The Effect of Syrian Climate Coast On The Stability of Aspirin

Heba Solaiman*

(Received 7 / 12 / 2023. Accepted 17 / 1 / 2024)

□ ABSTRACT □

Aspirin is a commonly used medicine. It is used routinely in older people to prevent heart attacks.

This is due to its anti-platelet effect. However, it is known to show an allergy problem and its destruction under the influence of moisture which will turn it into salicylic acid which causes stomach irritations and maybe ulcer, This calls for studying the stability of aspirin tablets.

The aim of this study is to determine the effect of the coastal climate on the stability of aspirin, tablets made by three national companies and available in the local market, from both the physical side (hardness and fragility), and chemical side (content level).

The study was conducted on the tablets in their commercial format in the market, and within the medicine portfolio under different storage conditions (either on the shelf or via a speeding study).

Constitutional methods in regard to the hardness and fragility of the tablets were adopted! Whereas, TLC and Spectrophotometer methods were adopted to calibrate the content of aspirin. The causes that lead to the damage of aspirin were also addressed.

The low concentration of aspirin was observed for legally constitutionally permitted percentages after 180, 30 and 90 days for the tablets manufactured by company A , Company B and company C, respectively, as for the marketed product.

Whereas, the concentration in aspirin decreased in the tablets which were placed in the portfolio after 3 days in regard to the tablets made by company A , 2 days for the other two companies (B, C).

As for storing the tablets under the conditions 75% RH, 40 ° C and 75% RH, 25 ° C, the concentration was decreased in the tablets of all three companies (A, B, C) after 15 days.

There were left in the blister, but those which were kept in the clipboard, the concentration dropped in one day

Upon studying the stability in both conditions 60% RH, 40 ° C and 60% RH, 25 ° C, the results were comparable to those results from the storage on the shelf, whether, in the blister or in the clipboard.

Studying the hardness and fragility of the aspirin tablets, it became clear that the hardness has been decreased while the hardness of the studied condition has been increased.

This decreased of the tablets was larger in regard to the tablets placed in the portfolio, while the fragility has increased significantly in the extreme storage conditions in the clipboard.

Key words: Stability of Aspirin , Coastal Climate, Aspirin, Prepared TLC, Spectrophotometer, Clipboard, Portfolio.

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

***Master, Pharmaceutical Chemistry and drug quality control Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University Lattakia, Syria . heba.solaiman@tishreen.edu**

دراسة تأثير مناخ الساحل السوري على ثباتية الأسبرين

هبه سليمان*

(تاريخ الإيداع 7 / 12 / 2023. قبل للنشر في 17 / 1 / 2024)

□ ملخّص □

يعد الأسبرين دواء شائع الاستخدام حيث يستخدم للوقاية من النوبات القلبية بشكل روتيني عند كبار السن بسبب تأثيره المضاد لتكدس الصفيحات، إلا أنه يعاني من مشكلة حساسيته وتخربه تحت تأثير الرطوبة متحولاً إلى حمض الصفصاف ذي التأثير المخرش للمعدة، لذلك فإنه من الضروري دراسة ثباتية مضغوطات الأسبرين.

يهدف هذا البحث لدراسة تأثير المناخ الساحلي على ثباتية مضغوطات الأسبرين التابعة لثلاث شركات وطنية متوافرة في السوق المحلية من الناحيتين الفيزيائية (قساوة وهشاشة) والكيميائية (تحديد المحتوى).

وقد تمت الدراسة على المضغوطات ضمن الشكل التجاري المسوق وضمن حافظة الدواء وتحت ظروف تخزين مختلفة سواء على الرف أو ضمن دراسة مسرعة، حيث تم اعتماد الطرق الدستورية فيما يتعلق بدراسة القساوة والهشاشة في حين اعتمدت طريقة Preparative TLC و Spectrophotometer لمعايرة الأسبرين.

لوحظ انخفاض تركيز الأسبرين عن الحدود المسموحة دستورياً بعد 180 يوم،30 يوم، 90 يوم بالنسبة لمضغوطات الشركة A و الشركة B والشركة C على التوالي وذلك ضمن المستحضر المسوق، في حين انخفض تركيز الأسبرين في المضغوطات الموضوعة ضمن الحافظة بعد 3 أيام بالنسبة للشركة A وبعد يومين بالنسبة للشركتين C,B.

أما بالنسبة للتخزين في الظرفين 75% RH، 40°C و75% RH، 25°C : فقد انخفض تركيز الأسبرين عن الحدود الدستورية بعد 15 يوم في مضغوطات الشركات الثلاثة المدروسة والتي تركت ضمن البلستر في حين أنه انخفض بعد يوم واحد من وضعها في الحافظة.

وبدراسة الثباتية في الظرفين 60% RH، 40°C و60% RH، 25°C: كانت النتائج قابلة للمقارنة بنتائج التخزين على الرف سواء ضمن البلستر أو ضمن الحافظة.

لقد تبين بدراسة القساوة والهشاشة للمضغوطات انخفاض قساوة المضغوطات مع زيادة قساوة الظرف المدروس وكان هذا الانخفاض أكبر بالنسبة للمضغوطات الموضوعة ضمن الحافظة، أما الهشاشة فلقد زادت بشكل ملحوظ في ظروف التخزين القاسية وفي الحافظة.

الكلمات المفتاحية: ثباتية الأسبرين ، المناخ الساحلي، الأسبرين، Preparative TLC ، Spectrophotometer ، حافظة الدواء.

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

* **ماجستير – كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية heba.solaiman@tishreen.edu**

مقدمة

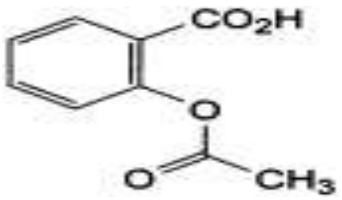
تعتبر دراسة ثباتية الدواء من المواضيع الحيوية ضمن معامل صناعة الأدوية، حيث أن الأدوية يجب ان تبقى ثابتة ومحمية من أي تخرب كيميائي أو فيزيائي أو جرثومي لضمان فعاليتها وسلامتها لحين وصولها إلى المرضى، لذلك من المهم جداً توقع أو تخمين الثباتية.

إن الدواء كعامل كيميائي يمكن أن يغير بسهولة من تركيبه وخصائصه مع الزمن تحت تأثير عوامل بيئية وغير بيئية، ومن هذه التغييرات عدم الثباتية أو التخرب الذي يشكل قلقاً كبيراً في معامل الأدوية كونه يؤدي إلى خسارة الفعالية بصورة جزئية أو كاملة كعامل علاجي وفي بعض الأحيان قد يتحول الدواء الى مركبات مؤذية للمريض.هذه الحقيقة جعلت ثباتية الدواء كمنتج نهائي وكمواد داخلة في تركيبته تأخذ حيزاً واسعاً من اهتمام معامل الادوية. إن دراسة ثباتية الدواء تتطلب جهداً كبيراُ ودراسات طويلة للتمييز بين شركات صناعة الدواء. إن دراسة وقياس الثباتية خطوة متضمنة في تطوير أي منتج دوائي والتي تتضمن اكتشاف الدواء أساساً والتطوير المخبري والدراسة على الحيوانات والدراسات السريرية والتسجيل التنظيمي، و تشترط الموافقة على تسجيل أي دواء دراسة الثباتية قبل إطلاقه في السوق.

