

دراسة مقارنة لسلوك انحلال مضغوطات الإيبوبروفن المتوفرة في السوق المحلية

الدكتور أسامة منصور*

الدكتور علي الرغبان**

سهيل الغانم***

تاريخ الإيداع 22 / 5 / 2012. قُبل للنشر في 22 / 10 / 2012

□ ملخص □

تمت دراسة مقارنة انحلال مضغوطات الإيبوبروفن الموجودة في السوق المحلية بالعيارين (400) و(600 ملغ)، والمصنعة محلياً من قبل شركات تجارية عدّة (A) و(B) و(C) و(D)، مع انحلال مضغوطات شركة واحدة عالمية (X)، وذلك وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي (USP34-NF29).

كما أظهرت النتائج أنّ كلّ المستحضرات التجارية التي أجريت عليها الدراسة قد حققت المتطلبات الدستورية؛ حيث أنّها حرّرت أكثر من (85%) من محتواها الفعّال بعد (60 دقيقة)، ماعدا المضغوطات ذات العيار (400 ملغ) الملبّسة سكرياً للشركة (A) الطبخة رقم (1)؛ حيث لم تُحرّر سوى (77.45%) من محتواها الفعّال بعد (60 دقيقة)، في حين يطلب الدستور تحرير (85%) خلال (60 دقيقة).

أجرينا أيضاً اختباراً مقارنة منحنيات الانحلال مع الزمن بين المضغوطات ذات العيار (400 ملغ) الملبّسة بالفلم والمصنعة محلياً مع المضغوطات المصنعة عالمياً من قبل الشركة (X).

ولم تتشابه أيّ من المستحضرات المصنعة محلياً مع المستحضر العالمي، وبحسب قيم معامل التشابه (F2) (يجب أن يكون أكبر من 50) كانت الشركة (D) هي الأكثر قراباً (47.60)، فالشركة (C) (38.99)، فالشركة (B) (36.80). وعند إجراء هذا الاختبار على المضغوطات ذات العيار (600 ملغ) الملبّسة بالفلم والمصنعة محلياً مع الشركة (X) العالمية، كانت الشركة (B) فقط مشابهة للشركة (X) (قيمة معامل التشابه /F2/ هي 59.28). وكان ترتيب باقي الشركات حسب قربها من مضغوطات الشركة (X) العالمية اعتماداً على قيم معامل التشابه (F2): الشركة (A) (45.48)، فالشركة (D) (29.89)، فالشركة (C) (25.12).

الكلمات المفتاحية: الإيبوبروفن، مقارنة انحلال، مضغوطات ملبّسة بالفلم، مضغوطات ملبّسة سكرياً.

* مدرس - قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية .

** مدرس - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة حلب - حلب - سورية

*** طالب دراسات عليا (ماجستير) - قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية - كلية الصيدلة - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

A Comparative Study of Ibuprofen Dissolution Profiles of its local commercially Tablets

Dr. Oussama Mansour^{*}
Dr. Ali Alraghban^{**}
Suhail ALghanim^{***}

(Received 22 / 5 / 2012. Accepted 22 / 10 / 2012)

□ ABSTRACT □

A comparative dissolution study of ibuprofen tablets for two strengths 400 & 600 mg has been done according to the united state pharmacopeia (USP34-NF29). The tablets are from the local market and manufactured by four local pharmaceutical companies A,B,C, D & an international company X.

The results revealed that all the studied commercial preparations had been achieved the USP34-NF29 requirements. Only 400mg strength sugar coated tablets manufactured by company A (batch A1) released 77.45% of ibuprofen, while the other preparations released 85% or more.

The dissolution profiles of 400 mg strength ibuprofen film coated tablets were compared between those manufactured locally and those manufactured internationally by company X. None of the preparations manufactured locally was similar to the product of company X. The product manufactured by Company D was the closest one according to the similarity factor (F2).

When this study was applied on the 600 mg strength film coated tablets manufactured locally in comparison with company X. It was found that Company B was the only similar one to company X (F2= 59.28).The other companies were listed according to their closeness to the tablets manufactured by the company X, according to the similarity factor (F2) as the following : Company A, Company D & Company C.

Keywords : Ibuprofen, dissolution profile comparisons, film coated tablets, sugar coated tablets.

* Assistant Professor, Pharmaceutical Chemistry and Quality Control Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

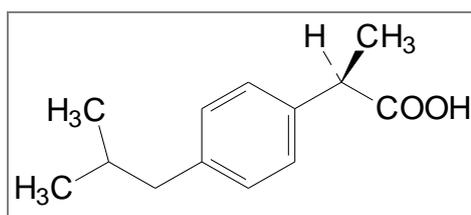
** Assistant Professor, Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology Department, Faculty of Pharmacy, University of Aleppo, Aleppo, Syria.

