Comparison of mucolytic pharmacological efficacy between some generic and branded herbal pharmaceutical preparations in vitro

Dr. Zeina Hamama [*]
Dr. Dima Mohamad[**]
Loay Belal[***]

(Received 25 / 3 / 2024. Accepted 2 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

Generic medicines are widely used as alternative drugs to branded drugs, including herbal drugs used to treat respiratory diseases, which are becoming increasingly popular as a natural alternative with less harmful effects compared to chemically synthesized drugs. Most patients resort to generic drugs considering the high cost of drugs especially branded drugs as they cannot afford treatment with branded drugs, in addition to its wide spread in local pharmacies. The research aims to compare the effectiveness of generic mucolytic plant preparations with the same branded preparations available in the Syrian local market. The in vitro comparison was done between both ivy and wild thyme preparations on a synthetic sputum media, and the study included two commercial products for each plant type. The study concluded that both of branded ivy preparations and thyme preparations are superior to generic preparations.

Key words: Mucolytic, Generic drug, Branded drug, Wild thyme, Ivy.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

[*]**Assistant Professor, Pharmacology and Toxicology Department – Faculty of Pharmacy – Tishreen University- Lattakia- Syria**
**** Assistant Professor, Pharmacognosy Department – Faculty of Pharmacy – Tishreen University- Lattakia- Syria**
***** Postgraduate Student , Pharmacology and Toxicology Department – Faculty of Pharmacy – Tishreen University- Lattakia- Syria**

مقارنة الفعالية الدوائية الحالة للبلغم بين بعض المستحضرات الصيدلانية النباتية الجنيسة وذات العلامة التجارية في الزجاج

د. زينة حمامة*

د. ديما محمد**

لؤي بلال***

(تاريخ الإيداع 25 / 3 / 2024. قبل للنشر في 2 / 6 / 2024)

□ ملخّص □

تعتبر الأدوية الجنيسة Generic drugs من الأدوية واسعة الانتشار وتستخدم بشكل واسع كأدوية بديلة عن الأدوية ذات العلامات التجارية Branded drugs، ومنها الأدوية النباتية المستخدمة في علاج الأمراض التنفسية، ويزداد انتشارها كبديل طبيعي وأقل تأثيرات ضارة مقارنة مع الأدوية كيميائية التركيب، وبالنظر إلى التكلفة المرتفعة للأدوية وخاصة الأدوية ذات العلامة التجارية يلجأ معظم المرضى إلى الأدوية الجنيسة لعدم قدرتهم على تحمل تكاليف العلاج بالأدوية ذات العلامات التجارية، إضافة إلى انتشارها بنسبة أوسع في الصيدليات المحلية. يهدف البحث إلى مقارنة فعالية المستحضرات النباتية الحالة للبلغم الجنيسة مع ذات العلامة التجارية المتوفرة في السوق المحلية السورية، حيث تمت المقارنة في الزجاج بين كل من مستحضرات اللبلاب والزعتر البري على وسط محاكي للبلغم، وشملت الدراسة مستحضرين لكل نوع نباتي. خلصت الدراسة إلى أن كلاً من مستحضرات اللبلاب والزعتر ذات العلامة التجارية تتفوق على المستحضرات الجنيسة.

الكلمات المفتاحية: حال للبلغم، دواء جنيس، دواء ذو علامة تجارية، الزعتر البري، اللبلاب.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

* **مدرس – قسم علم تأثير الأدوية والسموم – كلية الصيدلة – جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**

** **مدرس – قسم العقاقير – كلية الصيدلة – جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**

*** **طالب ماجستير- كلية الصيدلة – جامعة تشرين- اللاذقية- سورية**

مقدمة

تعتبر النباتات الطبية أولى مصادر الأدوية التي تم استخدامها في العلاج، وقد استمر استخدام العديد منها حتى الآن رغم وجود مركبات الاصطناع الكيميائي [1]. وفي السنوات الأخيرة تتزايد الدراسات العلمية حول النباتات المستخدمة في الطب الشعبي لإثبات فعالياتها العلاجية تمهيداً لاستخدامها كالوزال والحمضيات وأوراق الزيتون والمليسة والاصطرك المخزني [7]–[2]. ومن الملاحظ تزايد الاهتمام بها في كل من الدول النامية والمتقدمة حيث تشير الإحصاءات إلى زيادة الاعتماد على الأدوية النباتية من قبل أكثر من 80% من المرضى بميزانية مقدارها 60 مليار دولار أمريكي لعام 2010 [8]، متضمنة الأعشاب والمواد والمستحضرات النباتية الجاهزة التي تحتوي على مكونات فعالة من أجزاء النبات أو مواد أخرى نباتية المنشأ أو مشاركات فيما بينها [9].