ومع ازدياد استخدام حافظات الأدوية كمساعدات على إدارة تناول الدواء عند المرضى الكبار بالسن كان لابد من دراسة ثباتية الأدوية الموضوعة ضمنها، حيث وجدت العديد من الدراسات أنه من غير المناسب حفظ الأدوية الحساسة للرطوبة ضمنه.

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير مناخ الساحل السوري الذي يتميز برطوبة عالية معظم أوقات السنة على ثباتية مضغوطات الأسبرين، سواء ضمن الشكل التجاري المسوق أو ضمن حافظة الدواء، وذلك لثلاث شركات دوائية متوافرة في السوق المحلية، وذلك من الناحية الفيزيائية حيث تم إجراء فحصي القساوة والهشاشة في بداية الدراسة وفي نهاية كل فترة مدروسة بالنسبة لظروف التخزين المدروسة، أو من الناحية الكيميائية حيث تم تحديد محتوى المضغوطات من الأسبرين خلال فترات متفاوتة بطريقة Preparative TLC و Spectrophotometer عند طول موجة 530 نانومتر.

يعرف الأسبرين كيميائياُ بأنه أسيتيل ساليسيلك أسيد الشكل(1) ويشتق الأسبرين من مادة الساليسلين (salicylin) الموجودة في لحاء شجرة الصفصاف، حيث عرفت الخواص العلاجية للحاء شجرة الصفصاف منذ 2400 سنة إذ تم استخدام هذا اللحاء الحاوي على مادة الساليسين من قبل الرومان والهنود الحمر لعلاج البرد والآلام والإنفلونزا. وتم تقديمه كدواء عام 1899 وهو يعد من أقدم الأدوية المصنَعة حيث قامت شركة باير الألمانية بتصنيعه وتقديمه تحت اسم الأسبرين ويعد الأسبرين النموذج التقليدي لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) وهو الأكثر استخداماً بينها. يقوم الأسبرين بتثبيط أنزيمات COX-1 و COX-2، والأسبرين عبارة عن حمض عضوي ضعيف يمتاز عن باقي مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) بأنه يؤستل السايكلواوكسيجيناز (Cyclooxygenase) بشكل غير عكوس بينما مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) الأخرى تقوم بأستلته بشكل عكوس . ويوضح الشكل(1) البنية الكيميائية للأسبرين.



الشكل 1: البنية الكيميائية للأسبرين

حافظات الأدوية عبارة عن أدوات طورت لمساعدة المرضى على إدارة أدويتهم عن طريق ترتيب الجرعات الفردية وفقاً لجدول زمني على مدار اليوم. ويبين الشكل(2) شكل حافظة الدواء

الشكل 2:حافظة الدواء

تعود زيادة استخدام حافظات الأدوية، سواء المساعدات متعددة الجرعات MCCAs (Multi-compartment Compliance Aids) أو المساعدات وحيدة الجرعة DAAs (Dose Administration Aids) إلى المنفعة التي تقدمها على صعيد النتائج الصحية وكلفة الرعاية الصحية.

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

تكمن أهمية هذا البحث في التأكد من نجاعة التغليف المعتمد في حماية الدواء من العوامل الخارجية، وفي دراسة مأمونية استخدام حافظات الأدوية.

أهداف البحث:

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير مناخ الساحل السوري الذي يتميز برطوبة عالية معظم أوقات السنة على ثباتية مضغوطات الأسبرين، سواء ضمن الشكل التجاري المسوق أو ضمن حافظة الدواء من خلال تحديد محتوى المضغوطات من الأسبرين خلال فترات متفاوتة ودراسة القساوة والهشاشة في بداية الدراسة وفي نهاية كل فترة مدروسة بالنسبة لظروف التخزين المدروسة.

المواد والأدوات والأجهزة:

مضغوطات الأسبرين الملبسة معوياً المصنعة محلياً (81 mg)، والمأخوذة من ثلاث شركات دوائية محلية (A,B,C)

الأسبرين العياري(مخبري)

حمض الصفصاف العياري(مخبري)

كلوريد الصوديوم (Chem-Aldrich/Germany)

بروميد الصوديوم (Qualikems/India)

كلوريد الحديد

ماء مقطر حديثا"

بوتانول

يبين الجدول(1) توزايخ الانتاج والانتهاء للشركات الثلاثة المدروسة

جدول(1) العينات المدروسة

الشركة	تاريخ الانتاج	تاريخ انتهاء الصلاحية
A	7-2013	7-2015
B	4-2013	4-2015
C	5 -2013	5-2015

كما استخدمت العديد من الأجهزة والأدوات الموضحة في الجدول(2)

جدول(2) الأجهزة والأدوات المستخدمة في الدراسة

الجهاز	الطراز
ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ	Precisa XB 220 A/Germany
سخان كهربائي	Variomag/Electronicruhrer
سبيكتروفوتومتر	Jasco v-530 UV Spectrophotometer/Japan
جهاز فحص القساوة	Erweka D-63150
جهاز فحص الهشاشة	Logan FAB2
مجففات Desiccator	China
أفران كهربائية	Carbolite/England
مقياس الحرارة والرطوبةThermo-hygro meter	China
أطباق TLC زجاجية (Preparative TLC)	
حافظة أدوية	

طرائق البحث ومواده:

1. تحضير محلول كلور الحديد

تم التحضير بحل 4.5 gr من كلور الحديد في 50 ml من HCl (0.1N)

2. تحضير سلسلة عيارية للأسبرين

تم تحضير محلول أم من الأسبرين بتركيز 130مغ/100مل ماء ثم حضرت منه خمسة تراكيز (110,90,81,70.50) مغ/100مل. حيث تم ترحيل امل من كل تركيز على أطباق Preparative TLC باستخدام البوتانول كطور متحرك ومن ثم كشطها و حلها بالماء مع التسخين مدة 90 دقيقة ثم تم قياس الامتصاصية باستخدام جهاز السبيكتروفوتومتر عند طول موجة 530 نانو متر بعد معاملتها بكلور الحديد لإعطاء معقد ملون. كررت عملية التحضير وقياس الامتصاصية ثلاث مرات، وأخذ المتوسط الحسابي.

3. اختبار تجانس الوزن

بوزن 20 مضغوطة كل على حدا ثم حساب الوزن الوسطي وحساب انحراف وزن كل مضغوطة عن الوسطي حيث تم مقارنة النسبة المئوية للفرق مع النسب المسموحة وفق دستور الأدوية الأوروبي.

4. اختبار القساوة

تم إجراء هذا الاختبار بأخذ 10 مضغوطات من كل شكل تجاري ووضعت بشكل إفرادي في جهاز قياس القساوة وسجلت قساوتها.

5. اختبار الهشاشة

تم إجراء هذا الاختبار على 10 مضغوطات من كل شكل تجاري، حيث تم وزن 10 مضغوطات مجتمعة ثم وضعت في جهاز قياس الهشاشة لمدة 5 دقائق بسرعة 20 دورة بالدقيقة ثم تم وزنها بعد اجراء الاختبار وحساب النسبة المئوية لفرق الوزن قبل وبعد الاختبار.

