتهاب (إنترلوكين 37)، مما يقود إلى تفاقم الالتهاب الجلدي وتوسع الأوعية (Yamasaki et al, 2009; 55:77).

يقلل الإيزوترتينوين من حجم الغدد الزهمية عن طريق تقليل تكاثر الخلايا الزهمية القاعدية، تثبيط إنتاج الزهم ومنع تمايز الخلايا الزهمية. هناك حاجة لجرعات صغيرة فقط: في دراسة أجراها

Geissler ورفاقه عام 2003 على 11 مريضاً تمّ علاجهم لمدة 6 أشهر باستخدام الإيزوترتينوين الفموي بثلاث جرعاتٍ مختلفةٍ هي: 5 مغ/يوم، 2.5 مغ/يوم، أو 2.5 مغ ثلاث مرات أسبوعياً، انخفض حجمُ الغدِّ الزهميَّة بنسبة 51% وإنتاجُ الرَّهْم بنسبة 64% (Geissler et al, 2003;1:952-8).

سريرياً، ثبتَ أنَّ الجرعاتِ المُخفضةً جدّاً من الإيزوترتينوين الفموي (5 مغ/يوم) فعّالةٌ جدّاً في السيطرةِ على العُدِّ الشَّاعِ المُعدِّ لدى البالغين (Rademaker et al, 2014; 28:747-54). في حين أنَّ تثبيطَ الرَّهْم أمرٌ بالغُ الأهميَّة في العُدِّ الشَّاعِ، فمن المُحتَمَل أن التَّغيير في تكوين الأحماض الدهنية للزهم/الجلد يكون أكثر أهميةً في الوردية. وقد أظهرت الدراسات أنها تتغيَّر في الوردية وقد تسهم في الالتهاب (Raghallaigh et al, 2012; 166:279-87).

تُحدِثُ الجرعةُ المُخفضةُ من الإيزوترتينوين تحوُّلاً في الأجزاء الشحميَّة المنحرفة عن الطبيعي: سيطرةُ الشُّحوم الثلاثيَّة، يليها السكوالين (squalenes) والأحماض الدهنيَّة الحرَّة، ممَّا يُعيدُ

الاسـ
المناعية الفطرية المفرطة المتوسطة بـ 2 troll-like receptor إلى الطبيعي (Borovaya et al, 2014; 306: 689-700). بالإضافة إلى قدرته على تقليل حجم الغدِّ الزهميَّة وتقليل إنتاج الرَّهْم أظهرَ الإيزوترتينوين الفموي أنَّه يملكُ خصائصَ مضادَّةٍ للالتهاب، وبالتالي قد يكونُ فعّالاً في العديد من الأمراض الجلديَّة الالتهابيَّة. يُظهر الإيزوترتينوين أيضاً خصائصَ معدِّلةٍ للمناعة قد تكون متآزرةً مع تلك الخاصة بإنترلوكين-2 أو إنترفيرون-ألفا وقد وُجِدَ أنَّه فعّالٌ في العلاج المُركَّب للاضطرابات، مثل الثؤلول المؤتف (condyloma acuminata). ملاحظةٌ مهمَّةٌ أخرى حول الإيزوترتينوين، هي نشاطه المُضادُّ للأورام، خاصَّةً مع التشنؤات الظَّهاريَّة للخلايا الحشفيَّة، والذي تمَّ إثباته من خلالِ قدرةِ الإيزوترتينوين على تقليل الأورام وانقاصِ تطوُّرِ سرطانِ الجلدِ غير الميلانيني، خاصَّةً في المرضى مثبتي المناعة (Park et al, 2011;4(9):54-61). بالإضافة إلى ذلك، قد يحسِّنُ الإيزوترتينوين أيضاً الحُمَامى والتَّوهُّج في الوردية من خلال آثاريه المُضادَّة لتولُّد الأوعية.

على الرغم من استخدام الإيزوترتينوين للوردية منذ عام 1981، إلا أنه لا يزال مقصوراً على المرضى الشديدين وغالباً ما يكون بدون تصريح (off-label)، ويرجع ذلك إلى حد كبير إلى المخاوف المتعلقة باحتمالية حدوث تأثيرات جانبية ضارة. هذا ليس مفاجئاً عند استخدام الأنظمة التقليدية عالية الجرعات المضادة للعد الشائع (0.5-1 مغ/كغ/يوم) حيث يعاني جميع المرضى تقريباً من آثار جانبية جلدية مخاطية كبيرة (Rademaker et al, 2013; 54: 157-62).

تترافق الجرعات الأقل (5-20 مغ/يوم، بغض النظر عن وزن الجسم) بتأثيرات جانبية سلبية أقل بكثير (Rademaker et al, 2010; 51: 248-53). ربما حان الوقت لتحوّل نموذجي والتفكير في استخدام الإيزوترتينوين بجرعات أقل. للأسف، لم يتم بعد تحديد جرعة آمنة من الإيزوترتينوين فيما يتعلق بالتأثير الماسخ.

إنّ التكلفة هي اعتبار مهم في تدبير الاضطرابات المزمنة مثل الوردية. في تحليل من 2009، تراوحت تكلفة العلاج، بما في ذلك زيارات العيادات، من 205.40 دولاراً أمريكياً إلى 296.75 دولاراً للأدوية الموضعية، وما بين 150.80 دولاراً إلى 2658.20 دولاراً للأدوية الجهازية. قُدرت تكلفة 40 مغ/يوم من الإيزوترتينوين لمدة 15 أسبوعاً بمبلغ 2658.20 دولاراً، في حين كانت قُدرت تكلفة 10 مغ/يوم بمبلغ 284.81 دولاراً فقط (Thomas et al, 2009; 20: 72-5).

الاستنتاجات:

بعد 6 أشهر من العلاج، انخفض عدد الحطاطات بمقدار 85.7% لدى المرضى الذين تلقوا الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم وبمقدار 74% لدى المرضى الذين تلقوا العلاج بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم دون فرق هام إحصائياً بين المجموعتين، وزالت جميع البثرات لدى المرضى.

استطاعت كلتا الجرعتين أن تحسّن من شدة الحمى وتوسّع الشعريّات دون فرق هام إحصائياً بينهما.

لوحظت زيادة في غامّا غلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، الشحوم الثلاثية، الكوليسترول الكلي، وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) في المرضى الذين تلقوا جرعة 0.25 مغ/كغ/يوم، على الرغم من أنّ الفروق كانت ذات دلالة إحصائية، إلا أنّها لم تكن مهمة سريرياً ولم تستدع إيقاف العلاج في أيّ من المجموعتين.

بعد شهرين من العلاج بالإيزوترتينوين، عانى 17 مريضاً (40.5%) من آثار جانبية، كان أكثرها شيوعاً جفاف الجلد، يليه الألم في البطن والتهاب الشفة. مع ذلك، لم يكن هناك فرق كبير في معدّل التأثيرات السلبية بين المجموعتين.

اختبر 33.3% ممّن تلقوا الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.25 مغ/كغ/يوم نكساً مقارنةً بـ 28.6% ممّن تلقوا الإيزوترتينوين الفموي بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم دون فرق هام إحصائياً. وبالتالي يمكن الاستنتاج أنّ فعالية وسلامة كلي الجرعتين المنخفضتين من الإيزوترتينوين متشابهة.

التوصيات:

انطلاقاً من هذه النتائج التي توصلنا إليها، يمكن اقتراح استخدام الإيزوترتينوين بجرعة 0.15 مغ/كغ/يوم للمرضى الذين يعانون من الوردية الحطاطية البثرية المتوسطة إلى الشديدة. نظراً لأنّ هذه الدراسة قد أجريت على عدد قليل من المرضى وضمن مركز واحد، فنحن بحاجة إلى دراساتٍ متعدّدة المراكز بأعداد أكبر من المرضى من أجل تعميم النتائج. نوصي بإجراء دراساتٍ في المستقبل حول دور الجرعات المنخفضة من الإيزوترتينوين في تحسين نوعية الحياة لدى مرضى الوردية، وكذلك دراساتٍ متعلّقة بالكلفة المادية.

References

1. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2015 May. 72 (5):749-58; quiz 759-60.
2. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD003262.
3. Abram K, Silm H, Maaros HI, Oona M. Risk factors associated with rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:565.
4. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:148.
5. Schaller M, Almeida LM, Bewley A, et al. Rosacea treatment update: recommendations from the global ROSacea CONsensus (ROSCO) panel. *Br J Dermatol* 2017; 176:465.
6. Bagatin E, Costa CS, Rocha MA, Picosse FR, Kamamoto CS, Pirmez R, et al. Consensus on the use of oral isotretinoin in dermatology - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(S1):19---38.
7. Park H, Del Rosso JQ. Use of oral isotretinoin in the management of rosacea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011 Sep;4(9):54-61
8. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, et al. A Randomized-Controlled Trial of Oral Low-Dose Isotretinoin for Difficult-To-Treat Papulopustular Rosacea. *J Invest Dermatol* 2016; 136:1124.
9. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD003262.
10. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea - doxycycline- and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8:505.
11. Marius Rademaker. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea; a retrospective review of 52 Patients. *Australas J Dermatol*. 2018 Feb;59(1):26-30.
12. Jurado-Santa Cruz F, Torres-Victoria TR, Peralta-Pedrero ML, Garza- Zúñiga MJ, Morales-Sánchez MA. Efficacy and safety of two isotretinoin treatment schemes in adults with rosacea: randomized clinical trial. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2020; 29 (2-3): 47-55
13. Mc Aleer MA, Lacey N, Powell FC. The pathophysiology of rosacea. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144:663.

14. Yamasaki K, Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci* 2009; 55:77.
15. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2003; 1: 952–8.
16. Rademaker M, Wishart J, Birchall N. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris – a placebo controlled, randomized double-blind study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28: 747–54.
17. Ni Raghallaigh S, Bender K, Lacey N et al. The fatty acid profile of the skin surface lipid layer in papulopustular rosacea. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 279–87.
18. Borovaya A, Dombrowski Y, Zwicker S et al. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306: 689–700.
19. Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us?. *Australas. J. Dermatol.* 2013; 54: 157–62.
20. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin. A retrospective study of 1743 patients. *Australas. J. Dermatol.* 2010; 51: 248–53.
21. Thomas K, Yelverton CB, Yentzer BA et al. The cost-effectiveness of rosacea treatments. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20: 72–5.

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانويّ باستخدام نبات الصّبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

المؤلفون: الطالبة: طيف الحولي (1) _ المشرف: الأستاذ الدكتور وليد خدام (2)

(1) ماجستير تشخيص مخبري - كلية الصيدلة - جامعة البعث

(2) عضو هيئة تدريسية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص:

تُستخدَم أكاسيد المعادن النانوية في العديد من التطبيقات والمجالات بسبب خصائصها المميزة، ويوجد لها العديد من طرائق الاصطناع كالتطبيقات الفيزيائية والكيميائية وطريقة الاصطناع الأخضر. يركز العمل الحالي على تصنيع جسيمات أوكسيد المغنيزيوم النانويّ بواسطة نبات الصّبار (التين الشوكي *optina ficus* *indica*) بطريقة الاصطناع الأخضر من النباتات، حيث تُعد هذه الطريقة غير سامة وصديقة للبيئة. ويحتوي نبات الصّبار على العديد من المكونات النباتية التي لها دور مهم في تصنيع الجسيمات النانوية، إضافة لدورها كعامل تثبيّت للجسيمات النانوية.

وتم استخدام نترات المغنيزيوم سداسية الماء وخلاصة الصّبار (التين الشوكي) التي عملت كعامل إرجاع لملح النترات. وتتميز الجسيمات التي تم الحصول عليها بهذه

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانويّ باستخدام نبات الصّبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكّل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

الطريقة بخصائص تحليلية مختلفة. منها التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية (UV-Vis) حيث أعطى عند استخدامه معلومات مهمة حول عملية الإرجاع للأيونات المعدنية، وتكوين الجسيمات النانوية المعدنية في المحلول حيث فقد أعطى قمة مميزة عند طول الموجة 300 nm وتم بالتحليل الطيفي دراسة تأثير العوامل المختلفة أثناء التصنيع، منها الحرارة والPH وتركيز الخلاصة وغيرها. واستخدمت مطيافية فورييه لتحويل الأشعة تحت الحمراء (FTIR) لتحليل المجموعات الوظيفية التي شاركت بالتفاعل. حيث بيّنت هذه الأطياف المجموعات الوظيفية التي استهلكت من الخلاصة أثناء تشكّل الجسيمات النانوية، واعتمد لتحديد الأبعاد جهاز Zeta size- Nano وكانت بين 150-80 nm.

الكلمات المفتاحية:

أوكسيد المغنيزيوم النانويّ، الاصطناع الأخضر، الاصطناع الحيوي، التحليل الطيفي، الصّبار، التين الشوكي.

Biosynthesis of Magnesium Oxide Nanoparticles Using Cactus sp and Studying the Effect of Variables During the Reaction on the Formation of Particles by Visible Spectrum Analysis

Abstract:

Nano-metal oxides can be used in many applications and fields because their distinctive properties, they are synthesized in three main methods such as physical, chemical and green synthesis methods. The current work focuses on the fabrication of magnesium oxide nanoparticles by Cactus plant (*optina ficus indica*) by the method of green synthesis from plants. This method is non-toxic and environmentally friendly. The *optina ficus indica* plant contains many components that have an important role in the fabrication of nanoparticles, in addition to its role as a stabilizing agent for nanoparticles.

The following raw materials, magnesium nitrate and cactus extract were used as a reducing agent for nitrate salt. The particles obtained in this way have different analytical properties. Including ultraviolet (UV-Vis) spectroscopy, where it gave important

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

information about the return process of metal ions, and the formation of metallic nanoparticles in the solution, it gave a distinctive peak at the wavelength of 300 nm, study temperature, pH, extract concentration, and others by it. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy was used to analyze the functional groups that participate in the interaction. It showed the functional groups that were consumed from the special ones during the formation of nanoparticles, and the Zeta size- Nano device was used to determine the dimensions, which were between 80-150 nm.

Key Words:

Green synthesis, Biosynthesis, Cactus, *optina ficus indica*, UV-Vis spectroscopy analysis, MgO Nanoparticles.