وفي السنوات الأخيرة زادت حدة الأمراض التنفسية خاصة بعد ظهور عوامل خمجية جديدة كالإصابة بالفيروسات التاجية ومنها COVID-19 والأعراض التنفسية التحسسية والتي تزداد خطورتها عند مرضى الضغط والأمراض المزمنة ومرضى العناية الحرجة [13]–[10]. ويعتبر السعال أحد الأعراض الرئيسية في الأمراض التنفسية ومنها الفيروسية [14]. وتمثل زيادة مفرزات المجاري التنفسية (البلغم) والتي تؤدي إلى خلل في وظيفة الرئة وظهور أعراض مزعجة لدى المريض الفيزيولوجيا المرضية الأشيع في الأمراض التنفسية [15]، وتختلف خواص البلغم بين الحالة الفيزيولوجية (مخاط هلامي ذو لزوجة ومرونة منخفضة سهل الإزالة عن طريق الأهداب) وبين الحالة المرضية (مخاط سميك عالي اللزوجة والمرونة وصعب الإزالة بواسطة الأهداب) [16]. ومهما تنوعت أعراض الإصابة حسب نوع العدوى مثل الحرارة والتعب العام واحتقان الأنف وصعوبة التنفس والسعال [17]، تبقى زيادة المفرزات المخاطية العرض الأكثر ازعاجاً من بين باقي الأعراض، لذا تنوعت الأدوية الحالة للبلغم المستخدمة ومنها المركبات الكيميائية مثل الأمبروكسول ambroxol ون-استيل سيستئين N-acetylcysteine [18]. كما أثبتت العديد من الدراسات البحثية والمراجعات الأدبية فعالية كل من اللبلاب المتسلق وزهرة الربيع والزعتر في تقليل أعراض السعال وشدته مع خواص حالة للبلغم [19].

من ناحية أخرى تعد مشكلة ارتفاع أسعار الأدوية من أهم المشكلات التي تواجه القطاع الصحي [20]، وهو ما يحد من قدرته على القيام بدوره والاستفادة المثلى من المنتجات الدوائية المصنعة وبالتالي ضعف الرعاية الصحية [21]. ومن هنا جاءت الحاجة إلى محاولة إيجاد بدائل علاجية أقل تكلفة للمرضى مع الحفاظ على الفعالية ومنها استخدام الأدوية الجنيسة Generic Drugs بدلاً من الأدوية ذات العلامة التجارية Brand-Name Drugs والتي تعتبر أكثر تكلفة وأقل توافراً في السوق المحية السورية [22]. لكن العديد من المرضى والأطباء يشككون بفعالية الادوية الجنيسة مقارنة بالأدوية ذات العلامة التجارية، لذا قامت العديد من الدراسات حول العالم بمقارنة الفعالية الدوائية بين الأدوية الجنيسة والأدوية ذات العلامة التجارية. ومن هنا توجب إجراء مقارنة للفعالية الحالة للبلغم للأدوية النباتية المتوفرة في سورية الجنيسة وذات العلامة التجارية بهدف دحض هذه الشكوك أو تأكيدها.

أهمية البحث وأهدافه:

- **أهمية البحث:**

لا توجد أية دراسة محلية تقارن الفعالية الحالة للبلغم بين دواء جنيس ودواء ذي علامة تجارية، لذلك يُوصى بفحص الفروق التجريبية في الفعالية الدوائية للمستحضرات النباتية بين النوعين السابقين، وانطلاقاً من هذه الدراسة يُمكن الحكم على جودة الأدوية الجنيسة المتوفرة في السوق السورية والتي تعتبر أوفر اقتصادياً للمرضى.

- **أهداف البحث:**

يهدف البحث إلى مقارنة فعالية كل من شراب اللبلاب المتسلق وشراب الزعتر المستخدمين لعلاج السعال المنتج بين مستحضر يملك امتياز عالمي من الشركة الأم (ذو علامة تجارية) ومنتج محلي الصنع (جنيس) في الزجاج.

طرائق البحث ومواده:

- **مكان إجراء البحث:**

تمت التجارب في مخابر كلية الصيدلة في جامعة طرطوس ولصالح كلية الصيدلة في جامعة تشرين في عام 2023.

- **المواد والأجهزة المستخدمة:**

جهاز مقياس اللزوجة Rotational Viscometer (Fungilab™).