6. اختبار تجانس المحتوى

وتم إجراء هذا الاختبار بأخذ 10 مضغوطات و معايرة المادة الفعالة في كل مضغوطة على حدا (بسحق المضغوطة ومن ثم ترحيلها على أطباق Preparative TLC باستخدام البوتانول كطور متحرك و من ثم كشطها و حلها بالماء المقطر مع التسخين مدة 90 دقيقة ثم قيست الامتصاصية باستخدام جهاز السبيكتروفوتومتر عند طول موجة 530 نانومتر و ذلك بعد معاملتها بمحلول كلور الحديد لإعطاء معقد ملون).

7. ظروف التخزين

تمت الدراسة على مضغوطات الأسبرين الموجودة كمستحضر تجاري جاهز(مغلفة) وعلى تلك الموضوعة ضمن حافظة الأدوية (دون التغليف الأساسي). حيث تم التخزين في ظروف مختلفة من حيث درجة الحرارة والرطوبة ضمن أفران خاصة ولفترات زمنية معينة اعتمادا على شروط ICH كما هو مبين في الجدول(3).

شروط التخزين		كيفية الحفظ	مدة التخزين
الرطوبة (%)	الحرارة (°C)		
5±75	2±40	ضمن الشكل التجاري	شهران
		ضمن الحافظة	شهر
5±75	2±25	ضمن الشكل التجاري	3 أشهر
		ضمن الحافظة	شهران
5±60	2±40	ضمن الشكل التجاري	6 أشهر
		ضمن الحافظة	3 أشهر
5±60	2±25	ضمن الشكل التجاري	6 أشهر
		ضمن الحافظة	5 أشهر
على الرف		ضمن الشكل التجاري	12 شهر
		ضمن الحافظة	3 أشهر

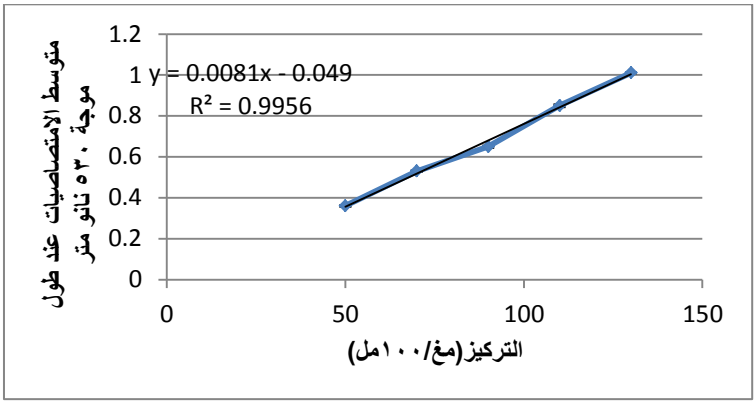
النتائج والمناقشة:

بداية حضرت سلسلة عيارية للأسبرين، كررت عملية التحضير وقياس الامتصاصية ثلاث مرات، وأخذ المتوسط الحسابي ، رسم الخط البياني للتراكيز بدلالة الامتصاصية، فتم الحصول على خط مستقيم معادلته:

$$y = 0.0081x - 0.0456$$

$$R^2 = 0.9961$$

ويوضح الشكل(2) العلاقة الخطية بين التركيز والامتصاصية، ومعادلة المستقيم الذي تم الحصول عليه.



فحص الهشاشة والقساوة

تم إجراء اختباري القساوة والهشاشة على عشر مضغوطات أسبرين قبل التخزين من كل شكل تجاري مسحوبة بشكل عشوائي ويبين الجدول (4) نتائج اختباري القساوة والهشاشة.

الجدول 4: فحص القساوة والهشاشة

الشركة	القساوة (KP) ± SD n=10	الهشاشة (%) n=10
A	5.16±0.65	0.75
B	6.11±0.54	0.61
C	5.32±0.67	0.71

إن قساوة مضغوطات جميع الشركات المدروسة متوافقة مع العديد من الدراسات المرجعية التي تفضل أن تكون قساوة المضغوطات بين 3.5 – 8.5 كيلوباسكال.

كما أن هشاشة مضغوطات جميع الشركات المدروسة متوافقة مع متطلبات دستور الأدوية الأوروبي حيث أن الهشاشة أقل من 1%.

فحص تجانس الوزن

تم إجراء اختبار تجانس الوزن على 20 مضغوطة من كل شكل تجاري والجدول(5) يوضح نتائج فحص تجانس الوزن.

الجدول 5: فحص تجانس الوزن على مضغوطات الاسبرين المدروسة

رقم المضغوطة	الشركة		
	A	B	C
1	199	215	178
2	200	214	183
3	198	219	185
4	199	210	179
5	200	218	177
6	198	213	174
7	200	216	173
8	199	211	176
9	198	219	171
10	199	215	175
11	200	218	180
12	198	210	177
13	199	211	172
14	200	212	174
15	199	214	180
16	198	219	177
17	199	217	179
18	198	212	174
19	199	218	172
20	200	210	180
المتوسط	199	216.4	176.8
CV%	−0.601 – 0.501	−2.95 – 1.201	−3.28 – 4.63

حققت مضغوطات جميع الشركات المدروسة تجانساً في الوزن حيث كان الانحراف عن الوزن الوسطي (CV%) في الشركات الثلاثة المدروسة أقل من 7.5% وبالتالي متوافق مع متطلبات دستور الادوية الأوروبي.

فحص تجانس المحتوى

تمت معايرة محتوى عشر مضغوطات من الأسبرين من كل شكل تجاري والجدول (6) يوضح نتائج اختبار تجانس المحتوى معبراً عنه كنسبة مئوية.

الجدول 6: اختبار تجانس المحتوى لمضغوطات الأسبرين(n=10)

رقم المضغوطة	الشركة		
	A	B	C
1	99.7	94.3	95.2
2	95.3	93.9	94.8
3	95.8	92.2	95.1
4	97.9	93.7	94.9
5	99.5	92.8	96.1
6	95.3	93.2	94.5
7	96.2	94.1	95.3
8	97.2	95.1	93.6
9	99.7	96.6	95.2
10	100.3	93.8	94.5
متوسط النسبة المئوية للمحتوى	97.69	93.97	94.92
RSD	2.04	1.30	0.69

حققت مضغوطات الشركات الثلاثة المدروسة تجانساً في المحتوى، حيث كانت النسب المئوية لمحتوى جميع المضغوطات المدروسة ضمن المجال الدستوري 90-110% وذلك حسب دستور الادوية الأميريكي، نلاحظ من الجدول أن قيمة المتوسط الحسابي لمحتوى مضغوطات الشركة A هي الأعلى تلتها مضغوطات الشركة C ثم مضغوطات الشركة B.

