



الجمهورية العربية السورية
جامعة البعث
كلية الصيدلة
قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

تقييم ومراقبة جودة مضغوظات الرانيتيدين المسوقة محلياً

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في المراقبة الدوائية

إعداد الصيدلانية

هبا عبد الكريم زيني

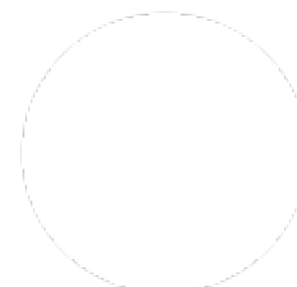
إشراف

د. هيفاء العلي

مدرس في كلية الصيدلة

جامعة البعث

2021 م - 1442





الجمهورية العربية السورية
جامعة البعث
كلية الآداب والعلوم الإنسانية

٤٧ / ١٥٠ / ٢٠٢٠ م
٧ / ٤ / ٢٠٢٠

السيد الدكتور عميد كلية الصيدلة

تحية وبعد :

بناءً على قرار مجلس البحث العلمي و الدراسات العليا رقم / ١٢٠ / د المتخذ
بالجلسة رقم / ٤ / د بتاريخ ٢٠٢٠/١١/١٨ المتعلق بتعيين مدقق لغوي لرسالة
الماجستير العائدة للطالبة هبا زيني وهي بعنوان :

/ تقييم ومراقبة جودة مضغوظات الرانتيدين المسوقة محلياً /

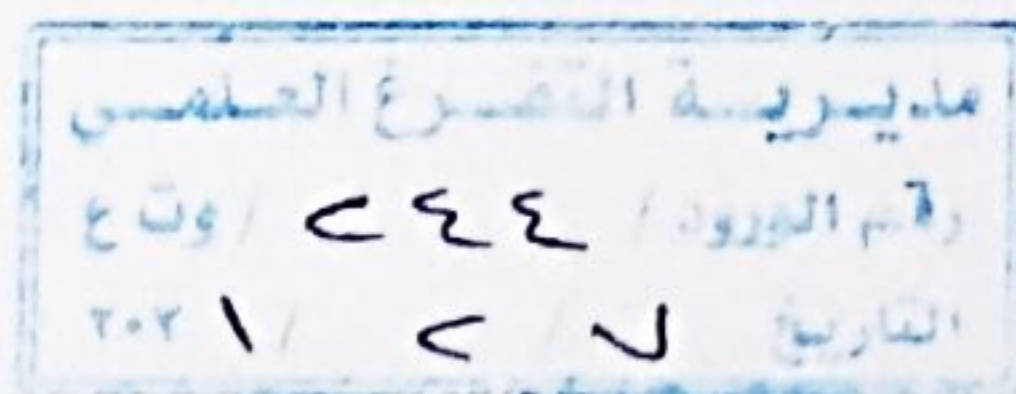
فقد تم تدقيق الرسالة المذكورة وتصويب الأخطاء والهنات الموجودة فيها .

وتفضلوا بقبول فائق الاحترام



رئيس قسم اللغة العربية
د. عصام الكوسى

المدقق اللغوي
أ. د. سوسن لبائدي



الى مكتب ممارسة المهنة في كلية الآداب
بجامعة البعث
مدير النشر العلمي

٤٧ / ١٥٠ / ٢٠٢٠ م

٧ / ٤ / ٢٠٢٠



الجمهورية العربية السورية
جامعة البعث
كلية الصيدلة

السيد الدكتور عميد كلية الصيدلة المحترم

إشارة إلى قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم / (١٢٠) د/ تاريخ ٢٠٢٠/١١/١٨

المتضمن الموافقة على تشكيل لجنة الحكم على رسالة الماجستير للطالبة هبا زيني في قسم

الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية اختصاص مراقبة دوائية والمسجلة بعنوان :

/ تقييم ومراقبة جودة مضغوظات الراندين المسوقة محليا/

نفيدكم علماً بأن الطالبة المذكورة أعلاه قد أجرت التعديلات المطلوبة على رسالة الماجستير

والتي نوقشت بتاريخ ٢٠٢١/١/٢١ م .

ولكم جزيل الشكر

اعضاء اللجنة

رئيس لجنة الحكم

أ.م.د. هاني سليم

عضو

د. هيفاء العلي

عضو

د. أمين سويد

رئيس قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية

أ.د. عماد الحداد



٢٠٢١/١/٢١

جدول المحتويات:

IX	قائمة الأشكال
XI	قائمة الجداول
XII	جدول الاختصارات
1	ملخص البحث
3	مبررات البحث
3	أهداف البحث
4	الدراسة النظرية
5	1 هيدروكلوريد الرانيتيدين
5	مقدمة
5	1.1 الحمض المعدي
5	1.1.1 آلية التحكم في إفراز الحموض المعدية
6	2.1 آلية عمل هيدروكلوريد الرانيتيدين الدوائية
6	1.2.1 الاستطبابات
7	2.2.1 الحرائك الدوائية
7	3.2.1 الجرعة
8	4.2.1 التأثيرات الجانبية
8	5.2.1 التداخلات الدوائية
9	3.1 الصفات الفيزيوكيميائية لهيدروكلوريد الرانيتيدين
9	1.3.1 الانحلالية والمواصفات
10	2.3.1 تخرب هيدروكلوريد الرانيتيدين
13	2 مضغوطات هيدروكلوريد الرانيتيدين
14	1.2 جودة مضغوطات الرانيتيدين
14	1.1.2 ضمان الجودة
14	2.1.2 إدارة الجودة
14	3.1.2 الممارسات التصنيعية الجيدة

15	4.1.2 مراقبة الجودة
15	2.2 العوامل المؤثرة على جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين
15	1.2.2 تأثير شروط الإنتاج والتخزين على مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين
18	2.2.2 تأثير مواد التعبئة والتغليف على جودة مضغوطات الرانيتيدين
18	1.2.2.2 اختيار مواد التغليف
22	2.2.2.2 سلامة اغلاق الحاويات
23	3.2.2 تأثير عوامل أخرى على جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين
24	3.2 مضغوطات الرانيتيدين الأصلية
25	4.2 مضغوطات الرانيتيدين الجنية
26	5.2 مضغوطات الرانيتيدين دون المعايير الدستورية
29	3 مواد و طرائق البحث materials and methods
29	1.3 المواد المستخدمة Materials :
30	2.3 الأجهزة المستخدمة:
31	3.3 فحوص مراقبة الجودة:
32	1.3.3 اختبار المظهر الخارجي
32	2.3.3 فحص تجانس الوزن
33	3.3.3 تحديد أبعاد المضغوطات
33	4.3.3 اختبارات المقاومة الميكانيكية
33	1.4.3.3 اختبار القساوة
34	2.4.3.3 اختبار الهشاشة
34	5.3.3 اختبار التففت
35	6.3.3 اختبار سلامة الإغلاق
35	7.3.3 محتوى الرطوبة
36	8.3.3 المقايسة
36	1.8.3.3 تحضير المحلول العياري للمقايسة باستخدام
37	2.8.3.3 التحقق من ملائمة النظام الكروماتوغرافي
37	3.8.3.3 تحضير العينات من أجل المقايسة باستخدام
38	9.3.3 اختبار تجانس الوحدات الجرعية
40	10.3.3 اختبار الذوبان

40	1.10.3.3 تحضير السلسلة العيارية
41	2.10.3.3 تحضير المحلول العياري
41	3.10.3.3 تحضير العينات
42	11.3.3 التحليل الإحصائي
45	4 النتائج والمناقشة
45	1.4 اختبار المظهر الخارجي
48	2.4 اختبار تجانس الوزن
50	3.4 تحديد أبعاد المضغوطات
52	4.4 اختبارات المقاومة الميكانيكية
54	5.4 اختبار التفنت
55	6.4 اختبار سلامة الإغلاق
56	7.4 محتوى الرطوبة
59	8.4 المقايضة:
65	9.4 اختبار تجانس الوحدات الجرعية
68	10.4 اختبار الذوبان
72	5 الاستنتاجات
73	6 التوصيات
75	المراجع
84	الملاحق
84	الملحق 1
84	نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة
85	الملحق 2
85	نتائج أبعاد المضغوطات (القطر والثخانة) للعينات المدروسة
86	الملحق 3
86	نتائج اختبار التفنت للعينات المدروسة

الملحق 4	87
نتائج اختبار محتوى الرطوبة للعينات المدروسة	87
الملحق 5	88
نتائج اختبار المقايضة للعينات المدروسة	88
الملحق 6	89
نتائج اختبار الذوبان للعينات المدروسة	89
كمية المادة الفعالة المتحررة للمضغوطات الستة من كل طبخة	90
الملحق 7	91
نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية للعينات المدروسة	91
الملحق 8	92
جدول 1 نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط قيم القساوة باستخدام T لعينتين مستقلتين	92
جدول 2 نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط قيم زمن التفكك باستخدام T لعينتين مستقلتين	92
جدول 4 نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط قيم القبول باستخدام T لعينتين مستقلتين	93
الملحق 9	94
جدول 1 نتائج تحليل الارتباط الإحصائي بين كمية الرطوبة المتبقية وقيم القبول لاختبار تجانس الوحدات الجرعية	94
جدول 2 نتائج تحليل الارتباط الإحصائي بين كمية الرطوبة المتبقية ومعدل الذوبان	94
الملحق 10	95
دراسة تأثير اختلاف نوع التغليف إحصائياً باستخدام T STUDENT على بعض اختبارات الجودة المجرة	95
الملحق 11	96
دراسة تأثير اختلاف شروط الإنتاج (موقع المعمل) إحصائياً باستخدام T STUDENT على بعض اختبارات الجودة المجرة	96
الملحق 12	97
نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية للعينات المدروسة	97

قائمة الأشكال:

- الشكل 1 : آلية عمل هيدروكلورايد الرانيتيدين 6
- الشكل 2: البنية الكيميائية لهيدروكلورايد الرانيتيدين 9
- الشكل 3 :مراحل تخرب هيدروكلورايد الرانيتيدين 10
- الشكل 4 : خطة عمل الاختبارات 31
- الشكل 5 خطة جمع العينات 45
- الشكل 6: المظهر الخارجي لبعض مضغوطات الطبقات D2, D3 47
- الشكل 7 : المظهر الخارجي لبعض مضغوطات الطبقة F1 48
- الشكل 8: سوء التحام طبقتي الحاوية الدوائية للطبقات D2, D3 48
- الشكل 9: انحرافات أوزان مضغوطات جميع الطبقات عن الوسطي مقدرا بالنسبة المئوية $\pm\%$ 49
- الشكل 10: انحرافات أوزان مضغوطات Brand1 عن الوزن الوسطي 50
- الشكل 11: نتائج الثخانة لمضغوطات العينات المحلية المدروسة والمستحضر الأصل 51
- الشكل 12: متوسط قيم القساوة للمضغوطات من جميع الشركات ومضغوطات المستحضر الأصل 52
- الشكل 13: متوسط قيم الهشاشة للمضغوطات من جميع الشركات المحلية ومضغوطات المستحضر الأصل 53
- الشكل 14: متوسط قيم التفتت للمضغوطات من جميع الشركات المحلية ومضغوطات المستحضر الأصل 55
- الشكل 15: كمية محتوى الرطوبة المتبقية لمضغوطات الطبقات الدوائية مقدرة بالنسبة المئوية 56
- الشكل 16 : تأثير اختلاف نوع التغليف و موقع المعمل الدوائي على محتوى الرطوبة المتبقية للعينات المدروسة 58
- الشكل 17 : الكروماتوغرام الخاص ب Brand1 خلال المقايضة الأولى 60
- الشكل 18 : نتائج المقايضة للطبقات المحلية المدروسة وللمستحضر الأصل 60
- الشكل 19: الكروماتوغرام الخاص بالطبقة B3 61
- الشكل 20: الكروماتوغرام الخاص بالطبقة D3 62
- الشكل 21: تأثير اختلاف مادة تغليف المضغوطات على قيم المعايرة 63
- الشكل 22: تأثير موقع المعمل الدوائي على معايرة المادة الفعالة 63
- الشكل 23: العلاقة بين محتوى الرطوبة المتبقية و قيم مقايضة المضغوطات 64
- الشكل 24: نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية لجميع التحضيرات المحلية المدروسة والمستحضر الأصل 66

- الشكل 25: تأثير نوع التغليف وموقع الشركات على قيم القبول لتجانس الوحدات الجرعية 67
- الشكل 26: المعادلة الخطية لسلسلة هيدروكلورايد الرانيتيدين العيارية 68
- الشكل 27: نتائج اختبار معدل الذوبان للعينات المدروسة 69
- الشكل 28: تأثير نوع التغليف على كمية المادة الفعالة المتحررة من المضغوطات 70
- الشكل 29: تأثير موقع المعمل الدوائي على كمية المادة الفعالة المتحررة من المضغوطات 70

قائمة الجداول:

جدول 1: نظام التصنيف الاسترطابي	11
جدول 2: أنواع مواد التغليف ومجال استخدامها	19
جدول 3: قيم WVTR لمواد التغليف الأولية	20
جدول 4: أنواع المجففات المستخدمة في التغليف ومجال استخدامها	22
جدول 5 : تصنيف الطبقات الدوائية المحلية	29
جدول 6 : تاريخ الإنتاج وتاريخ انتهاء الصلاحية للعينات المدروسة	30
جدول 7 :النسب الدستورية لانحرافات اختبار تجانس الوزن حسب الـ USP	32
جدول 8 : المعايير الدستورية لمقايضة مضغوطات الرانيتيدين باستخدام HPLC	36
جدول 9 : الشروط المخبرية الدستورية لاختبار معدل ذوبان مضغوطات الرانيتيدين 150 مغ	40
جدول 10 : الاختبارات الإحصائية المستخدمة	42
جدول 11: نتائج الاختبار العياني	46
جدول 12: نتائج الاختبار العياني للمضغوطات من حيث الشكل الخارجي	51
جدول 13: نتائج ملاءمة النظام الكروماتوغرافي	59
جدول 14: مراحل اختبار الذوبان وفق USP40	68

جدول الاختصارات

الاختصار	شرح الاختصار
USP	United States Pharmacopeia
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
ALU	Aluminum
PVC	Poly vinyl chloride
PVDC	Poly vinylidene dichloride
WHO	World Health Organization
GMP	Good Manufacturing Practice
BCS	Biopharmaceutical Classification system
RH	Relative Humidity
CRH	Critical Relative Humidity
WVTR	Water Vapor Transmission Rate
CCI	Container Closure Integrity
AV	Acceptance value

ملخص البحث

يعتبر هيدروكلورايد الرانيتيدين من أكثر مثبطات الهيستامين 2 استخداماً في علاج اضطرابات إفراز الحمض المعدي كالقرحة، داء زولينجر والقرحة المعدي المريئي الحملي والخلقي.

أما من الناحية الفيزيوكيميائية، يُعد هذا المركب من المواد ضعيفة الثبات تجاه العوامل التي تسهم بحدوث تفاعلات الحلمهة، كارتفاع الحرارة والرطوبة، علماً أنه يتصف بقدرة عالية على الاسترطاب وجذب جزيئات الماء من الوسط المحيط، الأمر الذي يسهم بشكل مباشر في حدوث هذه التفاعلات التي تؤدي إلى تخربه فيما بعد.

ولهذا تعتبر مراقبة وتقييم جودة المنتجات النهائية لجميع الأشكال الصيدلانية من هيدروكلورايد الرانيتيدين وبخاصة المضغوطات ذات أهمية كبيرة، حيث تم في هذا البحث تقييم جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين 150مغ المصنعة محلياً كنموذج عن الدواء السوري الجنييس مقارنة مع الدواء الأصيل، كما تم إيجاد علاقة رياضية تتوقع كمية التخرّب المحتمل حدوثها لهيدروكلورايد الرانيتيدين ضمن المضغوطة بالاعتماد على كمية الرطوبة المتبقية ضمنها.

تمّت مقارنة المضغوطات لستة شركات سورية رُمزت بـ A, B, C, D, E, F ، مختلفة من حيث آلية التغليف المستخدمة (ألمنيوم-بولي فينيل كلورايد و ألمنيوم-ألمنيوم)، تاريخ الصلاحية، وموقع المعمل الدوائي (منطقة الساحل السوري - منطقة الداخل السوري)، وذلك من خلال إجراء اختبارات الجودة الدستورية كالمظهر الخارجي، الرطوبة المتبقية، اختبار التسرب، اختبار الذوبان، مقايضة كمية المادة الفعالة والاختبارات الإحصائية الملائمة.

تفاوتت قيم الرطوبة المتبقية لجميع المضغوطات المدروسة فيما بينها، حيث كانت الكمية الأقل للمستحضر الأصيل بينما الأعلى للمستحضر D المصنّع في الساحل السوري، وبالمقارنة الإحصائية وجدنا أن كمية الرطوبة المتبقية للمضغوطات المغلفة PVC-ALU تجاوزت القيمة المرجعية وكانت أكبر بحوالي 60% من المغلفة ALU-ALU.

بالربط بين كمية المادة الفعالة وتاريخ التصنيع لتحضيرات كل شركة على حدة، وجدنا أن كمية هيدروكلورايد الرانيتيدين تتناقص مع قدم عمر الإنتاج لهذه التحضيرات.

وبإجراء اختبار المقارنة بين المتوسطات وجدنا أن كمية هيدروكلورايد الرانيتيدين للمضغوطات المغلفة PVC-ALU انخفضت عن المغلفة ALU-ALU، وللمضغوطات المصنعة في الساحل انخفضت بالمقارنة مع المضغوطات المصنعة في الداخل.

تم إيجاد علاقة رياضية تنبؤية تربط ما بين كمية المادة الفعالة للمضغوطات وكمية محتوى الرطوبة المتبقية ضمنها، حيث تبين أن كل زيادة في محتوى الرطوبة المتبقية للمضغوطات بمقدار 1 % من المحتمل أن تؤدي إلى نقصان تركيز المادة الفعالة بمقدار 7.14 %.

بالعودة إلى نتائج هذه الدراسة، تبين أن المستحضرات المصنعة في الداخل كانت ذات نتائج أفضل من المصنعة في الساحل، وأن المضغوطات المغلفة ALU-ALU كانت الأقرب لجودة المستحضر الأصلي، وذات نتائج أفضل مقارنة مع المغلفة PVC-ALU، حيث كان نوع التغليف PVC-ALU السبب المباشر والأساسي لارتفاع نسبة الرطوبة الممتصة وانخفاض كمية المادة الفعالة لبعض التحضيرات المدروسة، بينما كان لوجود المعمل الدوائي في الساحل السوري تأثير ثانوي على انخفاض المادة الفعالة.

مبررات البحث:

- ❖ قدرة هيدروكلورايد الرانيتيدين على الاسترطاب.
- ❖ تخرب هيدروكلورايد الرانيتيدين بتفاعلات الحلمهة وعدم ثباته تجاه الرطوبة.
- ❖ تنوع الشروط المناخية للمعامل المنتجة لمضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين ما بين مناطق مرتفعة معدل الرطوبة السنوي (الساحل السوري) ومناطق متوسطة معدل الرطوبة السنوي (الداخل السوري).
- ❖ اختلاف مواد التغليف المستخدمة وآلياتها لمضغوطات الرانيتيدين المحلية ما بين نظام التغليف PVC-ALU و ALU-ALU.
- ❖ عدم وجود دراسات فيزيوكيميائية كافية عن تقييم جودة مضغوطات الرانيتيدين المسوقة محلياً.

أهداف البحث:

- ❖ تقييم جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين 150مغ المسوّقة محلياً بالمقارنة مع مضغوطات الدواء ذي العلامة التجارية (المستحضر الأصيل).
- ❖ محاولة إيجاد علاقة تربط مدى تغير تركيز هيدروكلورايد الرانيتيدين ضمن المضغوطات بتأثير الرطوبة المتبقية.
- ❖ دراسة تأثير اختلاف الشروط المناخية للمعامل المنتجة بين داخل - ساحل على جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين 150مغ المحلية.
- ❖ دراسة تأثير اختلاف مواد التغليف بين PVC-ALU و ALU-ALU على جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين 150مغ المحلية.

الدراسة النظرية

Theoretical Study

1 هيدروكلورايد الرانيتيدين

Ranitidine Hydrochloride

مقدمة introduction

يعاني العديد من الأشخاص في مختلف المراحل العمرية من اضطرابات إفراز الحمض المعدي التي تتظاهر بآلام متوسطة إلى شديدة في الجزء العلوي من البطن، وفي معظم الحالات تكون هذه الاضطرابات عرضاً مرافقاً لبعض الأمراض، كالقلس المعدي المريئي، داء زولينجر والقرحة المعدية، حيث تتنوع الأدوية المستخدمة في التخفيف من حدتها ضمن عدة أصناف دوائية، أشهرها هيدروكلورايد الرانيتيدين الذي ينتمي إلى مثبطات الهيستامين²، ويعد من أكثر أدوية هذا الصنف أماناً واستخداماً لتخفيض إفراز الحمض المعدي [1-2] .

1.1 الحمض المعدي Gastric acid:

هو مفرزات معدية، تتألف من 160 ميلي مول من حمض كلور الماء و 15 ميلي مول من كلوريد البوتاسيوم وكميات قليلة من كلوريد الصوديوم.

تُفرز من قبل الخلايا الجدارية للمعدة Parietal cells وتعبّر بعدها أقنية خاصة تصل إلى لمعة المعدة، حيث تساعد بالإضافة إلى مجموعة من الإنزيمات والعوامل الداخلية على امتصاص البروتينات وبعض المعادن والفيتامينات، وتسهم في القضاء على الجراثيم مما يقي من الالتهابات [3-4] .