1. المقدمة:

تمثل تقنيات التحليل الطيفي المختلفة هدفاً لتحليل المركبات النانوية(1)، فمثلاً يوفر التحليل الطيفي للأشعة المرئية وفوق البنفسجية معلومات مهمة حول عملية الإرجاع لأيونات المعدنية، وتكوين الجسيمات النانوية المعدنية في المحلول(2). وبما أنه يختلف لون محاليل الجسيمات النانوية عن الجزيئات الأكبر حيث يتغير لون المعلق الغروي للذهب من الأحمر إلى الأصفر مع زيادة الحجم مما يمكن من قياس هذا التغير بالاختبارات الطيفية(1). وتأتي أهمية التحليل الطيفي من تأكيد اصطناع الجسيمات النانوية بأنواعها المختلفة عن طريق قياس الرنين البلازموني السطحي الموضوعي Localized surface plasmon resonances (LSPR) وتقييم التذبذبات الجماعية للإلكترونات نطاق التوصيل الخارجية استجابةً للموجات الكهرومغناطيسية الضوئية. وقد أثبت أن قمة الطول الموجي لطيف LSPR تعتمد على حجم وشكل ونوع الجسيمات النانوية وخصائصها وخصائص بيئتها المحيطة مما يوفر الكثير من المعلومات حول الجسيمات النانوية المتشكلة. حيث ترتبط الجسيمات النانوية المعدنية بنطاقات امتصاص محددة في أطيف مميزة(3). وتعتمد الخصائص البصرية والحرارية والكيميائية للجسيمات النانوية بشكل كبير على الحجم والشكل، وهذه هي وظيفة ظروف التفاعل، حيث يمكن تعديل خصائص الجسيمات النانوية بشكل غير مباشر عن طريق تغيير ظروف التجربة أثناء اصطناع (4)NPs. ويعد التحليل الطيفي هام لأنه وسيلة سريعة للتحليل، توفر دقة عالية للغاية، ومفيدة لمجموعة متنوعة من المواد الكيميائية، ويمكن استخدامها من الناحيتين الكمية والنوعية، ومتمم لباقي الاختبارات لأنه قد تحدث أخطاء أثناء التوصيف مثلاً بجهاز الـTEM بسبب خطأ بتحضير وتحليل العينة. فتوافق نتائج التحليل الطيفي تعطي نتائج موثوقة أكثر(2). على وجه الخصوص هناك تقارير

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

تتعلق بأكاسيد المغنيزيوم (MgO) النانوية الأكثر أماناً حيث يستطيع الجسم استقلابها(5)، تستخدم في علاج الأمراض المختلفة بسبب طبيعتها المتوافقة حيوياً واستقرارها الكبير في ظروف قاسية(6). هنالك العديد من الطرائق لاصطناع أكسيد المغنيزيوم النانوي منها الطرائق الفيزيائية، والكيميائية(7) Sol-Gel Method، Hydrothermal Method، Micro-Emulsion Method (8)، والبيولوجية(7)، وبمرور السنوات الماضية تم العمل على تطوير طريقة صديقة للبيئة لاصطناع الجسيمات النانوية تسمى بالاصطناع الأخضر من النباتات والأحياء الدقيقة والفطور والأشنيات(9)، وتشكيل الجسيمات النانوية المعدنية فيزيائياً وكيميائياً كان من فترة طويلة، أما إنتاجها البيولوجي بدأ في الآونة الأخيرة، حيث عُرف الإرجاع الحيوي للمعادن عن طريق المستخلصات النباتية منذ أوائل القرن العشرين(10). وأثبت أن الجسيمات النانوية المعدنية المنتجة بطريقة حيوية مماثلة لتلك التي تنتجها الطرائق الكيميائية أو الفيزيائية(10). وهذه الطريقة مستدامة، وصديقة للبيئة، وتُعطي جسيمات ذات صفات ممتازة. ويُعد الاصطناع من النباتات الخضراء أحد وسائل الاصطناع الأخضر التي استحوذت اهتماماً كبيراً، لأن الجسيمات النانوية الناتجة منها أسرع اصطناعاً، وأكثر ثباتاً من تلك المصنعة من الأحياء الدقيقة، وأيضاً أكثر تنوعاً بالشكل والحجم(9). والمستخلصات النباتية أفضل لأنها أكثر أماناً أثناء الاستخدام، وأكثر توافراً(10). ولا تحتاج إلى عمليات معقدة وخطوات تنقية متعددة والحفاظ على المزارع الميكروبية(10). وتعد طريقة منخفضة التكلفة، كما يمكن توسيع نطاقها بسهولة لاصطناع كميات أكبر ولا توجد حاجة لاستخدام ضغط عالٍ، أو طاقة، أو مواد كيميائية خطيرة(10). وهي تقنية من خطوة واحدة(11).

يُعد الصَّبَّار من النباتات المستخدمة كمفعّلات حيويّة لتصنيع الجسيمات النانويّة، الذي له أكثر من 500 نوع، وتلقى جنس الصَّبَّار في السنوات الأخيرة الكثير من الاهتمام لفوائده العلاجية(12). ويحتوي الصَّبَّار على العديد من المكونات النباتية التي لها دور مرجع للمعدن وبالتالي دور مهم في تصنيع NPs، إضافة لدورها كعامل تثبيّت للجسيمات النانويّة(12).

2. هدف البحث:

تهدف الدراسة إلى الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي بطريقة الاصطناع الأخضر *Green synthesis methods* باستخدام نبات الصَّبَّار، ودراسة تأثير المتغيرات المختلفة في اصطناع الجسيمات النانوية باستخدام الطريقة الطيفية UV-Vis.

3. مواد البحث وطرائقه:

1.3 المواد: Materials

نبات الصَّبَّار (التين الشوكي *optina ficus indica*) من الفصيلة الصبّاريّة *Cactaceae* الذي تم جمعه من مشتل في محافظة حمص السورية، ملح نترات المغنيزيوم سداسية الماء، ملح كلوريد المغنيزيوم، أوكسيد المغنيزيوم، ميثانول، ماء ثنائي التقطير، إيتانول 70%.

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانويّ باستخدام نبات الصّبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكّل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

2.3 الأجهزة المستخدمة:

الشركة المصنعة	الجهاز
Australia (Velp scientifica)	جهاز تحريك مغناطيسي مع التسخين magnetic stirrer
Germany (Hwashin Technology)	حوض الأمواج فوق الصوتية Ultrasonic
Switzerland (Heidolph Instruments)	جهاز المبخر الدوّار Rotary evaporator
SHIMADZU	جهاز لقياس الأشعة تحت الحمراء FT-IR Fourier-transform infrared spectroscopy
Germany (DI 18 basic)	جهاز خلط بسرعات عالية Mixer
UK (Malvern Instruments)	جهاز تحديد الأبعاد Zeta size Nano
Japan (Shimadzu)	جهاز قياس الطيف الضوئي Spectrophotometer

4. طرائق العمل Methods:

1.4 تحضير الخلاصة النباتية:

تم استخدام 50 غ من التين الشوكي الخام، و طحنه بالمدقة والهاون حتى الحصول على عجينة خضراء، واستخلصه بمزيج من الماء والإيثانول بنسبة 1:2 (100 مل ماء ثنائي التقطير و50 مل من الإيثانول المطلق)، باستخدام جهاز الاستخلاص بالأموح فوق الصوتية لمدة نصف ساعة، ثم تركيز الخلاصة بالتخلص من المحل الكحولي باستخدام المبخر الدوار عند درجة الحرارة 50 مئوية، وحفظها في البراد لحين الاستخدام كما هو موضح بالشكل 1.



الشكل 1 مراحل تحضير الخلاصة النباتية

2.4 تشكيل جسيمات أكسيد المغنيزيوم النانوية:

يتم عن طريق تقطير 10 ml من الخلاصة (30g من النبات في 100 ml محل) تقطير بطيء على محلول ملح نترات المغنيزيوم 90 ml (تركيزه 1 مل مول تم تحضيره بحل 0.05 غ من نترات المغنيزيوم سداسية الماء بـ 100 مل ماء ثنائي التقطير) لتصبح النسبة 9:1 وضبط PH التفاعل على 10 وتغيير اللون من الأصفر الفاتح للون البني (كما هو موضح في الشكل 2) المؤشر البدئي لتشكل الجسيمات النانوية وترك التفاعل تحت التحريك لمدة يوم كامل. ثم دراسة المتغيرات عن طريق تثبيت كل العوامل ماعدا المتغير المدروس الحرارة، الـPH، تركيز الخلاصة، نسبة الخلاصة للملح، وقت التفاعل.



الشكل 2 طريقة تشكّل الجسيمات النانويّة

3.4 التوصيف باستخدام جهاز الطيف الضوئي Spectrophotometer:

يستخدم مقياس الطيف الضوئي UV-vis لتسجيل الأطياف المرئية للأشعة فوق البنفسجية لمسحوق MgO النانوي المحضر في وضع الامتصاص، وقد تم تحضير العينة بتمديدّها بالماء المقطر بنسبة 1:4 ووضعها بكوفيت كوارتز، وإجراء مسح طيفي بين طولي الموجة 600-200 nm بمعدّل قياس 1nm.

4.4 التوصيف بتحويل فورييه الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier-transform infrared spectroscopy:

يتم توصيف النبات والجسيمات النانويّة باستخدام جهاز FT-IR حيث يقوم هذا الطيف بعمل بصمة جزيئية وبالتالي تحديد هوية العينة، لذلك يتم تسجيل طيف المستخلصات النباتية قبل وبعد الاصطناع الحيوي لـ (4)NPs. إذا امتص جزيء

إشعاع الأشعة تحت الحمراء، فإن العزم ثنائي القطب يتم تعديله بطريقة ما ويصبح الجزيء نشطاً بالأشعة تحت الحمراء. يعطي الطيف المسجل موقع النطاقات المتعلقة بقوة وطبيعة الروابط ومجموعات وظيفية محددة مما يوفر المعلومات المتعلقة بالبنية والتفاعلات الجزيئية. (13) ويُظهر الانزياح من الموضع وانخفاض كثافة نطاقات الامتصاص للمجموعات الوظيفية للجزيئات الحيوية المكونة للنبات في الطيف المسجل بعد الاصطناع الحيوي لـ NPs دور المجموعات الوظيفية الرئيسية المسؤولة عن إرجاع الملح المعدني إلى NPs المعدنية(4).

وقد تم الفحص بين $400-4000\text{ cm}^{-1}$ من الطيف المرئي ويتم خلط العينة الجافة ببروميد البوتاسيوم KBr وضغطها بشكل قرص ثم وضعها في الجهاز.

5.4 التوصيف باستخدام جهاز الـ Zeta size- Nano (تشتت الضوء الديناميكي) :Dynamic light scattering (DLS)

تُعد هذه الطريقة من أكثر الطرائق التحليلية استخداماً لتوصيف الجسيمات النانوية(14). يتم فيها تحديد حجم الجسيمات من معامل الانتشار من خلال معادلة ستوكس-أينشتاين(15) حيث يتم أخذ كمية قليلة من العينة ووضعها في الكوفيت الخاص بهذا الجهاز وقياس أبعادها.

5. النتائج ومناقشتها:

المؤشر البصري لتشكيل محلول جسيمات أكسيد المغنيزيوم النانوية يكون بتغير لون المحلول كما هو موضح في الشكل 3، وتغير اللون ناتج عن تغير الخصائص البصرية للجسيمات عند تصغير أبعادها للمجال النانوي.

1.5 التوصيف باستخدام جهاز الطيف الضوئي Spectrophotometer

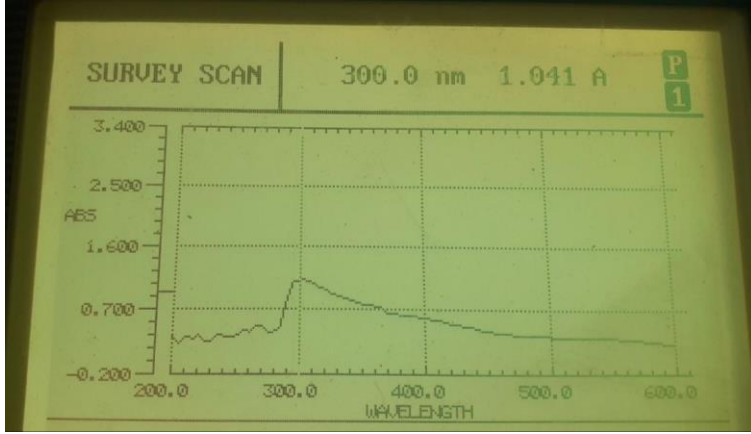
تبيّن وجود قمة مميزة عند طول موجة 300 nm كما هو موضح في الشكل رقم 4، وهذا كان متوافقاً مع دراسة في بولندا عام 2016م استخدم فيها نبات الـ *Artemisia abrotanum*، (16) وقريباً من دراسة أجريت في الهند عام 2019 م استخدم فيها نبات

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانويّ باستخدام نبات الصّبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكّل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

الـ *Rhizophora lamarckii* حيث ظهرت قمة عند 301 nm (17). وتختلف مع دراسات أخرى أُجريت في نيجيريا عام 2020م، استخدم فيها أوراق نبات الـ *Chromolaena odorata (L.)* وأظهرت قمة عند 270 nm (18). و مع دراسة في الهند عام 2018م استخدم فيها أوراق نبات الـ *Sargassum wightii* التي أظهرت قمة عند 322 nm (19). تُعزى هذه الاختلافات لاختلاف المصدر الحيوي المصنّع للجسيمات النانويّة واختلاف مكوناته الفعالة ولكنّ طيف الامتصاص يبقى ضمن المجال المميز لجسيمات أوكسيد المغنيزيوم النانويّة.



الشكل 3 تغيير اللون مؤشر بدئي لتشكّل جسيمات أوكسيد المغنيزيوم النانويّة

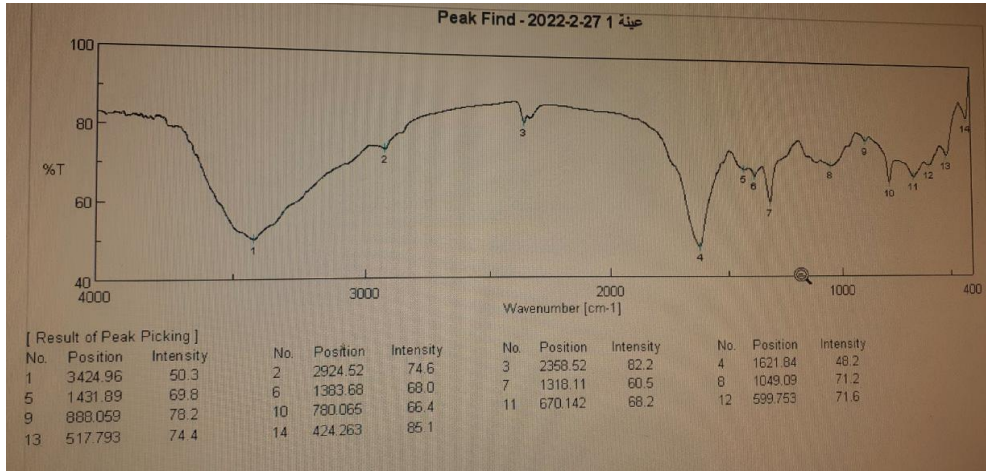


الشكل 4 ظهور قمة عند طول الموجة 300nm

2.5 التوصيف بتحويل فورييه الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier-transform infrared spectroscopy:

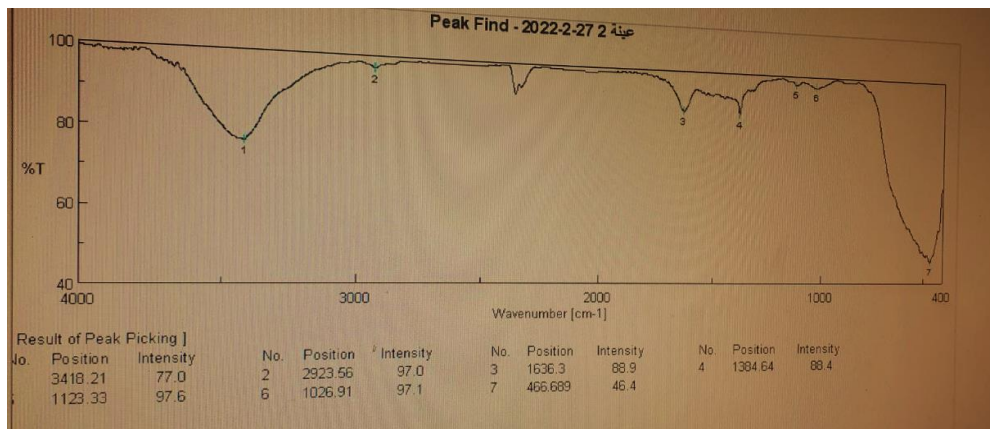
تم إجراء مسح طيفي للخلاصة النباتية المجففة (الشكل 5) ولعينة لأوكسيد

المغنيزيوم التآوني (الشكل 6)، وتم تفسير نتائجها كما هو مبين في الجدول رقم 1.



الشكل 5 طيف الـ FT-IR لنبات التين الشوكي

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي



الشكل 6 طيف الـ FT-IR لجسيمات أوكسيد المغنيزيوم المصنعة من نبات التين الشوكي

الجدول 1: طيف الـ FT-IR لأوكسيد المغنيزيوم النانوي، والخلاصة النباتية المجففة.