دراسة تأثير ظروف التخزين على محتوى المضغوطات من الأسبرين

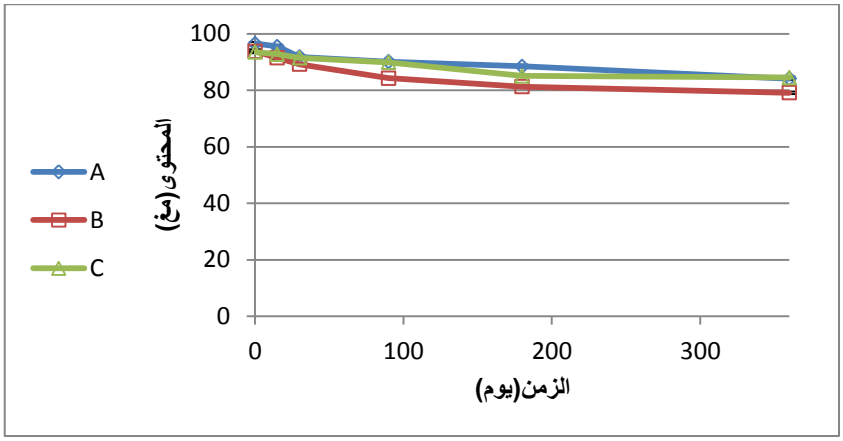
الدراسة على الرف

الدراسة على الرف ضمن الشكل التجاري

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة على الرف ضمن الشكل التجاري للشركات الثلاثة المدروسة خلال سنة لفترات زمنية مختلفة. والجدول (7) يوضح تغير المحتوى(%) خلال الفترة المدروسة.

الجدول 7: محتوى مضغوطات الأسبرين (%) عند التخزين على الرف ضمن الشكل التجاري(n=10)

المدة	الشركة		
	A	B	C
اليوم 0	96.5 ±0.64	93.8 ±0.67	93.5 ±0.33
15 يوم	95.5 ±0.62	91.5 ±0.70	92.8 ±0.52
شهر	91.8 ±0.46	89.2 ±0.26	91.5 ±0.70
3 شهور	90.1 ±0.44	84.3 ±0.32	89.9 ±0.39
6 شهور	88.5 ±0.60	81.3 ±0.52	85.1 ±0.44
12 شهر	84.1 ±0.44	79.1 ±0.48	84.5 ±0.35



الشكل 3: محتوى مضغوطات الأسبرين عند التخزين على الرف ضمن الشكل التجاري

نلاحظ أن محتوى المضغوطات المدروسة يبدأ بالتناقص بشكل قليل بعد 3 أشهر من وضعها على الرف وقد يعود هذا التناقص إلى وجود الغلاف الخارجي للمضغوطات(البلستر) والذي يقوم بحماية المضغوطات من الظروف المناخية الخارجية من رطوبة وحرارة فلا نلاحظ التأثير الكبير للرطوبة والحرارة حيث نلاحظ تناقص محتوى مضغوطات الشركة A ليصبح خارج المجال الدستوري(90–110%) بعد حوالي 6 أشهر من التخزين على الرف ضمن الشكل التجاري بينما انخفض محتوى مضغوطات الشركة B من الأسبرين بعد شهر من التخزين في حين حافظت مضغوطات الشركة C على الحد المسموح به دستورياً مدة شهر من التخزين. وهذه النتائج تتوافق بشكل جزئي مع نتائج دراسة أجريت على مضغوطات أسبرين محفوظة على الرف ضمن خمس صيدليات في مدينة في تشيلي تتشابه طبيعتها المناخية مع ساحلنا السوري من حيث الرطوبة (83%) حيث كان تركيز الأسبرين في بداية الدراسة(99–109)% ليصبح بعد ثلاثة أشهر (76–110)%، وكان بعد ستة أشهر (71–112)% وبعد عشر أشهر(86–110)%

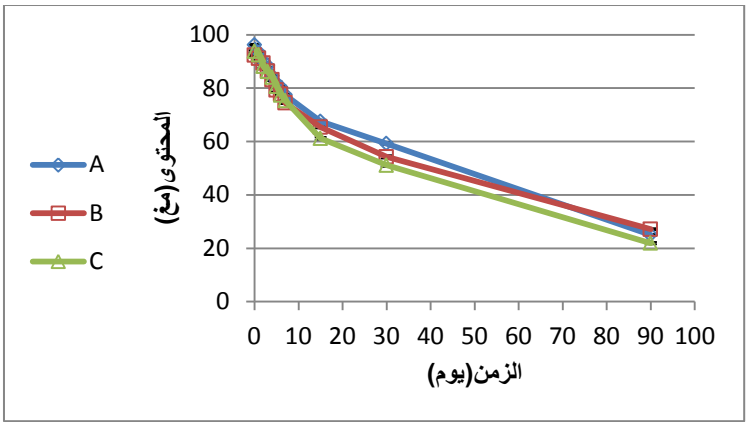
الدراسة على الرف وضمن الحافظة

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن حافظة الأدوية للشركات الثلاثة المدروسة خلال سنة ولنفس الفترات الزمنية. والجدول (8) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة

الجدول 8: تغير المحتوى(%) على الرف ضمن حافظة الأدوية(n=10)

المدة	الشركة		
	A	B	C
اليوم 0	0.37±96.2	0.38±92.3	0.44±93.8
اليوم 1	0.50±93.4	0.63±91.1	0.71±92.4
اليوم 2	0.37±90.2	0.36±89.3	0.48±88.1
اليوم 3	0.53±88.4	0.47±86.3	0.58±86.2
اليوم 4	0.35±84.5	0.47±83.1	0.43±84.1

اليوم 5	0.55±81.9	0.61±79.3	0.50±80.6
اليوم 6	0.54±80.3	0.47±77.7	0.44±77.3
اليوم 7	0.43±77.4	0.41±74.4	0.40±75.3
15 يوم	0.61±67.5	0.42±65.4	0.45±61.2
شهر	0.43±59.2	0.59±54.2	0.52±51.1
3 شهور	0.31±25	0.36±27.1	0.44±21.9



الشكل 4: تناقص المحتوى على الرف ضمن الحافظة

نلاحظ خروج محتوى مضغوطات الشركة A من الأسبرين عن الحدود المسموح بها دستورياً في اليوم الثالث من وضعها في الحافظة، بينما انخفض محتوى مضغوطات الشركة B والشركة C عن الحدود المسموحة بعد يومين فقط من وضعها ضمن حافظة الدواء. يمكن تفسير ذلك بأن مضغوطات الأسبرين تم تجريدها من البلستر ووضعها ضمن حافظة الدواء المصنوعة من البلاستيك الذي قد يكون نفوذ للرطوبة والهواء فكانت المضغوطات على تماس مع الرطوبة مما أدى إلى تخرب الأسبرين الحساس للرطوبة بشكل سريع.

كما تمت دراسة القساوة والهشاشة في نهاية المدة المدروسة ويوضح الجدول (9) نتائج فحصي القساوة والهشاشة

الجدول 9: : فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الأسبرين على الرف في نهاية الفترة المدروسة

الشركة	القساوة (KP) ± SD n=10		الهشاشة (%) n=10	
	ضمن الشكل التجاري	ضمن الحافظة	ضمن الشكل التجاري	ضمن الحافظة
A	4.11±0.3	2.11±0.9	1.22	1.98
B	4.35±0.43	2.33±0.6	1.01	1.33
C	4.13±0.65	2.08±0.51	1.12	1.89

نلاحظ تناقص قساوة مضغوطات الشركات الثلاثة المدروسة عن قساوتها عند بداية الدراسة في كلا حالتي التخزين على الرف (ضمن الشكل التجاري وضمن الحافظة) ولكنها بقيت ضمن الحدود الأولية، في حين أن هشاشة المضغوطات ازدادت وتجاوزت الحد المسموح به دستورياً وذلك للشركات الثلاثة المأخوذة حيث أصبحت أكبر من 1%

سواء ضمن الشكل المسوق أو ضمن الحافظة. وقد يعود سبب تناقص القساوة وارتفاع الهشاشة إلى نفاذ الرطوبة وامتصاصها من قبل المضغوطات وخصوصاً تلك المجردة من البلستر والموضوعة ضمن حافظة الدواء.