سخان مع مازج مغناطيسي Heating Magnetics Stirrer (VELP AREC 7)

الجدول (1) يوضح المستحضرات المستخدمة في الدراسة

المادة	معلومات المادة	ملاحظات
خلاصة اللبلاب (ذو علامة تجارية)	مستحضر صيدلاني (شراب)	امتياز من الشركة الأم
خلاصة اللبلاب (جنيس)	مستحضر صيدلاني (شراب)	محلي الصنع
خلاصة الزعتر (ذو علامة تجارية)	مستحضر صيدلاني (شراب)	امتياز من الشركة الأم
خلاصة الزعتر (جنيس)	مستحضر صيدلاني (شراب)	محلي الصنع

- **طرائق البحث:**

تحضير الوسط المحاكي للبلغم:

بالاعتماد على الدراستين المرجعيتين اللتين قام بهما العالم Deswati وزملاؤه في العام 2018 والعالم Fitria وزملاؤه في العام 2019، وبإجراء بعض التعديلات تم تحضير الوسط المحاكي للبلغم وتحديد شروط التجربة وذلك بعزل بياض البيض من بيض دجاج حديث العمر في درجة حرارة الغرفة 25C° تم فصل البياض والتخلص من الصفار/ ومن ثم تشكيل جميعة من البياض تمهيداً لاستخدامه في اختبار الفعالية الحالة للبلغم للمستحضرات النباتية [23] [24].

اختبار الفعالية الحالة للبلغم:

لإجراء التجربة تم استخدام الوسط المحاكي المذكور سابقاُ (وسط بياض البيض)، بمزجه مع المستحضر الدوائي المستخدم في كل تجربة بنسبة 20:80، إذ تم مزج 80 مل من بياض البيض (الوسط المحاكي) مع 20 مل من المستحضر الدوائي المختبر (خلاصة اللبلاب (ذو علامة تجارية) – خلاصة اللبلاب (جنيس) – خلاصة الزعتر (ذو علامة تجارية) – خلاصة الزعتر (جنيس)). ومن ثم استخدام جهاز اللزوجة الدوار (جهاز يقيس لزوجة الوسط

عن طريق الحركة الدورانية لمسبر خاص بالجهاز ومناسب لكل وسط) وبالشروط الموضحة في الجدول (2) من درجة حرارة الغرفة وسرعة التحريك وأزمنة القياس المذكورة مسبقا. تم قياس تغير لزوجة الوسط المحاكي للبلغم مع تقدم الزمن في كل من الأزمنة التالية: (قبل الإضافة (t_0) – 15 دقيقة بعد الإضافة (t_1) – 30 دقيقة بعد الإضافة (t_2) – 45 دقيقة بعد الإضافة (t_3) – 60 دقيقة بعد الإضافة (t_4)) حيث تم في كل لحظة زمنية لإجراء القياس الانتظار حتى ثبات قيمة اللزوجة ومن ثم تسجيل القيمة. وتم الحفاظ على التحريك المستمر بين القياسات باستخدام مازج مغناطيسي بسرعة 50 دورة في الدقيقة، تم تكرار التجربة ثلاث مرات ومن ثم حساب كل من المتوسط والانحراف المعياري وإجراء الدراسة الإحصائية كما هو موضح لاحقا.

الجدول (2) الأجهزة المستخدمة وشروط العمل المطبقة

الجهاز	اسم الجهاز	عدد الدورات في الدقيقة	المسبر	الشركة المصنعة
	Rotational viscometer	60 RPM	L1	Fungilab™, Spain
	Heating Magnetics Stirrer	50 RPM	–	VELP AREC 7

التحليل الإحصائي:

تم حساب المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لقيم انخفاض اللزوجة عند كل زمن. تم استخدام برنامج MINILAB لإجراء اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه one-way ANOVA لتحديد الفروق المعنوية بين فعالية المستحضرين عند كل لحظة زمنية وتم اعتماد معنوية النتائج عند $P<0.05$.

النتائج والمناقشة:

باستخدام جهاز Rotational Viscometer وبالشروط الموضحة سابقاً في فقرة مواد البحث وطرائقه تم الحصول على قيم انخفاض اللزوجة التالية عند كل نقطة قياس زمنية والموضحة في الجدولين (3) و (4) والرسم البياني (1) و (2) والتي توضح متوسط مقدار تناقص اللزوجة مع الزمن بتأثير كل من مستحضر اللبلاب الجنيس وذي العلامة التجارية ومستحضر الزعتر البري الجنيس وذي العلامة التجارية.