النبات		الجسيم النانوي	
cm ⁻¹	مصدرها (13)	cm ⁻¹	مصدرها (20). (21)
1	3424 O-H (كحول، فينول) N-H (أمينات)	3418	O-H (كحول، فينول) N-H (أمينات)
2	2924 C-H (ألكانات)	2923	C-H (ألكانات)
3	2358 الكنات	1636	N-H (أمينات)
4	1621 N-H (أمينات)	1384	N-O
5	1431 N-O نتروألکان	1123	C-O كحول- حمض كربوكسيلبي- إستر - إيتير
6	1383 N-O	1026	C-O كحول- حمض كربوكسيلبي- إستر - إيتير
7	1318 C-O كحول-حمض كربوكسيلبي- إستر - إيتير	466	Mg-O
8	1049 C-O كحول- حمض كربوكسيلبي- إستر - إيتير		
9	599 ألدهيدات الألكيل		
10	599 ألدهيدات الألكيل		
11	599 ألدهيدات الألكيل		
12	599 ألدهيدات الألكيل		

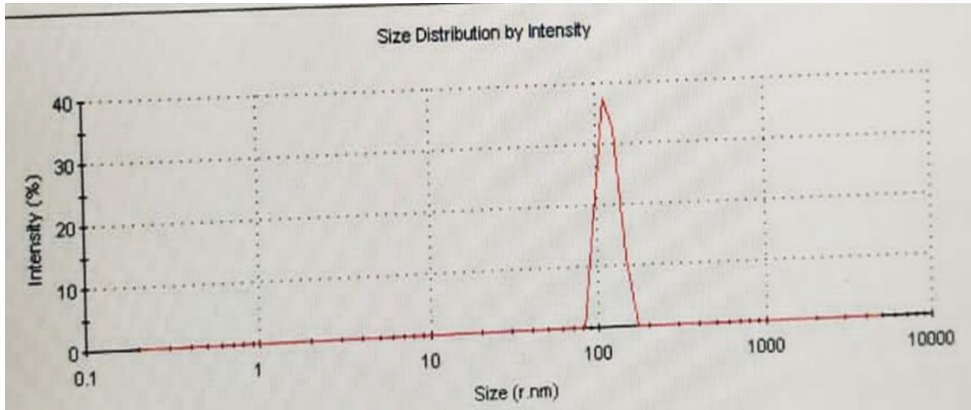
الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

لاحظنا من الطيفين السابقين وجود مكونات نباتية كحولية ومركبات أمينية وألكانات وألكينات وحموض كربوكسيلية وغيرها، تختلف كمياتها بعد مشاركتها بتصنيع الجسيمات النانوية وهذا يبدو واضحاً في القمة الأولى التي تعبر عن الفينولات والكحولات حيث تنخفض بطيف العينة النانوية، بالإضافة إلى القمة الرابعة العائدة للمركب الأميني وهذا يدل على مشاركة هذه الزمر بتشكيل جسيمات أوكسيد المغنيزيوم النانوية. وظهر قمة واضحة في العينة النانوية (القمة 7 في الشكل 6) عند 466cm^{-1} والتي تعود لـ Mg-O وهذه النتيجة قريبة لعدد من الدراسات مثل الدراسة التي أجريت في الهند عام 2018م، حيث أعطى الـ FTIR قمة عند $450-560\text{cm}^{-1}$ (22). والدراسة التي أجريت في بولندا عام 2016م واستخدم فيها نبات الـ *Artemisia abrotanum* واعطت قمة عند $407-419\text{cm}^{-1}$ (16)

3.5 التوصيف باستخدام جهاز الـ Zeta size- Nano (تشتت الضوء الديناميكي (Dynamic light scattering (DLS):

أظهرت النتائج قياس للأبعاد يتراوح بين 80-150 nm كما هو موضح بالشكل

.7



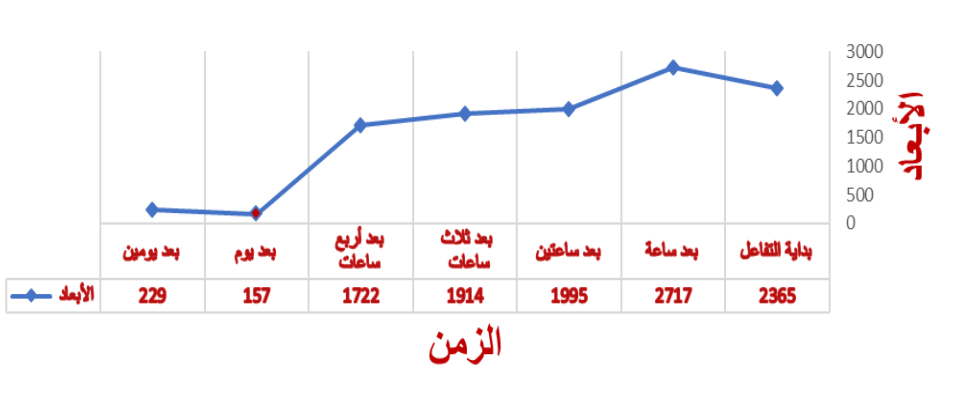
الشكل 7 توزيع أبعاد جسيمات أوكسيد المغنيزيوم

4.5 الدراسة الطيفية لتأثير العوامل المؤثرة في الاصطناع:

إن العوامل المشاركة في الاصطناع الأخضر للجسيمات النانوية للمعادن وأكاسيد المعادن غير مفهومة بشكل كامل وهذا يمنع تحسين وتوسيع نطاق الاصطناع الأخضر، فمثلاً يشكل تنوع المكونات المتواجدة في الخلاصات النباتية تحدياً كبيراً لاصطناع NPS منها. وقد أفاد العلماء أن هذه العوامل مثل الحرارة والPH ومدة التفاعل وغيرها. تؤثر بشكل مباشر على بعض الصفات الفيزيائية والكيميائية للجسيمات النانوية التي تم الحصول عليها من الاصطناع الأخضر. (23)

1.4.5 دراسة تأثير مدة التفاعل على تشكيل الـMgo-Nps:

تؤثر المدة الزمنية لحضن وسط تفاعل الجسيمات النانوية بشكل كبير على تشكل وجودة الجسيمات النانوية. والتغيرات بمرور الوقت تؤثر أيضاً على خصائص الجسيمات النانوية المتشكلة مثل التعرض للضوء، وطريقة الاصطناع المستخدمة، وظروف التخزين. (11) (4) وقد تم دراسة الأبعاد باستخدام جهاز زيتا ووجد أن مدة التفاعل الأمثل للحصول على جسيمات بأصغر أبعاد هو يوم كامل (كما هو موضح بالشكل 8)



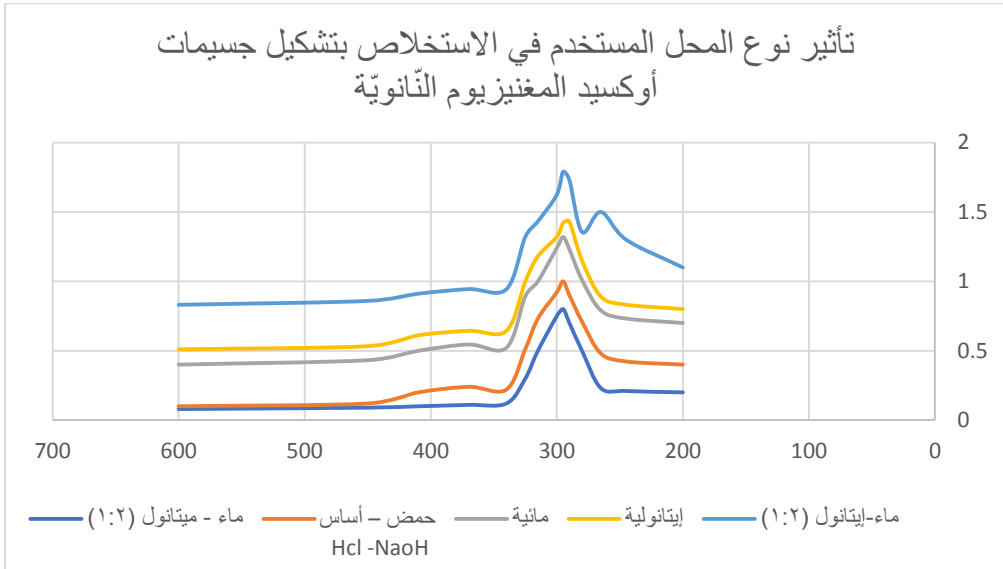
الشكل 8 يبيّن تغيير الأبعاد بمرور الوقت

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

حيث بمرور الوقت مع التحريك يكون هنالك فرصة لإرجاع الملح بواسطة المكونات النباتية الفعالة لذلك يصغر حجم هذه الجسيمات، ولكن لوقت محدد فبعدها يتم استهلاك المكونات الفعالة ويؤدي عمر الجسيمات النانوية الطويلة إلى التجمع. (11)

2.4.5 دراسة تأثير نوع المحل المستخدم بتحضير الخلاصة النباتية:

عند تغيير المحلات المستخدمة أثناء تحضير الخلاصات النباتية تتغير طبيعة الجسيمات النانوية وأشكالها وأبعادها بسبب تغير المكونات الفعالة المستخلصة القادرة على تشكيل الجسيمات النانوية كما هو موضح في الشكل 9. (24) (25) ويمكن القول أن المذيب يكون مثالياً إذا كان له قدرة على حل طيف واسع من المواد الكيميائية. (26)

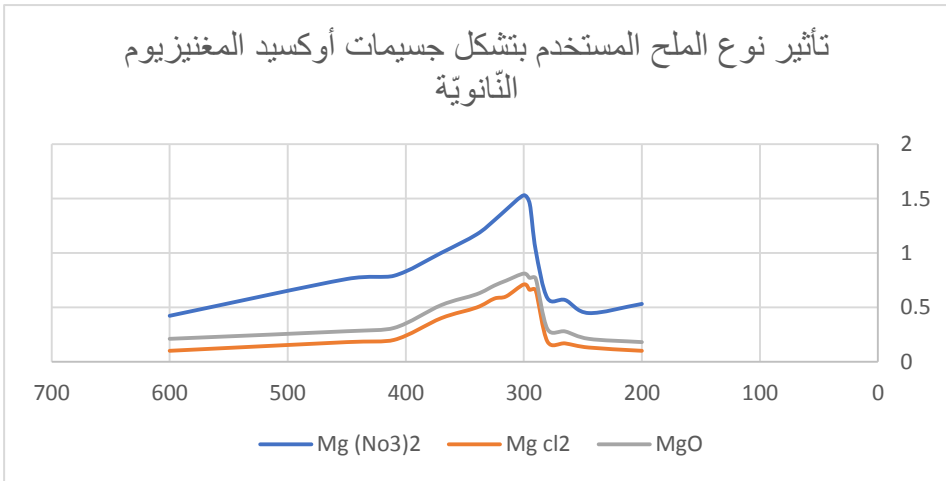


الشكل 9 تأثير نوع المحل في تشكيل جسيمات أوكسيد المغنيزيوم النانوية

تبين النتائج أن المحل المائي - إيتانولي (1:2) هو الأفضل حيث يعطي أصغر أبعاد، ويعزى السبب في ذلك إلى أن قطبية هذه المحلات تستطيع استخلاص مكونات كحولية وفينولية أكبر والتي لها قدرة كبيرة على إرجاع الملح للمستوى النانوي (27).

3.4.5 دراسة تأثير نوع الملح المستخدم كأساس لتصنيع Mgo - Nps:

وجدت الدراسات المختلفة تأثيراً للأساس المستخدم في تصنيع الجسيمات النانوية باختلاف الأملاح وهذا ما أكدته نتائج هذه الدراسة في الشكل 10. (28) (29) حيث بيّنت النتائج أن النترات هي أفضل الأملاح المستخدمة بتشكيل جسيمات أكسيد المغنيزيوم النانوية، وهذا يُفسّر بسبب صغر الوزن الجزيئي لهذا الملح وانحلاليته الكبيرة بالماء، مما يساعد بإعطاء جسيمات بأصغر أبعاد.



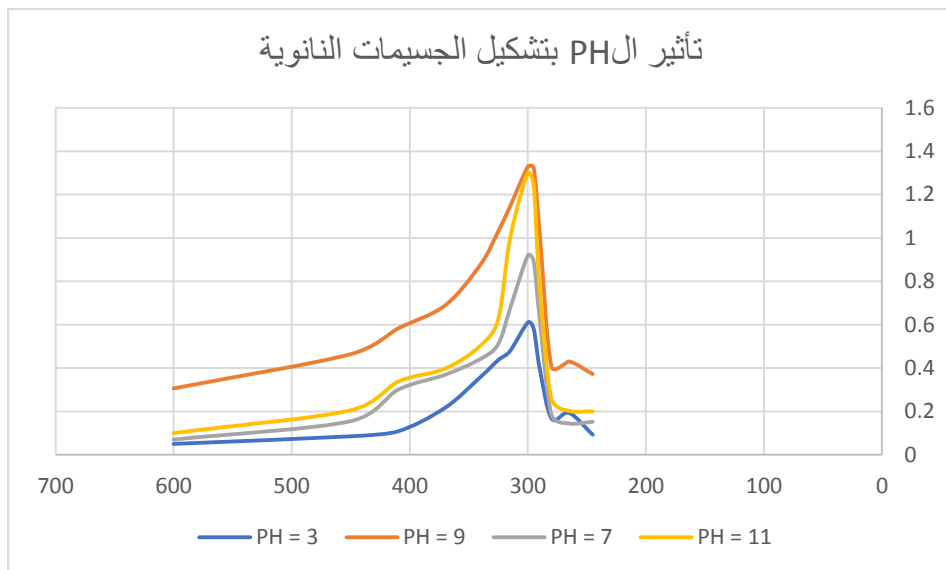
الشكل 10 تأثير الملح المستخدم بتشكيل جسيمات أكسيد المغنيزيوم النانوي

4.4.5 دراسة تأثير PH وسط التفاعل:

إنّ PH وسط التفاعل يؤثر على حجم وملمس NPs المصنعة بطريقة الاصطناع الأخضر، لذلك يتم التحكم في هذه الجسيمات بتغيير الرقم الهيدروجيني لوسط التفاعل. (4) وقد تم استخدام درجات حموضة مختلفة (3, 7, 9, 11) وكان

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

التشكل الأفضل للجسيمات النانوية بناء على المطيافية الضوئية هو في الأوساط القلوية كما هو مبين في الشكل 11.

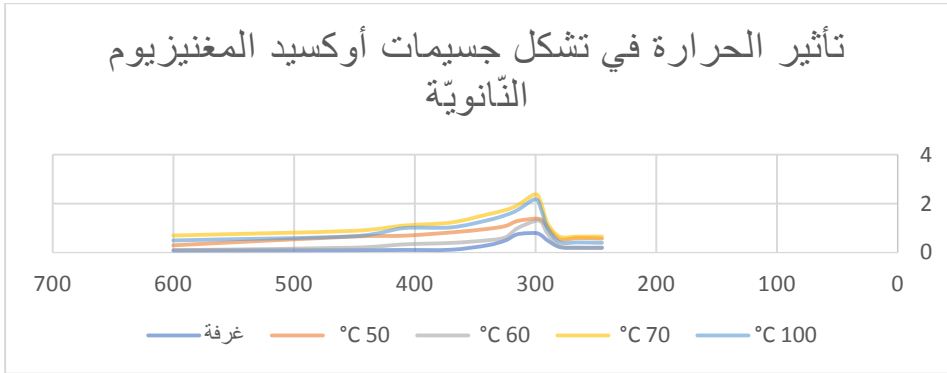


الشكل 11 تأثير حموضة الوسط في تشكل الجسيمات النانوية

حيث يؤدي تغير الرقم الهيدروجيني للوسط إلى تغير شحنة المواد الكيميائية النباتية المسؤولة عن الإرجاع الحيوي لأيون المعدن والذي يؤثر بدوره على اصطناع NPs ومعدل الحصول عليها وحجمها وحركية تفاعلها. (4) ونظراً لأن المستخلصات النباتية المختلفة وحتى المستخلصات من أجزاء مختلفة لنفس النبات قد تحتوي على قيم PH مختلفة هناك حاجة إلى تحسين البروتوكول الاصطناعي من أجل الاصطناع الفعال لـ NPs. (30) حيث في هذه الأوساط يتشكل لدينا الشكل النشط من المكونات الفعالة النباتية القادرة على إرجاع المعدن وتشكل الجسيمات النانوية بشكل أكبر.