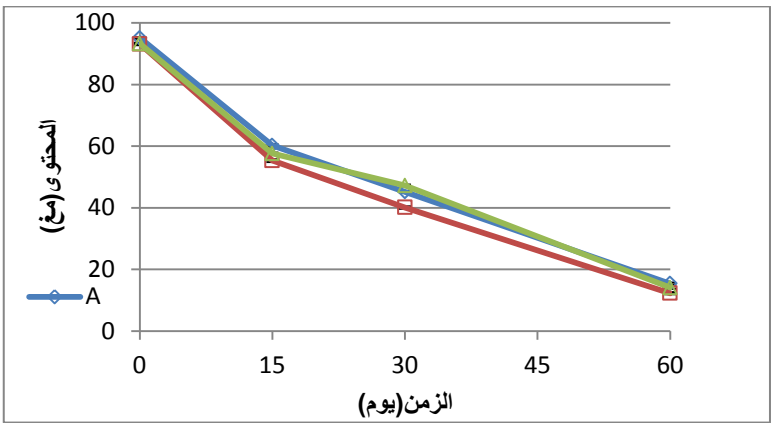
التخزين في الظروف (75% RH و 40 °C)

الدراسة ضمن المستحضر التجاري

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن الشكل التجاري للشركات الثلاثة المدروسة خلال ستة شهور ولفترات زمنية مختلفة. والجدول (10) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة.

الجدول 10: تغير المحتوى (75% RH و 40 °C) ضمن الشكل التجاري

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.27±95.1	0.38±93.1	0.39±93.2
15 يوم	0.39±60.2	0.47±55.3	0.33±57.6
شهر	0.31±45.2	0.44±40.1	0.41±47.2
شهرين	0.36±15.4	0.4±12.3	0.40±14.1



الشكل 5: تغير المحتوى (75% RH و 40 °C) ضمن الشكل التجاري

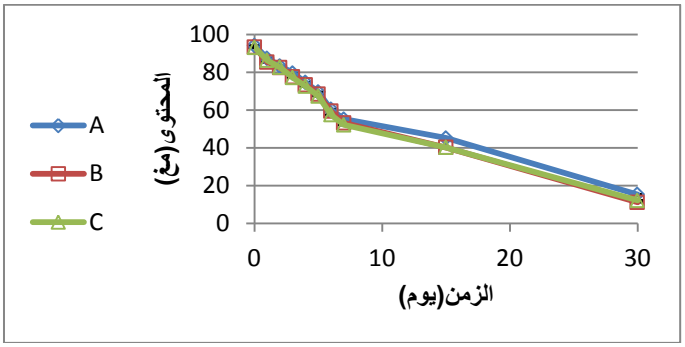
نلاحظ خروج محتوى المضغوطات المدروسة عن الحدود الدستورية من الأسبرين بعد 15 يوم من التخزين في هذه الشروط القاسية من الرطوبة والحرارة على الرغم من وجود التغليف وذلك بسبب حساسية الأسبرين العالية للرطوبة والحرارة وقد يعود السبب إلى عدم ضبط الرطوبة النسبية ودرجة الحرارة على القيم الواجبة ضمن مكان التخزين (الصيدلية) أو عدم ملاءمة التغليف لمثل هذه الظروف.

الدراسة ضمن الحافظة

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن الحافظة للشركات الثلاثة المدروسة خلال شهر ولفترات زمنية مختلفة. والجدول (11) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة.

الجدول 11: يوضح تغير المحتوى (75% RH و 40 °C) ضمن الحافظة

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.27 ±94.1	0.25 ±93.3	0.45 ±93.1
اليوم 1	0.47 ±87.3	0.28 ±85.3	0.44 ±86.2
اليوم 2	0.19 ±83.3	0.26 ±82.3	0.33 ±82.5
اليوم 3	0.20 ±79.5	0.28 ±77.5	0.26 ±77.1
اليوم 4	0.27 ±74.5	0.22 ±73.2	0.32 ±72.5
اليوم 5	0.27 ±69.5	0.21 ±68.3	0.20 ±67.3
اليوم 6	0.23 ±60.3	0.24 ±59.3	0.3 ±57.4
اليوم 7	0.2 ±55.1	0.25 ±53.1	0.24 ±52.1
اليوم 15	0.20 ±45.1	0.27 ±40.1	0.33 ±40.1
شهر	0.32 ±15.2	0.2 ±11.1	0.18 ±12.1



الشكل 6: يوضح تغير المحتوى (75% RH و 40 °C) ضمن الحافظة

نلاحظ التناقص الشديد في محتوى المضغوطات المدروسة حيث خرج محتوى مضغوطات الشركات الثلاثة A عن الحدود الدستورية في اليوم الثاني من وضعها ضمن حافظة الدواء ويعود ذلك إلى وجود الرطوبة والحرارة العاليتين ووجود المضغوطات بشكل مجرد من التغليف ضمن الحافظة البلاستيكية التي قد تكون نفوذة للرطوبة والحرارة وهذا ما يسبب الحلمهة السريعة للأسبرين إلى حمض الصفصاف وانتشار رائحته المميزة.

كما تمت دراسة القساوة والهشاشة في نهاية المدة المدروسة ويوضح الجدول (12) نتائج فحصي القساوة والهشاشة

الجدول 12: فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الأسبرين (RH 75% و 40 °C) في نهاية الفترة المدروسة

الشركة	القساوة (KP) ±SD n=10		الهشاشة (%) n=10	
	الشكل التجاري	الحافظة	الشكل التجاري	الحافظة
A	0.76±2.02	0.23±1.11	2.08	2.98
B	0.45±2.65	0.43±1.99	1.42	2.55
C	0.12±2.12	0.11±1.45	1.95	2.43

نلاحظ تناقص في قساوة مضغوطات الشركات الثلاثة المدروسة وخروجها عن الحدود الأولية سواء التي تركت ضمن الشكل التجاري أو الموضوعة ضمن الحافظة مع انخفاض أكبر للأخيرة مقارنة مع التخزين التقليدي وزيادة في الهشاشة لتصبح أكثر من 1% لمضغوطات كل من الشركات الثلاثة المدروسة في كلا حالتي التخزين ضمن الشكل التجاري أو المجردة من البلستر والمحفوظة ضمن حافظة الدواء، ويمكن أن يعزى ذلك إلى امتصاص المضغوطات للرطوبة وخصوصاً تلك الموضوعة ضمن الحافظة. وهذا يتوافق مع دراسة أجريت على مضغوطات أسبرين محفوظة ضمن حافظة الدواء (Dosette Box) حيث لوحظ تغير شكل المضغوطات بعد أسبوع من الحفظ فأصبحت لينة وهشة كما تغير لونها للوردي.