1.1.1 آلية التحكم في إفراز الحموض المعدية Mechanism for controlling

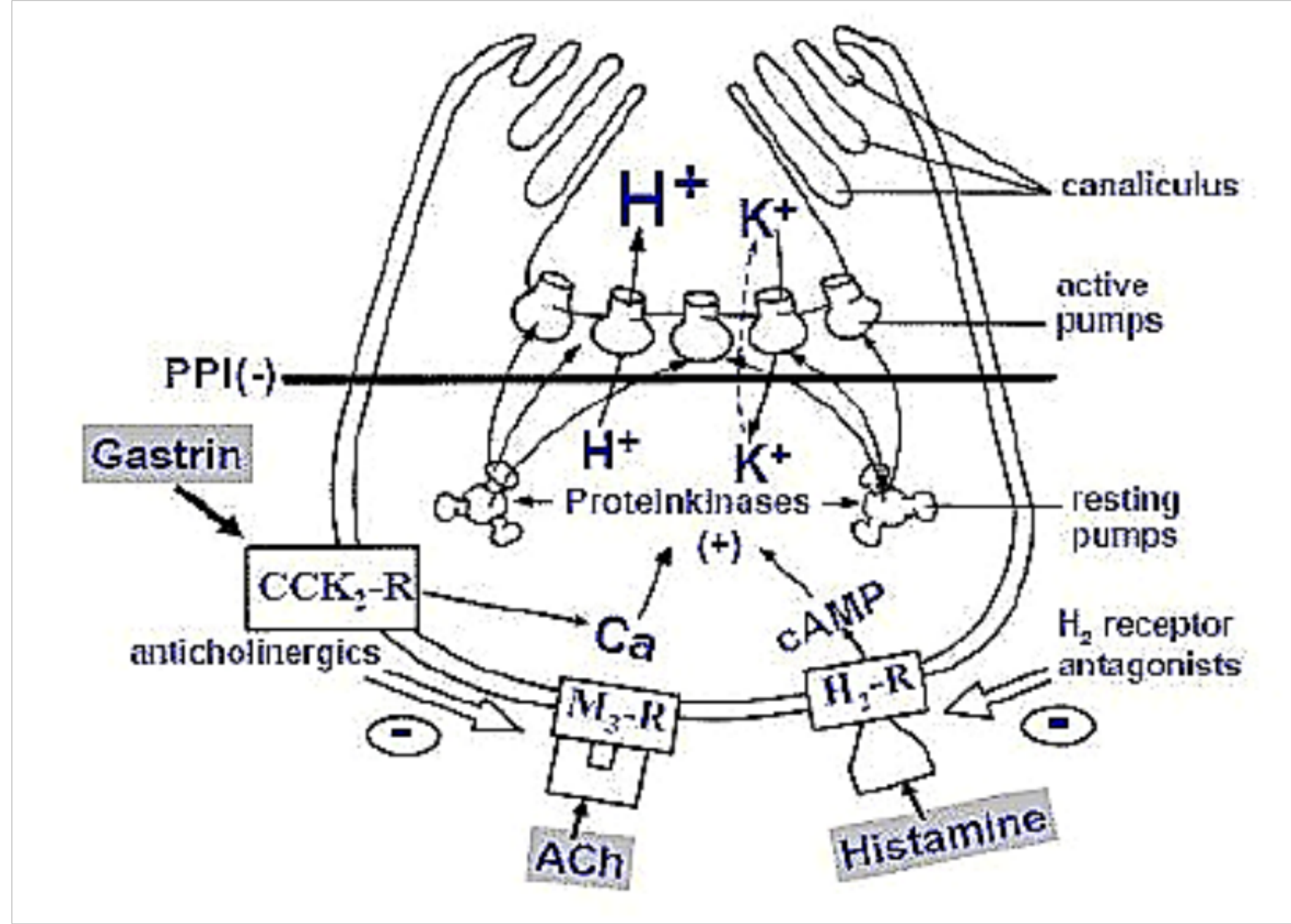
:gastric acid secretion

تحتوي الخلايا الجدارية للمعدة على مستقبلات لثلاثة عوامل منبهة للإفراز هي الهيستامين H_2 ، الأسيتيل كولين و الغاسترين، حيث يعمل الهيستامين على تنشيط أدينيلات سيكلاز $adenylate$ cyclase ، مما يسبب ازدياد التركيز الخلوي من أدينوزين مونو فوسفات AMP، الذي ينشط بدوره البروتين كيناز A (PKA)، حيث يتدخل هذا البروتين بعمل Hydrogen Potassium Adenosine Triphosphates (H⁺/K⁺ ATPase) في نقل شوارد الهيدروجين من السيتوبلاسما الخلوية إلى داخل المعدة.

أما تأثير كل من الغاسترين والأسيتيل كولين هو ارتفاع تركيز الكالسيوم داخل الخلية مما يؤدي إلى تنشيط البروتين كيناز A وبالتالي زيادة إفراز الحمض [4-5].

2.1 آلية عمل هيدروكلوريد الرانيتيدين الدوائية The pharmacological mechanism :of Ranitidine Hydrochloride

ينتمي هيدروكلوريد الرانيتيدين إلى زمرة مثبطات مستقبلات الهيستامين 2-Histamine Antagonists الدوائية، حيث يعمل على خفض إنتاج الحمض المعدي من خلال تثبيط مستقبلات الهيستامين 2 الموجودة في خلايا جدران المعدة، وبالتالي منع الهيستامين من الارتباط بشكل طبيعي بهذه المستقبلات مسبباً التقليل من إفراز الحمض المعدي، الشكل (1) [6-7]



الشكل 1 : آلية عمل هيدروكلوريد الرانيتيدين

1.2.1 الاستطبابات :Indications

- القلس المعدي المريئي.
- التخفيف من حرقة المعدة وعسر الهضم.
- التخفيف من أعراض بعض المتلازمات التي يرتفع فيها إفراز حمض المعدة بشدة مثل متلازمة زولينجر إليسون.

- يستخدم كجزء من نظام متعدد الأدوية لعلاج قرحة المعدة والاثني عشر الناتجة عن البكتيريا المسببة للقرحة (H. pylori).
- العلاج والوقاية من القرحة المعدية الناتجة عن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية NSAIDs.
- الوقاية من الالتهاب الرئوي الاستنشاقى أثناء الجراحة، الناجم عن ارتشاح الحمض المعدي [6][8].

2.2.1 الحرائك الدوائية Pharmacokinetics:

- الامتصاص: يمتص 50-60% منه عبر الجهاز الهضمي.
- التوزيع: يخترق الحاجز الوعائي الدماغي، ويفرز مع حليب الثدي.
- الاستقلاب: يستقلب في الكبد (أقل من 10%) ويعتبر أكسيد النتروجين هو المستقلب الرئيسي.
- العمر النصفى: عند الأشخاص الذين لديهم كلى سليمة وتصفية الكرياتينين طبيعية، يبلغ العمر النصفى للرانيتيدين المتناول عن طريق الفم 2.5-3 ساعة، أما إذا تم أخذه عن طريق الوريد فيتراوح عمر النصف بين 2-2.5 ساعة. يصل تركيزه المصلي لذروته خلال 1-3 ساعات من تناوله فموياً، ويستمر لمدة 8 ساعات.
- الإطراح: يطرح مع البول والبراز.
- يصنف ضمن الصنف B للحمل أي لم تظهر الدراسات الكافية جيدة الضبط لدى الحامل أية خطورة على الجنين في أية مرحلة من مراحل الحمل، لكن أبدت الدراسات على الحيوان وجود آثار جانبية.
- التصنيف حسب نظام تصنيف الصيدلة الحيوية Biopharmaceutical (BCS) Classification System : ينتمي هيدروكلورايد الرانيتيدين إلى الصف الثالث، أي أن انحلاليته عالية بالماء إلا أنه يتمتع بنفوذية متوسطة تتراوح بين 40-55% [9-11].

3.2.1 الجرعة Dose:

- العلاج قصير الأمد للقرحة الهضمية: 150 ملغ مرتين يومياً أو 300 ملغ عند النوم.

- الوقاية من نكس القرحة العفجية (فمويًا): 150 ملغ عند النوم.
- علاج حالات فرط إفراز الحمض المعدي: 150 ملغ مرتين يوميًا. حيث أن الجرعة القصوى 600 ملغ/ اليوم [9][7] .

4.2.1 التأثيرات الجانبية Side effects:

إن أغلب التأثيرات غير المرغوبة لهيدروكلورايد الرانيتيدين هي تأثيرات هضمية ناتجة عن انخفاض إفراز الحمض المعدي، ومنها:

- انخفاض تركيز فيتامين B12 في الجسم وذلك نتيجة لانخفاض امتصاصه من الأطعمة المحتوية عليه.
- تقليل امتصاص الأدوية التي تتطلب بيئة حمضية كمضادات الفطريات من مجموعة الآزول وكربونات الكالسيوم.
- تمتلك أيضاً ذات تأثيرات أدوية اضطرابات الحموضة الأخرى مثل مثبطات مضخة البروتون PPIs ولكن بشكل أقل شدة [2][7] .

5.2.1 التداخلات الدوائية Pharmaceutical interactions :

قد ينخفض معدل امتصاص مُضادَّاتِ الفُطريَّاتِ من مجموعة الآزول عند إشراكه مع هيدروكلورايد الرانيتيدين، وقد تزداد سمية كلاً من سيكلوسبورين وجنتاميسين وغليبيزيد وغليبوريد وميدازولام وميتوبرولول وبنتكسيفيللين وفينتولين وكينيدين عند إشراك أحد هذه المستحضرات معه. ومن الممكن أن يتداخل مع العقاقير المضادة للالتهاب غير الستيرويدية، مثل الإيبوبروفين Ibumprofen والديكلوفيناك Diclofenac والسولينداك Sulindac والنابروكسين Naproxen والبيروكسيكام Piroxicam [7][9] .

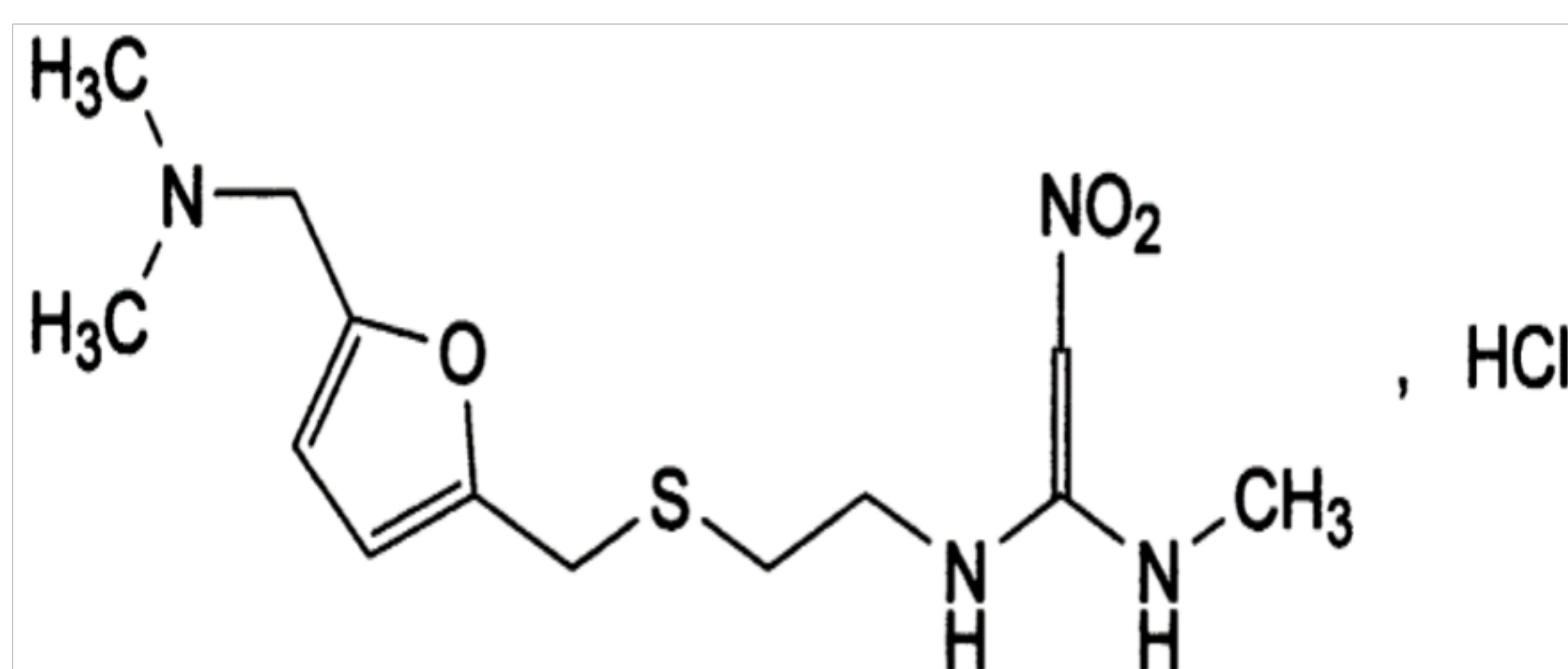
3.1 الصفات الفيزيوكيميائية لهيدروكلورايد الرانيتيدين Physico-chemical

:properties of ranitidine hydrochloride

التسمية حسب الـ IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry):

N-[2-[[[5-[(dimethyl amino) methyl] furan-2-yl] methyl] thio] ethyl]-N'-methyl-2-nitroethene-1, 1-diamine hydrochloride

صيغته العامة $C_{13}H_{22}N_4O_3S \cdot HCl$ ، وزنه الجزيئي 350.86 والصيغة التفصيلية موضحة في الشكل (2) [12-13].



الشكل 2: البنية الكيميائية لهيدروكلورايد الرانيتيدين

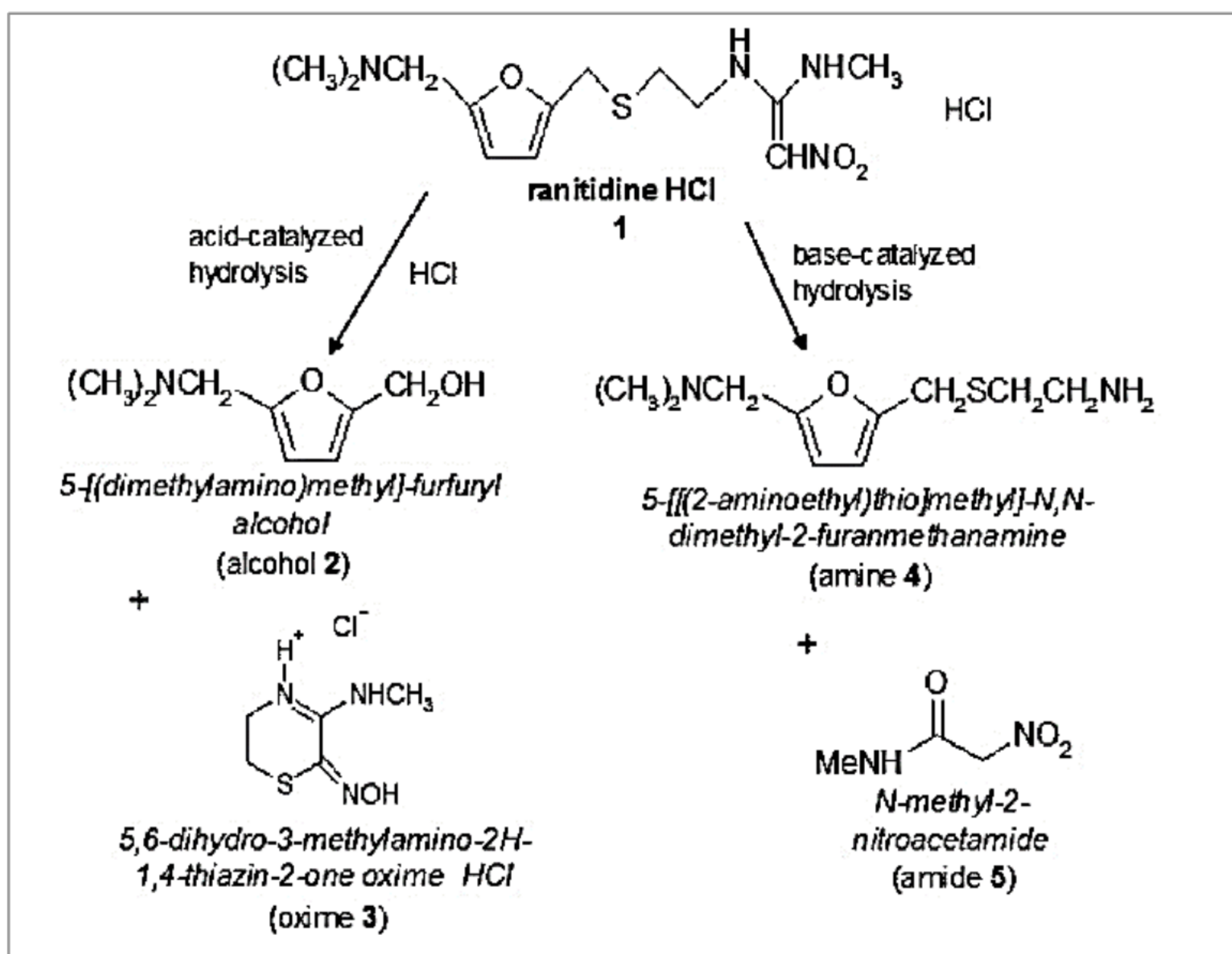
1.3.1 الانحلالية والموصفات Specifications and Solubility :

هو عبارة عن مسحوق أصفر باهت له طعم مر قليلاً ورائحة غير مرغوبة مشابهة لرائحة الكبريت sulfur-like odor، قليل الانحلال بالإيثانول وديم الانحلال تقريباً بكلوريد الميثيلين.

تم تحضيره لأول مرة عام 1976 باستبدال حلقة الإيميدازول في السيميتدين بحلقة الفوران، ولكن لضعف انحلاله بالماء تم تحضيره لاحقاً بشكل ملح هيدروكلورايد الرانيتيدين وذلك لسهولة تبلور أملاح الهيدروكلورايد وسرعة انحلالها، فأصبحت انحلالته 660mg/ml أي منحل بسهولة في الماء، ولكن بالمقابل هذا ما جعل هيدروكلورايد الرانيتيدين من المواد ذات القدرة الاسترطابية hygroscopic [12-14].

2.3.1 تخرب هيدروكلورايد الرانيتيدين : Ranitidine Hydrochloride Degradation

يعتبر هيدروكلورايد الرانيتيدين من المواد الدوائية ضعيفة الثبات تجاه العوامل المحيطة وبخاصة الرطوبة، علماً أنه يتصف بقدرة عالية على الاسترطاب وجذب جزيئات الماء من الوسط المحيط، الأمر الذي يسهم بشكل مباشر في حدوث تفاعلات الحلمة التي تؤدي إلى تخربه فيما بعد، حيث أشارت الدراسات التي أجراها كل من Haywood, Teraoka و Okiishi، أن القدرة الاسترطابية لمسحوق هيدروكلورايد الرانيتيدين هي السبب الأول في تخربه، حيث يبدأ التخرب من اللحظة الذي يمتص فيها هيدروكلورايد الرانيتيدين الرطوبة وتتغلغل إلى داخل جزيئاته، ليتم تشكيل روابط هيدروجينية داخل جزيئية، تؤدي بدورها إلى سلسلة تفاعلات، تبدأ بمنح بروتون ومن ثم تأين الرانيتيدين، وتنتهي بحدوث تخربات الحلمة hydrolysis، كما هو موضح في الشكل (3)، علماً أن هذه التفاعلات تتحفز بارتفاع الحرارة والرطوبة المحيطة، سواء عند درجة pH قلوية أو حمضية [14-16].



الشكل 3: مراحل تخرب هيدروكلورايد الرانيتيدين

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، وكمثال عنها يعتبر كل من كلوريد الزنك، كلوريد الكالسيوم، كلوريد الصوديوم وغيرها من الأملاح مركبات شديدة الاسترطاب، وغالبا ما تستخدم كمواد ماصة للرطوبة humectants بسبب شراحتها الكبيرة للماء [17] .

درس العالم Callahan القدرة الاسترطابية للمواد الدوائية والسواغات الصيدلانية عند درجات رطوبة نسبية مختلفة وصنفها إلى أربع درجات هي غير استرطابي، استرطابي بشكل قليل، استرطابي و استرطابي جداً، تم اختصارها بالجدول رقم (1)، علماً أن الصنف الرابع لا يحوي أية مادة دوائية، فقط يحوي سواغات، والمواد الدوائية موزعة ضمن الأصناف الثلاث الاولى [18] .

جدول 1: نظام التصنيف الاسترطابي Hygroscopicity classification

Class I	Non-hygroscopic	Essentially no moisture increase below 90% RH; less than 20% increase in moisture content above 90% RH in one week
Class II	Slightly hygroscopic	Essentially no moisture increase below 80% RH; less than 40% increase in moisture content above 80% RH in one week
Class III	Moderately hygroscopic	Moisture content does not increase > 5% below 60% RH; less than 50% increase in moisture content above 80% RH in one week
Class IV	Very hygroscopic	Moisture content will increase as low as 40–50% RH; greater than 20% increase in moisture content above 90% RH in one week

حيث تعرف الرطوبة النسبية بأنها النسبة المئوية لبخار الماء الموجود في الهواء عند درجة حرارة محددة إلى مقدار ما يستطيع الهواء حمله عند درجة الحرارة نفسها، أي تساوي:

$$\text{(الرطوبة المطلقة للهواء/الرطوبة المطلقة للهواء في حالة الإشباع)} * 100$$

والرطوبة المطلقة هي كمية أو كتلة بخار الماء الموجودة في وحدة الحجم من الهواء عند درجة حرارة معينة، وتقدر ب غرام/متر مكعب[19].

يعتبر هيدروكلورايد الرانيتيدين من أكثر المواد الدوائية قدرة على الاسترطاب، حيث يصنف وفق نظام Callahan ضمن الصنف الثالث، أي أن محتوى الرطوبة الممتصة يزداد حتى عند رطوبة نسبية 50%، هذا ما يحتم ضبط شروط إنتاج تصنيع وتخزين مستحضرات الرانيتيدين بشكل محكم لضمان جودتها، وبخاصة الأشكال التي تحوي المادة الفعالة بشكلها الصلب كالمضغوطات-20 [21].

ومن هنا تتبع أهمية اختيار مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين المتوافرة محلياً لتقييم جودتها في هذا البحث دوناً عن المواد الدوائية الأخرى.

2 مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين

Hydrochloride Ranitidine Tablets

تتوفر مادة هيدروكلورايد الرانيتيدين بعدة أشكال صيدلانية مثل أقراص قابلة للتبعثر، مستحضرات للحقن العضلي ومستحضرات التسريب الوريدي، ولكن الشكل الأكثر انتشاراً منه عالمياً ومحلياً هو المضغوطات الملبسة بالفيلم، لما لهذا الشكل الصيدلاني من ميزات، مثل دقة الجرعة، سهولة الحمل، زيادة المطاوعة لتناولها من قبل المريض، تقنيع الطعم والرائحة غير المرغوبة للمادة الدوائية، ورخص ثمنها مقارنة مع الأشكال الصيدلانية الأخرى [22][11] .

حيث يتم تحضير المضغوطات الملبسة بالفيلم بشكل عام ضمن مرحلتين أساسيتين، الأولى: هي تحضير نوى المضغوطات بما تحويه من كمية محددة من المادة الفعالة والسواغات excipients الداخلة في تركيبها مثل العوامل الرابطة، المألئة، المفتتة والمزلقة [23] .

أما المرحلة الثانية فهي: التلبيس بالطبقة الرقيقة (الفيلم)، وتتم بإرذاذ محلول التلبيس على نوى المضغوطات، حيث يتكون هذا المحلول من البوليمر المولد للفلم Film Formers بالإضافة إلى سواغات أخرى مثل الملدنات Plasticizers، الملونات Colorants، والمعمتات Opacifiers، المنحلة جميعها ضمن مذيب Solvent مناسب.

تتنوع أسباب التلبيس بالطبقة الرقيقة (الفيلم) باختلاف المادة الدوائية وخواصها الفيزيوكيميائية بين ضبط تحرر المادة الدوائية في جزء معين من الأنبوب الهضمي، أو إطالة زمن امتصاصها من خلال إعاقه تحررها من الشكل الصيدلاني، أو من الممكن في بعض الأحيان التركيز على الناحية الجمالية فقط [24-25].

فيما يخص هيدروكلورايد الرانيتيدين، يتم تلبيس مضغوطاته بالطبقة الرقيقة للأسباب التالية:

1. توفير الحماية من الظروف البيئية المحيطة وعزل هيدروكلورايد الرانيتيدين قدر الإمكان عن الرطوبة الخارجية، هذا يتوافق مع دراسة أجريت لتحديد مدى امتصاص الرطوبة من قبل هيدروكلورايد الرانيتيدين باختلاف طبيعة المستحضر الصيدلاني، حيث تمت الدراسة على عدة أشكال صيدلانية مختلفة، هي المسحوق، مضغوطات غير ملبسة، كبسولات ومضغوطات ملبسة، تحوي جميعها الكمية نفسها من المادة الفعالة، عند رطوبة نسبية 75%.
اظهرت النتائج أن المساحيق كانت الشكل الأكثر امتصاصاً للرطوبة تليها المضغوطات غير الملبسة ثم الكبسولات والأقل امتصاصاً على الإطلاق هي المضغوطات الملبسة [26].
2. تقنيع طعم هيدروكلورايد الرانيتيدين المر والرائحة غير المرغوبة له وبالتالي زيادة قبول المريض.
3. يزيد التلبيس المقاومة الميكانيكية للمضغوطات مما يساعد في تسهيل نقلها وتعبئتها [25][27].

1.2 جودة مضغوطات الرانيتيدين Quality of Ranitidine Tablets

هي توافر جميع العوامل التي تسهم بشكل مباشر أو غير مباشر في فعالية هذه المضغوطات Efficacy، أمان استخدامها Safety، ثباتيتها Stability وتقبلها من قبل المريض Acceptability [28].