5.4.5 تأثير درجة حرارة وسط التفاعل:

تؤثر درجة الحرارة في طبيعة الجسيمات النانوية المتشكلة ومعدل تشكلها وشكلها وحجمها ومعدل التفاعل. (4) في هذه الدراسة تمت دراسة التشكل في درجات حرارة الغرفة، 50، 60، 70، 100 وأظهرت النتائج أن ازدياد درجة الحرارة يؤدي لاصطناع أفضل للجسيمات النانوية حيث بينت درجة الحرارة 70 أعلى قمة في الطيف الضوئي وعدم ظهور لقمة بدرجة حرارة الغرفة أي عدم تشكل للجسيمات النانوية كما هو موضح في الشكل 12.



الشكل 12 تأثير الحرارة في تشكيل جسيمات أكسيد المغنيزيوم النانوية

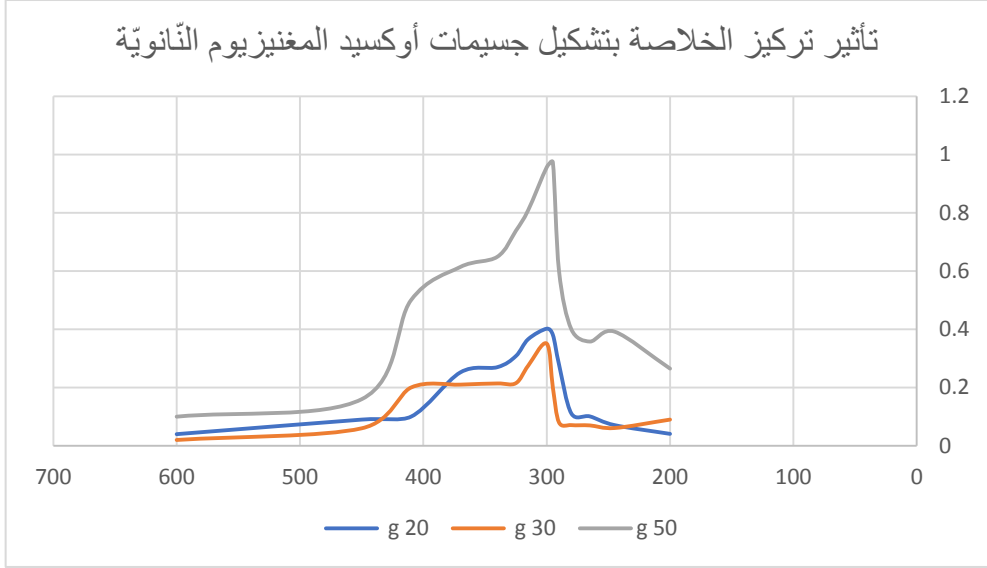
حيث هنالك غالباً تناسب طردي بين حجم الجسيمات ودرجة حرارة التفاعل ولكن ضمن مجال معين فالدرجات المنخفضة لا تكون كافية لتلبية طاقة التنشيط المطلوبة لتشكيل الجسيمات النانوية، بينما ارتفاع درجة الحرارة إلى $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ قد تؤدي لتحلل المواد الكيميائية النباتية (29)، وبالتالي الدرجة المثلى لاصطناع عالي الإنتاجية لجسيمات

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

أوكسيد المغنيزيوم النانوي هي C^0 70، وفي بعض الحالات تؤدي زيادة درجة الحرارة إلى زيادة حجم الجسيمات النانوية ويمكن تفسير ذلك من خلال النظر في دور درجة الحرارة في ظاهرة أوستفالد (عندما تكون الجسيمات في المحاليل الغروية غير ثابتة قد تتجمع لتشكيل جسيمات أكبر لتصبح أكثر استقراراً). (4) وقد يكون السبب أن المكونات الفعالة الموجود في الخلاصات قد تتحلل بعد وقت تفاعل طويل مما يمنع تلك المكونات من العمل كعوامل مثبتة. (23)

6.4.5 تأثير تركيز خلاصة النبات:

يشكل تنوع مكونات الخلاصات النباتية عاملاً مهماً جداً يؤثر على إنتاجية وصفات NPs. (23) ويرتبط عامل تركيز الخلاصة بشكل عام مع كفاءة إنتاج الجسيمات النانوية المعدنية وهذا ما أظهرته هذه الدراسة التي استخدم فيها أوزان من النبات (20g، 30g، 50g) وكانت الإنتاجية الأفضل للتركيز الأعلى 50g كما هو موضح في الشكل 13.



الشكل 13 تأثير تركيز الخلاصة في تشكل الجسيمات النانوية

وتفسر النتائج بأن التركيز الأكبر دليل على وجود كميات أكبر من المكونات الفعالة القادرة على إرجاع الملح لتشكيل الجسيمات النانوية.

6. الاستنتاجات:

- أبدى صبار التين الشوكي (*optina ficus indica*) من الفصيلة الصّبارية *Cactaceae* دوراً مهماً كمفعّل حيوي لاصطناع جسيمات أوكسيد المغنيزيوم النانويّة.

- أبدت مطيافية UV-Vis دوراً كبيراً في توصيف الجسيمات النانوية بشكل أسهل وأرخص من باقي الطرائق وإمكانية دراسة تأثير المتغيرات عن طريقها.

7. التوصيات:

- إجراء المزيد من الأبحاث التي تتضمن تصنيع أوكسيد المغنيزيوم النانويّ باستخدام نباتات أخرى.
- استخدام أوكسيد المغنيزيوم النانويّ في العديد من التطبيقات ومنها كمضاد جرثومي وفطري ومضاد للسرطان.
- إنتاج أشكال صيدلانية تحوي على أوكسيد المغنيزيوم النانويّ.
- دراسة العلاقة بين شكل قمم طيف الـ UV-Vis وأشكال الجسيمات النانوية المختلفة ودراسة إمكانية استخدام هذه التقنية كبديل للمجهر الإلكتروني لتوضيح الأشكال المختلفة للجسيمات النانويّة.

المراجع:

1. Mohan S, Oluwafemi SO, Kalarikkal N, Thomas S. **Synthesis of Inorganic Nanomaterials.** :314.
2. Okitsu K. **UV-Vis Spectroscopy for Characterization of Metal Nanoparticles Formed from Reduction of Metal Ions During Ultrasonic Irradiation.** In: Kumar C, editor. UV-VIS and Photoluminescence Spectroscopy for Nanomaterials Characterization [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [cited 2022 Aug 10]. p. 151–77. Available from: http://materials.springer.com/lb/docs/sm_smf_978-3-642-27594-4_4
3. Khan I, Saeed K, Khan I. **Nanoparticles: Properties, applications and toxicities.** Arabian Journal of Chemistry. 2019 Nov;12(7):908–31.
4. Din MI, Rani A. **Selection of Optimum Strategies for the Fabrication of Plant-Mediated Metal Nanoparticles: Emerging Problems in Sustainability.** Critical Reviews in Analytical Chemistry. 2018 Sep 3;48(5):406–15.
5. L. Vega-Jiménez A, R. Vázquez-Olmos A, Acosta-Gío E, Antonio Álvarez-Pérez M. **In vitro Antimicrobial Activity Evaluation of Metal Oxide Nanoparticles.** In: Seng Koh K, Loong Wong V, editors. Nanoemulsions - Properties, Fabrications and Applications [Internet]. IntechOpen; 2019 [cited 2022 Jan 15]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/nanoemulsions-properties-fabrications-and-applications/-em-in-vitro-em-antimicrobial-activity-evaluation-of-metal-oxide-nanoparticles>

6. Pugazhendhi A, Prabhu R, Muruganantham K, Shanmuganathan R, Natarajan S. **Anticancer, antimicrobial and photocatalytic activities of green synthesized magnesium oxide nanoparticles (MgONPs) using aqueous extract of Sargassum wightii.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2019 Jan;190:86–97.
7. Keat CL, Aziz A, Eid AM, Elmarzugi NA. **Biosynthesis of nanoparticles and silver nanoparticles. Bioresour Bioprocess.** 2015 Dec;2(1):47.
8. Tang ZX, Lv BF. **MgO nanoparticles as antibacterial agent: preparation and activity.** Braz J Chem Eng. 2014 Sep;31(3):591–601.
9. Iravani S. **Green synthesis of metal nanoparticles using plants.** Green Chem. 2011;13(10):2638.
10. Rai M, Posten C, editors. **Green biosynthesis of nanoparticles: mechanisms and applications** [Internet]. Wallingford: CABI; 2013 [cited 2021 Dec 17]. Available from: <http://www.cabi.org/cabebooks/ebook/20133395759>
11. Pal G, Rai P, Pandey A. **Green synthesis of nanoparticles: A greener approach for a cleaner future.** In: Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 Jan 12]. p. 1–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081025796000010>
12. Bachheti A, Bachheti RK, Abate L, Husen A. **Current status of Aloe-based nanoparticle fabrication, characterization and their application in some cutting-edge areas.** South African Journal of Botany. 2021 Sep;S0254629921003367.

13. Mourdikoudis S, Pallares RM, Thanh NTK. **Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties.** Nanoscale. 2018;10(27):12871–934.
14. Nasrollahzadeh M, Atarod M, Sajjadi M, Sajadi SM, Issaabadi Z. **Plant-Mediated Green Synthesis of Nanostructures: Mechanisms, Characterization, and Applications.** In: Interface Science and Technology [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 May 31]. p. 199–322. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012813586000067>
15. Modena MM, Rühle B, Burg TP, Wuttke S. **Nanoparticle Characterization: What to Measure?** Adv Mater. 2019 May 30;1901556.
16. Dobrucka R. **Synthesis of MgO Nanoparticles Using Artemisia abrotanum Herba Extract and Their Antioxidant and Photocatalytic Properties.** Iran J Sci Technol Trans Sci. 2018 Jun;42(2):547–55.
17. Prasanth R, Kumar SD, Jayalakshmi A, Singaravelu G, Govindaraju K, Kumar VG. **Green synthesis of magnesium oxide nanoparticles and their antibacterial activity.** INDIAN J MAR SCI. 2019;48(08):6.
18. Essien ER, Atasie VN, Oyebanji TO, Nwude DO. **Biomimetic synthesis of magnesium oxide nanoparticles using Chromolaena odorata (L.) leaf extract.** Chem Pap. 2020 Jul;74(7):2101–9.
19. Pugazhendhi A, Prabhu R, Muruganatham K, Shanmuganathan R, Natarajan S. **Anticancer, antimicrobial and photocatalytic activities of green synthesized magnesium oxide nanoparticles (MgONPs) using aqueous extract of**

- Sargassum wightii**. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 2019 Jan;190:86–97.
20. Jeevanandam J, San Chan Y, Jing Wong Y, Siang Hii Y. **Biogenic synthesis of magnesium oxide nanoparticles using Aloe barbadensis leaf latex extract**. IOP Conf Ser: Mater Sci Eng. 2020 Oct 1;943(1):012030.
21. IJSRD - **International Journal for Scientific Research & Development** | Vol. 4, Issue 09, 2016 | ISSN (online): 2321-0613. 4(09):3.
22. Vergheese M, Vishal SK. **Green synthesis of magnesium oxide nanoparticles using Trigonella foenum-graecum leaf extract and its antibacterial activity**. :8.
23. Salgado P, Mártire DO, Vidal G. **Eucalyptus extracts-mediated synthesis of metallic and metal oxide nanoparticles: current status and perspectives**. Mater Res Express. 2019 Jun 7;6(8):082006.
24. Bharadwaj KK, Rabha B, Pati S, Sarkar T, Choudhury BK, Barman A, et al. **Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using Plant Extracts as Beneficial Prospect for Cancer Theranostics**. Molecules. 2021 Oct 22;26(21):6389.
25. Rai M, Posten C, C.A.B. International, editors. **Green biosynthesis of nanoparticles: mechanisms and applications**. Wallingford, Oxfordshire ; Boston, Massachusetts: CABI; 2013. 235 p.
26. Saquib Q, Faisal M, Al-Khedhairi AA, Alatar AA, editors. **Green Synthesis of Nanoparticles: Applications and Prospects** [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cited 2022 Jan 3]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-5179-6>

27. Jacob JA, Mahal HS, Biswas N, Mukherjee T, Kapoor S. **Role of Phenol Derivatives in the Formation of Silver Nanoparticles.** Langmuir. 2008 Jan 1;24(2):528–33.
28. Din MI, Arshad F, Hussain Z, Mukhtar M. **Green Adeptness in the Synthesis and Stabilization of Copper Nanoparticles: Catalytic, Antibacterial, Cytotoxicity, and Antioxidant Activities.** Nanoscale Res Lett. 2017 Dec;12(1):638.
29. Walton IM, Cox JM, Benson CA, Patel D (Dan) G, Chen YS, Benedict JB. **The role of atropisomers on the photo-reactivity and fatigue of diarylethene-based metal–organic frameworks.** New J Chem. 2016;40(1):101–6.
30. Akhtar MS, Panwar J, Yun YS. **Biogenic Synthesis of Metallic Nanoparticles by Plant Extracts.** ACS Sustainable Chem Eng. 2013 Jun 3;1(6):591–602.

الاصطناع الحيوي لأوكسيد المغنيزيوم النانوي باستخدام نبات الصبار ودراسة تأثير المتغيرات أثناء التفاعل في تشكل الجسيمات باستخدام تحليل الطيف المرئي

دراسة تقييم جودة ومعدل الانحلالية للمضغوطات الحاوية على ديجوكسين المصنعة محلياً بالمقارنة مع الدواء الأصيل المصنّع عالمياً

الطالبة: نور عماد جبيلي

كلية الصيدلة جامعة البعث

إشراف: الأستاذ الدكتور عماد حداد + الدكتورة رجوى جبيلي

ملخص البحث

مع زيادة الاعتماد على الأدوية الجينية علاجياً، زادت أهمية التأكد من وجود تكافؤ حيوي مع الدواء الأصيل، ليُصرَح باستخدامه كمكافئ صيدلانيّ للدواء الأصيل في الوصفات الطبيّة. لذلك، تمّ اعتماد بعض الدراسات المخبرية في الرّجاج (*In Vitro*) لتقييم التّكافؤ الحيويّ لبعض الأدوية، بدلاً عن الدّراسات السّريريّة في الجسم الحيّ (*In Vivo*)، وهو ما سمّي اصطلاحاً بدراسات الإعفاء أو التنازل الحيويّ (*Biowaiver Studies*). وبما أنّ هذه الدّراسات تستهلك وقتاً وتكلفةً أقلّ، فإنّ الاعتماد عليها في تقييم التّكافؤ الحيويّ ومراقبة الجودة الصّيدلانية في سورية يعتبر خطوة ذات أهمية بالغة. تمّ في هذا البحث تقييم جودة مضغوطات الديجوكسين ($0.25\mu\text{g}$) المُسوّقة والمصنّعة محلياً مقارنةً بالمضغوطات المُسوّقة دولياً عن طريق القيام بفحوص مراقبة الجودة الاعتياديّة الفيزيائيّة والكيميائيّة على النّحو الموصى به من قبل دستور الأدوية الأمريكيّ (USP41). كما تمّ في هذا البحث دراسة مؤشّرات التّكافؤ الحيويّ للأقرص الحاوية على ديجوكسين عن طريق اختبار معدّل الانحلالية في الرّجاج (*In Vitro*) والحصول على نموذج الانحلالية لكل طبخة، ثمّ مقارنتها بنموذج انحلالية المنتج الأصيل، من خلال تطبيق عاملي الاختلاف والتشابه $f1$ و $f2$. وقد تمّ استخدام الحروف الأبجدية

لتمثيل شركات الأدوية لمنتجات الديجوكسين (A ، B ، C ، D)، والأرقام لتمثيل الطبّحات الدوائيّة المختلفة المستخدمة في الدراسة (1 ، 2 ، 3). نتيجةً للاختبارات المجراة، اجتازت جميع الشركات المصنّعة للديجوكسين الاختبارات الفيزيائية: الهشاشيّة، القساوة، محتوى الرطوبة، اختبار التسرب، واختبار التفكّت. كما تجاوزت أيضاً جميع المنتجات اختبار المقايسة وتجانس الوحدات الجرعيّة والانحلالية. وبعد إجراء اختبار معدّل الانحلالية (Dissolution Rate)، تضمّنت نتيجة المقارنة النهائيّة بين نماذج الانحلالية وجود تشابه بين نموذج انحلالية مضغوطات الدواء الأصيل "A" ومضغوطات شركة محليّة واحدة "C" فقط، وعدم وجود تشابه مع نماذج انحلالية الشركتين "B" و "D". بناءً على ما سبق وبما أنّ الديجوكسين هو من مواد الصّف الأوّل الدوائيّة حسب التّصنيف الصيدلانيّ الحيويّ (BCS)، وبسبب وجود ارتباط كبير بين سلوك الديجوكسين في العضويّة وسلوك المادة في فحص معدّل الانحلالية حسب الدّراسات، يمكن استنتاج أنّ المنتج للشركة "C" يميل إلى أن يكون مكافئاً حيويّاً لأقرص الديجوكسين الأصيل، مع الحاجة للقيام بالاختبارات السّريريّة لتأكيد وجود التّكافؤ الحيويّ، بينما يمكن اعتبار منتجات الشركات المحليّة الأخرى "B" و "D" غير مكافئة حيويّاً للمنتج العالميّ الأصيل، دون الحاجة للقيام بدراسات سريريّة لإثبات ذلك. لذلك، ينبغي إجراء المزيد من دراسات التّكافؤ الحيويّ على المنتجات المحليّة الحاوية على ديجوكسين، وعلى المنتجات الصيدلانية المحليّة الأخرى في سورية، إضافةً إلى إعطاء أهميّة لفحص معدّل الانحلالية للمواد الدوائيّة ذات التّركيز العلاجيّ الصّغير في السّلطات الصحيّة والمعامل الدوائيّة.