مستحضرات اللبلاب

جدول (3) متوسطات مقدار انخفاض لزوجة الوسط المحاكي للبلغم

عند كل نقطة قياس زمنية بتأثير مستحضرات اللبلاب الجنيسة وذات العلامة التجارية

الزمن (دقيقة)		t_0 = قبل الإضافة	t_1=15	t_2=30	t_3=45	t_4=60
تناقص قيم اللزوجة (cPois) (Mean±SD)	لبلاب امتياز	0	16.63±1.41	41.73±0.64	41.53±0.25	56.13±0.70
	لبلاب محلي	0	25.9±2.21	25.63±0.67	29±2.56	40.93±1.61
P−Value		–	** P=0.003	** 0.001	** P=0.001	*** P=0.000

الشكل (1) متوسطات مقدار انخفاض لزوجة الوسط المحاكي للبلغم

عند كل نقطة قياس زمنية بتأثير مستحضرات اللبلاب الجنيسة وذات العلامة التجارية

تعتبر خلاصة اللبلاب الجافة من أكثر الأدوية المستخدمة في تدبير الأمراض التنفسية لدى مختلف الفئات العمرية وللأطفال مع أقل قدر من الآثار الجانبية [25]. ونظرا لإمكانية استبدال الأدوية الجنيسة بالأدوية ذات العلامة التجارية لتخفيف التكلفة على المريض [26]، ولأن العديد من الدراسات والمراجعات الأدبية التي قارنت بين الأدوية الجنيسة والأدوية ذات العلامة التجارية وجدت اختلافا في الفعالية [22]، قمنا بإجراء مقارنة بين مستحضرين (جنيس – ذو علامة تجارية) لمستخلص أوراق اللبلاب الجافة في الزجاج لمقارنة فعالية كل من المستحضرين.

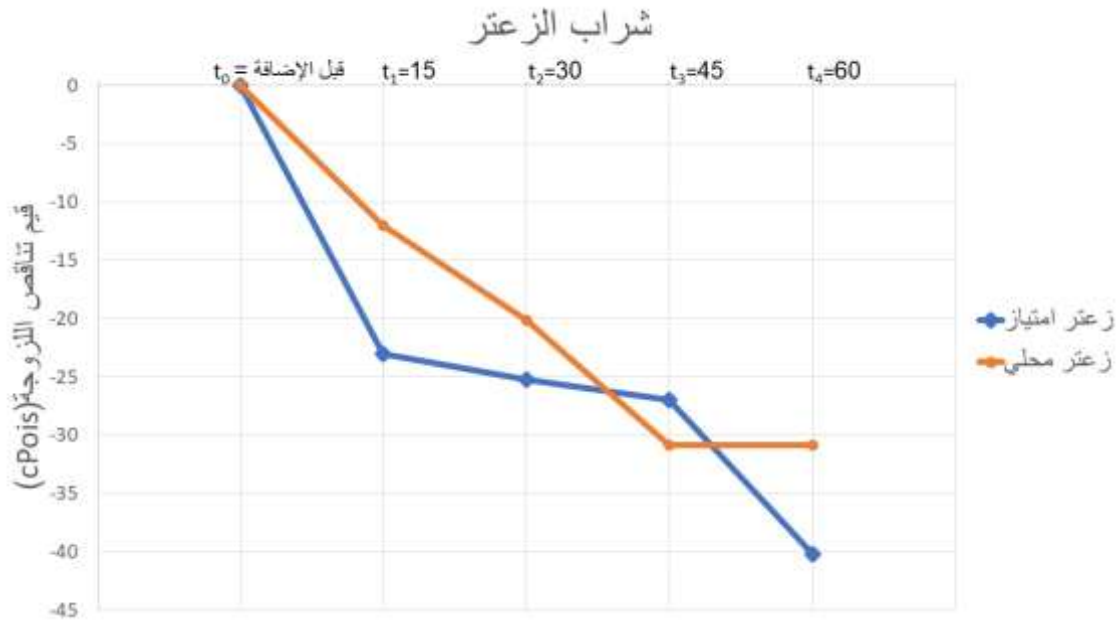
تعود الخواص الحالة للبلغم لمستحضرات اللبلاب إلى احتواء الخلاصة النباتية على مركبات السابونينات والتي تملك خواص حالة للبلغم [28] ,[27]، ومن الجدول (3) لمتوسطات تغير اللزوجة عند كل نقطة زمنية يتضح لنا وجود فرق معنوي هام إحصائيا عند كل نقطة اختبار زمنية، حيث تتفوق عند النقطة الزمنية (t_1) المستحضر الجنيس بينما عند كل من النقاط الزمنية (t_4–t_3–t_2) يتفوق المستحضر ذو العلامة التجارية، وبالتالي نتوقع فعالية علاجية أعلى مع المستحضر ذي العلامة التجارية. يمكن تفسير الاختلاف في الفعالية بين كل من المستحضرين باختلاف طريقة الاستخلاص المتبعة بطريقة تحضير كل من المستحضرات، حيث يختلف مردود الخلاصة من المواد الفعالية حسب المحلات المستخدمة وحسب الطريقة المتبعة في الاستخلاص [30] ,[29]. حيث وجد العالم Miao وزملاؤه في دراستهم على مستحضرات اللبلاب اختلافا كبيرا في محتوى السابونينات والفلافونوئيدات وخاصة مركبات Hederacoside C و alpha Hederin التي تعتبر المواد السابونينية الفعالة في اللبلاب [31]. ما يشير إلى اختلاف الفعالية حسب الشركة المصنعة للمستحضر فبعضها توازي فعالية المستحضر ذي العلامة التجارية وبعضها أقل فعالية، وهذا ما يشير إلى أنه ليس بالضرورة أن تكون للأدوية الجنسية فعالية مكافئة للأدوية ذات العلامة التجارية، كما أن كون الدواء جنيس لا يعني بالضرورة أنه أقل فعالية من الدواء ذي العلامة التجارية. تسبب عوامل مختلفة كمصدر المادة الفعالة واختلاف نقاوتها وضبط كميتها ضمن المنتج وحتى طبيعة السواغات المرافقة وغيرها العديد من العوامل اختلافا في الفعالية بين دواء جنيس وآخر وفق الشركة المصنعة، فمنها ما يعد مكافئا لذي العلامة التجارية ويمكن بهذه الحال استبداله بحال عدم توفر الأخير أو غلاء ثمنه، ومنها ما يعد أقل فعالية وهنا يكمن خطر صرفه كبديل عن ذي العلامة التجارية وبخاصة في حالات مرضية قد تكون مهددة للحياة [32].