1.1.2 ضمان الجودة Quality Assurance

هو مفهوم واسع النطاق يشمل جميع الأمور التي تؤثر بشكل فردي أو جماعي على جودة هذه المضغوطات، ويضم مجموعة من الترتيبات والإجراءات التي توضع للتأكد من أن الجودة محققة أثناء التصنيع [29-30].

2.1.2 إدارة الجودة Quality management

هي الإدارة العليا التي يتم من خلالها تحقيق هدف الجودة، حيث يجب على المصنع أن يتحمل المسؤولية عن إدارة جودة هذه المضغوطات بما يكفل ضمان صلاحيتها، وأنها لا تعرض المرضى للخطر في حال عدم تمتعها بما يكفي من معايير السلامة أو الفعالية [28].

3.1.2 الممارسات التصنيعية الجيدة GMP Good Manufacturing Practice:

هي ذلك الجزء من ضمان الجودة الذي يضمن أن مضغوطات الرانيتيدين يتم على الدوام تصنيعها ومراقبتها طبقاً لمعايير الجودة المناسبة وعلى النحو الذي يقتضيه اعتماد التسويق.

تهدف ممارسات التصنيع الجيد أساساً إلى تقليل المخاطر التي من الممكن حدوثها في أثناء تصنيع المنتج الصيدلاني، والتي لا يمكن تجنبها بالكامل عن طريق فحص المنتج النهائي [31] [29] .

4.1.2 مراقبة الجودة Quality Control QC

هي مجموعة منظمة من الفعاليات التي نتأكد من خلالها أن الجودة ملائمة في هذه المضغوطات، حيث تعتبر جزء من الممارسات التصنيعية الجيدة، وتعتمد على إجراء الاختبارات المناسبة للتأكد أن المضغوطات حاوية على مقدار الرانيتيدين الموسوم على العبوة والمحدد من قبل الشركة وأنه خال من الشوائب والملوثات وبالتالي آمن وثابت فيزيائياً وكيميائياً خلال فترة الصلاحية على العبوة [32-33] .

2.2 العوامل المؤثرة على جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين

Factors affecting the quality of Ranitidine Hydrochloride tablets

إن الهدف الأول للصناعات الدوائية هو تحقيق جودة المنتج الصيدلاني، وتجنب ما يؤثر على هذه الجودة قدر الإمكان مما يضمن الحصول على التوافر الحيوي الأمثل وثبات المستحضر الصيدلاني طيلة عمر الرف وعمر الاستخدام إن أمكن [29] .

حيث يوجد العديد من العوامل التي قد تؤثر على جودة المضغوطات النهائية لأيّة مادة دوائية، منها ما يتعلق بالصياغة كالمواد الأولية الداخلة في الصيغة الصيدلانية وطرائق التحضير المتبعة، ومنها متعلقة بظروف العمل كالأجهزة المستخدمة، والكادر الأكاديمي والفني العامل، بالمقابل يعتبر الاختيار الجيد لمواد التعبئة والتغليف وشروط الإنتاج والتخزين من حرارة ورطوبة من أهم العوامل المؤثرة على جودة مضغوطات المواد الدوائية الحساسة للرطوبة [20][34].

1.2.2 تأثير شروط الإنتاج والتخزين على مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين The

effect of production and storage conditions on ranitidine

hydrochloride tablets

تقتضي ممارسات التصنيع الجيد أن يتم ضبط شروط جميع مراحل تصنيع إنتاج وتخزين المنتجات الصيدلانية من رطوبة نسبية ودرجة الحرارة المرافقة ومراقبتها، فعلى سبيل المثال يجب أن تكون

الرطوبة النسبية في أغلب مناطق الإنتاج التي لا يتم التعامل فيها مع مواد شرهة للماء بين 30-50 % عند درجة حرارة أقل من 30 °C ، بينما للمواد الشرهة والاسترطابية مثل هيدروكلورايد الرانيتيدين فيجب أن تكون الرطوبة النسبية أقل من 25% والحرارة بين 15-20 °C، حيث أن أي تغير في شروط الإنتاج أو التخزين المحيطة سيؤثر بشكل مباشر على جودة أشكاله الصيدلانية وخاصة التي تحتوي المادة الفعالة بشكلها الجاف(مسحوق)، وذلك بسبب القدرة الاسترطابية لهذه المادة الفعالة وعدم ثباتها تجاه الرطوبة [35-36] .

في دراسة أجريت عن تأثير تفاوت الرطوبة النسبية على كمية الرطوبة الممتصة من قبل هيدروكلورايد الرانيتيدين عند درجة حرارة ثابتة، لوحظ أن الرطوبة الممتصة تزداد كلما ازدادت كمية الرطوبة النسبية المحيطة، حيث كانت كمية الرطوبة الممتصة من قبل هذه المادة عند رطوبة نسبية عالية 75% بمقدار 10 أضعاف الكمية الممتصة عند رطوبة نسبية منخفضة 22%، علماً أن الرطوبة النسبية الحرجة Critical Relative Humidity CRH التي تحدث عندها أكبر كمية تخرب لهيدروكلورايد الرانيتيدين هي 67% وهي نفسها الرطوبة النسبية للمحلول المشبع [26] .

في دراسة أجراها Teraoka وزملاؤه عن تأثير اختلاف الحرارة على تخرب هيدروكلورايد الرانيتيدين بعد تخزينه لمدة أسبوعين في درجات حرارة متفاوتة، أثبتت أن القدرة الاسترطابية (كمية الرطوبة الممتصة) ونسبة التخرب متناسبين طردياً مع ارتفاع الحرارة عندما كانت الرطوبة النسبية أكبر من 40%، بينما عند RH أقل من 40% كان تخرب هيدروكلورايد الرانيتيدين مستقل عن الحرارة [14].

كما أجرى RAUT وزملاؤه دراسة عن التداخل الفيزيوكيميائي بين الرانيتيدين وبعض أنواع السواغات المستخدمة وذلك عند تطبيق ظروف تخزين مسرعة من حرارة و رطوبة نسبية، وتم الاستقصاء عن نواتج التفاعل بتقنيات تحليلية حرارية مثل Fourier Transform Infrared Spectroscopy. حيث أثبتت هذه الدراسة أن العديد من السواغات المستخدمة عادة في تحضير المضغوطات غير متوافقة مع هيدروكلورايد الرانيتيدين عند ظروف تخزين مسرعة، ومن الممكن أن تتفاعل معه معطية عدة نواتج تخرب، ولذلك أكدت الدراسة على ضرورة تقليل رطوبة وحرارة الإنتاج و التخزين قدر الامكان وضبطها بشكل محكم مهما كانت مكونات الصيغة لهيدروكلورايد

الرانيتيدين، لأنه كلما ارتفعت كمية الرطوبة الممتصة من قبل الشكل الصيدلاني الصلب لهيدروكلورايد الرانيتيدين ، أدى ذلك إلى ارتفاع الكمية المتخربة منه و ازدياد التداخلات بين الصيغة والسواغات، بالإضافة إلى ضرورة تجنب استخدام السواغات التي تعتبر ذات قدرة استرطابية عالية والتي تزيد من حدة هذه التداخلات[37] .

هذا يوافق ما أكده Islam وزملاؤه أنه يجب تجنب استخدام السواغات ذات القدرة الاسترطابية العالية مثل povidone k-30، وفي حال عدم توافر بديل يجب استخدامها بأقل تركيز ممكن، لأنها تؤدي إلى ارتفاع كمية الرطوبة الممتصة وبالتالي احتمال تخرب المادة الفعالة [26].

كل ما سبق ذكره يؤكد أهمية تقييم جودة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين المحلية ومحاولة إيجاد علاقة رياضية نتوقع من خلالها مدى الانخفاض في المادة الفعالة بدلالة الرطوبة المتبقية ضمن هذه المضغوطات، ويؤكد أيضا أهمية دراسة تأثير اختلاف شروط الإنتاج (اختلاف المناخ) على جودة المضغوطات المدروسة، خاصة أنه في ظل الأزمة التي تعرضت لها سوريا منذ العام 2011 اضطرت بعض المعامل للخروج عن الخدمة وبرزت الحاجة لإنشاء معامل جديدة في مناطق أكثر أماناً مثل المناطق الساحلية التي تتميز برطوبتها المرتفعة، علما أنها كانت مقتصرة قبل ذلك على مناطق الداخل السوري مثل حمص وحلب وريف دمشق، والتي تعتبر ذات شروط مناخية قريبة من شروط العمل المعيارية التي حددتها ممارسات التصنيع الجيد وخاصة فيما يتعلق بالرطوبة النسبية [38] .

وهذا يعتبر مبرراً مهماً لاختيار عينات ذات شروط إنتاج مختلفة بين معامل الداخل والساحل السوري لتقييم جودتها في هذا البحث.

2.2.2 تأثير مواد التعبئة والتغليف على جودة مضغوظات الرانيتيدين The effect of packaging materials on the quality of ranitidine tablets

يعتبر الاختيار المناسب لمواد التعبئة والتغليف من العوامل المؤثرة بشكل مباشر على جودة المنتج الدوائي النهائي، حيث تعرّف هذه المواد بأنها جميع المكونات المختلفة التي تحيط بالمنتج الصيدلاني منذ انتهاء إنتاجه حتى استخدامه، وتأتي أهميتها من خلال حماية المنتج الدوائي من التأثيرات الخارجية من ضوء، رطوبة وأكسجين والتي من الممكن أن تغير من خواصه، وحمايته من التلوث البيولوجي والتخرب الفيزيائي أو الكيميائي، بالإضافة إلى أهميتها بتضمين المعلومات الصحيحة والخاصة بالمنتج وتجنب عبث الأطفال [39].

1.2.2.2 اختيار مواد التغليف Selection of packaging materials

نقسم مواد التعبئة والتغليف إلى مواد تعبئة أولية، يتم اختيارها بحذر حيث تكون على تماس مباشر مع المستحضر الصيدلاني ومن ثم تحيط بها مواد التغليف الثانوية (مواد التعبئة) والتي غالباً تتكون من الورق المقوى [40-41].

إن الاختيار غير المناسب لمادة التعبئة والتغليف يمكن أن يؤدي إلى حدوث تفاعلات فيزيوكيميائية بين المستحضر الصيدلاني ومواد التغليف أو تأثر المستحضر الدوائي بالعوامل المحيطة ومن ثم تخرب أو تدرك المنتج [42][39].

يبين الجدول (2) أنواع مواد التغليف الأولية المستخدمة في تصنيع حاويات المضغوظات (البلاستر)، حيث تختلف هذه المواد عن بعضها بقدرة عزلها المستحضر الدوائي عن الجو المحيط فمثلاً تعتبر مادة Poly vinyl chloride (PVC) و Poly vinylidene dichloride (PVDC) من البوليمرات المستخدمة في تغليف المستحضرات الصيدلانية شديدة الثبات فقط وذلك لاعتبارها حواجز عزل ضعيفة، حيث تستخدم هاتان المادّتان عادةً ضمن آلية التغليف PVC-ALU، وهي نظام تغليف يعتمد على استخدام أحد أنواع الـ PVC و الـ PVDC ضمن ورقة علوية تحوي

فجوات ملائمة لوضع المضغوطات أو الكبسولات ضمنها، تغلف بوريقة المنيوم، وتلتحم بها من الناحية السفلية.

جدول 2: أنواع مواد التغليف ومجال استخدامها [43]

Materials of Construction / Type	Critical Properties	Area of use
PVC 200/250/350	Low barrier / Simple unit pack / Aesthetic	Stable products like Paracetamol, Co-trimoxazole, certain softgel capsules etc.,
PVC / PVdC (250/40)	Low barrier better than PVC	Products not very sensitive to moisture, gases and with moderate self life- Multivitamin tablets and capsules
PVC / PVdC (250/60)/ (250/90)/ (250/120)	Good barrier	Moderate to high sensitive range of products, certain FDC/ Enzyme products
PVC / PE / PVdC (200/25/60)/ (250/25/90)(300/30/90)	Good barrier	Quite high sensitive range of products – 4 FDC(RHZE)
Ultrasafe Duplex	High barrier/economical	Quite high sensitive range of products
Ultrasafe Triplex	High barrier/economical	Quite high sensitive range of products
PVC/Aclar (10 μ to 100 μ)	Excellent barrier	Extremely moisture sensitive range of products-
PVC/COC, PE/COC		
OPA/Al foil/PVC	Excellent barrier	Extremely sensitive range of products –
Alu/Alu		Cefuroxime Axetil tablets, Levocetirizine Tablets,
OPA/Al foil/PVC	Excellent barrier	Extremely moisture sensitive range of products
Alu/Alu with desiccant		
Aluminium foil with HSL (Hard tempered) 0.02 / 0.025	Excellent barrier	Lidding foil for blister packing
Aluminium foil (Hard tempered with special coating)	Excellent barrier	Lidding foil for COC
Aluminium foil / poly (30 –40 microns (soft tempered)	Excellent barrier	For strip packing use of very sensitive range of products – Omeprazole Capsules, Ranitidine Tablets etc.,
Aluminium foil / VMCH (30 –40 microns (soft tempered)	Excellent barrier	For strip packing use of dark colored sugar coated tablets.
Paper /Poly	Very low barrier / Simple unit pack / Aesthetic look	Very economical pack for very stable products.

بينما التغليف باستخدام Aluminum foil او صفائح الألمنيوم والذي يستخدم عادة ضمن آلية التغليف ALU-ALU يعتبر من أفضل أنواع التغليف وأكثرها منعة وحماية للمضغوطات علماً أن نظام التغليف هذا يعتمد على التحام وريقتين من صفائح الألمنيوم المضغوطة المتعددة ببعضهما [43-44].

❖ WVTR Water Vapor Transmission Rate

إن اختيار مواد التغليف الأولية المناسبة يعتمد على مدى توافقها مع المستحضر الصيدلاني، خصائص المادة الدوائية (مثل الاسترطابية، الحساسية الضوئية، وميل المادة الدوائية لتحرير الغاز) وقيمة WVTR أي معدل عبور بخار الماء عبر مادة التغليف Water Vapor Transmission Rate، والتي تعتبر من المعايير المهمة التي يجب أخذها بعين الاعتبار قبل اختيار مادة التغليف المناسبة، حيث تعبر هذه القيمة عن كمية الرطوبة النافذة من خلال م² من مادة التغليف ليوم واحد مع تثبيت الرطوبة النسبية خارجها بقيمة 90%، واحدها g/m²/day، حيث كلما ارتفعت هذه القيمة كلما كانت مادة التغليف غير كاتمة للرطوبة.

يوضح الجدول (3) قيم WVTR لبعض المواد المستخدمة لتغليف المضغوطات، حيث تبلغ لمادة الـ PVC (3) وتعتبر قيمة مرتفعة جداً أي أن هذه المادة ضعيفة الحماية ضد الرطوبة المحيطة لذلك لا تصلح لتغليف المواد الحساسة للرطوبة وهذا ما تم تأكيده مسبقاً في الجدول رقم (2).

جدول 3: قيم WVTR لمواد التغليف الأولية [43]

Materials of Construction / Type	WVTR values (g/m ² /day)
PVC 250	3
Polypropylene	1
PVC / PVdC (250/40)	0.75
PVC / PVdC (250/60)	0.5
PVC/10 μ PCTFE (Aclar)	0.45
COC 190 μ	0.35
PVC/15 μ PCTFE (Aclar)	0.36
PVC / PE / PVdC (250/25/90)	0.31
PVC/20 μ PCTFE (Aclar)	0.27
COC 240 μ	0.28
COC 300 μ	0.23
PVC/23 μ PCTFE (Aclar)	0.23
COC 350 μ	0.2
PVC/38 μ PCTFE (Aclar)	0.15
PVC/51 μ PCTFE (Aclar)	0.11
PVC/75 μ PCTFE (Aclar)	0.08
PVC/102 μ PCTFE (Aclar)	0.05
CFF (Alu/Alu) PVC/Alu45/OPA25	0

بينما تعتبر أغلفة الألمنيوم اللدنة Alu- Alu Foil/Cold Forming Alu Foil المبطننة ببولييمرات كالـ PVC هي ذات قيم WVTR معدومة وبالتالي هي الأفضل على الإطلاق للمواد الحساسة تجاه الرطوبة مثل هيدروكلورايد الرانيتيدين [43][45] .

وبالتالي فإن كمية الرطوبة النافذة من خلال التغليف سوف تختلف باختلاف المواد المستخدمة، وبما أن هيدروكلورايد الرانيتيدين مادة مسترطبة وغير ثابتة تجاه الرطوبة، فإن دراسة تأثير مواد وآلية التغليف على جودة مضغوطاته النهائية يعتبر من المبررات المهمة لهذا البحث خاصة أن مواد التغليف اختلفت للعينات المدروسة بين نوعين هما PVC-ALU و ALU-ALU.

❖ المجففات المستخدمة كمادة التعبئة والتغليف Desiccants used as packaging materials:

تستخدم المجففات Desiccants للسيطرة على دخول الرطوبة للمنتجات في حال كانت المادة حساسة جداً للرطوبة أو أن مادة التغليف غير قادرة على منع نفاذ الرطوبة بشكل كامل، أو في حال كانت الرطوبة النسبية مرتفعة في جو التخزين المحيط، هذا ما يحتم اتخاذ الاحتياطات المطلوبة، واستخدام المجففات الملائمة، التي توضع ضمن أكياس خاصة داخل حاوية المستحضر الصيدلاني.

يتم تحديد المادة المجففة الأنسب وكميتها بناء على قيمة WVTR لمواد التعبئة والتغليف ومعدل الرطوبة الممتص من قبل المجففات (أبعاد أقطار المسام) [44][46] .

تحتوي المجففات على مسام ذات أبعاد دقيقة ومتساوية يختلف عددها وقطرها من مادة لأخرى، حيث تسمح بعبور جزيئات بخار الماء من خلالها وتثبيتها، بينما تبقى الجزيئات الكبيرة نسبياً منفصلة في الخارج، هذا ما يجعل هذه المواد مختلفة عن بعضها في قدراتها ومعدل ادمصاصها أو امتصاصها للرطوبة.

يعتبر السيليكا جيل من أشهر المجففات الفعالة في ادمصاص الرطوبة الخارجية، ولذلك يستخدم في حال المواد الدوائية الحساسة للرطوبة مثل هيدروكلورايد الرانيتيدين، الجدول (4)[39] .

جدول 4: أنواع المجففات المستخدمة في التغليف ومجال استخدامها

Materials of Construction / Type	Critical Properties	Area of use
Desiccant	Desiccant will effectively alleviate moisture and odor problems.	
1. Silicagel bags (Tyvek packs and canisters)		1. Moisture sensitive products
2. Activated Carbon		2. Product release odor / gas
3. Molecular sieves		3. Highly moisture sensitive products

2.2.2.2 سلامة اغلاق الحاويات (CCI): Container Closure Integrity

في بعض الأحيان وعلى الرغم من اختيار مادة تغليف مناسبة يمكن أن يحدث فشل في نظام التغليف وذلك بسبب سوء في ختم البليستر (الحاوية) مما يؤدي إلى إغلاق غير محكم، الأمر الذي قد يسبب دخول الرطوبة، الأكسجين أو الملوثات، وهذا ما قد يؤثر على ثبات المستحضر الدوائي [39-40].

تم تحديث معلومات سلامة التعبئة والتغليف وإفرادها في قسم 1207 خاص بها لأول مرة في دستور الأدوية الأمريكي في نسخته الثامنة والثلاثين 2017 لما لمواد التعبئة والتغليف من تأثير على ثبات المنتج فيما بعد [12].

3.2.2 تأثير عوامل أخرى على جودة مضغوطات هيدروكلوريد الرانيتيدين The effect of other factors on the quality of ranitidine hydrochloride tablets

تعتبر العوامل المتعلقة بتحضير المضغوطات وصياغتها، من العوامل الأخرى التي تسهم في بناء جودة مضغوطات هيدروكلوريد الرانيتيدين النهائية، حيث أن الاختيار الملائم لنوع السواغات المستخدمة وكميتها منذ البداية يضمن عدم حدوث تنافرات مع المادة الفعالة، ويقلل قدر الإمكان من المشكلات التي تؤثر على التوافر الحيوي لهذه المضغوطات، مثل:

- ارتفاع الرطوبة الممتصة: وذلك في حال استخدام سواغات ذات قدرة استرطابية عالية والتي من الممكن أن تزيد من كمية الرطوبة الممتصة من قبل هذه المضغوطات [37][35].
- ظاهرة زوال لون مضغوطات الرانيتيدين: وذلك في حال وجود سواغات دوائية حاوية على سكريات مرجعة أو مجموعات كربونيل مثل اللاكتوز (والذي يستعمل غالباً كسواغ مالى) ضمن صيغة مضغوطات الرانيتيدين، مما يؤدي إلى حدوث تفاعل ميلارد اللأنظيمي نتيجة تفاعل المجموعات الألديهيدية في السلسلة المفتوحة لللاكتوز مع الأمين في زمرة الرانيتيدين، حيث يتظاهر عياناً بحدوث تبقع بشكل بني أو زوال لون الشكل الجرعي، والذي من الممكن أن يخفض كمية المادة الفعالة مما يغير من التوافر الحيوي للدواء، وفي حال وجود مزلاقات مثل شمعات المغنيزيوم القلوية بنفس الصيغة سوف يؤدي ذلك إلى تسريع حدوث هذا التفاعل، الذي يتحفر عند درجات pH قلوية [47-48].
- هجرة الرانيتيدين إلى طبقة التلبيس: حيث أن مشكلة الرانيتيدين ليست فقط انحلاليتها العالية بالماء بل أيضاً انحلاليتها في العديد من البوليميرات المستخدمة كمعدنات التلبيس، فيترك الرانيتيدين النوى ليهاجر إلى البوليمير الملدن مع الوقت، ولهذا يجب أخذ الحذر أثناء اختيار نوع الملدن مما يضمن عدم هجرة الرانيتيدين إليه، ومن هذه الملدانات polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl sebecate, mineral oil, sesame oil and diethyl phthalate، هذا يتوافق مع دراسة أجرتها Hadžiabdić عن فرق الجودة بين نوعي مضغوطات رانيتيدين أحدها يستخدم الترياسيتين كمادة ملدنة للتلبيس والأخرى تستخدم Macrogol 400 (وهو من مشتقات PEG المائية)، حيث أثبتت أن المضغوطات التي تحوي في تلبيسها مشتقات PEG هي الأقل كمية مادة فعالة، وذلك لأن مشتقات PEG وخاصة المائية منها تزيد نفوذ الماء، وتحفر هجرة الرانيتيدين إلى طبقة التلبيس [49][27].

3.2 مضغوطات الرانيتيدين الأصلية Brand Ranitidine Tablets

المضغوطات الأصلية هي المضغوطات التي تم طرحها في السوق الدوائية من قبل شركة جلاكسو الصيدلانية المخترعة والمطورة للرانيتيدين حيث أنفقت أموال طائلة على اكتشافه وتطويره وتسويقه وملكت الحق الحصري بتصنيعه وبيعه حتى انتهاء فترة صلاحية براءة الاختراع التي استمرت 15 عام وانتهت مع بداية هذه الألفية [50-51] .

الاسم التجاري: ZANTAC®

طريقة التحضير: يتم تحضير مضغوطات الرانيتيدين الأصلية بتقنية الضغط بعد التحشير الرطب Wet granulation، باستخدام المذيبات العضوية حيث تزيد هذه الطريقة من متانة المضغوة ومقاومتها الميكانيكية.

السواغات المستخدمة:

سواغات النواة:

- Microcrystalline cellulose (Avicel) يستخدم كسواغ مالى، رابط ومفتت، غير منحل بالماء.
- Magnesium stearate سواغ مزلق.