الكلمات المفتاحية : ديجوكسين، التّكافؤ الحيويّ، معدّل الانحلالية، دواء جنيس، دواء أصيل

A Quality Assessment and Dissolution Rate Study of Tablets Containing Digoxin Manufactured Locally, In Comparison To the Brand-Name Drug Manufactured Internationally

Abstract

As the reliance on generic drugs has been increased, their evaluation of their bioequivalence to the brand-name drug has increased in order to authorize using them interchangeably in therapeutic courses. In order to ensure the presence of bioequivalence, some *In vitro* studies (Biowaiver) have been established to take the place of *In vivo* (clinical) studies for some drugs. Since biowaiver studies have lower cost and consume less time, the pharmaceutical quality control regulatory in Syria depend on them in their bioequivalence studies.

In this research, the quality of locally marketed and manufactured digoxin (0.25 μ g) tablets was evaluated, compared to internationally marketed tablets, by performing usual physical and chemical quality control tests as recommended by the US Pharmacopeia (USP41). The indicators of the bioequivalence of digoxin-containing tablets were studied by testing the dissolution rate in the lab (*In Vitro*), and obtaining dissolution profiles for each batch, and then comparing them with the dissolution profile of the international origin drug (Brand-name drug) by applying the difference and similarity factors f_1 and f_2 . Alphabets were used to represent the pharmaceutical companies for digoxin products (A, B, C, and D), and the numbers were used to represent the different pharmaceutical batches used in the study (1, 2, 3).

As a result of the tests carried out, all the products passed the physical tests: friability, hardness, moisture content, leakage test and disintegration test. All formulations of the pharmaceutical

companies also passed the assay test, the uniformity of dosage units test and dissolution test. After conducting the dissolution rate test, the final comparison result between the dissolution profiles included the presence of a similarity between the dissolution profiles of the original drug "A" and the ones of the product of one local company "C" only. The comparison also stated no similarity with the solubility models of companies "B" and "D". Based on the foregoing results, and since digoxin is one of the first class drugs according to the Biopharmaceutical Classification (BCS), and because -according to studies- there is a significant correlation between the behavior of digoxin *in vivo* and the behavior of the substance in examining the rate of dissolution *in vitro* ; it can be concluded that the product of company "C" tends to be a bioequivalent to digoxin brand-name drug, with the need to perform clinical tests to confirm the existence of bioequivalence. While other local companies' products" B" and "D" can be considered not bioequivalent to the digoxin brand-name drug, without the need to conduct clinical studies to prove this result. In conclusion, more bioequivalence clinical studies should be conducted on local products containing digoxin, in addition to other local pharmaceutical products in Syria, and giving higher importance to dissolution rate test of substances with a small therapeutic concentration by health authorities and pharmaceutical laboratories.

Keywords: Digoxin, bioequivalence, dissolution rate, generic drug, brand-name drug.

1 مقّمة

منذ بداية صناعة الأدوية، كانت مراقبة جودة المستحضرات الصيدلانية ضرورة مرافقة لكل خطوة من خطوات تصنيع الأدوية وتطويرها. مراقبة الجودة، كما تُوضّح منظمة الصحة العالمية، هي مجموع جميع الإجراءات المتخذة لضمان هوية ونقاء دواء معين. قد تتراوح هذه الإجراءات من إجراء تجارب كيميائية بسيطة تحدد هوية وفحص وجود مواد صيدلانية معيّنة، إلى متطلبات أكثر تعقيداً لدراسات دستور الأدوية (1). نظراً لإنتاج مواد دوائية جديدة وأفضل بمعدّل متسارع، يتمّ تطوير طرائق تحليلية أكثر دقة وتطوراً لتقييم هذه المواد. (3)

بينما ازدهرت الصناعات الدوائية، قامت العديد من الشركات الدوائية بتسويق أدوية جنيسة (Generic Drugs) و هي أدوية تحوي نفس المادة الفعّالة ونفس التركيز مع الاختلاف بالصياغة الصيدلانية عن المنتج الأصلي الحاصل على براءة الاختراع (Patent Drug)، وذلك لأنّ أسعار الأدوية الجنيسة كانت أقل بحوالي 85% من الدواء الأصلي ذو العلامة التجارية. وحاولت بعض الدول النامية، على رأسها الجمهورية العربية السورية، تقليل تكلفة الأدوية عن طريق إنشاء صناعة دوائية قائمة بنفسها (2)، وقد أدت هذه الظروف إلى زيادة الاعتماد على الأدوية الجنيسة ممّا أدى الى رفع وتيرة اصطناعها من قبل المعامل الدوائية، وازدياد التساؤلات حول إمكانية استبدالها بالدواء الأصلي. ومن أجل السماح باستبدال الأدوية الجنيسة مع الدواء الأصلي، يجب أن تكون مكافئة علاجياً للدواء الأصلي، أي متكافئة حيويّاً معه. (3)

عند تقييم جودة منتج صيدلاني، فإنّ "التوافر الحيوي" للمادة الصيدلانية الفعّالة Active Principle Ingredient (API) يكون ذو أهمية كبيرة، إضافةً إلى الصفات الفيزيائية والكيميائية الأخرى التي يجب أن يتمتع بها المنتج. أمّا عند تقييم أحد الأدوية الجنيسة، عندها يعتبر من الأولويات الرئيسية التأكد فيما إذا كان مكافئاً حيويّاً للدواء الأصلي. وهذا يعني - وفقاً لتعريف منظمة الغذاء والدواء الأميركية Food and Drug Administration (FDA) - عدم وجود اختلاف معتبر في معدّل ومدى توفّر المادة الفعّالة أو في موقع تأثير الدواء لدى المكافئات الصيدلانية أو البدائل الصيدلانية. (3)

أخذت منظمة FDA وغيرها من المؤسسات الصحية الدولية بالبحث عن طرائق لقياس التكافؤ الحيوي أو التوافر الحيوي للأدوية، وابتكرت طرائقاً مثل دراسات مستوى الدم، وبيانات الإطراح البولي، وغيرها، ومع ذلك التكلفة العالية والفترات الطويلة اللازمة لهذه الطرائق التي يجب القيام بها، جعلت هذه المؤسسات تجد طرائقاً في الزجاج (*In Vitro*) لتقييم التكافؤ الحيوي. على وجه التحديد، تم الاعتقاد أنه إذا أمكن إنشاء ارتباط بين الدراسات في الزجاج والجسم الحي، فسيكون من الممكن استخدام البيانات في المختبر للتنبؤ بالتوافر الحيوي داخل الجسم الحي للدواء. يعتبر معدل الذوبان حالياً هو الأكثر الاختبارات الهامة الحساسة في الزجاج المرتبطة بالتوافر الحيوي، لأن المعدل الذي تتحلل فيه المادة الدوائية من الشكل الجرعي، غالباً ما يحدد معدل و/ أو مدى امتصاصه في العضوية (*In Vivo*). (5)

يُستخرج الديجوكسين -والذي ينتمي إلى الغليكوزيدات القلبية- من نبات *Digitalis Lanata*، أو ما يدعى قفاز الثعلب الأبيض، حيث تم تحضيره لأول مرة عام 1785 (18). وضح Katzung, B وزملاؤه أن للديجوكسين تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي مباشرة وغير مباشرة، مع تأثيرات علاجية وسمية معاً (19). كان الديجوكسين في السابق يستخدم كدواء مفضل لفشل القلب الاحتقاني Congestive Heart Failure، مع انخفاض الحمل البعدي للبطين الأيسر وللرجفان الأذيني، وحتى الآن تستمر الإرشادات الأوروبية في التوصية بالديجوكسين كواحد من عدة علاجات تُستخدم معاً لإدارة قصور القلب الاحتقاني (18). يوجد الديجوكسين بأشكال صيدلانية عديدة منها مضغوطات Tablets تركيز 0.125mg وتركيز 0.25mg. بشكل عام وكما هو شائع عن الديجوكسين هو أن النافذة العلاجية له ضيقة، وبناءً على ذلك، سلط الباحثان Ehle M, Patel C, Giugliano RP في مقالتهم على تفاعلاته الضائرة، أهمها

القلبية مثل اللانظميات، الرجفان البطيني، بالإضافة إلى توقف القلب، وغيرها. (20) تم اقتراح نظام تصنيف الصيدلة الحيوية (BCS) في عام 1995 بواسطة Amidon وشركائه، وكان إطاراً علمياً يقسم المواد الدوائية الفعالة إلى أربعة مجموعات وفقاً لخصائص الانحلالية والنفاذية (13)، حيث تم تصنيف الديجوكسين كمادة دوائية من

الصّف الأول (I) كونها تتمتع بانحلالية ونفوذية عالية، وهذا ما تمّ توضيحه من قبل منظمة الصحة العالمية في سلسلة تقارير وتوجيهات "Annex 8" عام 2006 . وكونها من مواد الصّف الأول يجعل الإعفاء من الدراسات السريرية ممكناً في تقييم التكافؤ الحيوي (14). وقد أخذت منظمة FDA على عاتقها تنظيم دراسات الإعفاء الحيوي، فتمّ تنسيقها في توجيهات عام 1997 (15). وأشارت FDA في دليل للصناعة عام 2002 أنّ المنتجات الصيدلانية التي تحوي مادة فعّالة ذات نافذة علاجية ضيقة مثل الديجوكسين Digoxin، بالرغم من أنّها من مواد الصّف الأول (I) الدوائية، يجب أن يتمّ اختبارها بطرائق سريرية *in vivo* ، لأنّ الخطر المترافق مع هذه المواد الفعّالة على المريض الذي ينتج من اتخاذ قرار خاطيء محتمل متعلّق بالتكافؤ الحيوي باستخدام اختبار الإعفاء الحيوي يعتبر عالي جداً. لذلك لا يمكن الاعتماد على دراسات الإعفاء الحيوي لتقييم التكافؤ الحيوي للأدوية الجينية مع الدواء الأصيل. (16)

تمت الإضاءة على فحوصات الجودة المجراة على الديجوكسين كمادّة دوائية ذات نافذة عاجية ضيقة في الدليل الصادر عن FDA الأميركية عام 2002، والذي يوصي بإجراء اختبارات إضافية لضمان جودتها ولمزيد من التأكيد على قابلية التبادل بين المنتجات الدوائية التي تحتوي على مواد دوائية ذات نافذة علاجية ضيقة ، ولكن ليس للتأثير على ممارسات طبيّة صيدلانية (16). وكما أوضح الباحث Shaw, T وزملاؤه في دراسة قديمة عن أصناف الديجوكسين في المملكة المتّحدة، وجود علاقة وثيقة بين مستوى الديجوكسين الذي تمّ تحقيقه في المرضى أثناء العلاج الملتزم ومعدّل الانحلالية للمضغوطات التي تمّت دراستها، حتّى عند إنتاج الأقراص بطرائق تصنيع وصياغات مختلفة وتحتوي على مجموعة متنوعة من السواغات. لذلك، تمّ الاعتماد على نتائج معدّل الانحلالية لمضغوطات الديجوكسين كمؤشرات على عدم وجود أو احتمالية وجود تكافؤ حيوي محتمل. (16)

كلّ ما تمّ ذكره من ضيق النافذة العلاجية، خصوصية العلاج لمرضى الديجوكسين، احتمالية وجود مشاكل متعلّفة بالصياغة والتصنيع بسبب المحتوى الصّغير في الوحدات الجرعية (Dosage Units) من المادة الفعّالة، وعدم وجود دراسات موثّقة حول التكافؤ

الحيوي للأدوية المذكورة محلياً يؤكد الحاجة الملحة والضرورة لتقييم التكافؤ العلاجي في مستحضرات الديجوكسين.

2 الهدف من البحث

الهدف الرئيسي من القيام بهذا البحث هو دراسة مؤشرات التكافؤ الحيوي عند الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة محلياً، والذي يعدّ الديجوكسين من أهمها، والتي ترتبط مع احتمالية إحداث عدم التكافؤ، ومقارنة التكافؤ الحيوي للمستحضرات المصنعة محلياً مع المصنعة عالمياً، مما يؤدي إلى توضيح مشاكل التكافؤ الحيوي وتحدياته.

3 المواد والأجهزة

2.1 المواد المستخدمة في البحث

- عينات المضغوطات الحاوية على Digoxin عشوائياً من السوق المحلية، بهدف للحصول على 3 طبخات من كل منتج للشركات الدوائية الثلاث، الوطنية الإنتاج والتسويق. تم استخدام كل حرف أبجدي كرمز لكل شركة دوائية (B1، B2، B3، C1، C2، D1، D2، D3). كما تم استخدام مضغوطات ديغوكسين عالمية المنشأ والتسويق، كدواء مرجعي، للمقارنة في هذا البحث (A1، A2، A3)، وكان لكل منتج 3 أرقام طبخات مختلفة، باستثناء C التي تم الحصول على طبختين مختلفتين فقط.
 - مياه نقية Purified Water ذو درجة نقاوة مناسبة لـ HPLC (pH=7).
 - الماء النقي المضاف إليه حمض كلور الماء HCl بحيث يصبح التركيز 0.1N.
 - يُستخدم كوسط في فحص التفات، وفقاً للدستور الدوائي الأميركي U.S.P41.
- (9)
- مادة عيارية ثانوية من الديجوكسين لاختبارات الكيمائية، بنقاوة %99.8.
 - أسيتونتريل ذونقاوة مناسبة للـ HPLC (من Alpha Chemika).
 - ميثانول Methanol ذونقاوة المناسبة لـ HPLC (من Chem-Lab nv).

- الكحول الإيثيليّ الممدّد Ethanol ذونقاوة مناسبة للـ HPLC (من S.A Scharlau Chemie).

2.2 الأجهزة المستخدمة في البحث

- جهاز اختبار التسرّب (Panomex. Inc).
- جهاز اختبار القساوة الإلكترونيّ (Erweka TBH125).
- جهاز اختبار الهشاشيّة الإلكترونيّ (Panomax. Inc).
- جهاز التفنّت (Erweka ZT320).
- محلّل الرطوبة Sartorius MA 30 Moisture Analyzer).
- ميزان إلكترونيّ حسّاس Sensitive Electronic Balance).
- حمّام مائيّ بالأموّاج فوق الصّوتية Ultrasonic Bath).
- زجاجيّات مختلفة الأحجام.
- مراشح ميكرويّة.
- جهاز كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء HPLC–UV Agilent (Technologies 1260 infinity II).
- جهاز اختبار الانحلاليّة أو الذّوبان (Distek model 2100C).