*** Postgraduate Student, Pharmaceutical Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

يعتبر الإيبوبروفن أول مضاد التهاب لا ستيرويدي (Non Steroidal Anti Inflammatory) Drugs مشتق من حمض (2-أريل البروبيونيك (2-aryl propionic acid) (2-APA)؛ والذي تم تطويره وتسويقه لمعالجة الاضطرابات الروماتيزمية. فهو يُعطى في العديد من البلدان دون وصفة طبية لمعالجة الألم والحمى، ويُستخدم بشكل كبير في كل أنحاء العالم.^[4-1]

يحتوي الإيبوبروفن على ذرة كربون غير متناظرة /chiral/ (الشكل 1)؛ ويُعطى سريريًا كمزيج راسيمي. وتعود الفعالية الدوائية التي تُقاس بتثبيط اصطناع البروستاغلاندين للإينانتيومير S (S-enantiomer) ككل مشتقات (2-APA) بشكل رئيس.^[6-1]



الشكل(1): الصيغة الكيميائية للإيبوبروفن

يُعطى الإيبوبروفن عادةً بشكله الحمضي رغم توفر أملاح وإسترات له. يُقدّم غالباً بشكل مضغوطات مُلبّسة سكرياً (sugar coated tablets)، أو مُلبّسة بالفلم (film coated tablets)، وذلك لإخفاء طعمه (taste-masking)؛ حيث ينتج عن تناوله إحساس حارق في أسفل الحلق عند البلع 'kick' or 'burning sensation'.^[5-4]

يُستخدم الإيبوبروفن لتدبير الألم والالتهاب الخفيف والمتوسط في حالات عسر الطمث (dysmenorrhea)، وآلام الرأس (headache)، بما في ذلك حالات الشقيقة (migraine)، وألم ما بعد العمليات الجراحية (postoperative pain)، وألم الأسنان (dental pain)، والاضطرابات الروماتيزمية والعضلية الهيكلية (musculoskeletal and rheumatic disorders)، واضطرابات النسيج الضامة (soft tissue disorders)، ويستخدم أيضاً لتقليل الحمى.^[7,3]

إنّ الجرعة اليومية من الإيبوبروفن هي (1.2-1.8) غ/اليوم، وتُعطى مجزأة للمرضى البالغين، وقد تصل عند بعض المرضى إلى (2.4-3.2) غ/اليوم.

أمّا عند الأطفال فالجرعة اليومية المعتادة هي (20-40) ملغ/كغ/اليوم مجزأة إلى جرعات فموية.^[8,3] وعند إعطائه بشكل مضغوطات فإنّ العمر النصفى (half-life) للدواء هو ساعتان تقريباً، ويصل للتركيز الأعظمي (T_{max}) بعد ساعة ونصف، ولكن بإجراء تعديلات هامة في الصياغة فإنّه من الممكن إطالة فترة تأثير الإيبوبروفن، وقد يزداد معدّل امتصاصه بشكل هامّ باستخدام مزيج من أملاحه ومشتقاته.^[9]

يُشير اختبار الانحلال في الزجاج (in vitro dissolution testing) إلى مدى فعالية الدواء في العضوية (in vivo performance)، ويُعتبر أحد الاختبارات الشائعة المستخدمة في تحديد ميزات الأدوية، وفي مراقبة الجودة لبعض الأشكال الصيدلانية، ويصبح هذا الاختبار هاماً بشكل خاص إذا كان انحلال الدواء هو الخطوة المحددة لامتصاصه. كما يُعد فحص الانحلال هاماً في أثناء تطوير المنتجات الصيدلانية من أجل تحديد الصيغة

(formulation) الأفضل للدواء، وفي أثناء اختبارات الثبات (stability tests)، ولذلك فإنه يُعدُّ جزءً من متطلبات الحصول على رخصة التسويق (marketing authorization).^[10-11]

أهمية البحث وأهدافه:

تكمن أهمية البحث في النقاط الآتية:

- الإيبوبروفن: هو من أكثر مضادات الالتهاب اللاستيرويدية استخداماً؛ ويُعطى دون وصفة طبية،
- يُصنَع الإيبوبروفن من شركات محلية عدّة، وبأشكال صيدلانية متنوّعة،
- انحلال الإيبوبروفن: هو الخطوة المحدّدة لامتناسه؛ والذي يُعدُّ العامل الأساسي في التوافر الحيوي.

وتتمثل أهداف البحث بما يلي:

1. التحقّق من مطابقة مضغوطات الإيبوبروفن المُلبّسة بالفلم والمُلبّسة سُكريّاً؛ ذات المحتويين (400 و600 ملغ) للشركات المحلية (A) و(B) و(C) و(D)، وللشركة العالمية (X) لمتطلبات اختبار الانحلال وفق دستور الأدوية الأمريكي (USP34-NF29)،
2. مقارنة منحنيات الانحلال مع الزمن (dissolution profile comparisons) للمضغوطات المُلبّسة بالفلم والمُصنّعة محليّاً مع مثيلاتها للشركة العالمية (X)؛ وذلك اعتماداً على مُعامل التشابه (F2) (similarity factor).