سواغات التلبيس:

- Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) بوليمير مولد للفيلم، يوجد على شكل مسحوق أبيض عديم الطعم والرائحة، ذواب في الماء البارد والأغوال، تختلف لزوجته باختلاف المذيب المستخدم حيث تكون محاليله المائية أقل لزوجة.
- TiO₂ Titanium Dioxide يستخدم كمادة معتمة في التلبيس opacifier، ويعتبر من المواد غير المسترطبة nonhygroscopic، ثابت تجاه الحرارة، يستخدم بشكل أساسي لتقليل نفوذ الضوء والرطوبة، ولتخفيف لزوجة سائل التلبيس.
- Triacetin محل لمولد الفيلم وملدن.

التغليف: يتم تغليف مضغوطات الدواء الأصل باستخدام Aluminum foil ضمن آلية التغليف ALU-ALU [22] [11] [52] .

4.2 مضغوطات الرانيتيدين الجنيصة Generic Ranitidine Tablets

هي المضغوطات التي صُممت لتكون مطابقة لمضغوطات الرانيتيدين الأصلية، وبالتالي تملك الأثر العلاجي نفسه وكمية وسرعة وصول الدواء إلى مجرى الدم نفسها أي التوافر الحيوي نفسه، حيث يسمح لها باختلافات محدودة عن المضغوطات الأصلية كأن تكون مختلفة بالشكل الخارجي، السعر، التسمية التجارية وبنوع السواغات الداخلة في تركيبها مما يجعل من الأمن التبدل بينها وبين الدواء الأصل لأنهما متكافئين حيويًا [54-55].

وهذا ما تم تأكيده في العديد من الدراسات التي أجريت لبرهنة مدى توافق مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين الأصلية والجنيصة في العديد من البلدان، وذلك بسبب الاستخدام الشائع لهذا المستحضر من جهة، ولانتشار العديد من المستحضرات الجنيصة المحضرة من قبل شركات مختلفة وفق إجراءات تصنيع مختلفة من جهة أخرى.

كما في دراسة قام بها Naveed and Dilshad لمقارنة أربع علامات تجارية مختلفة من مضغوطات الرانيتيدين 150 مغ يتم تسويقها في كراتشي، باكستان، أحدها دواء أصيل بينما الأخرى أدوية جنيصة، اجتازت المضغوطات من جميع المستحضرات اختبار الانحلالية، الهشاشة، تجانس الوزن، والقساوة، ولكن لا يمكن تأكيد إمكانية التبدل فيما بينها إلا في حال تم إجراء دراسات التوافر الحيوي لهذه المستحضرات [56].

أما Mullaicharam وزملاؤه فقد قاموا بإجراء دراسة على ثلاثة مستحضرات متعددة الجنسيات هندية، سعودية وبريطانية من مضغوطات الرانيتيدين 150 مغ والتي يتم تسويقها جميعها في سلطنة عمان بهدف تقييم جودة هذه المستحضرات ومدى التكافؤ الصيدلاني والعلاجي فيما بينها. اجتازت جميع المضغوطات الاختبارات الفيزيائية والكيميائية، حيث وافقت جميع المستحضرات المتطلبات الدستورية مع اختلافات طفيفة تعود إلى عمليات التصنيع أو السواغات المختلفة [57].

قام Azad وزملاؤه عام 2013 بدراسة مماثلة لمقارنة جودة 10 مستحضرات جنيصة من مضغوطات الرانيتيدين 150 مغ المصنعة في بنغلادش، اجتازت جميع المستحضرات اختبار تجانس الوزن واختبار التففت وكانت موافقة للمتطلبات الدستورية، فيما يخص المعايير وافقت جميع المستحضرات النسبة الدستورية، حيث كانت كمية المادة الفعالة لجميع المستحضرات ضمن المجال

(95.7-102.96)% . وأيضاً وافق اختبار الانحلالية المتطلبات الدستورية ولكن مع تفاوت بزمان تحرر النسبة %Q بين المستحضرات.

لا تعتبر دراسة Azad نتيجة دقيقة عن جودة تصنيع مضغوطات الرانيتيدين وإنما تعتبر تسليط ضوء فقط على عينة منها بشكل عام ومدى تقيد المعامل ومدى تطبيق قواعد GMP، و ذلك لأنه في بنغلادش يتم انتاج أكثر من 50 مستحضر، وفي الدراسة أخذ 10 مستحضرات فقط [58].

5.2 مضغوطات الرانيتيدين دون المعايير الدستورية Substandard Ranitidine Tablets

إن إنتاج هذه المضغوطات إما أن يكون مقصوداً بهدف الغش أو غير مقصود نتيجة عدم تطبيق ممارسات التصنيع الجيد. من المحتمل أن تتضمن مضغوطات الرانيتيدين دون المعايير العنونة المضللة مثل تلفيق تاريخ انتهاء الصلاحية، أو ألا تحتوي أية مكونات فعالة، أو مكون فعال خاطئ أو أن تحوي المكون الفعال الصحيح ولكن بكمية غير كافية، وهذا ما يجعلها تفشل باجتياز فحوص الجودة علماً أن هذه الأدوية المغشوشة قد تكون جنيسة أو أصيلة [53][59].

كما في دراسة قام بها Sarker وزملاؤه عام 2016 لتقييم جودة 43 مستحضر جنيس من مضغوطات الرانيتيدين 150مغ التي يتم تصنيعها في بنغلادش. وجدوا أن شركتين من أصل 43 لم تتوافق مع المتطلبات الدستورية لاختبار تجانس الوزن. وفيما يخص معايرة المادة الفعالة وجدوا أن 8 شركات من أصل 43 لم تتوافق مع المتطلبات الدستورية والتي يجب أن تكون $100 \pm 10\%$ من كمية المادة الفعالة الموسومة على العبوة، حيث كانت كمية الفعالة لهذه الشركات هي الأقل على الإطلاق بقيم منخفضة جداً عن القيمة الدستورية، لذلك تعتبر مستحضرات 10 شركات من أصل 43 هي أدوية زائفة وتحت المعايير Substandard and counterfeit medicines وهذه إما سببه الغش والتزوير، أو غياب الرقابة الدوائية وعدم تطبيق لقواعد التصنيع الجيد [60].

الدراسة العملية

3 مواد و طرائق البحث Materials and methods

1.3 المواد المستخدمة Materials :

- ميثانول 99.9% (HONEY WELL/GERMANY)
- أسيتات الأمونيوم 96% (SCHARLAU/GERMANY)
- Water Grade HPLC.
- مسحوق هيدروكلورايد رانيتيدين العياري (ذو نقاوة 99.97 %) RAJKOT, INDIA.
- مضغوطات الدواء الأصيل ZANTAC® 150 mg، حيث أُخذ طَبختان مختلفتان رُمِزتا بـ 1, 2، مختلفة بتاريخ التصنيع والانتهاء، الجدول (6)، علماً أن هذه المضغوطات مغلفة ALU-ALU ومدة صلاحيتها (عمر الرف) سنتان ونصف.
- مضغوطات رانيتيدين هيدروكلورايد جنيسة مصنعة محلياً من 6 شركات دوائية محلية مختلفة، تم ترميزها بالرموز A, B, C, D, E, F حيث اختلفت المستحضرات المدروسة عن بعضها من حيث موقع المعمل الدوائي (ساحل- داخل)، مواد وآلية التغليف المستخدمة، وفترة الصلاحية الجدول(5)، حيث أُخذ 3 طبخات مختلفة من كل شركة دوائية رُمِزت بـ 1, 2, 3، مختلفة بتاريخ التصنيع والانتهاء، الجدول (6).

جدول 5 : تصنيف الطبخات الدوائية المحلية

التحضير	نوع التغليف (الحاوية الدوائية)	فترة الصلاحية (عمر الرف) مقدراً بالسنوات	موقع المعمل الدوائي
A	ALU-ALU	3	منطقة داخلية
B	PVC-ALU	3	منطقة داخلية
C	ALU-ALU	3	منطقة داخلية
D	PVC-ALU	3	منطقة ساحلية
E	ALU-ALU	2.5	منطقة داخلية
F	PVC-ALU	3	منطقة داخلية

جدول 6 : تاريخ الإنتاج وتاريخ انتهاء صلاحية العينات المدروسة

رمز التحضير	تاريخ الإنتاج	تاريخ انتهاء الصلاحية	عمر الرف مقدراً بالأشهر	قدم عمر إنتاج التحضير أثناء إجراء هذا البحث، مقدراً كنسبة مئوية % من عمر الرف	قدم عمر إنتاج التحضير أثناء إجراء هذا البحث، مقدراً بالأشهر
BRAND1	02-2017	08-2019	30	93	28
BRAND2	08-2017	02-2020	30	73	22
A1	10-2017	10-2020	36	52	19
A2	09-2018	09-2021	36	27	10
A3	03-2017	03-2020	36	66	24
B1	2-2017	2-2020	36	69	25
B2	12-2017	12-2020	36	47	17
B3	12-2016	12-2019	36	80	29
C1	03-2017	03-2020	36	58	21
C2	06-2018	06-2021	36	33	12
C3	06-2017	06-2020	36	50	18
D1	08-2018	08-2020	36	27	10
D2	08-2017	08-2020	36	52	19
D3	02-2017	02-2020	36	72	26
E1	04-2017	10-2019	30	86	26
E2	02-2018	08-2020	30	50	15
E3	08-2017	02-2020	30	73	22
F1	06-2017	06-2021	36	69	25
F2	11-2017	11-2020	36	52	19
F3	02-2018	02-2021	36	47	17

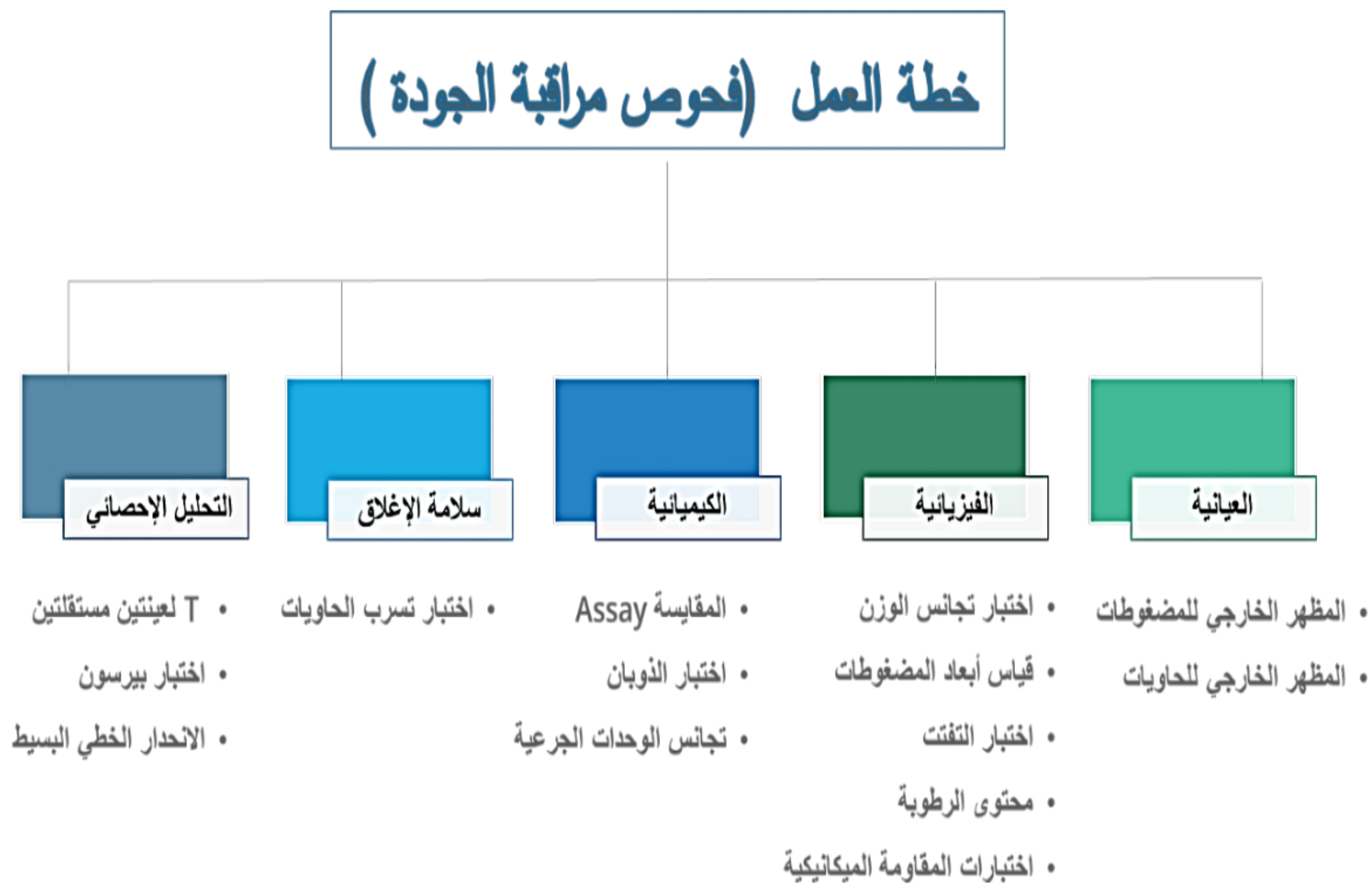
2.3 الأجهزة المستخدمة:

- مراحح ميكرونية وزجاجيات مختلفة (أنايبب زجاجية، بوالين معايرة، بياشر، أسطوانات مدرجة).
- ميزان حساس 0.0001 غ ألمانيا/cpa225d/sartorius
- جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية، صيني/Digital Pro
- جهاز قياس الهشاشة (Erweka/Germany 903)
- جهاز قياس القساوة (سويسري/Dr.Schleuniger)
- مقياس الثخانة (England/ MITUTOYO 2046F)

- جهاز التفنت (India/ Electrolab ED2AL)
- جهاز الانحلالية (Erweka/Germany) .
- جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (China /Jeken) .
- مقياس الطيف الضوئي (اليابان/shimadzo/l214554-01359)
- مقياس محتوى الرطوبة. ألمانيا/VaccuCell
- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC اليابان/shimadzo/l214554-01359

3.3 فحوص مراقبة الجودة:

تم التقييم الفيزيوكيميائي لمضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين الملبسة بالفيلم في هذا البحث وفق مجموعة من الفحوص الدستورية المبينة في الشكل 4، والتي تم إجراؤها في مختبر البحث العلمي في كلية الصيدلة بجامعة البعث، ومختبرات معمل ميديكو للصناعات الدوائية.



الشكل 4 : خطة عمل الاختبارات

1.3.3 اختبار المظهر الخارجي Appearance test:

تم إجراء الفحص العياني لمضغوطات العينات المدروسة، حيث أخذت 20 مضغوة من كل عينة وفحصت عيانياً للتأكد من ملاءمتها للمواصفات الدستورية، وتمت معاينة الحاوية الدوائية (مادة التغليف) أثناء إخراج إحدى المضغوطات منها ومراقبة مدى بقائها محكمة على بقية المضغوطات، كما تم مراقبة المضغوطات عيانياً في حال وجود تنقرات، رائحة غير مرغوبة، اختلاف في ألوان التلبس، تكسرات، تفلعات أو عدم استمرارية في فيلم التلبس تحت الضوء العادي [32][12-13]

2.3.3 فحص تجانس الوزن Uniformity of mass

يعتبر هذا الاختبار مؤشراً على مدى اتساق أوزان المضغوطات في الطبخة الواحدة وبين الطبخات المختلفة لكل شركة، حيث أن أي اختلاف في وزن المضغوطات قد يشير إلى اختلاف في كمية المادة الفعالة أو السواغات بين مضغوطات التحضير الواحدة.

تم وزن 20 مضغوة بشكل إفرادي على ميزان حساس وحساب الوزن الوسطي، ثم تم حساب انحراف الوزن الإفرادي لكل مضغوة عن الوزن الوسطي، بتطبيق العلاقة التالية:

$$\frac{\text{وزن الوحدة الجرعية - الوزن الوسطي للأخيدة}}{\text{وزن الوسطي للأخيدة}} \times 100^*$$

يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوة ضمن حدود محددة دستورياً، حيث يسمح دستور الأدوية الأميركي بانحراف في وزن المضغوة بمقدار يتناسب مع وزنها (الجدول 7).

جدول 7: النسب الدستورية لانحرافات اختبار تجانس الوزن حسب الـ USP

Average weight of tablets (mg)	Maximum percentage difference allowed
130 or less	±10%
130-324	±7.5%
More than 324	±5%

وتعتبر المضغوطات مقبولة ومتجانسة الوزن إذا لم تتجاوز مضغوطتين على الأكثر الانحراف المسموح به دستورياً ودون أن تتجاوز أي مضغوة ضعف هذا الانحراف [12] [61] .

3.3.3 تحديد أبعاد المضغوطات : Determine the dimensions of the tablets

إن أبعاد المضغوطات وشكلها يعتمد على القوالب المستخدمة أثناء الضغط، يتم تحضير المضغوطات بأحجام وأشكال مختلفة ولكنها بشكل عام دائرية بأوجه مستوية أو ثنائية الوجه.

من الممكن أن تختلف ثخانة المضغوطات دون اختلاف في وزنها وهذا غالباً يعود إلى تفاوت في كثافة الحثيرات أو الضغط المطبق وسرعة الضغط.

تم اختيار 10 مضغوطات من كل طبخة بشكل عشوائي، وتم قياس سماكتها باستخدام مقياس الثخانة، و تم قياس قطرها باستخدام جهاز قياس القساوة مقدرة بالمليمتر، ثم حساب المتوسط والانحراف المعياري لكل طبخة [33] .

4.3.3 اختبارات المقاومة الميكانيكية Mechanical resistance tests

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.

1.4.3.3 اختبار القساوة Hardness test

يعبر هذا الاختبار عن قدرة تحمل المضغوطات للضغط المطبق دون كسر وتحطم، حيث يتم قياس القوة اللازمة لكسر المضغوة باستخدام جهاز القساوة.

تؤثر القساوة بشكل مباشر على التفتت والانحلال، علماً أنها تتعلق بعدة عوامل كالقوة المطبقة خلال الضغط والعوامل الرابطة المستخدمة.

تم أخذ قساوة 10 مضغوطات من كل طبخة بشكل إفرادي، حيث تم التعبير عن قساوة مضغوطات كل عينة بالمتوسط الحسابي، لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات ولكن على الأقل يجب أن تكون أعلى من 4 كغ للحصول على مضغوطات مقاومة لظروف النقل والتخزين [12][30].

2.4.3.3 اختبار الهشاشة Friability test

يعتبر اختبار الهشاشة مؤشراً واضحاً عن مدى مقاومة المضغوطة لعمليات النقل والتخزين، ويعبر عنه بالنسبة المئوية لما تفقده المضغوطة من كتلتها بعد تعريضها للصدم والتحرك وغيرها من العمليات التي يمكن أن تسبب خسارة أجزاء منها، يعتبر من الاختبارات المهمة لأن أية خسارة في كتلة المادة قد تؤثر على اختبارات الجودة فيما بعد، إضافة إلى ضرورة محافظة المضغوطة على شكلها بحيث تبقى مقبولة لدى المريض [28].

يتم إجراء هذا الاختبار بأخذ عدد من المضغوطات وزنها يساوي 6.5 غ في حال كان وزن المضغوطة الواحدة أصغر أو يساوي 650 ملغ، أما في حال كان وزن المضغوطة أكبر من 650 ملغ فيجرى الاختبار على 10 مضغوطات.

بما أن متوسط وزن مضغوطات العينات المدروسة أقل من 650 ملغ تم إجراء الاختبار على عدد من المضغوطات المختارة عشوائياً من كل طبخة بحيث يكون وزنها يساوي 6.5 غ، تم وزن المضغوطات بعد إزالة الغبار عنها ثم وضعها في جهاز الهشاشة المكون من حجرة بلاستيكية تدور بسرعة 25 دورة دقيقة لمدة 4 دقائق، ومن ثم وزن المضغوطات بعد إزالة الغبار عنها وحساب الهشاشة كنسبة مئوية وفق العلاقة التالية:

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

/ وزن المضغوطات قبل الفحص

حيث يجرى هذا الاختبار عادة للنواة المعدة للتلبيس، بحيث ألا تتجاوز 0.5%، حيث تعتبر المضغوطات مرفوضة في حال انقسمت أو تعرضت للتحطم، ولكن من الممكن أيضاً أن يجرى هذا الاختبار وفق بعض الدراسات المرجعية على المضغوطات النهائية الملبسة، بحيث يجب أن تكون الهشاشة أقرب للمعدومة [12][61][57][30].

5.3.3 اختبار التفكك Disintegration test

يتم تقييم تفكك المضغوطات لاعتباره مرحلة أساسية لحصول الانحلال ومن ثم التأثير الدوائي، حيث يجرى هذا الاختبار باستخدام جهاز السلة الهزازة المؤلف من 6 أنابيب أسطوانية ذات قاعدة شبكية بأبعاد أقطار محددة دستورية، توضع فيها 6 مضغوطات ويوضع فوقها ثقالة وتتحرك السلة إلى الأعلى

والأسفل، ضمن بيشر يحوي على ماء مقطر، بمعدل 30 حركة كل دقيقة وذلك ضمن حمام مائي بدرجة حرارة $37 \pm 0.5^{\circ}C$ ، يجب ألا تلامس الثقالة القعر وألا تخرج إلى الهواء الطلق. ينتهي الاختبار عند خروج كافة أجزاء المضغوطات من المنخل، حيث يجب أن تتفتت المضغوطات الستة خلال 30 دقيقة بالدرجة $37 \pm 0.5^{\circ}C$ ، وفي حال لم تتفتت مضغوة واحدة يعاد الاختبار على 6 مضغوطات أخرى وهنا يجب أن تتفتت جميعها، أي يسمح لمضغوة واحدة من أصل 12 مضغوة ألا تتفتت [12-13].

6.3.3 اختبار سلامة اغلاق closure integrity testing:

إن تصنيع المضغوطات وتلييسها الجيد لا يعني بالضرورة جودة المستحضر الدوائي بشكل كامل، إن جودة التغليف لها أثر مباشر على جودة المستحضر. يجرى هذا الاختبار للتأكد من جودة الاغلاق وكفاءة عملية التعبئة والتغليف وبالتالي ضمان حماية الحاوية (الظرف الدوائي) للمنتج الصيدلاني من التلوث البيئي أو من العوامل الخارجية التي قد تؤثر على ثباته خلال عمر الرف shelf life.

تتنوع تقنيات التأكد من سلامة الإغلاق بين اختبارات كيفية probabilistic واختبارات كمية deterministic، تعتبر الطرائق الكيفية دستورية ومناسبة للتطبيق في حال عدم توافر الأجهزة الملائمة للطرق الكمية وعدم توافق المعايير الرئيسية للاختبار الكمي مع الشكل الصيدلاني أو مواد التعبئة والتغليف [12].

ومن هذه الاختبارات اختبار تسرب سائل عند تطبيق ضغط منخفض وهذا ما تم إجراؤه في هذه الدراسة، حيث تم وضع ثلاث حاويات 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 400- ميلي بار ولمدة 4 دقائق ومن ثم تم فحص الظرف وملاحظة أية آثار للتلون على سطح المضغوطات أو داخله [44][61][12].

7.3.3 محتوى الرطوبة Moisture content:

يهدف هذا الاختبار لمعرفة كمية الرطوبة المتبقية في المضغوطات النهائية، لأن أي ارتفاع في هذه الكمية من الممكن أن يؤثر على ثبات المادة الفعالة، وقد يعتبر مؤشراً على سوء في التصنيع أو التخزين. حيث تم طحن 10 مضغوطات من كل طبخة على حدى، ومن ثم تم قياس وزن العينة، بعدها وضعت ضمن فرن التجفيف تحت الفراغ وتم ضبط الحرارة على 60 درجة مئوية والزمن 3

ساعات، وتم تشغيل مضخة التخلية، بعد انتهاء الاختبار تم وضعها ضمن وعاء خاص يحوي السيلكاجيل desiccant 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 تشير الدراسات المرجعية بأنه يجب ألا تتجاوز 2.5 % [20] [12] [62-63].