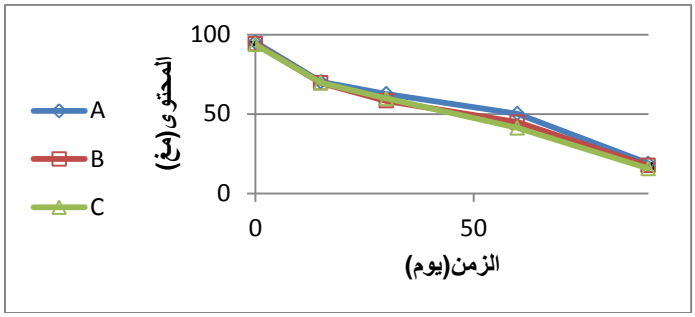
التخزين في الظروف (RH 75% و 25 °C)

الدراسة ضمن الشكل التجاري

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن الشكل التجاري للشركات الثلاثة المدروسة خلال ثلاثة شهور ولفترات زمنية مختلفة. والجدول رقم (13) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة

الجدول 13: تغير المحتوى (RH 75% و 25 °C) ضمن الشكل التجاري

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.3±95.2	0.26±94.2	0.34±93.7
15 يوم	0.34±70.2	0.22±69.5	0.14±69.6
شهر	0.24±62.7	0.20±58.2	0.17±59.8
شهرين	0.29±50.2	0.30±44.8	0.22±41.2
3 شهور	0.21±18.8	0.24±17.5	0.22±15.6



الشكل 7: تغير المحتوى (75% RH و 25 °C) ضمن الشكل التجاري

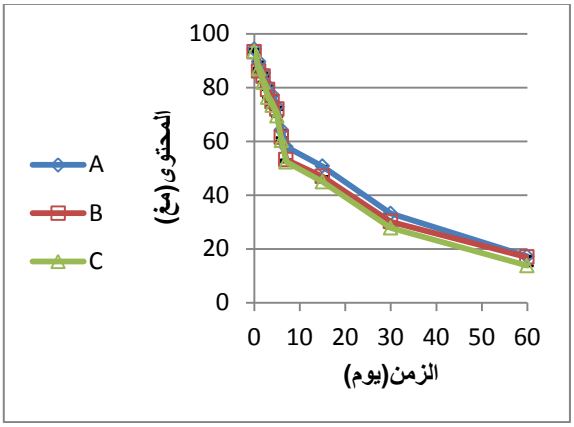
نلاحظ أنه بعد 15 يوم خرج محتوى مضغوطات كل من الشركات الثلاثة المدروسة عن الحدود المسموح بها دستورياً كون الرطوبة النسبية كانت مرتفعة والأسبرين بطبيعة الحال حساس للرطوبة رغم وجود هذه المضغوطات ضمن العبوات التجارية فقد يكون التغليف المستخدم نفوذ للرطوبة أو من الممكن أن يكون التغليف غير محكم مما ساعد في وصول الرطوبة إلى المضغوطات وتخرب الأسبرين فيها.

الدراسة ضمن الحافظة

كما تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن حافظة الأدوية للشركات الثلاثة المدروسة خلال شهرين ولفترات زمنية مختلفة. والجدول رقم (14) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة.

الجدول 14: تغير المحتوى (75% RH و 25 °C) ضمن الحافظة

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.26 ±94.2	0.27 ±93.2	0.27 ±93.4
اليوم 1	0.24 ±89.5	0.22 ±86.1	0.31 ±86.9
اليوم 2	0.24±85.4	0.21 ±84.2	0.26 ±81.9
اليوم 3	0.20 ±80.6	0.13 ±79.2	0.14 ±76.3
اليوم 4	0.17 ±77.1	0.17 ±74.7	0.21 ±73.3
اليوم 5	0.13 ±72.8	0.16 ±71.9	0.24 ±69.4
اليوم 6	0.16 ±64.2	0.17 ±61.4	0.15 ±60.2
اليوم 7	0.20 ±57.9	0.23 ±53.1	0.23 ±52.3
15 يوم	0.14 ±50.7	0.29 ±46.9	0.2 ±44.9
شهر	0.17 ±33.1	0.23 ±30.1	0.18 ±27.8
شهرين	0.20 ±17.2	0.18 ±16.9	0.18 ±13.7



الشكل 8: تغير المحتوى (75% RH و 25 °C) ضمن الحافظة

نلاحظ من الجدول أنه بعد يوم فقط من وضع مضغوطات الأسبرين في حافظة الدواء أصبح محتواها من الأسبرين خارج الحدود الدستورية وذلك بسبب تجريد المضغوطات من التغليف ووضعها في حافظة الدواء بوجود رطوبة نسبية عالية مما سبب حلمهة سريعة للأسبرين وتحوله إلى حمض الصفصاف.

كما تمت دراسة القساوة والهشاشة في نهاية المدة المدروسة ويوضح الجدول (15) نتائج فحصي القساوة والهشاشة

الجدول 15: : فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الأسبرين (75% RH و 25 °C) في نهاية الفترة المدروسة

الشركة	القساوة (KP) ±SD n=10		الهشاشة (%) n=10	
	الشكل التجاري	الحافظة	الشكل التجاري	الحافظة
A	2.71±0.64	1.09±0.53	1.43	2.76
B	2.11±0.11	1.12±0.41	2.91	2.43
C	2.01±0.21	1.07±0.78	2.21	2.98

نلاحظ تناقص في قساوة المضغوطات وخروجها عن القيم المطلوبة وذلك في كلا حالتي الحفظ وبشكل أكبر تلك الموضوعة ضمن الحافظة، في حين أن الهشاشة تجاوزت 1% في المضغوطات المخزنة ضمن الشكل التجاري وزادت عن 2% في تلك المخزنة ضمن وذلك بسبب امتصاص المضغوطات للرطوبة وخصوصاً تلك الموضوعة ضمن الحافظة.

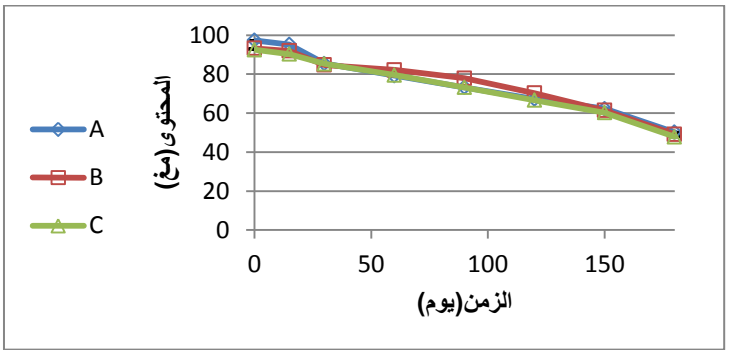
التخزين في الظروف (60% RH و 40 °C)

الدراسة ضمن الشكل التجاري

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن الشكل التجاري للشركات الثلاثة المدروسة خلال ستة شهور ولفترات زمنية مختلفة. والجدول (16) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة.