طرائق البحث والمواد:

المواد المستخدمة (Materials):

- تمّ الحصول على الإيبوبروفن العياري من شركة آسيا (Asia for Pharmaceutical Industries By Biocause/China, Batch No.100216)
- تمّ الحصول على العينات التجارية المدروسة للشركات المحلية من عدد من الصيدليات من السوق المحلية. أمّا العينات الخاصة بالشركة العالمية فقد تمّ شراؤها من عدد من الصيدليات من لبنان، ويوضّح الجدول (1) المضغوطات التي أُجريت عليها الدراسة،
- فوسفات أحاديّة الصوديوم (Sodium dihydrogen phosphate, Merck)،
- فوسفات ثنائيّة الصوديوم (Disodium hydrogen phosphate, Merck)،
- ماء مُقطّر حديثاً.

الجدول (1): مضغوطات الإيبوبروفن ذات المحتويين (400) و(600) ملغ للشركات المحلية والشركة العالمية المدروسة

الشركة	المحتوى (ملغ)	نوع التلبّيس	تاريخ الإنتاج	تاريخ انتهاء الصلاحية
A	400	سكري	11-2009	11-2012
			4-2011	4-2014
B	600	بالفلم	10-2009	10-2012
	400	بالفلم	10-2009	10-2013
	600		9-2009	9-2013

3-2012	3-2008	بالفلم	400	C
2-2014	2-2010		600	
5-2011	8-2007	بالفلم	400	D
6-2011	9-2007		600	
9-2012	9-2009	بالفلم	400	X
9-2011	9-2009		600	

الأجهزة المستخدمة (Instruments):

تم في هذه الدراسة استخدام:

- مقياس (pH) نوع (Hanna instrument pH 211 microprocessor pH meter)،
- ميزان حساس (0.0001 غ) نوع (Precisa XB 220A)،
- جهاز فحص الانحلال نوع (Erweka DT 600) المكون من ثمانية مباشر موضوعة في حمام مائي حجم كل منها ليترًا واحدًا،
- جهاز (Spectrophotometer) نوع (T600U Spectrometer PG Instrument Ltd).

الطرق (Methods):

1- إجراء اختبار الانحلال:

تم إجراء اختبار الانحلال على المضغوطات المدروسة وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP34-NF29/ (الجدول 2). وتجدر الإشارة إلى أن عدد العينات المدروسة لكل مستحضر مدروس هو (12) مضغوطة. وأخذت عينات القياس بحجم (5 مل)، وبفواصل زمنية مدروسة على الشكل الآتي: (5، 10، 15، 20، 30، 45، 60 دقيقة). وقد تم بعد سحب كل عينة تعويض الحجم من الوقاء الفوسفاتي الموجود في درجة الحرارة نفسها. [10،5]

وتم ترشيح العينات المأخوذة باستخدام مرشح (0.45 ميكرومتر)، ثم تم قياسها باستخدام جهاز (spectrophotometer) عند طول موجة (266 نانومتر) [12،5]، ويُشار إلى أنه تم تمديد العينات المأخوذة لمضغوطات الإيبوبروفن ذات المحتوى (600 ملغ) باستخدام الوقاء الفوسفاتي (pH 7.2) المستخدم في الدراسة قبل عمليات القياس.

الجدول (2): شروط اختبار الانحلال للمضغوطات وفق متطلبات دستور الأدوية الأمريكي USP34-NF29

Apparatus	II(paddle)
Speed	50 rpm
Buffer	Phosphate (pH 7.2)
Volume	900 ml
Time	60 min
Q value	80%

2- المقارنة بين انحلال المضغوطات الملبّسة بالفيلم المصنّعة محلياً والمصنّعة من الشركة (X) العالمية:

تمّ استخدام مُعَامِلِي الاختلاف (F1) (Difference factor)، والتشابه (F2) (Similarity Factor)؛ واللذين يُعبّر عنهما بالعلاقين الآتيتين:

$$F1 = \frac{\sum_{i=1}^n (Rt - Tt)}{\sum_{i=1}^n Rt} \times 100$$

$$F2 = 50 \times \log \left\{ 1 + \left[\left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

حيث:

F1: معامل الاختلاف

F2: معامل التشابه

Rt: متوسط النسبة المئوية للانحلال عند كل زمن يتم اختياره لـ (12) عيّنة من مضغوطات الإيبوبروفن الملبّسة بالفيلم للشركة (X) العالمية بتركيز محدد (400 أو 600 ملغ)
 Tt: متوسط النسبة المئوية للانحلال عند كل زمن يتم اختياره لـ (12) عيّنة من مضغوطات الإيبوبروفن الملبّسة بالفيلم للشركة المحلية عند التركيز نفسه (400 أو 600 ملغ)
 الحدود المقبولة: يجب أن تكون قيمة مُعَامِل التشابه (F2) أكبر من (50)، ويجب أن تكون قيمة مُعَامِل الاختلاف (F1) أقل من (15). [9-11]

النتائج والمناقشة:

1. السلسلة العيارية:

حُضِرَت السلسلة العيارية اعتباراً من محلول أم بتركيز (2 ملغ/مل)، وقيست الامتصاصية لمحاليلها ذات التراكيز المُتدرّجة (0.08، 0.1، 0.2، 0.3، 0.4، 0.5 ملغ/مل)، وذلك باستخدام جهاز (spectrophotometer) عند طول موجة (266 نانومتر).
 وكرّرت العملية ثلاث مرات، وأُخذ المتوسط الحسابي، ورُسم الخط البياني للتركيز بدلالة الامتصاصية، فتّم الحصول على خط مستقيم معادلته: $(y=1.769x - 0.006)$ ، ووجد أنّ مُعَامِل التحديد $(R^2=0.999)$.

2. دراسة انحلال مضغوطات الإيبوبروفن:

أولاً - المضغوطات ذات المحتوى (400 ملغ):

تمّ إجراء الاختبار على (12) مضغوة لكل شركة من الشركات المحلية (A، B، C، D)، والشركة العالمية (X)؛ حيث أنّ المضغوطات ذات العيار (400 ملغ) للشركة (A) ملبّسة سُكَّرِيّاً ولباقي الشركات ملبّسة بالفيلم. ويبين الجدول (3) النسبة المئوية المُتحرّرة من هذه المضغوطات بعد (60 دقيقة).

الجدول (3): النسبة المئوية المتحررة مع الزمن لـ (12) مضغوطة من الإيبوبروفن ذات المحتوى (400 ملغ)

مضغوطات الإيبوبروفن ذات المحتوى (400 ملغ)												الشركة	
رقم المضغوطة													
12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1		
النسبة المئوية المتحررة مع الزمن للإيبوبروفن بعد (60) دقيقة													
77.18	85.18	27.81	27	91.78	30.59	94.10	98.97	97.93	100.82	98.62	99.44	1	A
98.10	97.77	97.93	98.33	98.97	94.59	96.63	99.12	94.55	96.13	98.33	98.85	2	
99.60	98.59	100.85	100.28	101.98	100.73	93.84	93.61	93.27	100.62	99.15	100.85	B	
99.72	101.19	99.94	97.23	101.41	99.94	89.32	93.84	90.56	96.33	94.29	90.56	C	
98.76	99.60	97.80	102.35	99.00	102.11	98.64	98.64	97.68	103.19	102.23	99.48	D	
99.94	97.57	100.28	100.85	100.51	99.83	97.91	101.07	100.73	98.47	100.40	97.23	X	

من الجدول السابق نجد أن المضغوطات الملبسة بالفيلم للشركات (B) و (C) و (D) و (X) تحقق متطلبات دستور الأدوية الأمريكي من حيث شروط اختبار الانحلال؛ بحيث تُحرر أكثر من (80%) من محتوى الإيبوبروفن الموجود في كل واحدة من الـ (12) مضغوطة لكل شركة بعد (60 دقيقة).

أما المضغوطات الملبسة سُكَّرِيَا للشركة (A) فنلاحظ أن مضغوطات الوجبة (A1) لم تحقق متطلبات اختبار الانحلال؛ حيث لوحظ أن ثلاث مضغوطات لم تفتت بشكل جيد (الشكل 2). وكانت النسب المئوية لتحرر المادة الفعالة من كل من هذه المضغوطات (30.59، 27.00، 27.81%)، والمضغوطة الرابعة تفتت وكانت نسبة انحلال المادة الفعالة منها (77.18%). لقد كان المتوسط لـ (12) مضغوطة أجري عليها الاختبار هو (77.45%)، والنسبة المئوية المتحررة من (3) مضغوطات من أصل (12) هي أقل من (65%)، وعليه فإن هذه الوجبة مرفوضة من حيث نتائج فحص الانحلال.