8.3.3 المقايضة Assay:

تم إجراء المقايضة باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC، وتم التحقق من ملائمة النظام الكروماتوغرافي لهذه الطريقة التحليلية المستخدمة، حيث يبين الجدول (8) المعايير الدستورية المطلوبة لمقايضة مضغوطات الرانيتيدين باستخدام HPLC [12].

جدول 8 : المعايير الدستورية لمقايضة مضغوطات الرانيتيدين باستخدام HPLC

العمود المستخدم	C18
المكشاف	UV مطيافية الأشعة فوق البنفسجية
طول موجة المكشاف	322 nm
معدل التدفق	1 ml/min
حجم الحقنة	20 ميكرو لتر
مكونات الطور المتحرك	أسيئات الامونيوم 0.1 M و ميثانول
نسبة الطور المتحرك	15 ميثانول : 85 أسيئات الامونيوم
المذيب المستخدم	الطور المتحرك ذاته

1.8.3.3 تحضير المحلول العياري للمقايضة باستخدام HPLC:

تم وزن 84 مغ هيدروكلورايد رانيتيدين وحلها بـ 30 مل طور متحرك في حوالة عيارية سعة 100 مل، وتم إتمام الحجم بالمذيب حتى الخط العياري، ثم تم أخذ 10 مل من المحلول الأول إلى حوالة عيارية سعة 50 مل، وتم إكمال الحجم بالمذيب، ثم وضع البالون في جهاز حمام الأمواج فوق

الصوتية لمدة 5 دقائق ثم وضعت العينة في زجاجة خاصة باستخدام سيرنغ ترشيح، ومن ثم وضعت في الجهاز.

2.8.3.3 التحقق من ملائمة النظام الكروماتوغرافي:

تم التحقق من ملائمة النظام الكروماتوغرافي للطريقة التي تم استخدامها في مقايضة كمية الرانيتيدين هيدروكلورايد في المضغوطات من خلال تحضير المحلول العياري وحقنه في الجهاز 6 مرات وتسجيل زمن الاحتباس والمساحة تحت المنحني في كل مرة ومن ثم حساب الانحراف المعياري النسبي RSD% ومقارنته مع الحدود المسموحة، حيث يجب أن يكون الانحراف المعياري النسبي أقل من 2% لكل من زمن الاحتباس RT و المساحة تحت المنحني AUC [12][64].

3.8.3.3 تحضير العينات من أجل المقايضة باستخدام HPLC:

تم وزن 20 مضغوة من كل طبخة مدروسة بشكل إفرادي و حساب الوزن الوسطي لها، ثم سُحقت المضغوطات جيداً بالهاون، وأخذت عينة منها تعادل الوزن الوسطي أي أنها تحتوي نظرياً 150 مغ رانيتيدين، و ذلك وفق طريقة المخروط والمربع، ووضعت في بالون معايرة سعة 100 مل، معنون وفق كل عينة وأتمم الحجم بالمذيب حتى الخط العياري، ثم تم أخذ 10 مل من المحلول الأول إلى حوجة عيارية سعة 100 مل وأتمم الحجم بالمذيب ووضعت في جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق، و من ثم رشحت العينات باستخدام سيرنغ ترشيح ميكروني ووضعت في الجهاز.

تحسب كمية المادة الفعالة للرانيتيدين بشكل نسبة مئوية مما هو معنون من خلال العلاقة:

$$\text{كمية المادة الفعالة} = (314.40 / 350.87)(L/D)(C)(ru/rs)$$

حيث:

314.40 الوزن الجزيئي للرانيتيدين

350.87 الوزن الجزيئي هيدروكلورايد الرانيتيدين

L كمية الدواء الموسومة على العبوة

D تركيز الدواء في العينة الممددة مقدراً بـ مغ/مل

C تركيز المادة العيارية مقدرة بـ مغ/مل

Ru مساحة قمة العياري

Rs مساحة قمة العينة [12].

9.3.3 اختبار تجانس الوحدات الجرعية Uniformity of Dosage Units

يعبر هذا الاختبار عن تجانس كمية المادة الدوائية بين الوحدات الجرعية، فتجانس وزن المضغوطات لا يعني بالضرورة تجانس توزع المادة الفعالة بين المضغوطات، في بعض الأحيان يكون المزج غير كاف للمادة الفعالة، فتكون المضغوطات في هذه الحالة متجانسة الوزن لكنها لا تحوي على المادة الفعالة بشكل متجانس. لذا لابد من إجراء اختبار تجانس الوحدات الجرعية للتأكد أن كل مضغوة من الطبخة تحوي المحتوى المعنون نفسه مع هامش انحراف ضيق مسموح به. يعبر عن تجانس الوحدات الجرعية بطريقتين:

– تجانس المحتوى Content Uniformity

– تباين الوزن Weight Variation

يسمح دستور الأدوية الأميركي بتطبيق تباين الوزن كبديل عن تجانس المحتوى على المضغوطات الملبسة وغير الملبسة التي تحتوي 25 ملغ أو أكثر من المادة الفعالة، أو تشكل المادة الفعالة 25% أو أكثر من وزن المضغوة.

تم تطبيق اختبار تباين الوزن Weight Variation نظراً لأن كمية الرانيتدين في المضغوة 150 ملغ وتشكل أكثر من 50% من وزن المضغوة وذلك وفق الخطوات التالية:

أُخذت عينة عشوائية مكونة من عشرين مضغوة من كل منتج مدروس وتمت مقايضة الرانيتدين ضمنها كما ورد في الفقرة السابقة.

تم التعبير عن نتيجة المقايضة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون عنه 150 مغ. ثم تم وزن 10 مضغوطات بشكل إفرادي من كل منتج وحساب المحتوى الإفرادي المقدر كنسبة مئوية من المحتوى المعنون اعتماداً على نتائج المقايضة والوزن الإفرادي لكل مضغوة بتطبيق العلاقة:

$$X_i = \frac{\bar{w}}{w_i} \cdot A$$

حيث

A هي المحتوى من المادة الفعالة معبر عنه كنسبة مئوية من المحتوى المعنون

\bar{w} هي متوسط الوزن الإفرادي لعشر مضغوطات.

w_i هي الوزن الإفرادي لكل مضغطة.

ثم تم حساب قيمة القبول Acceptable Value والتي تعطي بالعلاقة التالية:

$$AV = |\bar{M} - \bar{X}| + k \cdot s$$

حيث:

S الانحراف المعياري.

\bar{X} هي متوسط المحتوى الإفرادي المقدر لعشر مضغوطات على حدى X_1, X_2, \dots, X_{10} .

M : هي قيمة مرجعية تعتمد على قيمة \bar{X} :

- إذا كان $\bar{X} < 98.5\%$ فإن قيمة $M = 98.5\%$ وبالتالي $AV = 98.5 - \bar{X} + k \cdot s$
- إذا كان $\bar{X} > 101.5\%$ فإن قيمة $M = 101.5\%$ وبالتالي $AV = \bar{X} - 101.5 + k \cdot s$
- عندما $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ فإن $M = \bar{X}$ وبالتالي $AV = k \cdot s$

k: ثابت القبول تتعلق قيمته بحجم العينة، فإذا كانت $n=10$ فإن $k=2.4$ وعندما تكون $n=30$ فإن $k=2$.

تعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً إذا كانت قيمة AV لعشر مضغوطات أصغر أو تساوي L1 (حيث L1 هي الحد الأعظمي لقيمة القبول وتساوي عادة 15)

أما في حال كانت أكبر من L1 يتم اختبار عشرين مضغطة إضافية مسحوبة عشوائية وفي هذه الحالة تعتبر المضغوطات مقبولة دستورية:

عندما تكون قيمة AV للثلاثين مضغطة أصغر أو تساوي 15، وألا يكون المحتوى الإفرادى لأية مضغطة أصغر من $[1 - (0.01) (L2)]M$ ، ولا أكبر من $[1 + (0.01) (L2)]M$

علماً أن L2 تساوي 25 مالم يذكر غير ذلك [12] [30].

10.3.3 اختبار الذوبان Dissolution Test

هو اختبار مخبري In-Vitro يهدف لقياس معدل انحلال المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني ويتم تحت شروط معينة مدروسة و يكون نوعياً لكل شكل صيدلاني، حيث يعتبر أحد عوامل ضمان الجودة للشكل الصيدلاني وضمان تماثل التحضيرات فيما بينها [28] [12] .

تم إجراء الاختبار وفق دستور الأدوية الأمريكي، حيث يبين الجدول 9 الشروط الدستورية لهذا الاختبار.

جدول 9 : الشروط المخبرية الدستورية لاختبار معدل ذوبان مضغوطات الرانيتيدين 150 مغ

النسبة المئوية لكمية الدواء المتحررة من المضغوظة عند زمن معين % Q	80% مما هو معنون على العبوة
درجة الحرارة	37±0.5 °C
جهاز قياس معدل الذوبان	USP Dissolution Apparatus 2 (Paddle Apparatus)
سرعة التحريك	50 rpm
الزمن	45 دقيقة
أقل نسبة مئوية لكمية هيدروكلورايد الرانيتيدين الواجب تحررها بعد 45 دقيقة	Q+5 أي 85% من مما هو معنون على العبوة
نوع الوسط	ماء مقطر
حجم وسط الانحلال	900 مل
عدد المضغوظات في كل وعاء	1 مضغوظة
طول موجة الامتصاص الأعظمي	314nm

1.10.3.3 تحضير السلسلة العيارية:

إن الهدف من تحضير السلسلة العيارية هو الحصول على معادلة مستقيم نتأكد من خلال معامل الارتباط أن الطريقة التحليلية ذات خطية جيدة، وتمكننا من حساب تركيز أية عينة مجهولة التركيز من الرانيتيدين ولكنها معلومة الامتصاصية من خلال علاقة لا مبرت (Abs ~ C).

تم حل 32.36 – 27.89 – 24.551 – 20.087 – 15.62 – 12.27 – 7.81 ملغ على التوالي من هيدروكلورايد الرانيتيدين، والتي تكافئ 29 – 25 – 22 – 18 – 14 – 11 – 7 ملغ من الرانيتيدين النقي، في بوالين معايرة سعة 100 مل مرقمة من 1 إلى 7 وأكمل الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار، وتم وضعها في جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 15 دقيقة، ثم أخذ 5 مل من كل محلول ووضعت في بوالين معايرة جديدة سعة 50 مل وأضيف لها ماء مقطر حتى خط

العيار، ثم وضعت في جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق، ثم تم وضع العينات في خلية الكوارتز باستخدام سيرنغ ترشيح $0.45 \mu\text{m}$ وقيست الامتصاصية عند طول موجة 314 nm باستخدام جهاز الطيف الضوئي، كررت عملية التحضير والقياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي للقيم، ثم رسم الخط البياني بين التراكيز والامتصاصيات وإيجاد المعادلة التي تربط بينهما مع معرفة قيمة الميل بواسطة برنامج Excel [65][58].

2.10.3.3 تحضير المحلول العياري بتركيز 16.71 مكغ /مل:

تم وضع 18.65 مغ هيدروكلورايد الرانيتيدين التي تكافئ 16.71 ملغ من الرانيتيدين النقي، في بالون معايرة سعة 100 مل وأكمل الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار، ثم وضعت في جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 15 دقيقة، ثم أخذ منها 5 مل ووضعت في بالون معايرة جديد سعة 50 مل وأكمل الحجم حتى خط العيار بالماء المقطر، ثم وضعت في جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق، ثم وضعت العينة في خلية الكوارتز باستخدام سيرنغ ترشيح $0.45 \mu\text{m}$ ، وقيست الامتصاصية عند طول موجة 314 nm باستخدام جهاز الطيف الضوئي. كررت عملية التحضير والقياس ثلاث مرات وأخذ المتوسط الحسابي. [49]

3.10.3.3 تحضير العينات:

تم إجراء الاختبار على 6 مضغوطات أخذت عشوائياً من كل طبخة، ووضعت كل مضغوظة في وعاء ضمن جهاز المجداف، بسرعة 45 دورة الدقيقة عند درجة حرارة 37 ± 0.5 ، في وسط يحوي 900 مل ماء مقطر، ثم سحبت عينة حجمها 5 مل من كل وعاء من منتصف المسافة بين سطح السائل وقمة النصل الدوار وعلى بعد 1 سم عن جدران الوعاء، وذلك بعد انتهاء الاختبار عند الدقيقة 45، تم ترشيح العينات المسحوبة باستخدام سيرنغ ترشيح $0.45 \mu\text{m}$ ، ووضعت في بالون معايرة جديد سعة 50 مل وأكمل الحجم حتى خط العيار بالماء المقطر. بعدها تم سحب عينة و وضعت في خلية كوارتز من أجل قياس الامتصاصية بمقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 314 nm ، واستخدم الماء المقطر كمنصع.

تحتسب كمية المادة المتحررة والتي يعبر عنها بالقيمة Q من العلاقة التالية:

$$Q \% = \frac{C \cdot n \cdot V}{\text{Dose}} \cdot 100$$

حيث:

Q%	النسبة المئوية لكمية الدواء المتحررة من المضغوطة عند زمن معين
C	تركيز الدواء في العينة المقاسة (الممددة)
n	عامل التمديد
V	حجم وسط الذوبان
Dose	كمية الدواء في المضغوطة المدروسة (اعتماداً على نتائج المقايسة) [28][12-13] .

11.3.3 التحليل الإحصائي Statistical test:

تمّ التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Statistical Package for Social Sciences (SPSS 24)، باستخدام الاختبارات الإحصائية التالية المبينة في الجدول (10)، حيث أن الفروق عند عتبة الدلالة ($p \text{ value} < 0.05$) اعتبرت مهمة إحصائياً.

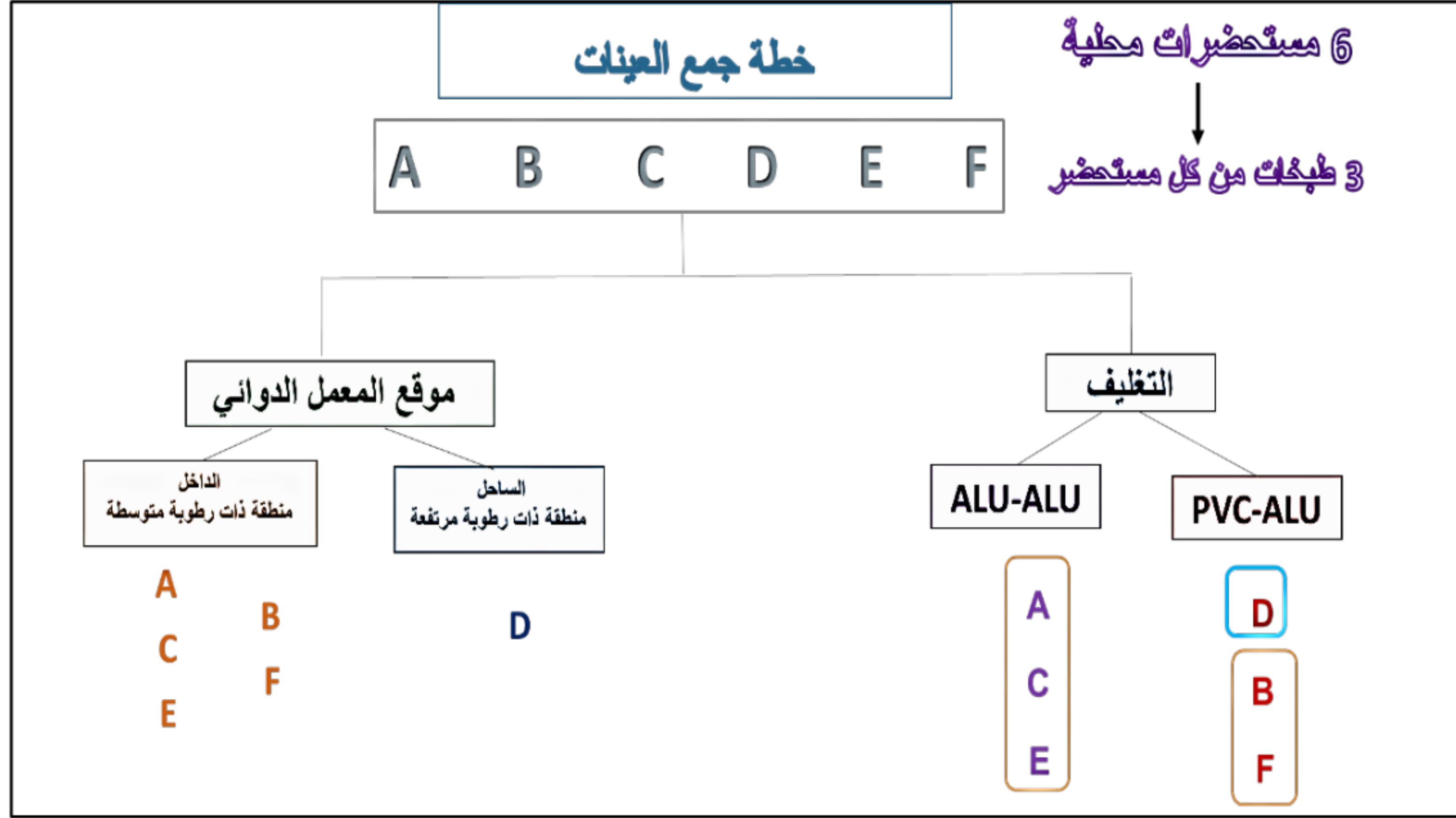
جدول 10 : الاختبارات الإحصائية المستخدمة

اسم الاختبار	الاستخدام والأهمية
اختبار T لعينتين مستقلتين Independent Samples Test	المقارنة بين متوسطي عينتين مستقلتين، للتقصي عن وجود أية فروق ذات دلالة إحصائية بين نتائج الاختبارات
اختبار بيرسون Pearson Correlation	تحليل نوع الارتباط بين نتائج الاختبارات
الانحدار الخطي البسيط Regression	إيجاد نموذج معادلة خطية، لنتنبأ من خلالها عن مدى انخفاض كمية المادة الفعالة ضمن المضغوطات بدلالة الرطوبة المتبقية ضمنها.

النتائج والمناقشة

4 النتائج والمناقشة Results and Discussion :

في هذا الفصل سيتم عرض نتائج فحوص المستحضرات المدروسة ومناقشتها، التي تم اعتيائها وفق الخطة المبينة بالشكل 5.



الشكل 5 خطة جمع العينات

حيث تم تقييم جودة المستحضرات المحلية بالمقارنة مع جودة المستحضر الأصيل، كما تم إجراء دراسة لتأثير عاملين أساسيين، هما آلية التغليف وشروط الإنتاج على بعض معالم جودة المضغوطات المحلية، خاصة أن هذه المضغوطات اختلفت من حيث مواد التغليف وموقع المعمل الدوائي، مع العلم أن السواغات المستخدمة وطريقة التحضير قد تكون أيضاً مختلفة، لكن بما أننا لم نستطع الحصول على تركيبها، اكتفينا بدراسة تأثير العاملين السابقين.

1.4 اختبار المظهر الخارجي Appearance test:

عند معاينة المضغوطات ومواد التغليف لجميع طبخات الشركات المفحوصة، وجد أن عدد من العينات غير مطابقاً مع المواصفات الدستورية، وبخاصة الطبخة D2, D3 ، حيث تم اختصار نتائج هذا الاختبار في الجدول 11.

جدول 11: نتائج الاختبار العياني، الرمز* يشير الى وجود الصفة بشكل أكثر شدة.

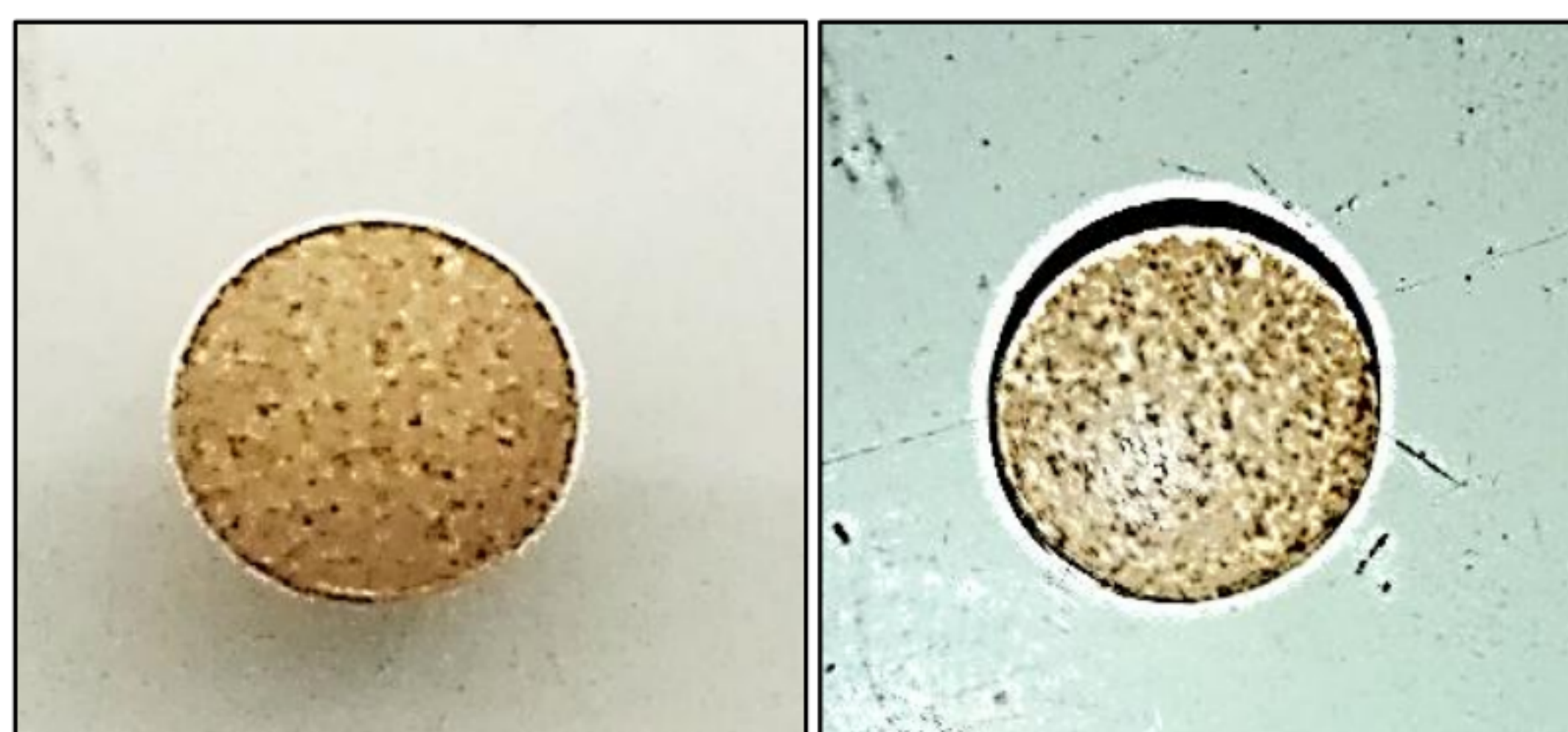
التحضيرة	رائحة شبيهة برائحة الكبريت	زوال لون التلبيس أو تبقات بنية على سطح التلبيس	عدم إحكام التحام وريقتي الظرف الدوائي (سهولة انفصال وريقتي البلستر عن بعضهما)
Brand1	---	---	---
Brand2	---	---	---
A1	---	---	---
A2	---	---	---
A3	---	---	---
B1	يوجد	---	---
B2	يوجد	---	---
B3	يوجد	---	يوجد
C1	---	---	---
C2	---	---	---
C3	---	---	---
D1	يوجد	---	---
D2	يوجد*	يوجد*	يوجد*
D3	يوجد*	يوجد*	يوجد*
E1	---	---	---
E2	---	---	---
E3	---	---	---
F1	يوجد*	يوجد	يوجد
F2	يوجد	---	---
F3	---	---	---

لم يلاحظ أي تأثير في المظهر الخارجي للمضغوطات المحلية المغلفة ALU-ALU، وللمستحضر الأصل حيث كانت جميعها ذات تلبيس مستمر دون وجود أية تبقات أو تغير في لون التلبيس، بينما لوحظ في أغلب مضغوطات الطبقات المغلفة PVC-ALU وبخاصة طبقات الشركة D الساحلية عدم جودة ظاهرية من حيث:

- زوال التلبيس أو تصبغات بنية على سطحه وبخاصة الطبخة D2, D3 (الشكل 6، الشكل 7)، وقد يكون ذلك بسبب تخرب الرانيتيدين بالحلمهة وتشكل نواتج التخرب وخاصة الفورفويل الكحولي والذي يمتاز بلونه البني، مما أدى لظهور التبقعات البنية [15] أو استخدام بعض أنواع السواغات التي تتداخل مع هيدروكلورايد الرانيتيدين (كحدوث تفاعل ميلارد، الذي يتظاهر عياناً بحدوث تبقع بشكل بني) [48].
- ظهور رائحة شبيهة برائحة الكبريت (رائحة الرانيتيدين الوصفية)، قد يكون ذلك بسبب هجرة الرانيتيدين الى طبقة التلبيس، نتيجة استخدام سواغات غير مناسبة في التلبيس ما سبب ظهور رائحة الرانيتيدين الوصفية في بعض الطبخات [27].
- سوء التحام وريقتي الحاوية الدوائية وانفصال بعض أجزائها عن طبقة الـ PVC أثناء إخراج إحدى المضغوطات منها (الشكل 8).