الجدول 16: تغير المحتوى (60 RH % و 40 °C) ضمن الشكل التجاري

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.21±97.3	0.20±93.2	0.16±92.5
15 يوم	0.14±95.2	0.18±91.9	0.23±90.3
شهر	0.18±85.4	0.16±84.7	0.17±85.3
شهرين	0.24±79.2	0.2±82.1	0.25±79.5
3 شهور	0.19±73.2	0.26±77.9	0.17±73.2
4 شهور	0.19±67.2	0.23±70.2	0.18±66.6
5 شهور	0.24±62.3	0.27±61.4	0.25±60.2
6 شهور	0.24±50.2	0.22±49.1	0.21±47.8



الشكل 9: تغير المحتوى (60 RH % و 40 °C) ضمن الشكل التجاري

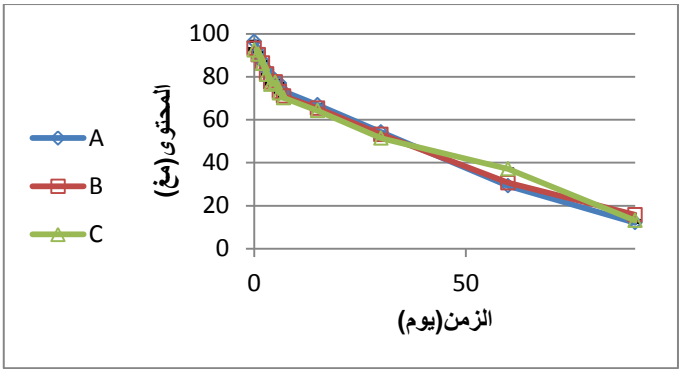
نلاحظ عند تخزين مضغوطات الأسبرين في رطوبة 60% وحرارة 40°C وضمن الشكل التجاري المسوق أنها حافظت على الحدود المسموح بها من محتواها من الأسبرين مدة 15 يوم لينخفض بعدها المحتوى عن 90% وذلك كون الأسبرين يتخرب تحت تأثير كل من الحرارة والرطوبة وقد يكون التغليف المستخدم لا يسمح بمقاومة هذه الظروف ليؤمن الحماية الكافية للأسبرين من التحلمه والتخرب.

الدراسة ضمن الحافظة

كما تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن حافظة الأدوية للشركات الثلاثة المدروسة خلال ثلاثة شهور ولفترات زمنية مختلفة. والجدول (17) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة.

الجدول 17: تغير المحتوى (60 RH % و 40 °C) ضمن الحافظة

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.23±96.5	0.16±93.2	0.22±92.4
اليوم 1	0.16±91.3	0.18±90.2	0.20±90.5
اليوم 2	0.17±87.2	0.22±86.3	0.24±86.2
اليوم 3	0.18±83.1	0.2±81.3	0.24±81.1
اليوم 4	0.18±80.3	0.22±77.5	0.22±76.5
اليوم 5	0.26±78.2	0.29±77.5	0.27±77.3
اليوم 6	0.30±76.9	0.15±73.1	0.22±72.5
اليوم 7	0.15±73.1	0.25±70.9	0.2±70.2
15 يوم	0.40±66.9	0.22±65.3	0.17±64.2
شهر	0.26±54.2	0.25±53.1	0.20±51.4
شهرين	0.21±29.2	0.16±30.6	0.20±37.1
3 شهور	0.25±12.1	0.18±15.7	0.25±13.1



الشكل 10: تغير المحتوى (60 RH % و 40 °C) ضمن الحافظة

نلاحظ تناقص محتوى مضغوطات الأسبرين وخروجها عن الحدود الدستورية بعد أقل من يومين من وضعها في الحافظة.

كما تمت دراسة القساوة والهشاشة في نهاية المدة المدروسة ويوضح الجدول (18) نتائج فحصي القساوة والهشاشة

الجدول 18: فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الأسبرين (60 RH % و 40 °C) في نهاية الفترة المدروسة

الشركة	القساوة (KP) ± SD n=10		الهشاشة (%) n=10	
	الشكل التجاري	الحافظة	الشكل التجاري	الحافظة
A	3.21±0.42	2.11±0.87	0.91	1.87
B	3.72±0.23	2.33±0.66	0.88	1.29
C	3.54±0.65	2.08±0.76	0.94	1.98

بالنسبة للقساوة انخفضت في كلا حالتي الحفظ حيث أصبحت 3 كيلوباسكال بالنسبة للمضغوطات التي تركت ضمن الشكل التجاري وأصبحت بحدود 2 كيلو باسكال للمضغوطات الموضوعة ضمن الحافظة، أما الهشاشة فقد بقيت أقل من 1% بالنسبة للمضغوطات التي تم حفظها ضمن الشكل التجاري بينما تجاوزت 1% في المضغوطات الموضوعة ضمن حافظة الدواء.

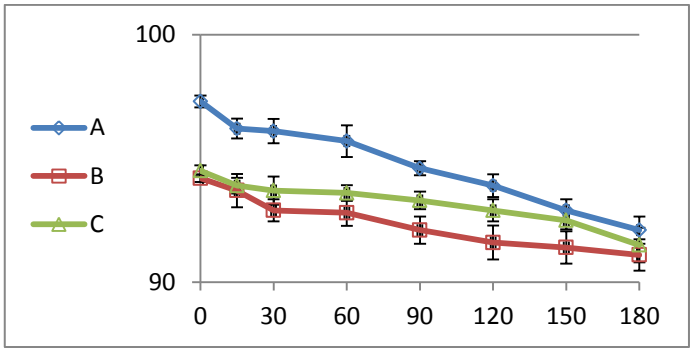
التخزين في الظروف (60 RH % و 25 °C)

الدراسة ضمن الشكل التجاري

تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن الشكل التجاري للشركات الثلاثة المدروسة خلال ستة شهور ولفترات زمنية مختلفة. والجدول (19) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة

الجدول 19: تغير المحتوى (60 RH % و 25 °C) ضمن الشكل التجاري

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.24±97.3	0.15±94.2	0.22±94.5
15 يوم	0.40±96.2	0.67±93.7	0.32±93.9
شهر	0.49±96.1	0.45±92.9	0.57±93.7
شهرين	0.64±95.7	0.52±92.8	0.32±93.6
3 شهور	0.28±94.6	0.55±92.1	0.36±93.3
4 شهور	0.46±93.9	0.69±91.6	0.45±92.9
5 شهور	0.45±92.9	0.65±91.4	0.37±92.5
6 شهور	0.55±92.1	0.63±91.1	0.70±91.5



الشكل 11: تغير المحتوى (60 RH % و 25 °C) ضمن الشكل التجاري

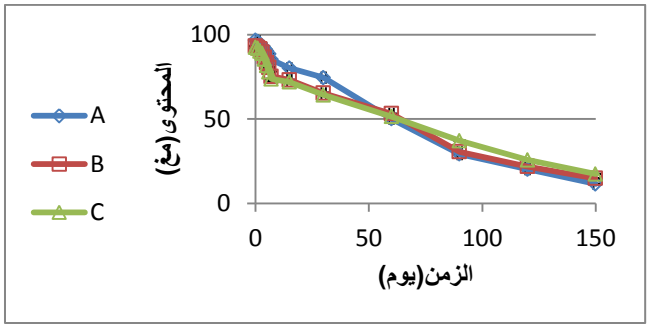
حافظت مضغوطات الشركات الثلاثة المدروسة على المحتوى المسموح به دستورياً من الأسبرين طيلة مدة الدراسة (6 شهور) كون ظروف التخزين مثالية وبسبب وجود الغلاف المقاوم لهذه الدرجة من الرطوبة والحرارة.

الدراسة ضمن الحافظة

كما تمت مراقبة تغير محتوى المضغوطات الموجودة ضمن حافظة الأدوية للشركات الثلاثة المدروسة خلال خمسة شهور ولفترات زمنية مختلفة. والجدول (20) يوضح تغير المحتوى خلال الفترة المدروسة.