مستحضرات الزعتر:

جدول (4) متوسطات مقدار انخفاض لزوجة الوسط المحاكي للبلغم

عند كل نقطة قياس زمنية بتأثير مستحضرات الزعتر البري الجنيسة وذات العلامة التجارية

الزمن (دقيقة)		قبل الإضافة = t_0	t_1=15	t_2=30	t_3=45	t_4=60
تناقص قيم اللزوجة (cPois) (Mean±SD)	زعتر امتياز	0	23±4.70	25.2±1.04	27±1.60	40.2±6.76
	زعتر محلي	0	12±0.60	20.13±2.70	30.87±3.13	30.87±0.72
P–Value		–	* P=0.015	* P=0.038	لا يوجد فرق P=0.12	* P=0.012



الشكل (2) متوسطات مقدار انخفاض لزوجة الوسط المحاكي للبلغم
عند كل نقطة قياس زمنية بتأثير مستحضرات الزعتر البري الجنيسة وذات العلامة التجارية.

يستخدم نبات الزعتر البري والخلاصات المحضرة صيدلانيا منه نظرا لامتلاكه العديد من التأثيرات الفارماكولوجية مثل الفعالية المضادة للالتهاب والفعالية المضادة للأحياء الدقيقة والفعالية المقشعة، ويعتبر الزيت العطري الحاوي على التيمول والكارفاكرول من أبرز المكونات الفعالة في نبات الزعتر [34] ,[33]، وعلى اعتبار المكون الرئيسي الفعال في الزعتر هو التيمول ونظرا لامتلاكه خواص حالة للبلغم [35]، قمنا بمقارنة الفعالية الحالة للبلغم لمستحضرين نباتيين لخلاصة الزعتر البري (مستحضر جنيس – مستحضر ذو علامة تجارية) فيما بينهما. من الجدول (4) والممثل لقيم انخفاض اللزوجة عند كل نقطة زمنية بين كل من المستحضر الجنيس والمستحضر ذو العلامة التجارية، يتبين وجود فرق معنوي بين كل من المستحضرين في كل نقطة زمنية، باستثناء النقطة الزمنية (t_3) حيث لا يوجد فرق معنوي بين المستحضرين، ومع ذلك في نهاية التجربة نلاحظ تفوق المستحضر ذي العلامة التجارية على المستحضر الجنيس، وبالتالي نستنتج امتلاك مستحضر الزعتر ذو العلامة التجارية فعالية أكبر مقارنة مع المستحضر الجنيس. ومكن تفسير ذلك باختلاف طريقة التحضير أو الاستخلاص حيث يمكن أن يتأثر محتوى الخلاصة النباتية من المواد الفعالة بالطريقة المتبعة لتحضير الخلاصة [36]، كما أن وجود الاختلاف بين الأدوية الجنيسة والأدوية ذات العلامة التجارية يشابه ما وجده العالم Jacinthe وزملاؤه في تحليلهم التلوي لدراسة فعالية وأمان الأدوية المستخدمة في علاج أمراض القلب بين دواء جنيس وآخر ذو علامة تجارية والتي خلصت إلى أن معظم المرضى المراجعين للمشفى بشكوى حول الآثار الجانبية أو نقص الفعالية العلاجية للأدوية، كانوا يستخدمون أدوية جنيسة، مقارنة بانخفاض معدل المرضى المراجعين بشكاوى مماثلة ممن يستخدمون أدوية ذات علامة تجارية ومع ذلك لم تحسم دراستهم بالدليل القاطع الفرق في فعالية وسلامة الأدوية الجنيسة [37]. في الجانب الآخر، وجد العالم Davit وزملاؤه عام 2009 في دراستهم لتقييم التوافر الحيوي بين الأدوية الجنيسة والأدوية ذات العلامة التجارية اختلافا أقل من 10%، مما يعني إمكانية استبدال الأدوية ذات العلامة التجارية بالأدوية الجنيسة من قبل ممارسي الرعاية الصحية، ويمكن تفسير الاختلاف في هذه