من الممكن أن تكون هنالك أسباب أخرى عامة سببت هذه الإشكاليات، مثل:

- سوء في التصنيع والتلبيس.
 - سوء في التخزين بوجود رطوبة أو حرارة عالية وضوء.
 - سوء اختيار مواد تعبئة وتغليف [41][66-67] .
- علماً أن هذه الصفات كانت أكثر شدة في بعض الطبخات، وبالربط مع قدم عمر الإنتاج تبين أن الطبخة الأكثر سوءاً من الناحية الظاهرية لكل مستحضر، كانت الأقدم إنتاجاً بين طبخاته، فعلى سبيل المثال الطبخات الأحدث من F, D وهي (F3, D1) لم تظهر عليها عيوب ظاهرية مقارنة بالأقدم.



الشكل 6: المظهر الخارجي لبعض مضغوطات الطبخات D2, D3



الشكل 7 : المظهر الخارجي لبعض مضغوطات الطبخة F1



الشكل 8: سوء التحام طبقتي الحاوية الدوائية للطبخت D2, D3

2.4 اختبار تجانس الوزن Uniformity Of Weight:

كانت جميع المضغوطات متجانسة الوزن وكان الاختبار مقبولاً للشركات المدروسة جميعها بما فيها الدواء الأصيل. حيث أن الانحراف المسموح به دستورياً يجب أن يكون أقل من $\pm 7.5\%$ (الجدول 7)، وذلك لأن الوزن الوسطي لجميع العينات كان ضمن المجال 130-324 مغ.

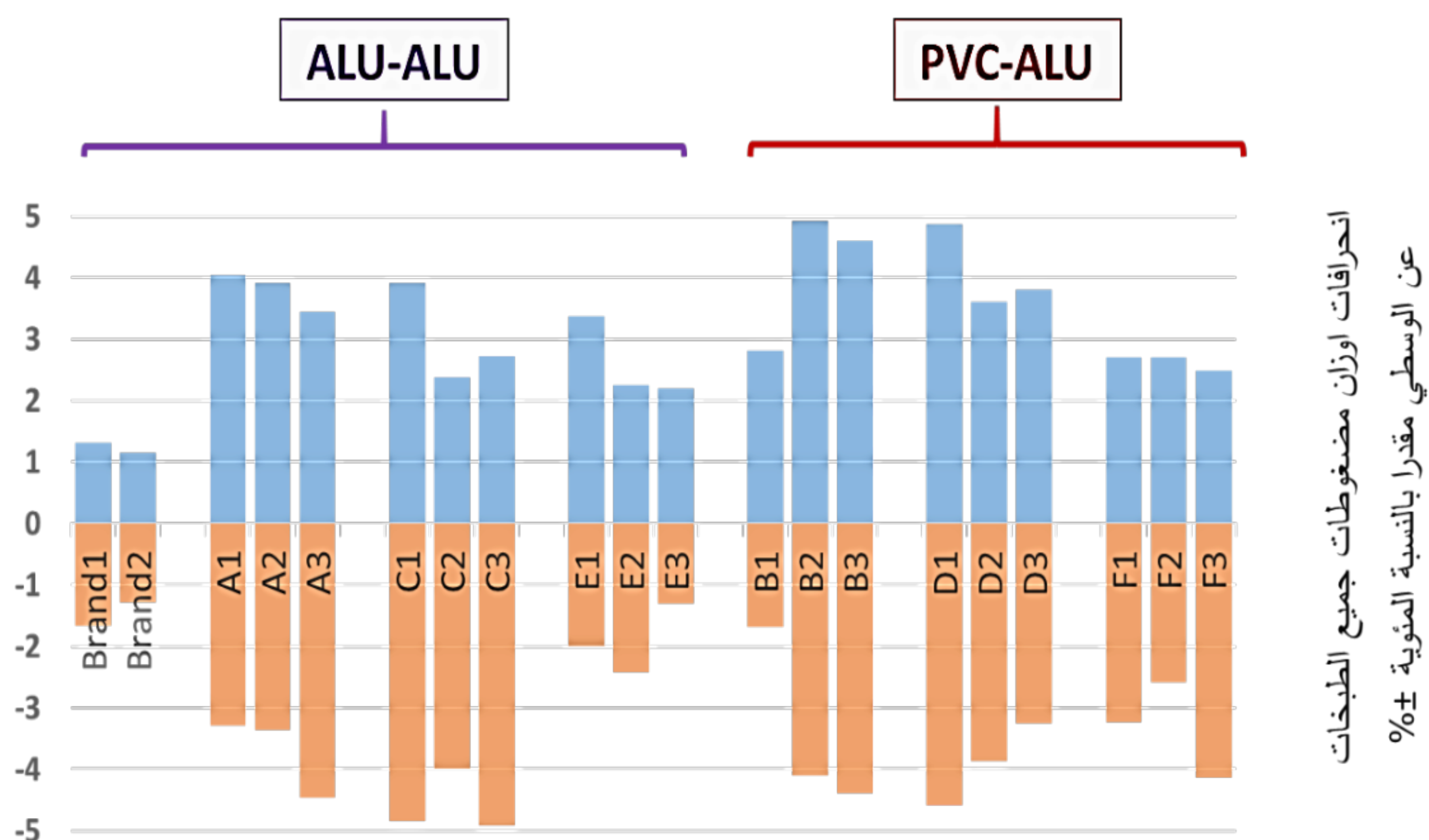
يلخص الشكل (9) نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات جميع العينات (جميع النتائج ضمن الملحق 1)، حيث كانت الانحرافات عن الوسطي بالاتجاهين، وبلغت أكبر قيم لانحراف وزن المضغوطات

عن الوزن الوسطي 4.9 % للطبخة B2 و 4.82 % للطبخة D1 ، ومع ذلك فإن هذه القيم أصغر من 7.5% أي ضمن القيمة الدستورية، وبلغت أصغر قيمة لانحراف وزن المضغوطات عن الوزن الوسطي -4.92 % للطبخة C3 ومع ذلك فهذه القيمة أكبر من 7.5- %.

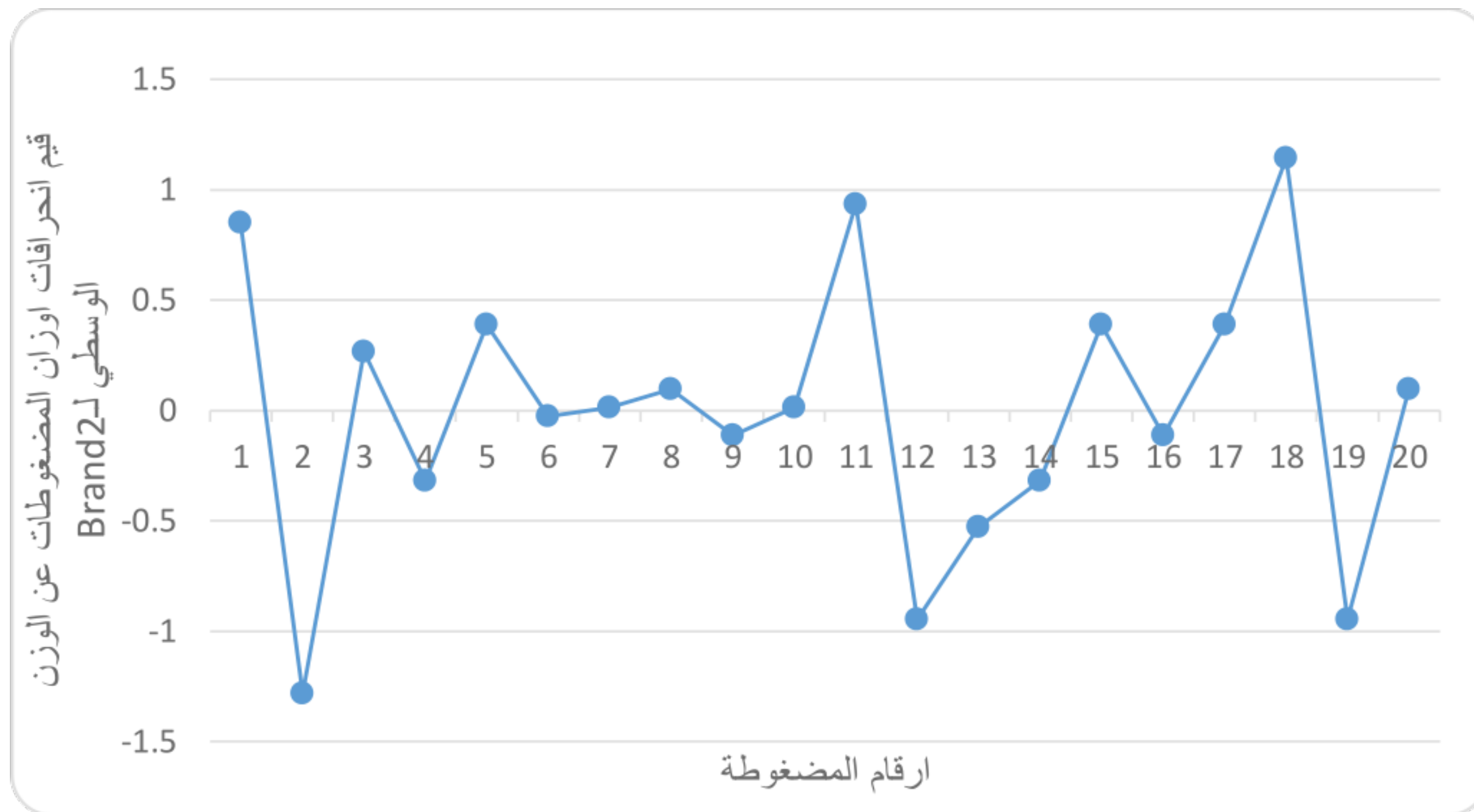
يبين الشكل (10) نتائج اختبار تجانس الوزن لمضغوطات Brand1، حيث لم تتعد انحرافات أوزان المضغوطات عن الوزن الوسطي ± 1.2 % .

كان انحراف أوزان المضغوطات عن الوزن الوسطي لبعض تحضيرات الشركة D و B ذي المجال الأوسع بين جميع التحضيرات المدروسة بينما كان انحراف أوزان مضغوطات تحضيرات الشركة E والBrand ذي المجال أضيق، علماً أن نوع تغليف الشركة B و D هو PVC-ALU بينما للشركة E والBrand هو ALU-ALU.

قد يعود اختلاف الأوزان بين الشركات إلى اختلاف نوع السواغات المستخدمة وكميتها، أو اختلاف في كمية المادة الفعالة أو كمية الرطوبة الممتصة [49][57][66].



الشكل 9: انحرافات اوزان مضغوطات جميع الطبخات عن الوسطي مقدرا بالنسبة المئوية \pm %



الشكل 10: انحرافات اوزان مضغوطات Brand1 عن الوزن الوسيط

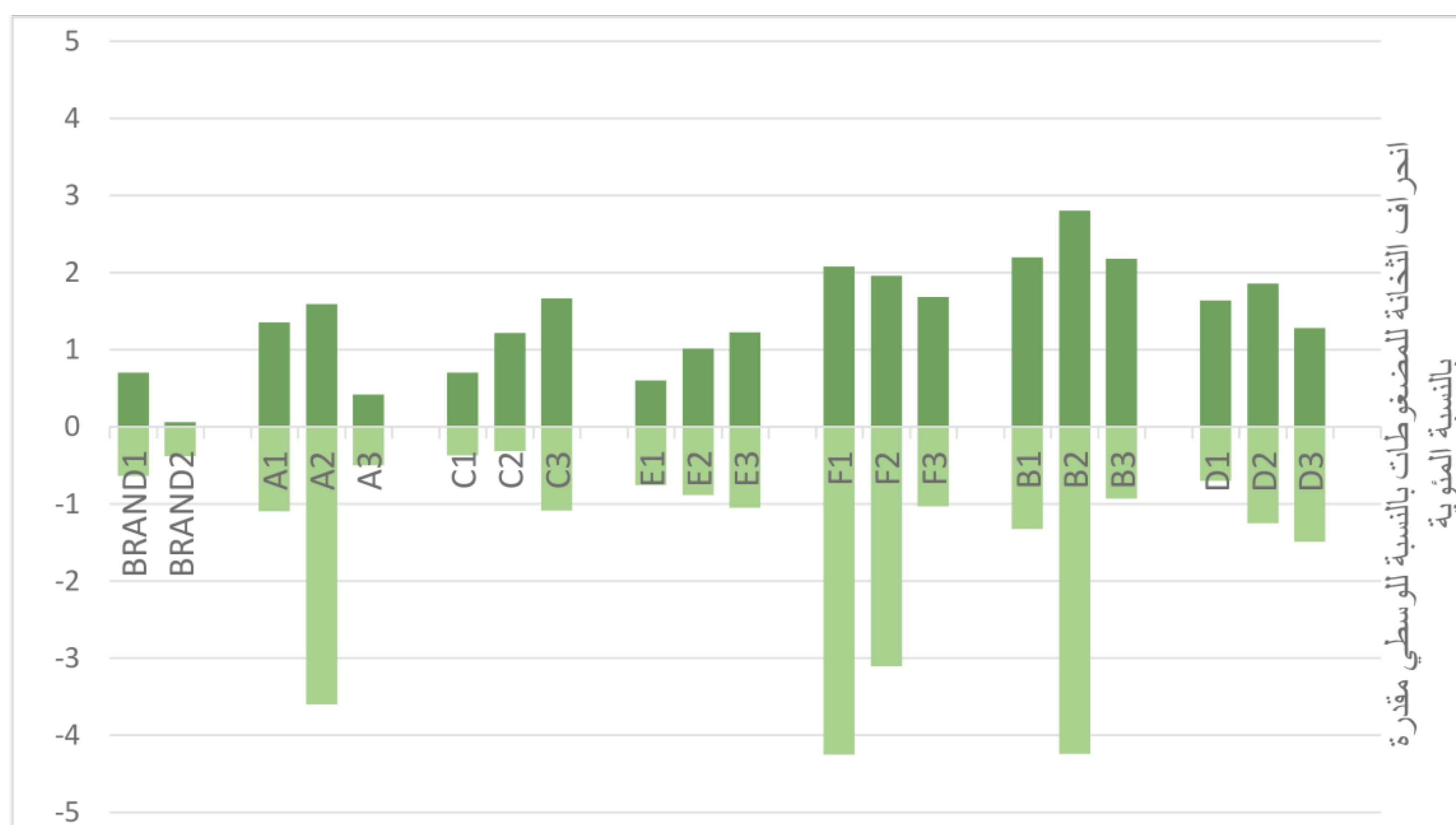
3.4 تحديد أبعاد المضغوطات : Determine the dimensions of the tablets

تم التعبير عن كل من الثخانة Thickness والقطر بالمتوسط الحسابي. حيث تظهر نتائج أبعاد المضغوطات للعينات المدروسة المتواجدة في الملحق (2)، عدم وجود اختلافات جوهرية في أقطار المضغوطات ضمن الشركة الواحدة، إلا أنها تختلف من شركة لأخرى نتيجة اختلاف الأجهزة والقوالب المستخدمة في التحضير.

يبين الشكل (11) قيم انحرافات الثخانة لمضغوطات كل طبخة عن الوسيط، علماً أن النسبة المسموحة هي $\pm 5\%$ عن القيمة الوسطية، حيث كانت ثخانة جميع المضغوطات ضمن القيم الدستورية [56]. كانت مضغوطات المستحضر الأصيل هي الأقل انحرافاً بقيم من -0.068 إلى 0.708 %، بينما كانت للطبختين F1 و B2 قيم الانحراف الأعلى.

كان انحراف مضغوطات الشركات C, E الأقرب للمستحضر الأصيل، بينما كان لمضغوطات الشركات B, F المغلفة PVC-ALU الأعلى بين جميع التحضيرات المحلية الأخرى المدروسة، علماً أن تفاوت الثخانة يمكن أن يعزى إلى:

اختلافات في ملء حجرة الضغط أو كمية السواغات، أو عدم إجراء تعيير للآلات calibration واختلاف قوة الضغط، حيث أن قيم الثخانة الكبيرة من الممكن أن تؤدي إلى مشكلات في التغليف [33].



الشكل 11: نتائج الشخانة لمضغوطات العينات المحلية المدروسة والمستحضر الأصل

تم فحص المضغوطات أيضاً من حيث الشكل ووجود النقش وخط الكسر حيث لوحظ أن جميع المستحضرات بما فيها المستحضر الأصل ذات شكل دائري ولم تختلف إلا في وجود خط كسر وذلك لاختلاف القالب، الجدول (12) .

جدول 12: نتائج الاختبار العياني للمضغوطات من حيث الشكل الخارجي

التحضير	الشكل	النقش (علوي & سفلي)	وجود خط الكسر
الأصلي	دائري	SANDOZ	موجود
A	دائري	لا يوجد	لا يوجد
B	دائري	لا يوجد	لا يوجد
C	دائري	لا يوجد	لا يوجد
D	دائري	لا يوجد	لا يوجد
E	دائري	لا يوجد	موجود
F	دائري	لا يوجد	لا يوجد

4.4 اختبارات المقاومة الميكانيكية Mechanical resistance tests

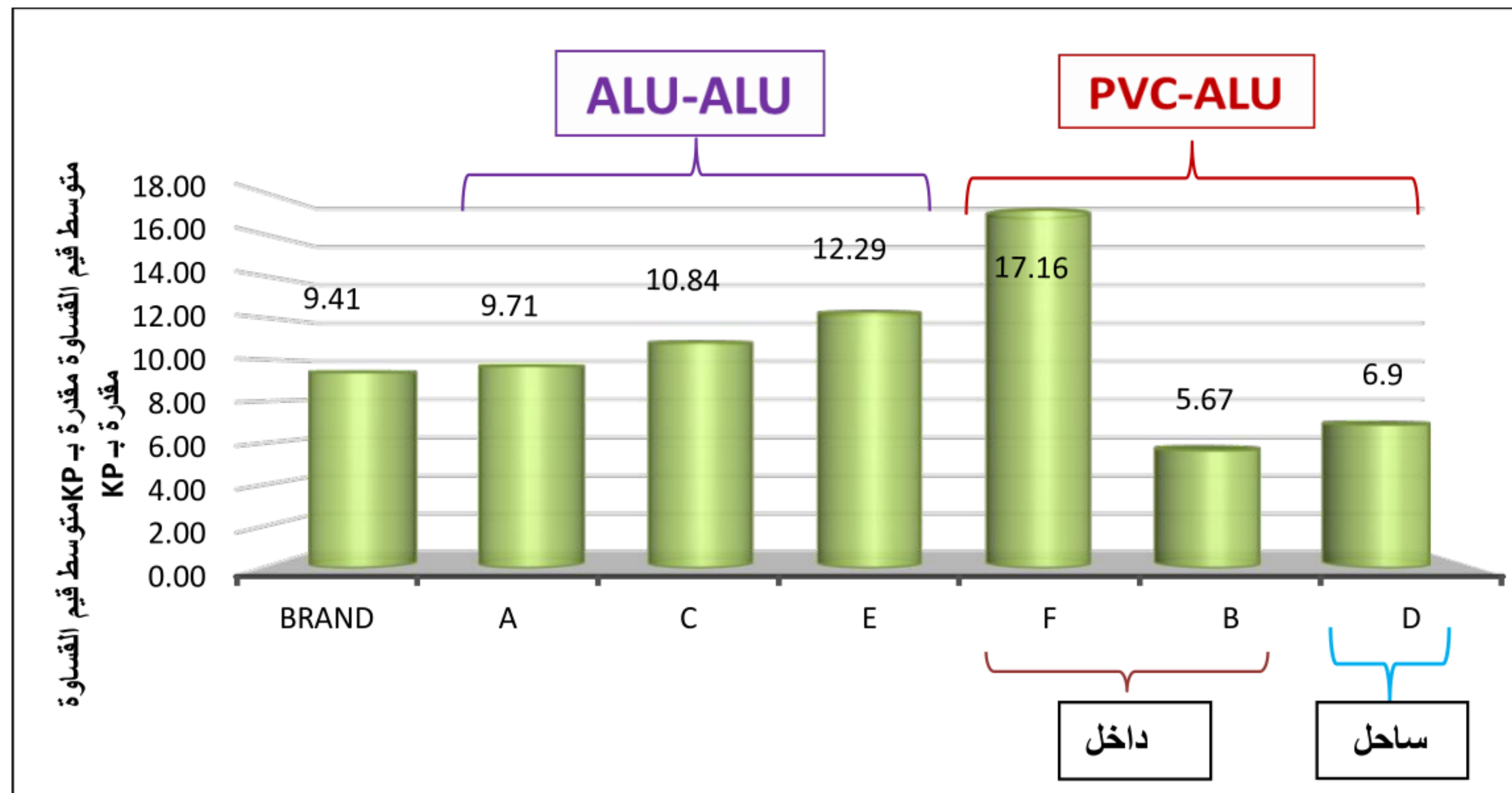
لا توجد متطلبات دستورية محددة لقساوة المضغوطات ولكن يجب أن تكون أعلى من 4 كغ=4 Kp، للحصول على مضغوطات مقاومة لظروف النقل والتخزين [58].

تباينت قيم القساوة لجميع الطبقات المدروسة ضمن مجال من 3.93K للطبقة B3 (غير مقبولة) و 17.64 Kp للطبقة F2، (جميع نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية في الملحق رقم 12) حيث:

وجدنا أن قيم القساوة لمضغوطات الشركتين A, C تقاربت مع قيم المستحضر الأصلي، ولم تظهر فروق إحصائية بينهما ($P>0.05$) عند إجراء اختبار T لعينتين مستقلتين، في حين انخفضت للشركتين B, D، و ارتفعت للشركة F مقارنة مع قيم المستحضر الأصلي ($P<0.05$)، (الجدول رقم 1 في الملحق 8).

تفاوتت قيم قساوة المضغوطات المغلفة PVC-ALU فيما بينها، حيث كانت قيم القساوة الأقل للمستحضرين B و D، بينما للمستحضر F القيمة الأعلى بين جميع العينات المدروسة.