الجدول 20: تغير المحتوى (60 RH % و 25 °C) ضمن الحافظة

المدة	الشركة n=10		
	A	B	C
اليوم 0	0.37±96.5	0.31±93.2	0.71±92.4
اليوم 1	0.50±95.9	0.70±92.3	0.46±91.8
اليوم 2	0.67±93.8	0.81±91.4	0.44±90.1
اليوم 3	0.59±92.1	0.41±89.5	0.51±88.9
اليوم 4	0.46±91.8	0.45±86.5	0.26±85.4
اليوم 5	0.52±90.2	0.24±83.3	0.27±81.6
اليوم 6	0.54±88.4	0.47±80.4	0.37±77.9
اليوم 7	0.36±85.2	2.92±75.2	0.31±73.7
15 يوم	0.33±80.1	0.32±73.1	0.37±71.9
شهر	0.38±74.5	0.43±65.3	0.28±64.2
شهرين	0.26±50.1	0.25±53.1	0.20±51.4
3 شهور	0.21±29.2	0.16±30.6	0.20±37.1
4 شهور	0.37±20.2	0.24±21.9	0.20±25.7
5 شهور	0.24±11.5	0.18±14.8	0.22±17.4



الشكل 12: تغير المحتوى (60 RH % و 25 °C) ضمن الحافظة

إن غياب الغلاف الخارجي عند وضع المضغوطات ضمن الحافظة سبب الحلمهة للأسبرين وتناقص المحتوى خارج المجال الدستوري في أقل من 6 أيام بالنسبة للمضغوطات الشركة A وأقل من 3 أيام لمضغوطات الشركتين B و C . كما تمت دراسة القساوة والهشاشة في نهاية المدة المدروسة ويوضح الجدول (21) نتائج فحصي القساوة والهشاشة.

الجدول 21: فحص القساوة والهشاشة لمضغوطات الأسبرين (60 RH % و 25 °C) في نهاية الفترة المدروسة

الشركة	القساوة (KP) ± SD n=10		الهشاشة (%) n=10	
	الشكل التجاري	الحافظة	الشكل التجاري	الحافظة
A	4.91±0.98	0.75±3.12	0.43	1.67
B	4.87±0.54	0.97±2.59	0.56	1.09
C	4.45±0.76	0.51±2.95	0.61	1.12

نلاحظ محافظة المضغوطات الموضوعة ضمن الشكل التجاري على القساوة المطلوبة، أما تلك الموضوعة ضمن الحافظة فقد كانت قساوة المضغوطات أقل من القيم المطلوبة، أما بالنسبة للهشاشة فقد كانت أقل من 1% بالنسبة للمضغوطات ضمن الشكل التجاري بينما تجاوزت 1% في المضغوطات المحفوظة ضمن الحافظة ويمكن أن يعود السبب إلى امتصاص المضغوطات للرطوبة.

هناك دراسة أجريت على مضغوطات أسبرين محفوظة ضمن البلستر وبحافظة الأدوية (Dosette Box) وبنفس شروط التخزين الأربعة السابقة، أظهرت هذه الدراسة أن محتوى المضغوطات كلها من الأسبرين لم تتجاوز الحدود المسموح بها دستورياً مع وجود تفاوت في نسبة انخفاض الأسبرين فكانت هذه النسبة أعلى في المضغوطات المجردة من التغليف والموضوعة بالحافظة وخاصة في ظرف التخزين 70% رطوبة نسبية وحرارة 40°C[1]

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

تم في هذا البحث دراسة تأثير ظروف التخزين (الحرارة العالية والرطوبة المرتفعة) على ثباتية مضغوطات الأسبرين الفيزيائية(القساوة والهشاشة) والكيميائية (تركيز الأسبرين). حيث تم تخزين المضغوطات ضمن الشروط التالية: 40°C،RH%75 و 25°C،RH%75 و 40°C،RH%60 و 25°C،RH%60 إضافة إلى التخزين على الرف وذلك ضمن الشكل التجاري وضمن الحافظة.

- تخرب مضغوطات الأسبرين يزداد بازدياد قساوة الظروف من الرطوبة النسبية والحرارة سواء من الناحية الفيزيائية (القساوة والهشاشة) أو من الناحية الكيميائية (المحتوى)، حيث يظهر الجدول(29) المدة اللازمة لانخفاض المحتوى عن الحدود المسموح بها دستورياً

جدول 22: المدة اللازمة لانخفاض المحتوى عن الحدود المسموح بها دستورياً

شروط الدراسة	المدة اللازمة لانخفاض المحتوى عن الحدود المسموح بها دستورياً(يوم)			
		A	B	C
على الرف	المستحضر	180	30	90
	الحافظة	3	2	2
C°40 ،RH %75	المستحضر	15	15	15
	الحافظة	1	1	1
C°25 ،RH %75	المستحضر	15	15	15
	الحافظة	1	1	1
C°40 ،RH %60	المستحضر	30	30	30
	الحافظة	2	2	2
C°25 ،RH %60	المستحضر	180<	180<	180<
	الحافظة	6	3	3

أن قساوة المضغوطات للشركات الثلاثة المدروسة تنخفض مع زيادة قساوة شروط الحفظ وفي الحافظة بشكل أكبر منه ضمن الشكل التجاري، أما الهشاشة فقد ازدادت مع زيادة قساوة ظروف التخزين وكذلك كانت الزيادة في هشاشة المضغوطات الموضوعة في الحافظة أكبر من زيادتها في تلك التي بقيت ضمن الشكل التجاري.

التوصيات

نوصي بما يلي اعتماداً على النتائج التي تم التوصل إليها:

- عدم وضع مضغوطات الأسبرين ضمن حافظة الدواء.
- دراسة ثباتية المواد الدوائية وخاصة الحساسة للرطوبة والحرارة قبل تصنيعها من أجل تحديد فترة صلاحيتها للمناطق الرطبة والحارة.
- دراسة جودة التغليف للأدوية المصنعة للمناطق ذات الرطوبة العالية.

دراسة ثباتية الأدوية بالحافظة وخاصة للزمر الأكثر استخداماً عند المسنين (أدوية السكري، الضغط، القلب وغيرها).

المراجع

1 . ماريديني،محمدعامر ، المراقبة الدوائية،منشورات جامعة دمشق،كلية الصيدلة.,2008

2. United States Pharmacopeia30-NF25

3.ICH

4. http://www.bloomberg.com/news/articles/2012-03-20/hippocrates-s-3-cent-aspirin-once-a-day-may-keep-cancer-away, 11.

5. Abdulkadir, M.Q,;Almudhafar,M.M;Mohammed,A.A;Alzahawie,S.K.*Colorimetric assay of aspirin using modified method*.Journal of Al-Nahrain University,2009.Vol11,P:1-7

6. Burke,A; Smyth, E;FitzGerald, G. A.*Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents*;Pharmacotherapy of gout. In: Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11 ed.). New York.2006

7.Abdulkadir, M.Q,;Almudhafar,M.M;Mohammed,A.A;Alzahawie,S.K.*Colorimetric assay of aspirin using modified method*.Journal of Al-Nahrain University,2009.Vol11,P:1-7

8.Mylrea, M; Robertson, S; Haywood, A; Glass, B.*Stability of Dispersible Aspirin Tablets Repacked into Dosette Boxes*.Journal of Pharmacy Practice And Research Vol42,2012

9.UV/VIS Spectrocopy and Spectrophotometry.Spectrophotometric of a Commerical Aspirin Tablets