النتائج عن نتائج دراستنا بوجود ضبط لمعايير التصنيع والرقابة على تصنيع الأدوية الجنيسة من قبل السلطات الصحية في بلد الدراسة [38].

الاستنتاجات والتوصيات

بينت الدراسة وجود فرق هام احصائياً في الفعالية الدوائية الحالة للبلغم في الزجاج بين مستحضرات اللبلاب والزعتر البري ذات العلامة التجارية والمستحضرات الجنيسة لصالح المستحضرات ذات العلامة التجارية، لذلك لا ننصح باستبدال المستحضرات ببدائل جنيسة بشكل عشوائي أو بحرية تامة.

من ناحية أخرى قد لا تكفي اختبارات الفعالية العلاجية ضمن الزجاج للحكم على جودة المنتج ومن المهم تقصي وجود فروق في الفعالية العلاجية السريرية لدى المرضى عند استبدال المستحضر الجنيس بالمستحضر ذي العلامة التجارية لترجيح تفضيل أحدهما على الآخر.

References:

[1] S. Singh, D. B. Singh, S. Singh, R. Shukla, P. W. Ramteke, and K. Misra, "Exploring Medicinal Plant Legacy for Drug Discovery in Post-genomic Era," *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B Biol. Sci.*, vol. 89, no. 4, pp. 1141–1151, Dec. 2019, doi: 10.1007/s40011-018-1013-x.

[2] Z. Hamama, A. Khomik, and S. Suslina, "Anatomical and diagnostic features and numerical indicators of a new type of medicinal plant raw material 'storax officinalis pericarp,'" *Bull. new Med. Technol. Electron. Ed.*, vol. 12, no. 3, pp. 153–158, 2018.

[3] Z. Hamama, A. Khomik, and S. Suslina, "MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF FRUITS OF SYRIAN MEDICAL PLANT (STYRAX OFFICINALIS)-DETERMINATION OF SAPONIN CONTENT," in *Новости, Проблемы медицины в современных условиях/Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции.*, 2014.

[4] D. A. Sultan, "The morphological and anatomical properties ofMelissaofficinalisL. (Lamiaceae)," *Tishreen Univ. J. Res. Sci. Stud. -Biological Sci. Ser.*, vol. 45, no. 5, 2023.

[5] R. Salame and R. Mahfoud, "A chemical study of some active secondary metabolites in Spartium Junecum L.," *Tishreen Univ. J. Res. Sci. Stud. - Heal. Sci. Ser.*, vol. 43(4), 2021.

[6] M. Kousara, F. Sliman, and D. Depp, "Determination of the free radical scavenging activity of the aqueous extracts of some abundant plants in the Syrian coast in order to use as reductants in green chemistry.," *Tishreen Univ. J. Res. Sci. Stud. - Heal. Sci. Ser.*, vol. 43, no. 6, 2021.