في حين لم تتفاوت قيم قساوة المضغوطات المغلفة ALU-ALU فيما بينها وكان متوسط قيمها ذات نتائج مقارنة من بعضها (الشكل 12).

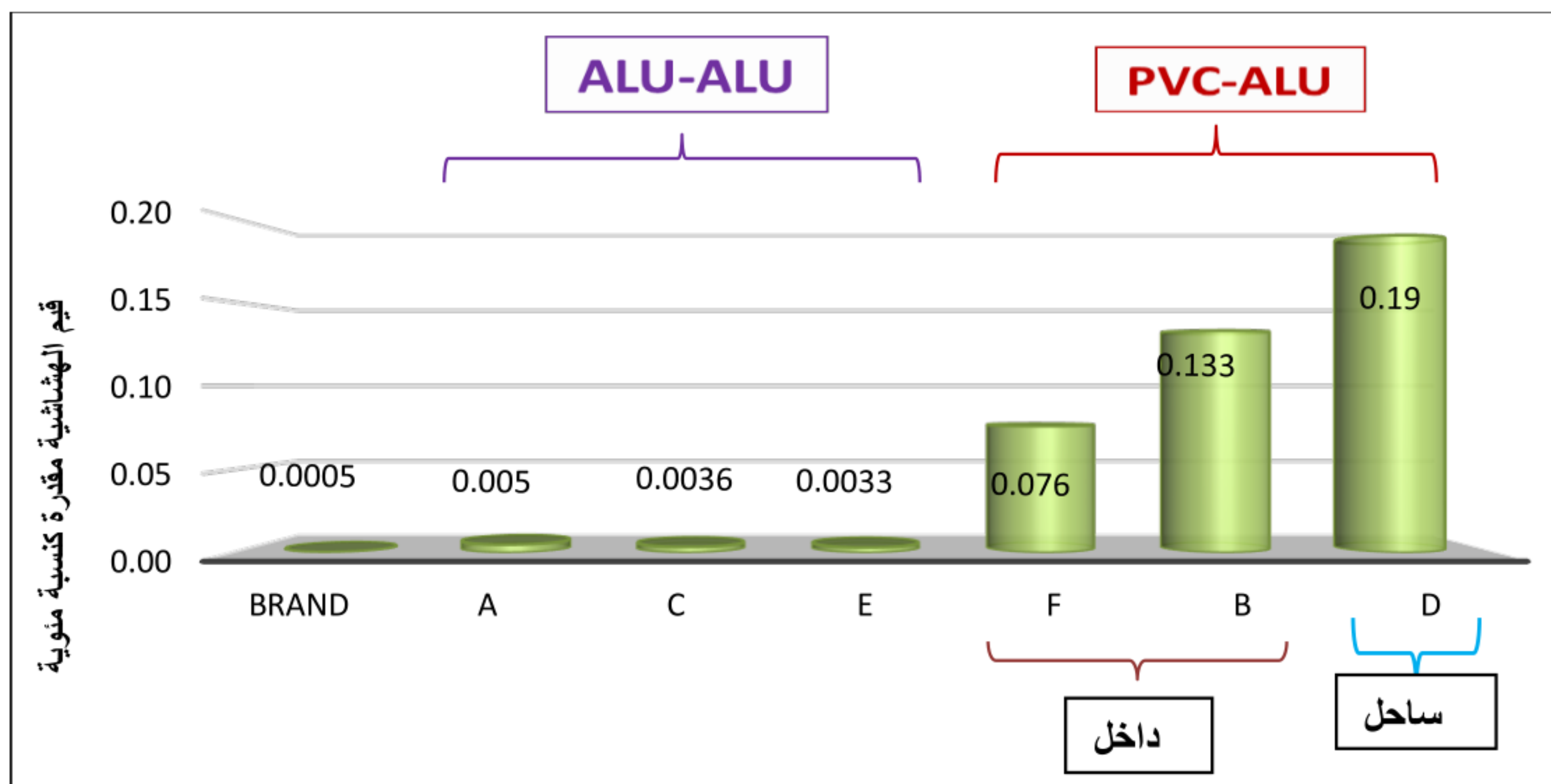


الشكل 12: متوسط قيم القساوة للمضغوطات من كافة الشركات ومضغوطات المستحضر الأصلي

لاحظنا عدم وجود ارتباط ما بين تواجد المعمل الدوائي في منطقة داخلية وانخفاض قساوة المضغوطات، حيث تباينت القيم بين مضغوطات منخفضة القساوة وبشدة وهي مضغوطات الشركة B ومضغوطات مرتفعة القساوة وبشدة وهي مضغوطات الشركة F، وكلا الشركتين تقع في الداخل السوري، بينما وجود المعمل في الساحل السوري كان له تأثير على انخفاض القيم حيث كانت مضغوطات الشركة D منخفضة القساوة.

يظهر الشكل (13) نتائج اختبار الهشاشة، حيث:

- ✓ كانت قيم الهشاشة لجميع التحضيرات ضمن مجال (0.2 - 0) % باستثناء الطبخة D3، والتي فشلت في الاختبار نتيجة تفلع أحد المضغوطات داخل قرص جهاز الهشاشة أثناء الفحص.
- ✓ جميع المستحضرات المدروسة ذات قيم أعلى من قيم المستحضر الأصل، ولكن كانت مضغوطات الشركة E ذات الهشاشة الأقرب إليه.
- ✓ تفاوتت هذه القيم فيما بينها ضمن المستحضرات المحلية المدروسة، حيث كانت لمضغوطات الشركات B, D, F المغلفة PVC-ALU القيم الأعلى هشاشة، بفرق كبير عن مضغوطات الشركات A, E, C المغلفة ALU-ALU.
- ✓ مضغوطات الشركة D المتواجدة في الساحل السوري والتي فشلت إحدى طبخاتها في الاختبار كانت الأعلى هشاشة بين جميع المستحضرات المحلية المدروسة بمتوسط قيمة قدرها 0.19%.



الشكل 13: متوسط قيم هشاشة المضغوطات من جميع الشركات المحلية ومضغوطات المستحضر الأصل

بالمقارنة بين الشكلين (13) و (12) استنتجنا ما يلي:

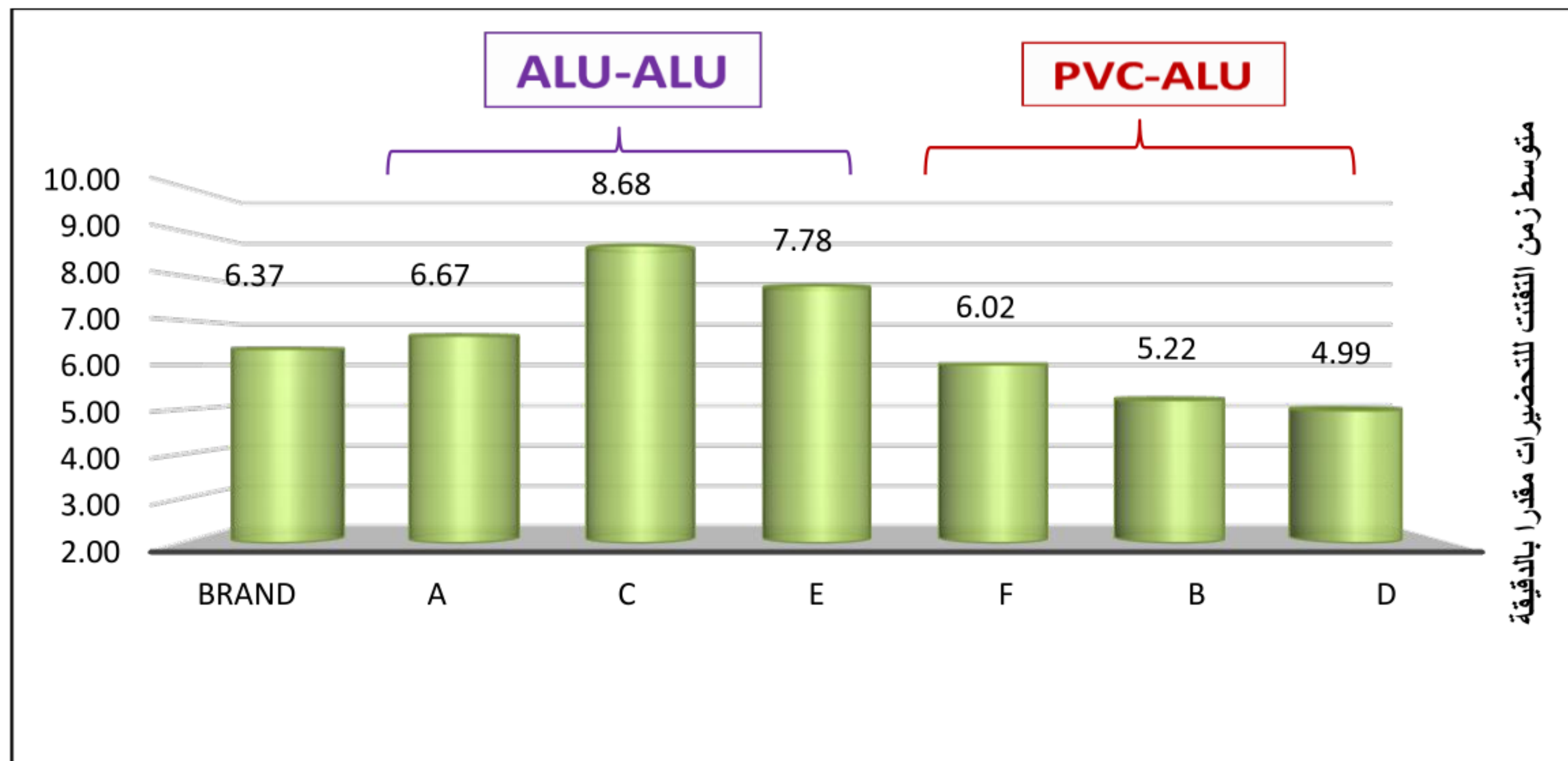
- i. أن قساوة وهشاشة مضغوطات المستحضرات E,A,C المغلفة ALU-ALU ذات قيم مقبولة دستورياً ومتقاربة من بعضها ومن المستحضر الأصل، وبالتالي فإن هذه المضغوطات قادرة على تحمل القوى الميكانيكية أثناء عمليات النقل والتخزين والتعبئة.
- ii. أن مضغوطات المستحضرين D,B المغلفة PVC-ALU تملك أقل قيم قساوة وأعلى قيم هشاشة، ما يجعلها ذات مقاومة ميكانيكية ضعيفة بالمقارنة مع العينات المدروسة الأخرى، علماً أنها ذات المستحضرات التي لوحظ في بعض مضغوطاتها عدم جودة في طبقة التلبيس ووجود إشكاليات أخرى في الصفات الظاهرية، وهذا قد يعود إلى مشكلات تصنيعية في طبقة التلبيس، أو للاختيار غير المناسب لمواد التعبئة والتغليف، خاصة أن PVC و PVDC بجميع أنواعه أقل قدرة من الألمنيوم على عزل الرطوبة والعوامل الخارجية المحيطة، مما سبب تسرب الرطوبة إلى داخل جسم المضغوطة، ما أدى لتشكيل جسور مائية، سببت ضعف تحمل هذه المضغوطات لقوى الضغط والاحتكاك المطبقة عليها [27][39] [68] [66].

5.4 اختبار التففت Disintegration test

يجب أن تتففت المضغوطات جميعها خلال 30 دقيقة، حيث تنوعت قيم أزمنة التففت لمضغوطات هذه الدراسة ضمن مجال من 4.21 دقيقة للطبخة D2 و 9.50 دقيقة للطبخة C2 (جميع القيم في الملحق رقم 3).

تقارب متوسط قيم زمن التففت لمضغوطات الشركتين A ، F مع قيم المستحضر الأصل (الشكل 14)، ولم تظهر فروق إحصائية بينهما ($P>0.05$)، في حين ظهرت فروق بين مضغوطات الشركات (E, B, C, D) و المستحضر الأصل ($P<0.05$) (الجدول 3 في الملحق رقم 8)

حيث ارتفعت قيم زمن التففت لمضغوطات كل من الشركة E و C عن قيم المستحضر الأصل، بينما انخفض زمن تففت مضغوطات كل من الشركة B و D عن قيم المستحضر الأصل، وقد يعود ذلك إلى نوع السواغات الرابطة والمفتتة المستخدمة وكميتها.



الشكل 14: متوسط قيم التفنت للمضغوطات من جميع الشركات المحلية ومضغوطات المستحضر الأصلي

كان زمن تفنت المضغوطات المغلفة ALU-ALU أعلى من المغلفة PVC-ALU، وهذا قد يعود إلى نوعية السواغات المستخدمة أو ارتفاع نفاذ الرطوبة إلى داخل المضغوطات المغلفة PVC-ALU نتيجة الاختيار غير المناسب لمواد التعبئة والتغليف خاصة أن قيم WVTR لتغليف الألمنيوم معدومة بينما للـ PVC مرتفعة، أو نتيجة عدم إحكام الإغلاق أو سوء التخزين وارتفاع الرطوبة النسبية، خاصة أن مضغوطات المستحضر D المغلف بالتغليف نفسه والمصنع في الساحل السوري الذي يتصف بمناخ أكثر رطوبة من الداخل، كان له الزمن الأقل بين جميع العينات المدروسة، هذا ما يتوافق مع الدراسات المرجعية أنه بارتفاع الرطوبة النسبية المحيطة ينخفض زمن التفنت للمضغوطات [43][66][69].

6.4 اختبار سلامة الإغلاق closure integrity testing :

إن تصنيع المضغوطات وتلييسها الجيد لا يعني بالضرورة جودة المستحضر الدوائي بشكل كامل، حيث أن جودة التغليف لها أثر مباشر على جودة المستحضر، لذلك يعطي اختبار التسرب دلالة واضحة عن جودة سلامة إغلاق مواد التعبئة والتغليف [44].

عند إجراء الاختبار للعينات المدروسة، بقيت معظم حاويات الطبقات المدروسة محكمة الإغلاق ولم يحدث أي تسرب للسائل أو تأثر المضغوطات، حيث تنوعت مواد التعبئة والتغليف للشركات المدروسة في هذا البحث بين شركات تغليفها من النوع PVC-ALU وهي الشركات B, D, F وشركات تغليفها من النوع ALU-ALU وهي الشركات A, C, E والمستحضر الأصلي.

اجتازت الحاويات ذات التغليف ALU-ALU الاختبار، بينما فشلت بعض حاويات الطبقات المغلفة PVC-ALU في اجتيازه، حيث تم ملاحظة حدوث تسرب للسائل إلى داخل الحاوية الدوائية للطبقات B2, B3, D3, D2, F1, .

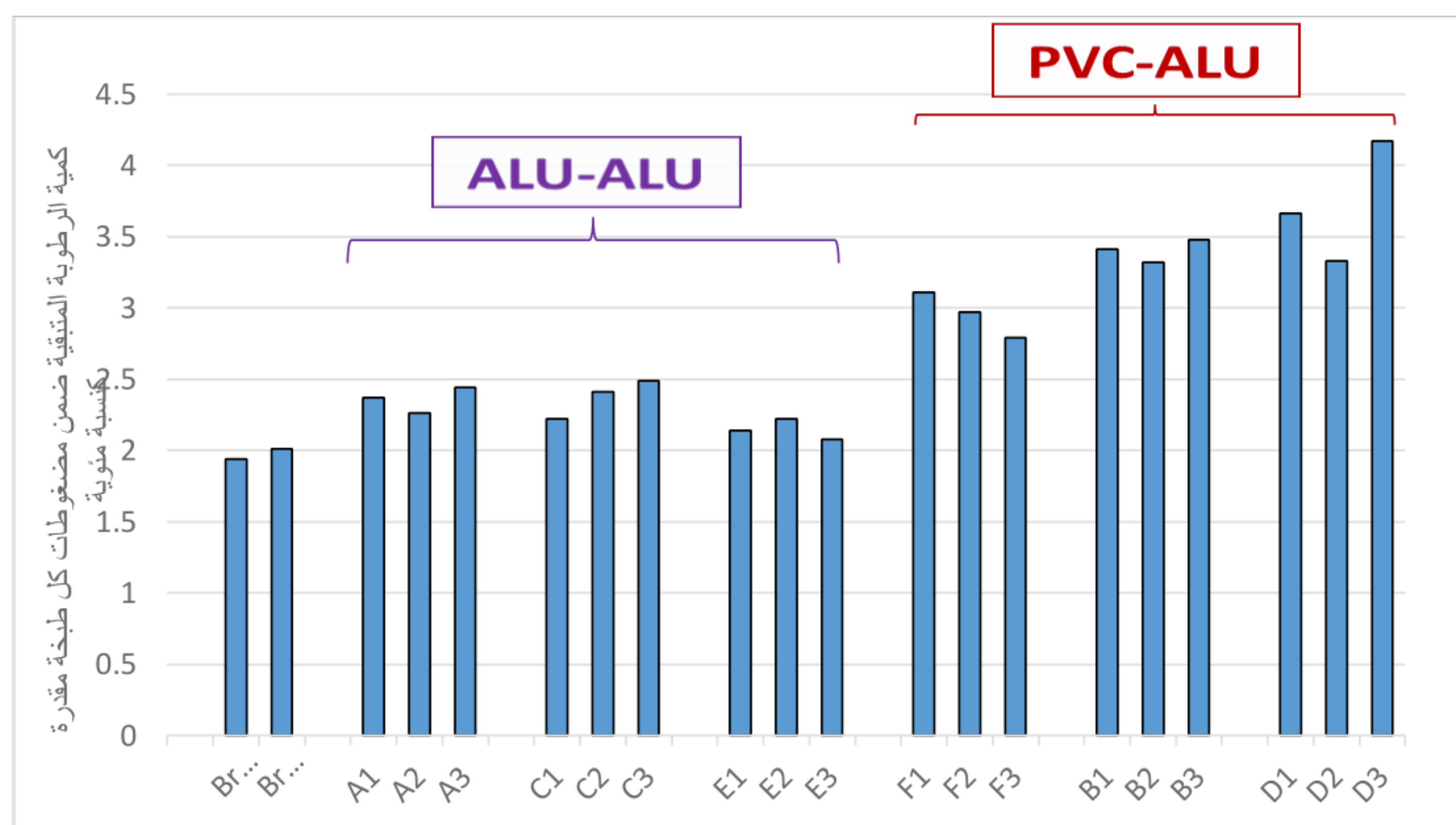
قد يعود ذلك إلى سوء في تعبير الآلات المسؤولة عن التهام وريقتي PVC والألمنيوم أو أن آلية التغليف المستخدمة ليست كاتمة للرطوبة المحيطة بالشكل الكافي [43].

علماً أنها ذات التحضيرات التي لوحظ وجود سوء في مظهرها الخارجي، هذا ما يؤكد أن نفاذ الهواء والرطوبة المحيطة ضمن تغليف هذه المستحضرات تم بنسبة أكبر من المغلفة ALU-ALU، وهذا ما سبب انخفاض المقاومة الميكانيكية وزمن التفتت لهذه المستحضرات.

7.4 محتوى الرطوبة Moisture content:

بسبب القدرة الاسترطابية لهيدروكلورايد الرانيتيدين، وعدم ثباته بوجود الرطوبة، فإن أي ارتفاع في كمية الرطوبة المتبقية ضمن المضغوطات سوف يؤثر على ثبات المادة الفعالة [70].

يظهر الشكل (15) كمية الرطوبة المتبقية لجميع التحضيرات المدروسة، والتي تراوحت بين قيم أكبر وأقل من القيمة المرجعية، حيث كانت الكمية الأقل للمستحضر الأصل 1.97 %، والاعلى للطبقة D3 بقيمة 4.17%، علماً أن القيمة المرجعية هي أقل من 2.5 %.



الشكل 15: كمية محتوى الرطوبة المتبقية لمضغوطات الطبقات الدوائية مقدرة بالنسبة المئوية

بالمقارنة مع المستحضر الأصل الذي يملك أقل محتوى رطوبة بين جميع العينات المدروسة، وجدنا أن الطبقات الثلاث للشركة E الأقل محتوى رطوبة بين جميع العينات المحلية المدروسة والأقرب للمستحضر الأصل بينما كانت قيم طبقات الشركة D الساحلية الأعلى على الإطلاق وخارج حدود القيمة المرجعية (2.5 %)، حيث وصلت إلى ضعف كمية المستحضر الأصل.

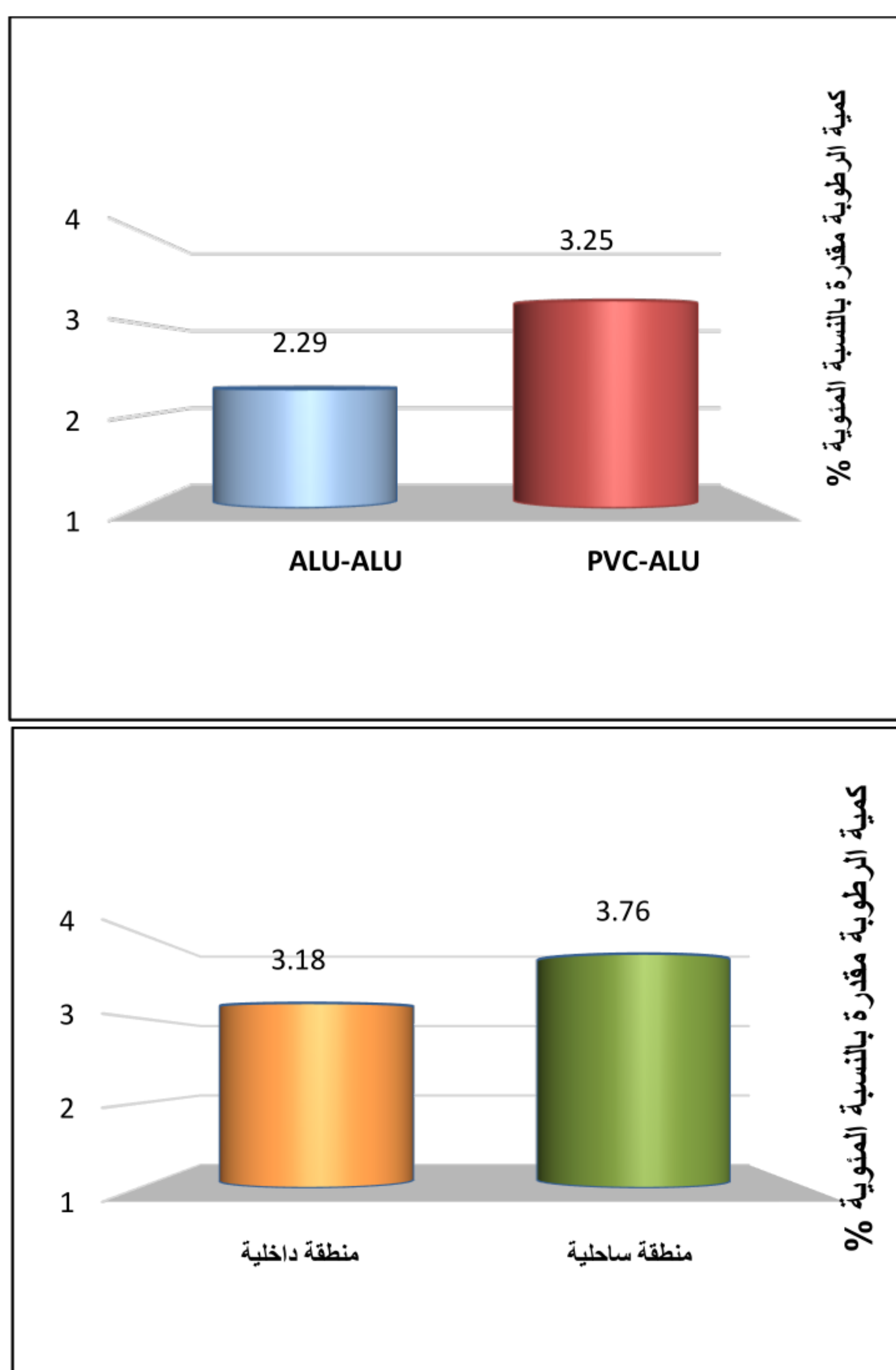
وبالعودة إلى قدم عمر إنتاج هذه التحضيرات (الجدول 6) وجدنا أن المستحضر الأصل كان في الربع الأخير من عمر الرف أثناء إجراء هذا البحث، رغم ذلك كانت كمية الرطوبة المتبقية ضمنه هي الأقل على الإطلاق مقارنة بجميع التحضيرات المحلية، و أثناء التقصي عن سبب جودته، والنتائج الجيدة له وجدنا أن الاختيار الملائم للسواغات ضمن صيغته يعتبر من العوامل المؤثرة في بناء هذه الجودة، فمثلاً يتم استخدام مولد الفيلم هيدروكسي بروبيل ميتيل سيلليلوز HPMC إلى جانب الترياسيتين كعامل ملدن في تلبيس مضغوطات المستحضر الأصل، وهذا يتوافق مع الدراسات المرجعية بأن استخدام هذه المشاركة تزيد من لدونة سائل التلبيس وتقلل من ظاهرة الشقوق المجهرية التي تنتج عن استخدام مولد الفيلم HPMC لوحده دون مادة ملدنة، علماً أن الترياسيتين ذو توافق عال مع HPMC ، ومحل ضعيف للرانيتيدين مما يضمن عدم هجرته إليه [47] [52] .