3 الطرائق والاختبارات

3.1 الاختبارات الفيزيائية

✓ اختبار التسرّب بواسطة صبغة أزرق الميثيلين Leak Test by
: Methylene Blue

تمّ وضع ثلاث حاويات دوائية من كلّ طبخة من مضغوطات الديجوكسين ضمن مخلّة جهاز التسرّب، الذي يحوي أزرق الميثيلين 1%، ثمّ وُضع فوقها قرص بلاستيكيّ لمنعها من الطّفو، ثمّ تمّ تخلية الهواء وذلك بضبط المضخّة

على ضغط 400mbar- ولمدة 4 دقائق ومن ثم فحص الحاوية الدوائية وملاحظة أي آثار للملوث على سطح المضغوطات. (8)

✓ اختبار الهشاشية Friability Test:

وفقاً لتوجيهات ال USP141، للمضغوطات التي تحوي مادة فعالة أقل من 25mg أو أقل من 25% من وزن المضغوطة، (تماماً كالتالي تحتوي على 250 من الديجوكسين)، فإن وزن عينة الاختبار من الأقراص كاملة (جمعاً)، يجب أن تكون أقرب ما يمكن إلى 6.5g. بعد وزن عينة المضغوطات بدقة ووضعها في الحجرة Dum، تدور هذه الحجرة 100 مرة (25 دورة في الدقيقة)، ثم يتم وزن الأقراص بدقة بعد إزالة أي مسحوق غبار من أقراص العينة. يُشار إلى هذه النسبة المئوية لفقدان الوزن بعد الفحص على أنه هشاشية المضغوطات. يجب ألا يزيد الحد الأقصى لمتوسط فقدان الوزن من ثلاث عينات يتم عليها الاختبار عن 1.0%. ليتم قبولها. هذا الاختبار مخصص لقدرة المضغوطات على تحمل الضغط الميكانيكي، وهومن اختبارات القوة الميكانيكية. (8)

✓ اختبار القساوة Hardness Test :

يعبر هذا الاختبار عن قدرة تحمل الأقراص للضغط المطبق دون تحطم فيها. القساوة الجيدة تعتبر من الخصائص المهمة التي تتمتع بها الأقراص لأنها تؤثر بشكل مباشر على تفننت القرص وانحلال المادة الدوائية، وذلك لتعلق هذه القيمة بعدة عوامل كالقوة المطبقة أثناء الضغط والعوامل الرابطة المستخدمة في الصياغة الصيدلانية.

بناءً على إرشادات USP 41، يقيس هذا الاختبار القوة والسلامة الميكانيكية للأقراص (وتسمى أيضاً حسب ال USP41. بقوة الكسر Breaking Force). يتم اختيار 10 أقراص من الديجوكسين بشكل عشوائي من الطبخة، ويتم

وضع كل قرص على حدى بين لوحين، أحدهما يتحرك ويطبّق قوّة كافية على القرص ويسبّب الكسر. لا توجد متطلبات واضحة تتعلق بقساوة الأقراص في الدساتير الدوائية، ولكن كمتطلّب داخليّ من قبل المعامل الدوائية المحليّة، للحصول على مضغوطات مقاومة للتّخزين والنّقل يجب أن تكون القساوة أكثر من 4 kg/cm^2 . (9)

✓ اختبار التفنّت Disintegration Test :

كما هو مذكور في USP41 ، تم إجراء اختبار التفنّت على 6 أقراص، ضمن الوسط الذي هو الماء (pH = 7)، ويجب أن تتفنّت في أقل من 15 دقيقة. (9)

✓ اختبار محتوى الرطوبة Moisture Content (الفقد عند التّجفيف loss : (on drying)

يُسمّى هذا الاختبار بالفقد عند التّجفيف، ويقترح USP41 خلط عينة من 1g إلى 2g، ووزنها بدقة من مسحوق الأقراص المختبرة. المسحوق هذا مكوّن من 10 أقراص ديجوكسين تم اختيارها عشوائياً من الطبخة. بعد وضع العينة في حجرة التّجفيف في محلّل الرطوبة الأوتوماتيكي Moisture Analyzer، يتمّ تجفيفها عند 100°C لفترة من الوقت حتى تجفّ العينة تماماً. في النّهاية، يتمّ الحصول على نسبة الماء في العينة. (9)

3.2 الاختبارات الكيميائية

✓ المقايسة :

الطريقة المستخدمة لمعايرة أقراص الديجوكسين هي الطريقة المعتمدة من قبل U.S.P41. (9)

التحضير المحلول العياريّ: تم وزن 25mg من المادّة العيارية الثانية للديجوكسين، ووضعها في ورق قياسي سعة 25mL، حلّه بالإيثانول الممدّد، ثمّ تمت إضافة الإيثانول إلى الحجم وخلطه لمدة 10 دقائق في حمام الأمواج فوق

الصوتية Ultrasonic Bath، وأخيراً تمّ تمديد 1mL من المحلول بالإيتانول إلى حجم 25mL.

تحضير العينة: تم طحن 20 قرصاً بشكل مسحوق، وتمّ نقل جزء موزون بدقة من المسحوق، يحتوي على 1mg من الديجوكسين، إلى دورق حجمي سعة 25mL، وتمت إذابته في الإيتانول الممدد. بعد إضافة الإيتانول إلى الحجم ثم الخلط في حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 30 دقيقة، يرشح المحلول بمرشحة ميكرونية.

كخطوة أخيرة، تمّ أخذ كل من العينة والمحلول المحضّر القياسي وحقن الحجم المناسب في جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC-UV). وتكون شروط الكروماتوغرافيا كالتالي:

الجدول 1. : مواصفات وشروط الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء لمقايسة الديجوكسين.

C18	نوع العمود Column Type
UV-VIS	نوع الكاشف Detector
Acetonitrile: Water (9:5)	الطور المتحرك Mobile Phase
218 nm	طول الموجة الأعظمي للامتصاص Lambda Max
1.8 min	زمن الاحتباس Retention Time
2 mL\ min	سرعة التدفق Flow Rate

✓ **تجانس الوحدات الجرعية:**

كما هو مذكور في USP41، يتم تعريف مصطلح "تجانس الوحدات الجرعية"، على أنه التوحيد في كمية مادة الدواء في وحدات الجرعات. يتم إجراء توحيد المحتوى على أقراص

غير مغلفة تحتوي أقل من 25mg من مادة دوائية أو تحوي على أقل من 25%، من حيث الوزن، من وزن الوحدة الجرعية. (9)

حيث يجب أن يكون لكل طبخة دوائية قيمة تدعى قيمة القبول (Acceptance Value) AV والتي يتم حسابها بالمعادلة التالية:

$$AV=|M- \bar{x}| +ks$$

\bar{x} هو متوسط المحتوى الفردي من الديجوكسين للمضغوطات (x_1, x_2, x_3, \dots) ويعبر عنه بنسبة مئوية من الكمية المعنونة.

$$M=98.5 \text{ إذا } \bar{x} < 98.5\%$$

$$M= 101.5 \text{ إذا } \bar{x} < 101.5\%$$

$$M= \bar{x} \text{ إذا } 98.5\% < \bar{x} < 101.5\%$$

$K=2.4$ وذلك لأن الاختبار تم القيام به على 10 وحدات جرعية.

s وهو الانحراف المعياري النسبي ل 10 مضغوطات. (9)

تحضير العينة: تم استخدام نفس الطريقة المستخدمة في المعايرة في هذا الاختبار. ولكن تم تحضير العينة عن طريق السحق الدقيق لقرص واحد ونقله إلى دورق حجمي سعة 25mL. نضع القليل من المذيب الذي هو الإيثانول، بعد الخلط لمدة 30 دقيقة في الحمام فوق الصوتي والترشيح، يتم التمديد بالمذيب للحجم. وأخيراً يتم نقل 1mL من الرشاحة إلى دورق حجمي 25mL ويتم تمديده إلى الحجم باستخدام الإيثانول. **تحضير المحلول القياسي:** كما تم تحضيره في المقايسة، ولكن مع تغيير عامل التمديد، بحيث يكون للمحلول العياري نفس تركيز محلول العينة، حيث يتم حل 25mg في 25mL من المذيب، وبعد المزج جيداً في حمام الأمواج فوق الصوتية، يتم تمديد 1mL من المحلول السابق للحجم في دورق عياري حجمه 100mL.

وكخطوة أخيرة نقوم بحقن حجم معين من محلول العينة والمحلول العياري في جهاز HPLC-UV، بعد الترشيح بمراشح ميكرونية، ويتم أخذ التراكيز والقراءات من الجهاز على شكل كروماتوغرام. مواصفات وشروط الكروماتوغرافيا حسب ال U.S.P41 هي كالتالي:

الجدول 2. : مواصفات الكروماتوغرافيا عالية الأداء لفحص تجانس المحتوى
للديجوكسين حسب U.S.P41.

C18	نوع العمود Column Type
UV-VIS	نوع الكاشف Detector
Acetonitrile: Water (9 : 5)	الطور المتحرك Mobile Phase
218 nm	طول الموجة الأعظمي للامتصاص Lambda Max
2.2 min	زمن الاحتباس Retention Time
2 mL\ min	سرعة التدفق Flow Rate

✓ اختبار الانحلالية Dissolution Test:

استخدمت طريقة مرجعية تم ذكرها في البحث الذي قام به الباحث MIROSLAV Ž(2010). (10)

تحضير المحلول العياري : تم تحضير المحلول العياري عن طريق وزن كمية دقيقة 21.0mg من المادة العيارية الثانوية للديجوكسين، وحلها في القليل من مزيج (الماء النقي، أسيتونتريل، ميثانول) بنسبة (20:20:60) على التوالي في دورق حجمه 100mL، ثم التمديد للحجم بالمزيج وذلك من أجل الحصول على محلول مناسب معروف التركيز من الديجوكسين (المحلول الأم Stock Solution). يؤخذ من هذا المحلول 1mL وتمدد بالماء النقي لحجم 500mL، فيكون تركيز الديجوكسين في نهاية التمديد 0.42µg/mL. أخيراً، يتم استخدام القراءة والكروماتوغرام لهذا المحلول لتحديد تركيز الديجوكسين المنحل بعد 60 دقيقة.

تم إجراء اختبار الذوبان لـ 6 أقراص حاوية على ديجوكسين لكل طبخة يتم اختيارها بشكل عشوائي. الجهاز المستخدم هو السلّة الدوّارة USP.1 و الوسط 600mL من

الماء النقي (pH=7) في ظروف الحوض المناسبة ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$) وفقاً لمتطلبات الدستور البريطاني (BP) (11). تم اعتماد سرعة التحريك 120 دورة في الدقيقة، ويتم سحب العينات من أوساط الانحلالية بعد 60 دقيقة. يجب ترشيح عينات الانحلالية هذه التي تم سحبها لإزالة الجزيئات الدوائية الغير منحلّة الموجودة، واستبعاد السواغات التي قد تتداخل مع الفحص، وذلك قبل وضعها في جهاز الـ HPLC-UV يوصى باستخدام أوراق الترشيح غير الماصّة ثمّ مرشّح ميكرونيّة (0.45μ). بعد حقن محاليل العينات و العياريّ في جهاز HPLC-UV، يتمّ استخدام الشّروط المناسبة (الجدول 3.)، داخل الجهاز يتمّ تحليلها عند الطول الموجيّ لأقصى امتصاص للديجوكسين 220nm بواسطة مقياس الطيف الضوئي UV-VIS كمكشاف. بالمقارنة بين كروماتوغرام والقراءة والمساحة تحت المنحني للمحلول العياريّ، مع تلك التي للعينات، يتمّ حساب كمية الديجوكسين المتحرّرة من الأقراص بعد 60 دقيقة حسب الدّراسة. (10)

✓ اختبار معدل الانحلالية :

استُخدمت الطريقة مرجعية تم ذكرها في البحث الذي قام به الباحث MIROSLAV Ž (2010). (10)

تحضير المحلول العياريّ: تمّ تحضير المحلول العياريّ عن طريق وزن كميّة دقيقة 21.0mg من المادة العياريّة الثانويّة للديجوكسين، وحلّها في القليل من مزيج (الماء النقي، أسيتونتريل، ميثانول) بنسبة (20:20:60) على التّوالي في دورق حجمه 100mL والتّمديد للحجم بالمزيج نفسه، وذلك من أجل الحصول على محلول مناسب معروف التّركيز من الديجوكسين (المحلول الأمّ Stock Solution). يُنقل 1mL من هذا المحلول ونمدّدها بالماء النّقيّ لحجم 500mL فيكون تركيز الديجوكسين في نهاية التّمديد $0.42\mu\text{g/mL}$. أخيراً، تمّ استخدام القراءة والكروماتوغرام لهذا المحلول مقارنةً مع تلك التي للمحلول العياريّ لتحديد تركيز الديجوكسين المنحلّ عند كل فترة زمنيّة.

الإجراء: تمّ إجراء معدل الانحلالية على 6 أقراص ديجوكسين لكل طبخة مدروسة، وكان الجهاز المستخدم هو السّلة الدّوّارة USP.1 والوسط 600 مل من الماء النقي (pH=7) في ظروف الحوض ($37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$) وسرعة التحريك 120

دورة في الدقيقة وفقاً لمتطلبات الدستور البريطاني المتبع من قبل هذه الدراسة. تم سحب عينات من سائل الانحلالية في فترات زمنية محددة 5 ، 20 ، 45 ، 60 دقيقة، ويتم الفصل ثم تحليلها داخل جهاز HPLC-UV المعتمد على مقياس الطيف الضوئي UV-VIS كمكشاف، عند الطول الموجي 220nm. بمقارنة كروماتوغرام وقراءة المحلول العياري، مع كروماتوغرام وقراءات محاليل العينات، وتم حساب كمية الديجوكسين المنحرفة من الأقرص. وكانت شروط ومواصفات النظام الكروماتوغرافي في فحص الانحلالية ومعدل الانحلالية كالتالي رقم 3.

بعد مقارنة التراكيز بتركيز المحلول القياسي، تم إنشاء نموذج معدل انحلالية لكل طبخة من الشركات المحلية، والعالمية (الدواء الأصيل) .

وكخطوة أخيرة بعد الحصول على نماذج معدل الانحلالية لكل طبخة من الطبقات المدروسة المحلية، تم توثيق وتأكيد وجود التشابه والاختلاف مقارنةً مع نموذج انحلالية الدواء الأصيل كمؤشر على عدم وجود أو احتمالية وجود تكافؤ حيوي بينهما وفقاً لإرشادات FDA للصناعة (1997) من خلال نموذجين إحصائيين مستقلين: عامل الاختلاف ($f1$) وعامل التشابه ($f2$):

$$f1 = \{[\sum t = 1n | Rt - Tt |] / [\sum t = 1n Rt]\} . 100$$

يحسب عامل الاختلاف ($f1$) النسبة المئوية (%) للاختلاف بين المنحنيين في كل نقطة زمنية وهو مقياس للخطأ النسبي بين المنحنيين. حيث n هو عدد النقاط الزمنية، Rt هي قيمة انحلال الدفعة المرجعية (المنتج الاصيل) في الوقت t ، و Tt هي قيمة انحلال دفعة الاختبار (المنتج المحلي) في الوقت t .

$$f2 = 50 . \text{Log} \{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2]^{-0.5} . 100\}$$

عامل التشابه ($f2$) هو تحويل جذر تربيعي لوغاريتمي متبادل لمجموع الخطأ التربيعي، وهو مقياس للتشابه في النسبة المئوية (%) للانحلال بين المنحنيين. (15)

الجدول 3. : مواصفات الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء لفحص انحلالية معدّل انحلالية الديجوكسين.