[7] I. Al-Shamaa, J. Al-Saleh, and M. Darwish, "Determination of Total Phenol Content and Evaluation of Antioxidant Activity of Paronychia Argentea L. Spread in the Syrian Coast and Determination of the Chemical Composition of its Essential Oil," *Tishreen Univ. J. -Medical Sci. Ser.*, vol. 42, no. 4, 2020.

[8] H. Barakat and S. Skef, "Determination of Sildenafil in herbal aphrodisiac products available in local market by TLC and HPLC," *Tishreen Univ. J. Res. Sci. Stud. - Heal. Sci. Ser.*, vol. 43, no. 3, 2021.

[9] WHO, "Traditional, Complementary and Integrative Medicine," *WHO*, 2022. https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1 (accessed Aug. 14, 2022).

[10] D. F. Hussein, "Prognostic value of lymphocyte count, NLR and PLR on admission for COVID-19 patients at Tishreen University Hospital in Lattakia," *TishreenUniversityJournalforResearchandScientificStudies-HealthSciencesSeries*, vol. 45, no. 4, 2023.

[11] D. F. Radwan, D. R. Ibrahim, and A. Al Fahili, "Predictive value of total immunoglobulin E (IgE) levels in some allergic diseases in children," *TishreenUniversityJournalforResearchandScientificStudies-HealthSciencesSeries*, vol. 45, no. 4, 2023.
[12] D. M. Hejazieh, D. B. Marouf, and H. Dayoub, "Study of thepulmonary functiontest in Hypertensive patients," *TishreenUniversityJournalforResearchandScientificStudies-HealthSciencesSeries*, vol. 45, no. 3, 2023.
[13] D. S. Laila, "Assessment of Pulmonary Aspiration among Intensive Care Patients Having Enteral Feeding by Using Nasogastric Tube," *TishreenUniversityJournalforResearchandScientificStudies-HealthSciencesSeries*, vol. 45, no. 5, 2023.
[14] M. Suzan, "The Prevalence of Viral Respiratory Infections during the War in Syria A Study done in Al-Haffeh National Hospital between 2017-2018," *Tishreen Univ. Journal. Heal. Sci. Ser.*, vol. 42, no. 2, 2020.
[15] B. F. Dickey, J. Chen, and R. S. Peebles, "Airway Mucus Dysfunction in COVID-19," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 206, no. 11, pp. 1304–1306, Dec. 2022, doi: 10.1164/rccm.202207-1306ED.
[16] J. V Fahy and B. F. Dickey, "Airway mucus function and dysfunction.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 23, pp. 2233–47, Dec. 2010, doi: 10.1056/NEJMra0910061.
[17] Y. M. M. Rim M. Harfouch, B. Sally M. Shahoud, Loay A.Belal, O. S. Mohammad, Nadima M. Mustafa, and A. S. and Y. I. Elshemal, "Epidemiology of COVID-19 in the most pandemic Countries: A review article," *Acad. J. Biotechnol.*, vol. 9, no. 1, pp. 21–27, 2021, doi: 10.15413/ajb.2020.0222.
[18] D. F. Rogers, "Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases.," *Respir. Care*, vol. 52, no. 9, pp. 1176–93; discussion 1193-7, Sep. 2007, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17716385
[19] L. Wagner *et al.*, "Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis.," *Forsch. Komplementmed.*, vol. 22, no. 6, pp. 359–68, 2015, doi: 10.1159/000442111.
[20] A. S. Kesselheim, J. Avorn, and A. Sarpatwari, "The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform.," *JAMA*, vol. 316, no. 8, pp. 858–71, doi: 10.1001/jama.2016.11237.
[21] E. Kaser, J. Shaw, M. Marven, L. Swinburne, and F. Boyle, "Communication about high-cost drugs in oncology--the patient view.," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 21, no. 9, pp. 1910–1914, Sep. 2010, doi: 10.1093/annonc/mdq068.
[22] A. S. Kesselheim *et al.*, "Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis.," *JAMA*, vol. 300, no. 21, pp. 2514–26, Dec. 2008, doi: 10.1001/jama.2008.758.
[23] D. A. Deswati, M. A. Dhina, and S. R. Mubaroq, "Mucolytic Activity Test of Shallot Extract (Allium Ascalonicum L) by in Vitro," *IOP Conf. Ser. Mater. Sci. Eng.*, vol. 288, no. 1, pp. 0–5, 2018, doi: 10.1088/1757-899X/288/1/012141.
[24] V. Fitria, N. Harun, L. Gartika, N. R. Kaharto, R. K. Anwar Hidayat, and L. Nandini, "Phytochemical Screening and Test of Mucolytic Activity of Nira Stem Sente (Allocasia Macrorrhizos) by in Vitro," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 1179, no. 1, pp. 0–6, 2019, doi: 10.1088/1742-6596/1179/1/012164.
[25] G. Seifert, L. Upstone, C. P. Watling, and C. Vogelberg, "Ivy leaf dry extract EA 575 for the treatment of acute and chronic cough in pediatric patients: review and expert survey.," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 39, no. 10, pp. 1407–1417, Oct. 2023, doi: 10.1080/03007995.2023.2258777.
[26] A. S. Al-Jazairi, S. Bhareth, I. S. Eqtefan, and S. A. Al-Suwayeh, "Brand and generic medications: are they interchangeable?," *Ann. Saudi Med.*, vol. 28, no. 1, pp. 33–41, 2008, doi: 10.5144/0256-4947.2008.33.