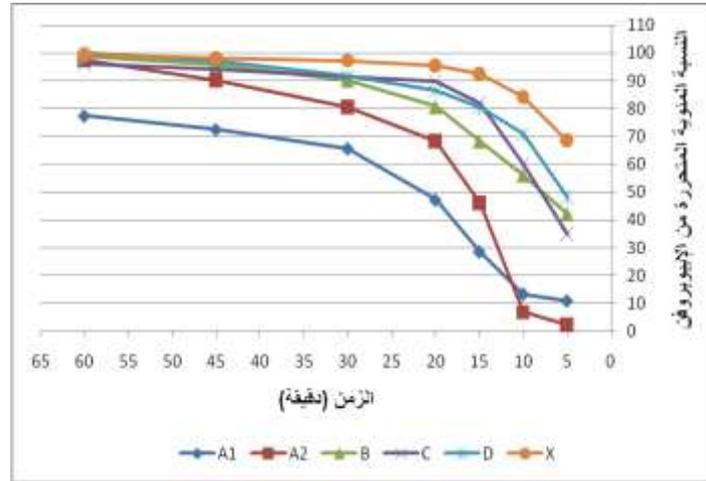
وبإعادة الاختبار على (12) مضغوطة ملبسة سُكَّرِيَا للشركة ذاتها، ولكن من وجبة أخرى (A2-)؛ والتي هي أحدث من حيث تاريخ الإنتاج (نيسان 2011)، وجدنا أنها تحقق شروط فحص الانحلال بشكل جيد. يمكن أن يعزى فشل مضغوطات الوجبة الأولى (A1) في اجتياز فحص الانحلال إلى خلل في أثناء عملية التصنيع كتذبذب قوة الضغط مما ينتج عنه مضغوطات قاسية صعبة التفتت وأخرى عادية، أو عدم توزيع العامل المُفكِّك بشكل متجانس في الوجبة. كما يمكن أن يكون سبب ذلك هو عمليات التخزين، وتأثير الرطوبة التي قد تتعرض لها هذه المضغوطات. فقد أشار العالم (Romero) وزملاؤه في عام 1988 إلى أن بعض الطبخات (batches) المُختبرة للمضغوطات الملبسة سُكَّرِيَا حساسة جزئياً لشروط التخزين (storage conditions) بدرجة حرارة (37° مئوية) ورطوبة نسبية (75%) المستخدمة في هذه الدراسة.^[13]

كما بيّن الباحث (Saville) في دراسة أجراها في عام 2001 أن المضغوطات ذات المحتوى (400 ملغ) والملبسة سُكَّرِيَا المُعرّضة للرطوبة تبدي انخفاضاً ملحوظاً في تحرر الإيبوبروفن منها عند دراسته لتأثير التخزين على تحرر الإيبوبروفن من المضغوطات. ووجد أن التغيير لا يطرأ على طبقة التلبس التي لا تتحطم بسهولة فقط، ولكن على النواة (core) التي تصبح صلبة (hard) وغير مُفتتة (non-disintegrating) أيضاً. في حين لم يُبد المضغوطات الملبسة بالفيلم أي تأثير بهذه العوامل أثناء دراسته^[14]، وقد توافقت نتائجنا مع نتائجه.



الشكل (2): مضغوطات الإيبوبروفن المُلبَّسة سُكَّرِيًّا بَعْيَار (400 ملغ) للشركة A/ (الوجبة A1) التي لم تتفتت بعد (60 دقيقة) في وسط الانحلال (وقاء فوسفاتي pH=7.2)

تمَّ أخذ المتوسط الحسابي للنسبة المئوية المُتحرّرة من الإيبوبروفن مع الزمن لـ (12) مضغوة ذات المحتوى (400 ملغ) لكل الشركات المدروسة، ورُسِّمت الخطوط البيانية لهذه النسب المئوية المُتحرّرة بدلالة الزمن الشكل (3).



الشكل (3): النسبة المئوية المُتحرّرة للإيبوبروفن مع الزمن للمضغوطات الحاوية على (400 ملغ)

يمكن أن نستنتج من الخطوط البيانية السابقة بعض المعطيات عن زمن تحرر نسب مئوية محدّدة من الإيبوبروفن من المضغوطات ذات العيار (400 ملغ)؛ وهي (10%) و(50%) و(70%) و(90%)، وسيشار إليها بالرموز الآتية: $t_{10\%}$ و $t_{50\%}$ و $t_{70\%}$ و $t_{90\%}$ على الترتيب. و يُجملُ الجدول (4) النتائج التي تمَّ الحصول عليها.