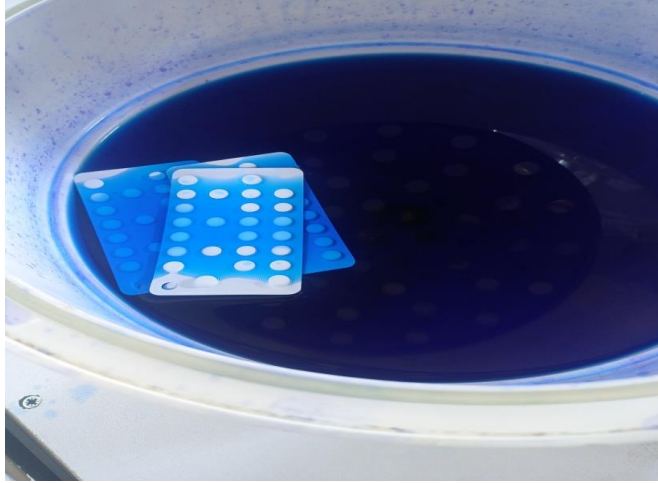
C18	نوع العمود Column Type
UV-VIS	نوع الكاشف Detector
Acetonitrile : Water (72: 28)	الطور المتحرك Mobile Phase
220 nm	طول الموجة الأعظمي للامتصاص Lambda Max
4.4 min	زمن الاحتباس Retention Time
1 mL\ min	سرعة التدفق Flow Rate

4. النتائج ومناقشتها

4.1 نتائج الاختبارات الفيزيائية

4.1.1 فحص التسرب بواسطة صباغ أزرق الميتيل

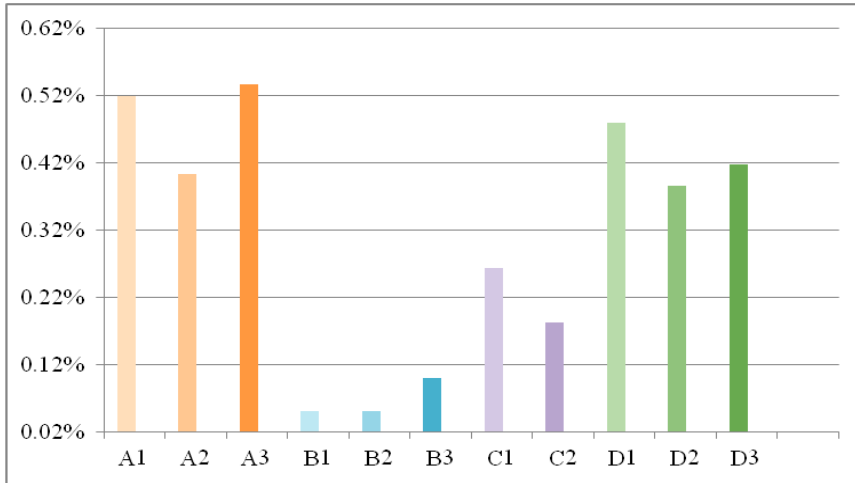
اجتازت جميع الطبقات المدروسة هذا الاختبار، مما يضمن سلامة التغليف الأولي (The Blister) المستخدم لتغليف أقراص الديجوكسين المُسوقة محلياً.



الشكل 1. : اختبار التسرب بواسطة صباغ أزرق الميتيلين .

4.1.2 فحص الهشاشية Friability Test

اجتازت جميع طبخات الشركات المحلية لأقراص الديجوكسين اختبار الهشاشية، بفقدان وزن أقل من 1٪، وفقاً لمعايير USP41. (9) (الشكل 2).

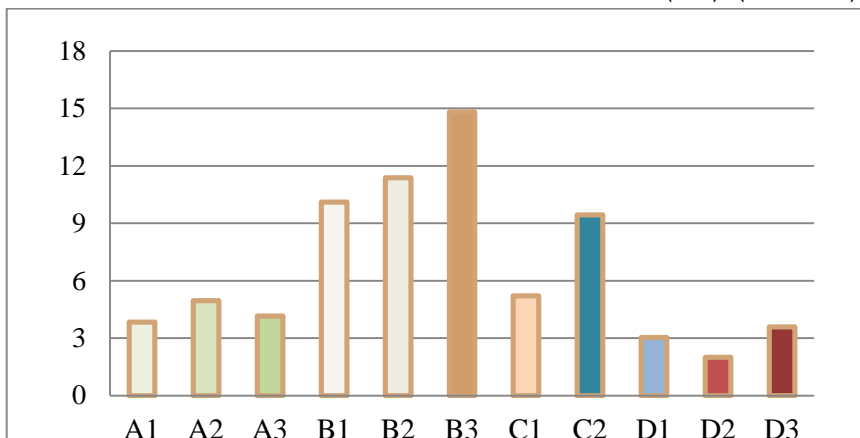


الشكل 2. : نتائج فحص الهشاشية لعينات الديجوكسين.

4.1.3 اختبار القساوة Hardness Test

على الرغم من عدم وجود معايير قبول واضحة لاختبار القساوة (أوقوة الكسر) في USP 41، إلا أنه من المؤلف لشركات الأدوية قبول قيمة صلابة تزيد عن 3kg/cm^2 .

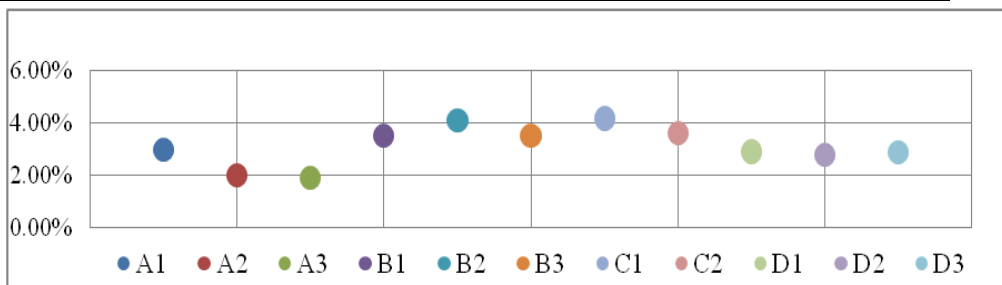
بالنتيجة، اجتازت جميع الطبخات اختبار القساوة بقيم تزيد عن 3 kg/cm^2 ، وبالتالي نستنتج أن جميع المضغوطات المدروسة تتمتع بمقاومة ميكانيكية كافية باستثناء الطبخة D2. (الشكل 3). (12)



الشكل 3. : قيم القساوة لعينات الديجوكسين .

4.1.4 محتوى الرطوبة (الفقد بالتجفيف) Loss on) Moisture Content (Drying)

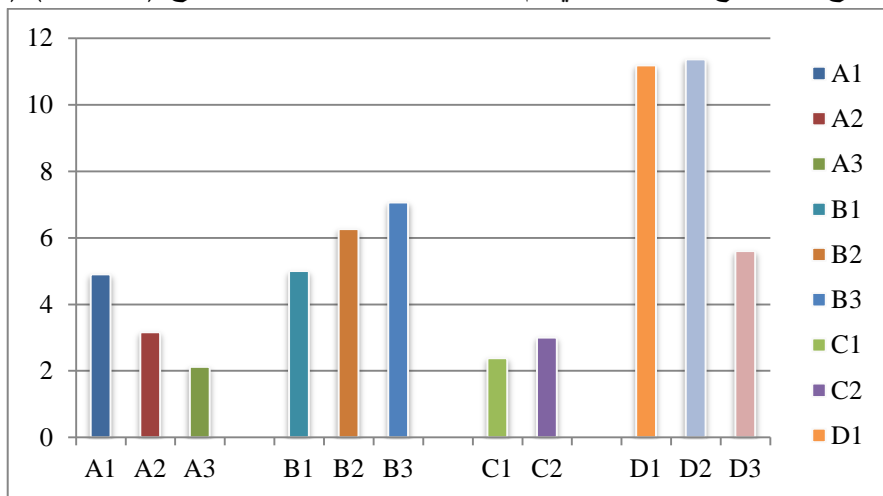
لا توجد قيمة واضحة لمحتوى الرطوبة في دستور الأدوية الأميركي للديجوكسين، لذلك، فهو شائع كإجراءٍ داخلي (in-house) في المعامل الدوائية، للمواد الفعالة الصيدلانية الثابتة في محتويات رطوبة معتدلة، الاعتماد على مجال القبول 6% فأقل. نتيجة لذلك، كانت جميع قيم المحتوى الرطوبة للطبخات في نطاق القبول، والذي يجب أن يكون أقل من 6%، مما يعني عدم وجود محتوى عالٍ من الماء في أقراص الديجوكسين. ومن الملاحظ أن محتوى الرطوبة لمضغوطات الديجوكسين التي يتم تسويقها محلياً كان قريباً جداً من محتوى الرطوبة للمضغوطات المسوقة محلياً. (الشكل 4). (12)



الشكل 4. : نتائج فحص محتوى الرطوبة لعينات الديجوكسين .

4.1.5 فحص التفكك Disintegration Test

يجب أن يكون الزمن اللازم لتفتت أقراص الديجوكسين أقل من 15 دقيقة. وهذا يقود إلى الاستنتاج بأن جميع الطبقات التي تم اختبارها اجتازت الاختبار بنجاح. (الشكل 5). (9)



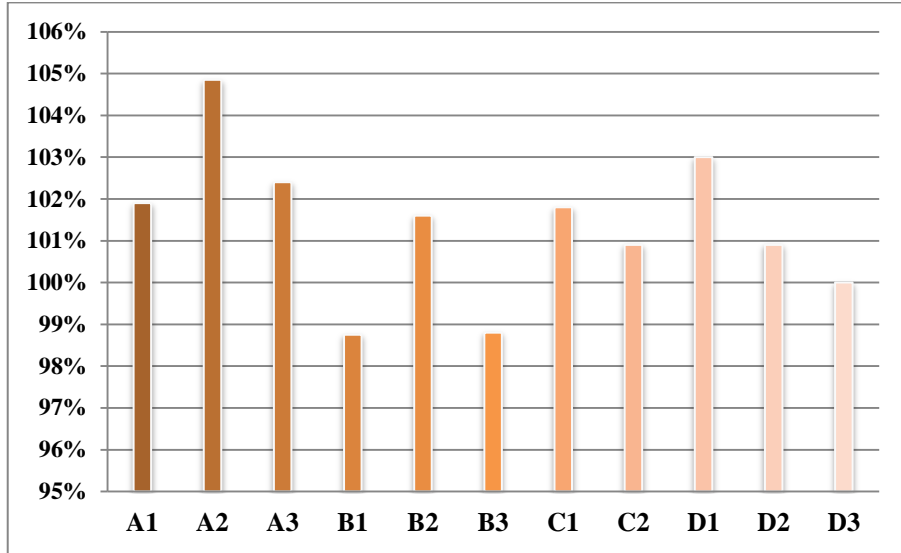
الشكل 5. : نتائج فحص تفكك مضغوطات الديجوكسين.

4.2 نتائج الاختبارات الكيميائية

4.2.1 المقايسة Assay

وفقاً لمجال القبول لأقراص الديجوكسين في USP41، والذي لا يقل عن 90.0% ولا يزيد عن 110.0% من الكمية المعونة من الديجوكسين، تم قبول جميع الطبقات التي

تمّ تسويقها محلياً (الشكل 6)، وتمّ الحصول على تراكيز العينات من طبخات الشركات المحليّة المدروسة، بمقارنة الكروماتوغرام للمادّة العيارية والكروماتوغرام لكلّ من العينات.

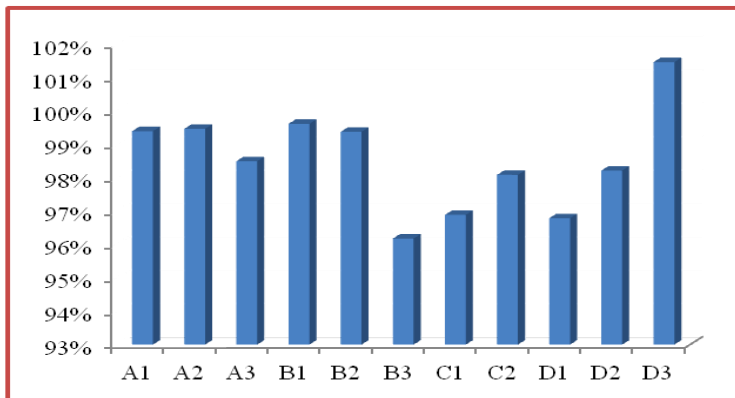


الشكل 6. : القيم الوسطية لنتائج معايرة مضغوطات الديجوكسين .

4.2.2 تجانس الوحدات الجرعية (المحتوى) Uniformity of Dosage Units (Content)

تمّ حساب قيمة القبول AV لكل طبخة (الجدول 4)، واستوفت جميع الطبخات شرط قيمة القبول AV، واجتازت الاختبار بنجاح، ممّا يعني أنّ محتوى المضغوطات من الديجوكسين موحد في الوحدات الجرعية. (الشكل 7).

دراسة تقييم جودة ومعدل الانحلالية للمضغوطات الحاوية على ديجوكسين المصنعة محلياً بالمقارنة مع الدواء الأصيل المصنوع عالمياً



الشكل 7. : القيم الوسطية لنتائج تجانس الوحدات الجرعية لمضغوطات الديجوكسين.

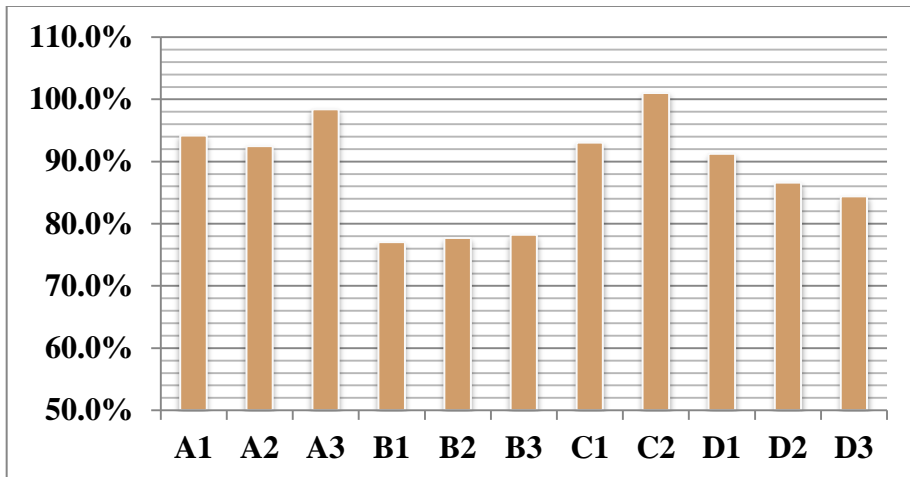
الجدول 4. : متوسط محتوى والقيمة المقبولة في فحص تجانس المحتوى لمضغوطات

الديجوكسين.

رمز الطبخة المدروسة	متوسط محتوى المضغوطات \pm SD	قيمة القبول AV
A1	99% \pm 0.0424	0.10175
A2	9.47 \pm 0.0316	0.07584
A3	98.5% \pm 0.0236	0.05664
B1	99.62% \pm 0.019	0.04784
B2	99.83% \pm 0.028	0.05732
B3	96.18% \pm 0.014	2.3539
C1	96.89% \pm 0.021	1.6611
C2	98.09% \pm 0.012	0.43868
D1	96.79% \pm 0.011	1.7379
D2	98.22% \pm 0.01273	0.31056
D3	101.47% \pm 0.02796	0.06711

4.2.3 فحص الانحلالية Dissolution Test

من المهم الإشارة إلى أنّ الطّبخات يجب أيضاً أن يتمّ قبولها في اختبار الانحلالية وفقاً للّدستور الدّوائي البريطانيّ (11)، بسبب القيام بالاختبار حسب دراسة الباحث MIROSLAV Ž (2010) (10). ممّا يعني أنّ انحلالية يجب أن تكون 75% وأكثر من الكمية المعنونة في غضون 60 دقيقة. وبالنتيجة، اجتازت جميع الطبخات اختبار الانحلالية. (الشكل 8).

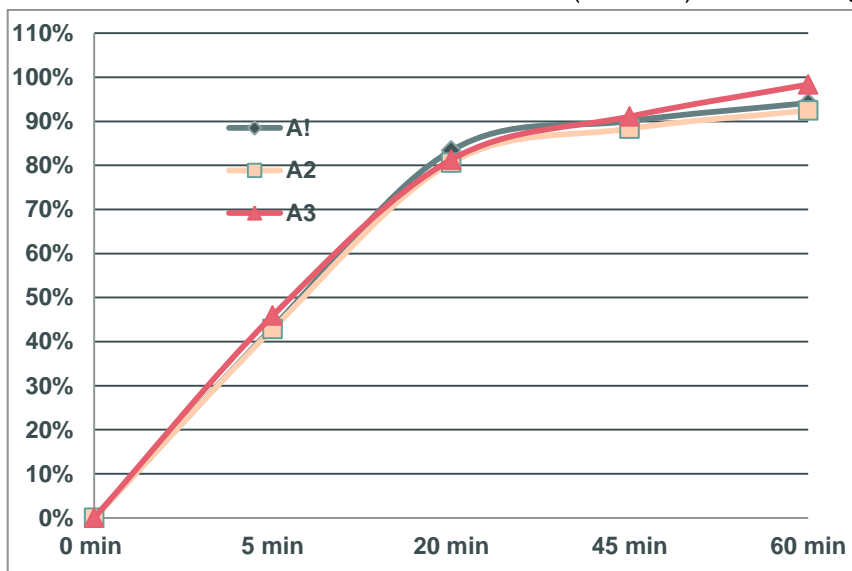


الشكل 8: نتائج اختبار معدّل الانحلالية لعَيّنات المضغوطات الحاوية على ديجوكسين.