[27] K. Schönknecht, H. Krauss, J. Jambor, and A. M. Fal, "[Treatment of cough in respiratory tract infections - the effect of combining the natural active compounds with thymol].," *Wiad. Lek.*, vol. 69, no. 6, pp. 791–798, 2016, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817
[28] K. Schönknecht, A. M. Fal, A. Mastalerz-Migas, M. Joachimiak, and Z. Doniec, "efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough.," *Wiad. Lek.*, vol. 70, no. 6 pt 1, pp. 1026–1033, 2017, [Online]. Available: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29478973
[29] S. A. Hussien and Z. J. Awad, "Isolation and Characterization of Triterpenoid Saponin Hederacoside C. Present in the Leaves of Hedera helix L. Cultivated in Iraq," *Iraqi J. Pharm. Sci. (P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512)*, vol. 23, no. 2, pp. 33–41, 2017, doi: 10.31351/vol23iss2pp33-41.
[30] R. Shkreli and A. Tabaku, "Stability of Hederacoside C in Different Liquid Extracts by Using High Performance Thin Layer Chromatography Method," pp. 1–8, 2021.
[31] M. Yu, Y. J. Shin, N. Kim, G. Yoo, S. Park, and S. H. Kim, "Determination of Saponins and Flavonoids in Ivy Leaf Extracts Using HPLC-DAD," pp. 1–6, 2014.
[32] P. Pathak and J. Dawane, "In vitro Comparison of Generic and Branded Preparations of Amoxicillin with Potassium Clavulanate.," *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 10, no. 9, pp. FC07–FC09, Sep. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/20009.8466.
[33] M. Oliviero *et al.*, "Evaluations of thyme extract effects in human normal bronchial and tracheal epithelial cell lines and in human lung cancer cell line.," *Chem. Biol. Interact.*, vol. 256, pp. 125–33, Aug. 2016, doi: 10.1016/j.cbi.2016.06.024.
[34] M. Nikolić *et al.*, "Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of Thymus serpyllum L., Thymus algeriensis Boiss. and Reut and Thymus vulgaris L. essential oils," *Ind. Crops Prod.*, vol. 52, pp. 183–190, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.indcrop.2013.10.006.
[35] K. S.D. *et al.*, "Evaluation of the Nomenclature of Herbal Expectorants on Russian Pharmaceutical Market: Current Status and Future Prospects," *Syst. Rev. Pharm.*, vol. 11, no. 06, Jun. 2020, doi: 10.31838/srp.2020.6.31.
[36] M. Honarvar, M. Gharachorloo, and N. Jannati, "Extraction of Thymol Compound from Thymus vulgaris L. Oil Chemical Evaluation of Oil Extracted from Chia Seed (Salvia hispanica L.) View project Extraction of Thymol Compound from Thymus vulgaris L. Oil," *J. Med. Plants By-products*, vol. 1, no. July, pp. 81–84, 2021, [Online]. Available: https://www.researchgate.net/publication/344623162
[37] J. Leclerc, M. Thibault, J. Midiani Gonella, C. Beaudoin, and J. Sampalis, "Are Generic Drugs Used in Cardiology as Effective and Safe as their Brand-name Counterparts? A Systematic Review and Meta-analysis," *Drugs*, vol. 80, no. 7, pp. 697–710, May 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01296-x.
[38] B. M. Davit *et al.*, "Comparing Generic and Innovator Drugs: A Review of 12 Years of Bioequivalence Data from the United States Food and Drug Administration," *Ann. Pharmacother.*, vol. 43, no. 10, pp. 1583–1597, Oct. 2009, doi: 10.1345/aph.1M141.