الجدول (4): يُظهِرُ الزمن اللازم لتحرر نسباً مئوية محدّدة من الإيبوبروفن من مضغوطات بَعْيَار (400 ملغ)

الزمن اللازم لتحرر نسبة مئوية محدّدة من الإيبوبروفن من مضغوطات بَعْيَار (400 ملغ) بالدقيقة				الشركة	
$t_{90\%}$	$t_{70\%}$	$t_{50\%}$	$t_{10\%}$		
—	40	22	5	1	A
45	21.5	16.5	10.5	2	

30	16	8	أقل من 5	B
20	12	8	أقل من 5	C
26	9.5	5	أقل من 5	D
13.5	5.5	أقل من 5	أقل من 5	X

نستنتج من الجدول (4) أنّ كلّ المضغوطات المدروسة بالعيار (400 ملغ)، والمُلبّسة بالفلم حرّرت (10%) من محتواها الفعّال خلال زمن أقل من (5 دقائق). أمّا المضغوطات المُلبّسة سُكّرِيّاً للشركة /A/ (الوجبة A1) فحرّرت هذه النسبة خلال زمن (5 دقائق)، والوجبة /A2/ خلال عشر دقائق ونصف.

نجد أيضاً أنّ كلّ المضغوطات بعيار (400 ملغ) والمُلبّسة بالفلم قد حرّرت (50%) من محتواها الفعّال خلال أقل من (10 دقائق). بينما مضغوطات الشركة (A) المُلبّسة سُكّرِيّاً حرّرت هذه النسبة بعد (22 دقيقة) بالنسبة للوجبة /A1/، وخلال (16.5 دقيقة) بالنسبة للوجبة (A2).

ومن الجدول (4) نجد أنّ تحرّر (90%) من المحتوى الفعّال للمضغوطات المُلبّسة بالفلم قد تمّ خلال (30 دقيقة) أو أقل، وأنّ مضغوطات الشركة /X/ قد حرّرت هذه النسبة بعد (13.5 دقيقة)؛ أيّ أقل من (15 دقيقة). أمّا مضغوطات الشركة /A/ المُلبّسة سُكّرِيّاً (الوجبة A2) فقد حرّرت هذه النسبة بعد (45 دقيقة)، أمّا مضغوطات الوجبة /A1/ فلم تحرّر سوى (77.18%) من محتواها الفعّال بعد (60 دقيقة).

و قمنا بمقارنة منحنيات الانحلال مع الزمن (Comparative dissolution profiles) للمضغوطات المُلبّسة بالفلم بعيار (400 ملغ) للشركات المحليّة /B/ و /C/ و /D/ مع المضغوطات ذات العيار (400 ملغ) المُلبّسة بالفلم للشركة /X/ العالميّة، وبيّن الجدول (5) قيم معاملي الاختلاف والتشابه التي تمّ الحصول عليها.

الجدول (5): قيم معاملي الاختلاف والتشابه بين الشركة /X/ العالميّة وكُلّ من الشركات المحليّة للمضغوطات المُلبّسة بالفلم بعيار (400 ملغ)

قيمة F2	قيمة F1	المقارنة بين الشركة /X/ والشركة المحليّة
36.80	16.20	B
38.99	13.71	C
47.60	9.82	D

ومن الجدول السابق نجد أنّ سلوك الانحلال الذي تبديه مضغوطات الإيبوبروفن (400 ملغ) المُلبّسة بالفلم والمُصنّعة من قبل الشركات المحليّة لا يتشابه مع السلوك الذي تبديه المضغوطات المماثلة للشركة الأجنبيّة. وذلك لأنّ قيم مُعامل التشابه /F2/ لكل الشركات كانت دون الـ (50)، وبحسب الترتيب التالي الشركة /D/، ثمّ الشركة /C/، فالشركة /B/.

ثانياً - المضغوطات ذات المحتوى (600 ملغ) من الإيبوبروفن:

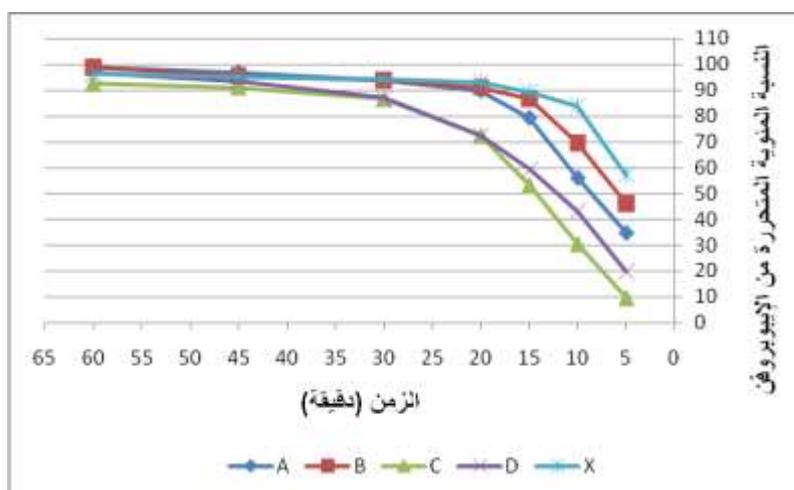
تم إجراء الاختبار على (12 مضغوة) لكل شركة من الشركات المحلية /A/، /B/، /C/، /D/، والشركة العالمية /X/؛ حيث أن المضغوطات ذات المحتوى (600 ملغ) لكل الشركات المحلية والعالمية مُلبَّسة بالفلم، ويحتوي الجدول (6) على النتائج التي تم الحصول عليها.