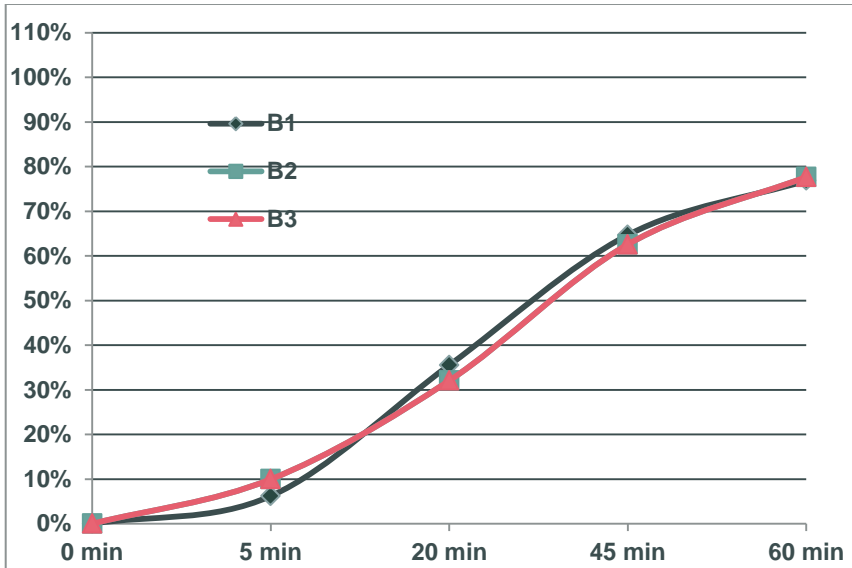
4.2.4 معدّل الانحلالية Dissolution Rate

بعد مقارنة التّراكيز بتركيز المحلول القياسي، تمّ إنشاء نموذج معدّل انحلالية لكل طبخة من الشّركات المحليّة، والعالمية (الدّواء الأصيل). (الشكل 9. 10. 11. 12). ومن الجدير بالذّكر، كنتيجة لقيم $f1$ الأقل من 15 وقيم $f2$ الأكبر من 50، أنّ نماذج معدّل الانحلالية لـ C1 و C2 تشبه نماذج معدّل الانحلالية للمنتج العالميّ (الدّواء الأصيل) "A". هذا يعني أن مضغوطات الديجوكسين للشركة "C" تميل لأن تكون متكافئة حيويّاً مع منتج الديجوكسين العالميّ "A". (الجدول 5). أي يمكن لمضغوطات الشركة C أن تكون متكافئة حيويّاً مع الدّواء الأصيل ولكن لإثبات ذلك ينبغي القيام بدراسات سريريّة *In Vivo*.

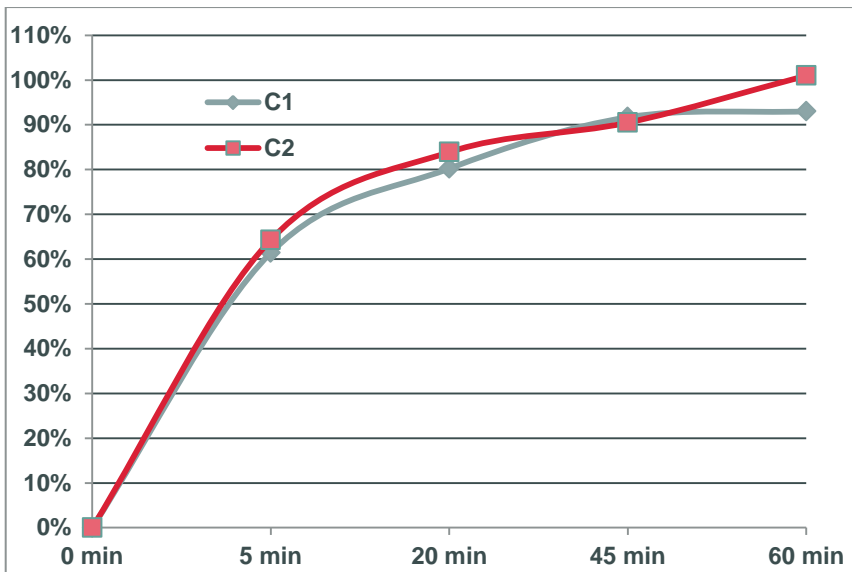
كما يمكن الاستنتاج من قيمتي $f1$ و $f2$ أنّ الشركتين المحليتين "B" و "D" لهما نماذج معدل انحلالية غير مشابهة لتلك الخاصة بالمنتج الأصيل المرجعي (المنتج العالمي A) ، وهذا يعني أنّ كلا المنتجين "B" و "D" من غير المحتمل أن يكونا مكافئين حيويّاً للمنتج الأصيل "A" (الجدول 5).



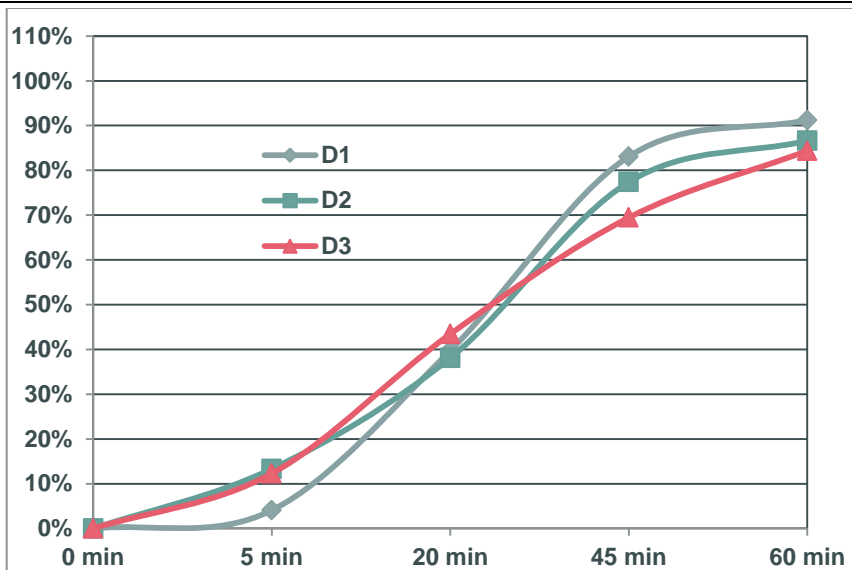
الشكل 9: نموذج معدل انحلالية طبخات المنتج العالمي الأصيل A.



الشكل 10.: نموذج معدّل انحلالية طبخات المنتج المحليّ الجنييس B.



الشكل 11.: نموذج معدّل انحلالية طبخات المنتج المحليّ الجنييس C.



الشكل 12: نموذج معدل انحلالية طبخات المنتج المحليّ الجنيس D.

الجدول 5: قيم $f1$ و $f2$ لنماذج معدّلات انحلالية الطّبّخات المحليّة المدروسة.

Batch	F1 (0-15)	F2 (50-100)
B1	41.89479801	23.052503
B2	42.42627113	22.66574298
B3	40.49458895	23.37911294
C1	7.115992509	54.06579976
C2	7.562834144	51.25688603
D1	31.12101987	26.15317635
D2	31.97365055	27.22521535
D3	33.82670124	27.31375144

5. الاستنتاجات

تضمنت هذه الدراسة تقييم أقراص الديجوكسين المصنّعة والمُسوّقة محلياً (250µg) والمقارنة بين هذه الأقراص وأقراص الدواء الأصيل المصنّعة والمُسوّقة عالمياً، حيث:

✓ اجتازت جميع أقراص الديجوكسين المحليّة - وفقاً لـ USP-41 - الاختبارات الفيزيائية؛ مثل اختبار التسرب والقساوة والهشاشيّة ومحتوى الرطوبة واختبار التفكّث، عدا الطّبخة D2 التي لم تتجاوز اختبار القساوة. كما اجتازت الطبخات جميعها الاختبارات الكيمياءيّة مثل المقايسة وتجانس الوحدات الجرعيّة واختبار الانحلاليّة.

✓ تمّ إجراء اختبار معدّل الانحلاليّة، حيث تمّ الحصول على نماذج معدّل الانحلاليّة للمنتجات المحليّة، ومقارنتها بنماذج الانحلاليّة للمنتج العالميّ الأصيل، عن طريق حساب قيم عوامل الاختلاف و التّشابه $f1$ و $f2$. كانت التّنتيجة هي التّشابه بين ملفات تعريف الذوبان لدُفّعات منتج واحد "C" مع ملفات تعريف المنتج الأصيل "A"، وهو مؤشّر على احتماليّة وجود تكافؤ حيويّ محتمل، أي أنّ هذين المنتجين يميلان إلى التّكافؤ الحيويّ ولكنهما يحتاجان إلى إجراء دراسات سريريّة (وفقاً لمنظمة الصحة العالمية WHO و FDA).

✓ الاختلاف بين نماذج معدّلات الانحلاليّة للمنتجات المحليّة "B" و "D" مع المنتج الأصيل، ممّا يعني أنّ هذه المنتجات غير متكافئة حيويّاً مع المنتج الأصيل دون الحاجة للقيام بالدراسات السريريّة لإثبات ذلك.

6. التّوصيات والمقترحات

بالإشارة إلى التّنتائج المذكورة أعلاه، نوّد أن نوصي بما يلي:

1) زيادة الاعتماد على اختبار معدل الانحلاليّة، حسب إرشادات منظمة الغذاء والدواء الأميركيّة FDA ومنظمة الصّحة العالميّة WHO، في تقييم أقراص الديجوكسين المصنّعة والمُسوّقة في سورية، حيث يجب أن تبدأ هذه الخطوة من وزارة الصّحة السّوريّة Ministry Of Health (MOH) عند إضافة مصطلح

التكافؤ الحيوي إلى القائمة المطلوبة لكل صيغة صيدلانية يتم طرحها في السوق. هذه الخطوة ذات أهمية كبيرة بسبب وجود عدم التكافؤ بين المنتجات المحلية كما تم الاستنتاج أعلاه ، مما يجعلها غير قابلة للتبادل مع بعضها أو مع الدواء الأصيل، والذي ينتج عنه فروق في النتائج العلاجية التي يتم الحصول عليها من هذه الأدوية لدى المرضى المستخدمين للدجوكسين.

(2) تنفيذ التوجيهات الدولية التي تتضمن دراسات التكافؤ الحيوي في المختبر (أي الاعتماد على دراسات الإعفاء الحيوي) من قبل شركات الأدوية والمختبرات في سورية، مما يجعل هذه الدراسات أكثر ملاءمة للصناعة الدوائية السورية وأقل تكلفة وأقل استهلاكاً للوقت.

(3) الاعتماد على اختبارات معدل الانحلالية بشكل أكبر من قبل المعامل الدوائية، لأن اختيار الانحلالية لا يكفي للأدوية الجنيسة لإقرار ما إذا كان الدواء مكافئاً حيويًا للدواء الأصيل. وتعتبر معدلات الانحلالية في المختبر أسهل من أي نوع آخر من دراسات التكافؤ الحيوي ويمكن تطبيقها على نسبة عالية من الأدوية المصنعة في سورية، ومن الاختبارات التي تعطي مؤشر واضح عن عدم وجود تكافؤ حيوي في العديد من المضغوطات مثل مضغوطات ديجوكسين وغيرها.

(4) إجراء مزيد من الدراسات من قبل الزملاء الباحثين، بما في ذلك دراسات سريرية لمنتجات الديجوكسين، وفقاً لإرشادات منظمة FDA؛ من أجل الحصول على تصور كامل عن التكافؤ الحيوي بين المنتجات المحلية من جهة ، وبين المنتجات المحلية والوطنية من جهة أخرى.

(5) الأخذ في الاعتبار بشكل أكبر، من قبل جميع المعامل والشركات الصيدلانية، تأثير السواغات على معدل انحلال أي دواء. وبالتالي، يجب إجراء دراسات التكافؤ الحيوي (معدل الانحلالية في المختبر على سبيل المثال) بعد كل تغيير في التركيبة أو الصياغة الصيدلانية أو نوع السواغات.

7. المراجع

- 1) World Health Organization. (n.d.). *Quality Control*. Retrieved from:
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/
- 2) LEVI, L., WALKER, G. C., & PUGSLEY, L. I. (1964). *QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS*. *Canadian Medical Association journal*, 91(15), 781–785.
- 3) FDA. (n.d.). *Generic Drug Facts*. Retrieved from:
<https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/generic-drug-facts>.
(Accessed October 2018).
- 4) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. (1994). *Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations*, 14th edition, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD.
- 5) Cherson, R.S., & Banakar, U.V. (1996). *Bioavailability, Bioequivalence, and Drug Selection*.
- 6) US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. (2003). *Guidance for Industry, bioavailability and bioequivalence studies for orally-administered drug products—general considerations*. 3-6. Retrieved from:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070124.pdf>
f. Accessed 5 Apr 2013
- 7) YU L. X., AMIDON G. L., POLLI J. E., ZHAO H, MEHTA M. U., CONNER D. P., SHAH V. P., LESKO L. J., CHEN M, LEE V. H. L., HUSSAIN A. S., (2002). *Bioharmaceutical Classification System; The scientific Basis for Biowaiver extentions*, *Pharmaceutical Research*, vol. 19(7), 921-922.

- 8) Kassaye, L., & Genete, G. (2013). Evaluation and comparison of in-vitro dissolution profiles for different brands of amoxicillin capsules. *African health sciences*, 13(2), 369–375. <https://doi.org/10.4314/ahs.v13i2.25>
- 9) United States Pharmacopeial Convention. (2017). *The United States Pharmacopeia 2018: USP 41 ; The national formulary : NF 36*.
- 10) MIROSLAV Ž. Milenkovic, Valentina Marinkovic, Predrag Sibinovic, Radosav Palic, Dragan Milenovic. (2010). An HPLC method for the determination of digoxin in dissolution samples. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 75 (11), 1583
- 11) British Pharmacopoeia (2009) British Pharmacopoeia. London, UK: Medicines and healthcare products regulatory agency.
- 12) Mardini. M.Ammer. (2008). Pharmaceutical Quality Control. *Damascus University Publications* . Damascus, Syria.
- 13) Amidon GL, Lennemas H, Shah VP, Crison JR. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutics Research*, 12:413–420.
- 14) WHO. 2006. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. *Technical Report Series, No 937, 40th Report, Annex 8 of WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations*. Available from URL http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf.Ooo\pp
- 15) The U.S. Departement of Health and Human Services Food and Drug Adminstration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (1997). Guidance for Industry: Dissolution

- Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
Rockville, MD
- 16) US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. (2003). *Guidance for Industry, bioavailability and bioequivalence studies for orally-administered drug products—general considerations.* 3-6. Retrieved from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance>
 - 17) Shaw, T. R. D.; Raymond, K.; Howard, M. R.; Hamer, J. (1973). *Therapeutic Non-equivalence of Digoxin Tablets in United Kingdom: Correlation with Tablet Dissolution Rate.* *BMJ*, 4(5895), 763–766. doi:10.1136/bmj.4.5895.763 .
 - 18) IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 108. Some drugs and herbal medicines. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
 - 19) Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & clinical pharmacology.* New York: McGraw–Hill Medical.
 - 20) Ehle M, Patel C, Giugliano RP (2011). Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathw Cardiol*, 10(2):93–8. doi:[10.1097/HPC.0b013e318221e7dd](https://doi.org/10.1097/HPC.0b013e318221e7dd) PMID:[21988950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21988950/).