الجدول (6): النسبة المئوية المتحررة من مضغوطات (600 ملغ) لكل الشركات المدروسة

الشركة	مضغوطات الإيبوبروفن ذات المحتوى 600 ملغ											
	رقم المضغوة											
	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
	النسبة المئوية المتحررة مع الزمن للإيبوبروفن بعد 60 دقيقة											
A	96.32	100.51	95.54	95.54	97.71	102.22	99.11	100.82	98.65	97.40	101.75	100.98
B	99.56	97.53	100.03	100.81	98.31	97.84	95.18	101.60	95.96	98.78	100.03	101.91
C	90.76	92.69	92.10	91.65	90.31	93.29	94.62	91.21	90.91	94.03	94.62	94.33
D	98.15	95.49	96.90	96.12	95.18	96.27	95.80	96.12	97.21	96.59	96.74	97.37
X	96.74	96.27	94.71	96.43	97.53	96.59	96.74	96.90	97.21	97.37	95.33	94.71

يبين الجدول (6) أن الشركات /A/ و /B/ و /C/ و /D/ و /X/ تحقق متطلبات دستور الأدوية الأمريكي (USP34-NF29) من حيث شروط اختبار الانحلال؛ حيث تحرر أكثر من (85%) من محتوى الإيبوبروفن الموجود في الـ (12 مضغوة) لكل شركة منها بعد (60 دقيقة).

كما تم أخذ المتوسط الحسابي للنسبة المئوية المتحررة مع الزمن لـ (12 مضغوة) لكل الشركات المدروسة. ويوضح الشكل (4) الخطوط البيانية للنسبة المئوية المتحررة من الإيبوبروفن المتحررة من المضغوطات ذات المحتوى (600 ملغ) بدلالة الزمن.



الشكل (4): النسبة المئوية المتحررة من الإيبوبروفن مع الزمن للمضغوطات بـ (600 ملغ)

يمكن أن نستنتج من الخطوط البيانية السابقة بعض المعطيات أيضاً عن زمن تحرر نسب مئوية محددة من الإيبوروفن من المضغوطات ذات العيار (600 ملغ)؛ وهي 10%/ و 50%/ و 70%/ و 90%/، وسيُشار إليها بالرموز الآتية /t_{10%}/ و /t_{50%}/ و /t_{70%}/ و /t_{90%}/ على الترتيب، ويُجمل الجدول (7) النتائج التي تم الحصول عليها.

الجدول (7): الزمن اللازم لتحرر نسب مئوية محددة من الإيبوروفن من مضغوطات بعيار (600 ملغ)

الزمن اللازم (بالدقيقة) لتحرر نسب مئوية محددة من الإيبوروفن من المضغوطات الحاوية على (600 ملغ)				الشركة
t _{90%}	t _{70%}	t _{50%}	t _{10%}	
20	13	8.5	أقل من 5	A
19	10	6	أقل من 5	B
40	19.5	14.5	5	C
36	19	12	أقل من 5	D
16	7.5	أقل من 5	أقل من 5	X

يبين الجدول (7) أنّ كل المضغوطات الحاوية على (600 ملغ)، والمُلبّسة بالفيلم لكل الشركات المدروسة قد حرّرت (10%) من محتواها الفعّال خلال (5 دقائق) لمضغوطات الشركة /C/، أو أقل من (5 دقائق) مضغوطات باقي الشركات.

وحرّرت (50%) من المحتوى الفعّال خلال أقل من (15 دقيقة)؛ الشركتان /C/ و /D/، وبأقل من (10 دقائق) لمضغوطات الشركتين /A/ و /B/، وبأقل من (5 دقائق) لمضغوطات الشركة /X/؛ والتي حرّرت (90%) من محتواها الفعّال بعد (16 دقيقة).

وكذلك مضغوطات الشركة /B/ حرّرت هذه النسبة أيضاً خلال (19 دقيقة)، ومضغوطات الشركة /A/ خلال (20 دقيقة). بينما تحرّرت هذه النسبة بعد (36 دقيقة) من مضغوطات الشركة /D/، وبعد (40 دقيقة) من مضغوطات الشركة /C/.

وقمنا بمقارنة منحنيات الانحلال مع الزمن (comparative dissolution profiles) للمضغوطات المُلبّسة بالفيلم ذات المحتوى (600 ملغ) للشركات المحلية /A/ و /B/ و /C/ و /D/ مع المضغوطات ذات المحتوى (600 ملغ) والمُلبّسة بالفيلم للشركة /X/، ويُظهر الجدول (8) النتائج التي تمّ التوصل إليها.

الجدول (8): قيم مُعامل التشابه والاختلاف بين الشركة /X/ العالمية وكُل من الشركات المحلية للمضغوطات المُلبّسة بالفيلم والحوية على (600 ملغ) من الإيبوروفن

قيمة F2	قيمة F1	المقارنة بين الشركة X والشركة
45.48	11.01	A
59.28	5.38	B
25.12	28.42	C
29.89	22.71	D

نجد من الجدول السابق أنّ الشركة المحلية /B/ ومن خلال قيمة معامل التشابه /F2/ (أكبر من 50) تتشابه مع الشركة /X/ العالمية؛ وذلك من حيث السلوك الذي يبديه انحلال المضغوطات. أمّا باقي الشركات المحلية فهي تختلف عن الشركة العالمية /X/، ولا يمكن اعتبار مستحضراتها مكافئة للمستحضر الأجنبي.

الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت النتائج أنّ كلّ مضغوطات الإيبوبروفن بالعيارين (400) و(600 ملغ) الملبّسة بالفلم قد حقّقت المتطلبات الدستورية لاختبار الانحلال. فقد حرّرت أكثر من 85% من محتواها الفعّال خلال أقل من (60 دقيقة)، بينما المضغوطات الملبّسة سكريّاً بالعيار (400 ملغ) للشركة /A/ (الوجبة A1) لم تحقّق هذا الاختبار؛ حيث لاحظنا نقصاً في النسبة المئوية المتحرّرة منها بعد (60 دقيقة) حرّرت فقط 77.45% من محتواها الفعّال. وقد يكون السبب في ذلك التعرّض للرطوبة أثناء عمليات التخزين؛ حيث تشير بعض الدراسات إلى أنّ التلبّيس السكري يتأثر بالرطوبة، وبالتالي يؤثّر في عملية الانحلال، أو إلى أخطاءٍ أثناء عملية تصنيع هذه الوجبة. وعند إيجاد معامل التشابه (similarity factor) /F2/ تبين لنا أنّ كلّ المضغوطات الملبّسة بالفلم بالعيار (400 ملغ) لم تتشابه مع مضغوطات الشركة /X/ المقابلة لها. بينما تشابهت مضغوطات الشركة المحلية /B/ الملبّسة بالفلم بالعيار (600 ملغ) مع مضغوطات الشركة /X/ المقابلة لها. اعتماداً على ما سبق نوصي بما يلي:

1. التقيّد بطروف التخزين الموصى بها من قبل الشركات المصنّعة،
2. العمل مع شركات الأدوية المحلية لتطوير صيغ مستحضراتها لتصبح مكافئة للمستحضر الأصلي،
3. استكمال هذه الدراسة على باقي الأشكال الصيدليّة الفمويّة للإيبوبروفن لما لها من أهميّة، وعلى أدوية أخرى غير الإيبوبروفن،
4. يُفضّل أن تتبع هذه الدراسة بدراسات التكافؤ الحيوي داخل الجسم (*in vivo bioavailability*).

المراجع:

1. *Harris.E.R.*Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases The COX-2 Controversy Subcellular Biochemistry.2007, 42, 3-26.
2. *Abrams .A.C, Shank.W.A.*Clinical Drug Therapy. 2009, 100-124.
3. *Martin.J, Class.L, Jordan.B, Macfarlane.C, Maycock.P, Ryan.R.* British National Formulary61, 2011, 229-243.
4. *Rainsford.K.D.* Ibuprofen A critical Bibliographic Review, Sheffield Hallam University, Sheffield, UK. 1999, 48-78.
5. United States Pharmacopoeia34-NF29.
6. British Pharmacopoeia 2009.
7. *Martindale 30: The extra pharmacopeia, 1993.*
8. *Bushra.R, Aslam.N.* An Overview Of Clinical Pharmacology Of Ibuprofen. Oman Medical Journal.2010, 25, 155-161.

9. *Costa.F.O, Sousa. J.J.S, Pais. A.A.C.C, Formosinho. S.J.* Comparison Of Dissolution Profiles Of Ibuprofen Pellets. *Journal of Controlled Release* 89, 2003, 199–212.
10. *Dressman.J, Krämer.J.* *Pharmaceutical Dissolution Testing.* 2005, 81-96.
11. *James .S.* *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Third Edition,* 2007, 908-928.
12. *Miyazaki.T, Okadas. S, Komuro .T.* Quality tests for ibuprofen preparation. *Eisei Shikenjo Hokoku* 4, 1992,110-122.
13. *Romero .A.J., L.T.Grady and C.T.Rhodes.* Dissolution testing of ibuprofen tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 1988, 1549-1586.
14. *Saville.D.J.* Influence of storage on in-vitro release of ibuprofen from sugar coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 224, 2001, 39-49.