بالإضافة أيضاً للاحتياطات المتخذة من قبل مصنعين هذا الدواء لتحسين جودته والتي تمثلت بوضع أكياس من مجففات السيلكاجيل ضمن العبوة الخارجية للمستحضر، علماً أن المستحضرات المحلية لا تحتوي على أية مجففات باستثناء الطبخة F3 التي كانت تحوي كيساً صغيراً من السيلكاجيل ضمن العبوة الخارجية.

بالربط بين الشكل (15) و نتائج الفحوص الحسية في الفقرة (4.1) وجدنا أن تحضيرات الشركات B, F ذات قيم الرطوبة الأعلى بين جميع العينات المدروسة والتي تجاوزت القيمة المرجعية، هي ذات التحضيرات التي لوحظ عدم تطابق المظهر الخارجي لبعض مضغوطاتها مع المواصفات الدستورية من حيث وجود تبقات بنية في التلبيس وعدم إحكام التصاق طبقة الألمنيوم بطبقة PVC أثناء محاولة إخراج إحدى المضغوطات منها، أو من حيث ظهور رائحة الرانيتيدين الشبيهة برائحة الكبريت. علماً أن الشركات الثلاث السابقة الذكر لها نوع التغليف نفسه وهو PVC-ALU، و بالمقارنة إحصائياً بين المتوسطات بإجراء الاختبار الإحصائي T لعينتين مستقلتين، ومع مراعاة اختيار عينات مختلفة فقط من حيث مواد التغليف، وجدنا أن متوسط محتوى الرطوبة لمضغوطات الشركات المغلفة ALU-

ALU انخفض بشكل مهم احصائياً بالمقارنة مع مضغوطات الشركات المغلفة PVC-ALU ($P < 0.05$)، وهذا ما يؤكد ارتباط نوع التغليف بمحتوى الرطوبة المتبقية (الشكل 16).

هذا يتوافق مع دراسة أجريت عن تأثير مواد التعبئة والتغليف على مضغوطات رانيتيدين محضرة مخبرياً غير ملبسة تم تغليفها بنوعي تغليف PVC-ALU و ALU-ALU، بعد انتهاء التغليف وضعت العبوات في أوعية ذات رطوبة 75% عند درجة حرارة 25C، بعد مرور شهرين تميعت المضغوطات المغلفة بالنوع PVC-ALU بشكل كامل بينما لم يطرأ على المضغوطات المغلفة ALU-ALU إلا تغير طفيف حيث وصلت قيمة الرطوبة الممتصة من قبل المضغوطات المغلفة PVC-ALU إلى 30 ضعف كمية الرطوبة الممتصة من قبل المضغوطات ALU-ALU [26].



الشكل 16 : تأثير اختلاف نوع التغليف و موقع المعمل الدوائي على محتوى الرطوبة المتبقية للعينات المدروسة

لاحظنا أيضاً أن مضغوطات الشركة D التي يقع معملها الدوائي في الساحل السوري، تجاوزت القيمة المرجعية، وهي الأعلى محتوى رطوبة بين جميع الشركات المحلية المدروسة، وهذا يتوافق مع الدراسات السابقة أن كمية الرطوبة الممتصة من قبل هيدروكلورايد الرانيتيدين ترتفع بارتفاع الرطوبة النسبية [14][71] .

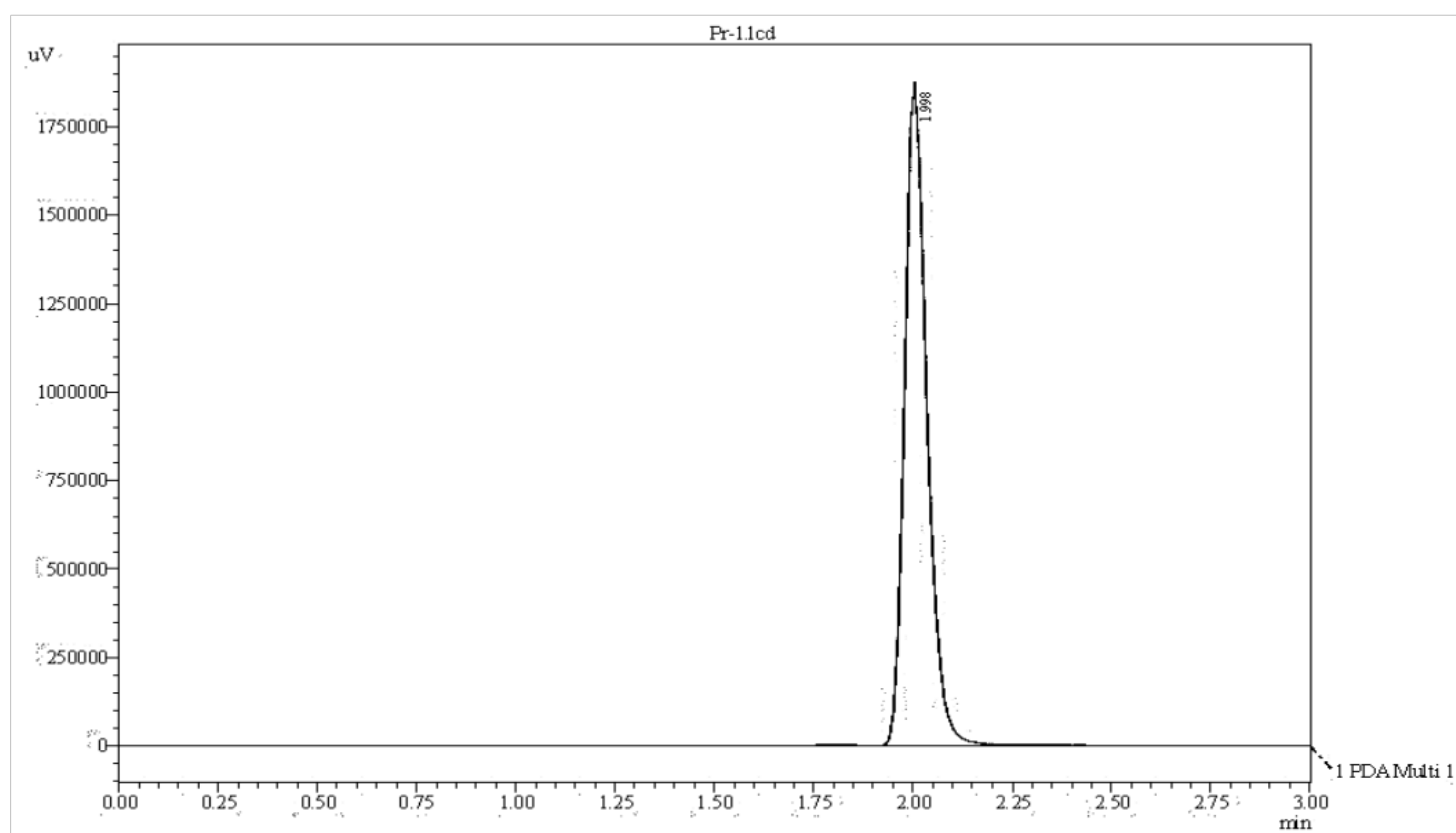
وبالمقارنة إحصائياً بين المتوسطات، ومع مراعاة اختيار عينات مختلفة فقط من حيث موقع المعمل الدوائي وجدنا أن متوسط محتوى الرطوبة لمضغوطات الشركات المتواجدة في الداخل السوري انخفض بشكل مهم إحصائياً بالمقارنة مع مضغوطات الشركة D المتواجدة في الساحل السوري ($P < 0.05$) (الشكل 16)، أي أن موقع المعمل الدوائي كان له أثر على ارتفاع محتوى الرطوبة المتبقية، علماً أن نوع التغليف كان اشد تأثيراً على ارتفاع كمية الرطوبة المتبقية مقارنة بتواجد المعمل الدوائي في منطقة ساحلية. هذا ما يؤكد سبب انخفاض المقاومة الميكانيكية وزمن تفتت المستحضرات المصنعة في الساحل مقارنة بالمصنعة في الداخل.

8.4 المقايسة:

يبين الجدول (13) نتائج ملائمة النظام الكروماتوغرافي لمقايسة كمية الرانيتيدين في المضغوطات، أظهرت الطريقة التحليلية تكرارية ممتازة حيث كانت قيمة الانحراف المعياري النسبي أقل من 2% لكل من زمن الاحتباس RT والمساحة تحت المنحني AUC، كما وأظهر كروماتوغرام المحلول العياري الخاص بملاءمة النظام قمة واحدة واضحة لهيدروكلورايد الرانيتيدين عند كل حقنة كما هو موضح في الأشكال المتواجدة ضمن الملحق رقم (13)، وللعينات المدروسة أيضاً بما فيها المستحضر الأصلي (الشكل 17).

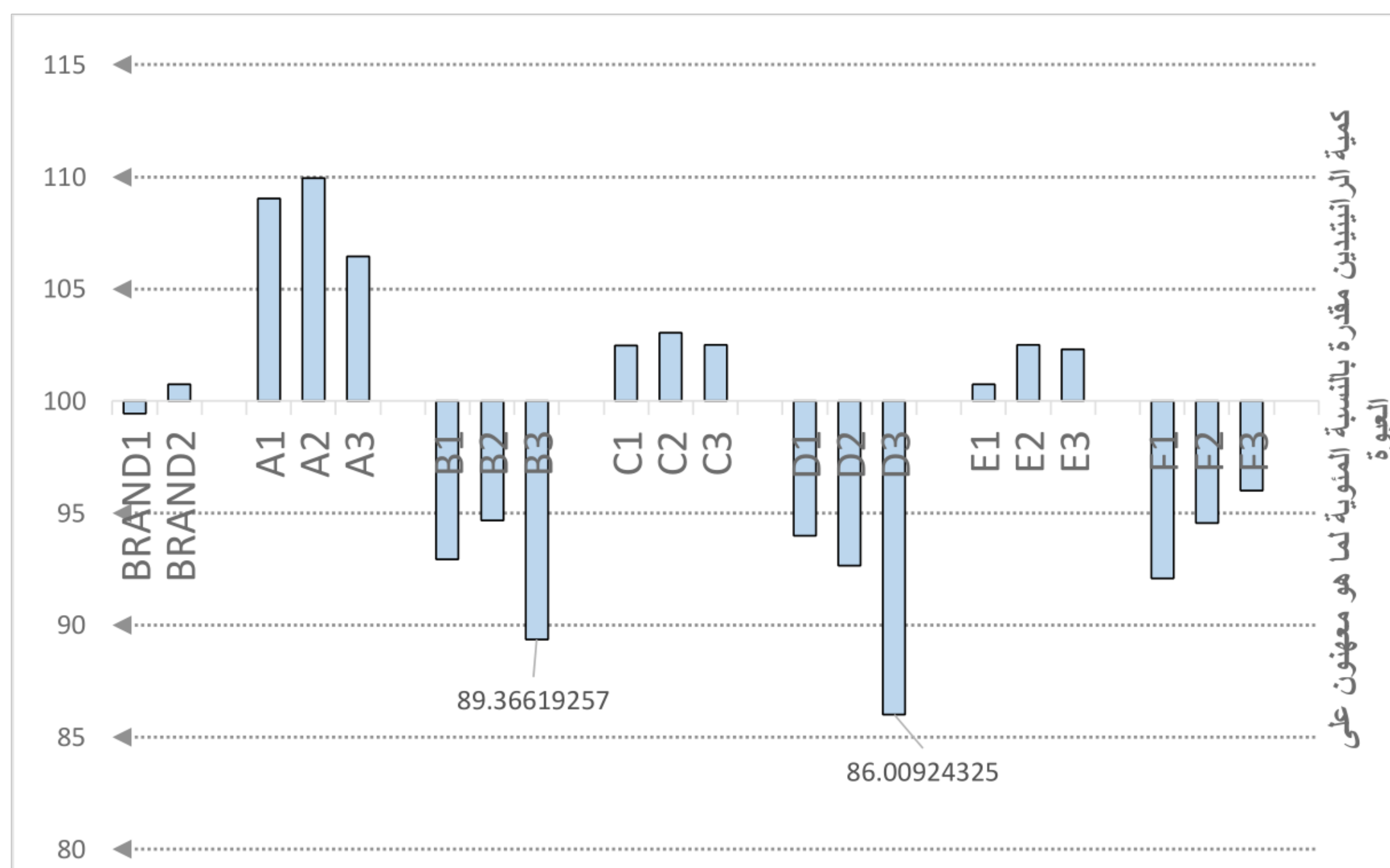
جدول 13: نتائج ملائمة النظام الكروماتوغرافي

Number of injection	Area	Rt (min)
1	7472470	2.009
2	7476798	2.002
3	7456776	1.999
4	7477957	1.999
5	7470619	2.001
6	7483723	2
Average	7473057.17	2.00
RSD%	0.1231	0.1887



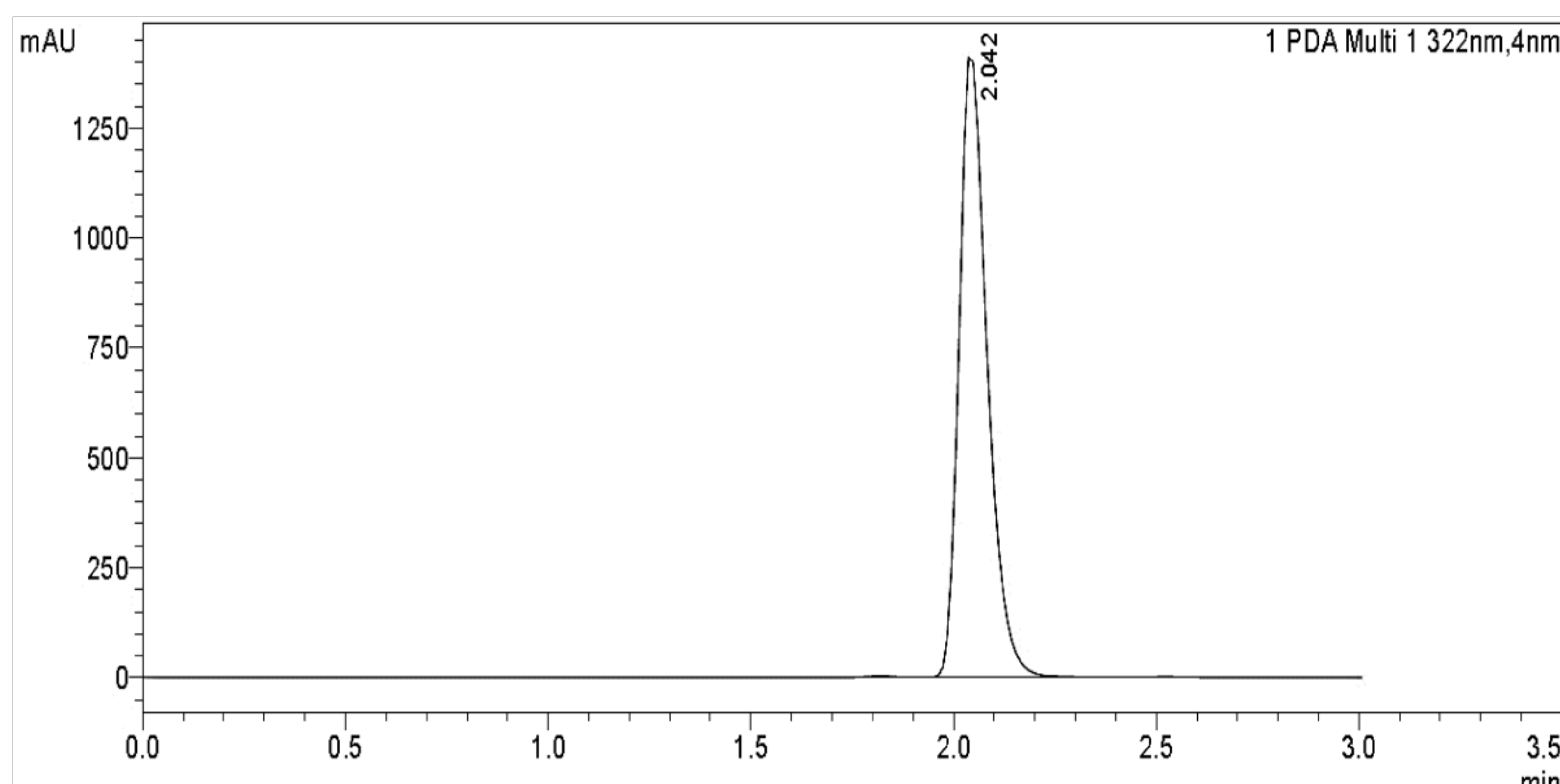
الشكل 17 : الكروماتوغرام الخاص بـ Brand1 خلال المقايضة الأولى

يظهر الشكل (18) محتوى الرانيتيدين مقدراً كنسبة مئوية مما هو معنون على العبوة، ويتوجب أن تكون هذه الكمية بين 90-110 % وفقاً للمتطلبات الدستورية حيث:

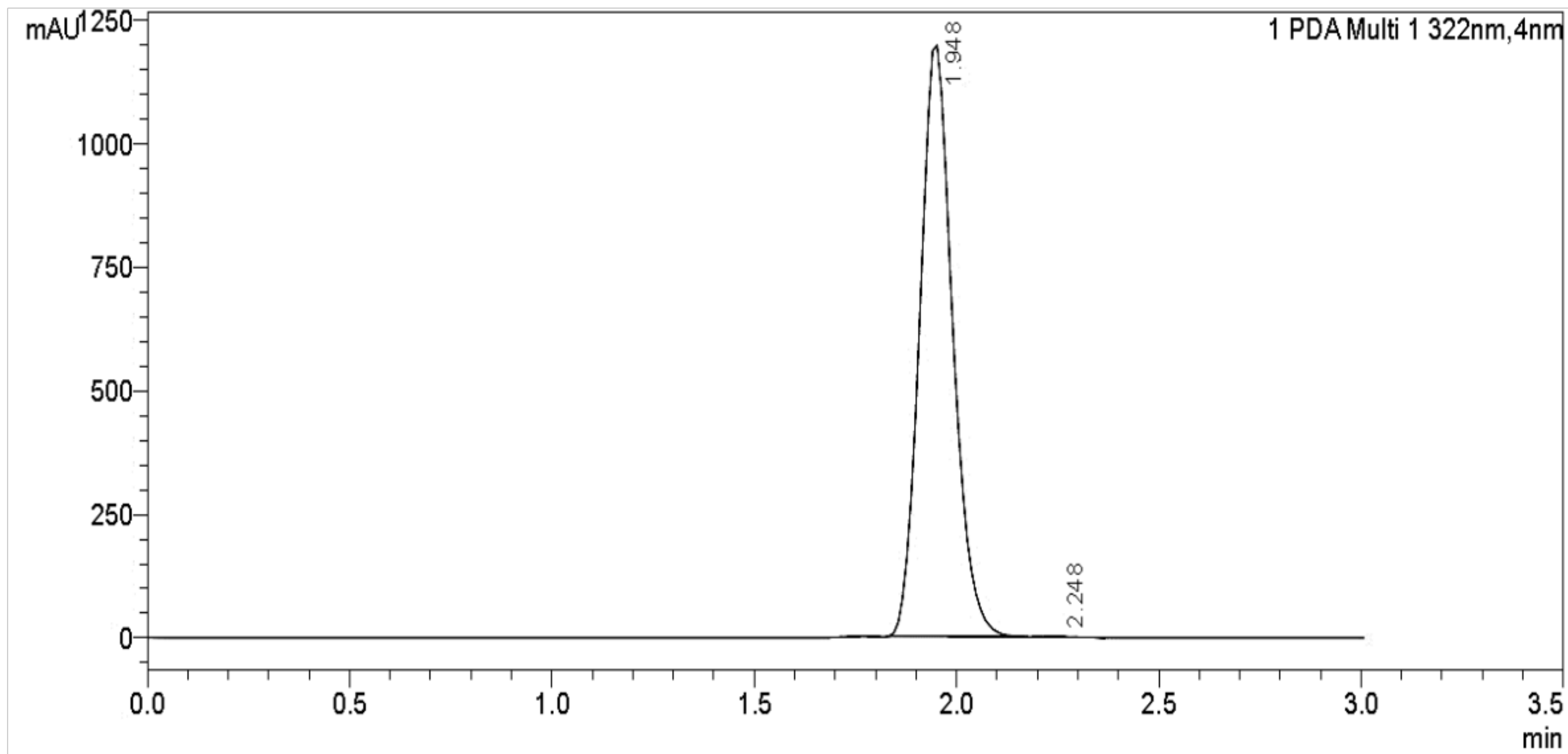


الشكل 18 : نتائج المقايضة للطبقات المحلية المدروسة وللمستحضر الأصيل

- تراوحت كمية المادة الفعالة للطبخت المدروسة بين قيم أكبر وأقل من المعنون على العبوة، مع بقائها ضمن الحدود الدستورية، عدا الطبختين D3 و B3 انخفضت عن القيمة المسموحة دستورياً، حيث كانت للطبخة D3 (86.0 %) بينما للطبخة B3 (89.4 %) مما هو معنون على العبوة، (يظهر الشكل 19 الكروماتوغرام الخاص بالطبخة B3، والشكل 20 الكروماتوغرام الخاص بالطبخة D3)
- كانت كمية المادة الفعالة لطبخت الشركة E والمستحضر الأصل الأقرب لكمية المادة الفعالة المعنونة على العبوة، بينما كانت طبخت الشركة A ذات كميات الرانيتيدين الأعلى بين جميع التحضيرات المحلية المدروسة، علماً أن مدة الصلاحية للمستحضر الأصل والمستحضر E هي سنتان ونصف بينما للتحضيرات المحلية الأخرى جميعها 3 سنوات.
- بالربط بين قدم عمر الانتاج (الجدول 6) ونتائج المقايسة لتحضيرات كل شركة على حدى، وجدنا أن كمية المادة الفعالة متناسبة عكساً مع قدم عمر الإنتاج، أي أن الطبخة الأقدم إنتاجاً من المستحضر تحتوي الكمية الأقل من المادة الفعالة، وهذا يتوافق مع الدراسات المرجعية أن هيدروكلورايد الرانيتيدين من المواد التي تتسارع وتيرة تخریبها مع الزمن [26] [14] [72] .



الشكل 19: الكروماتوغرام الخاص بالطبخة B3

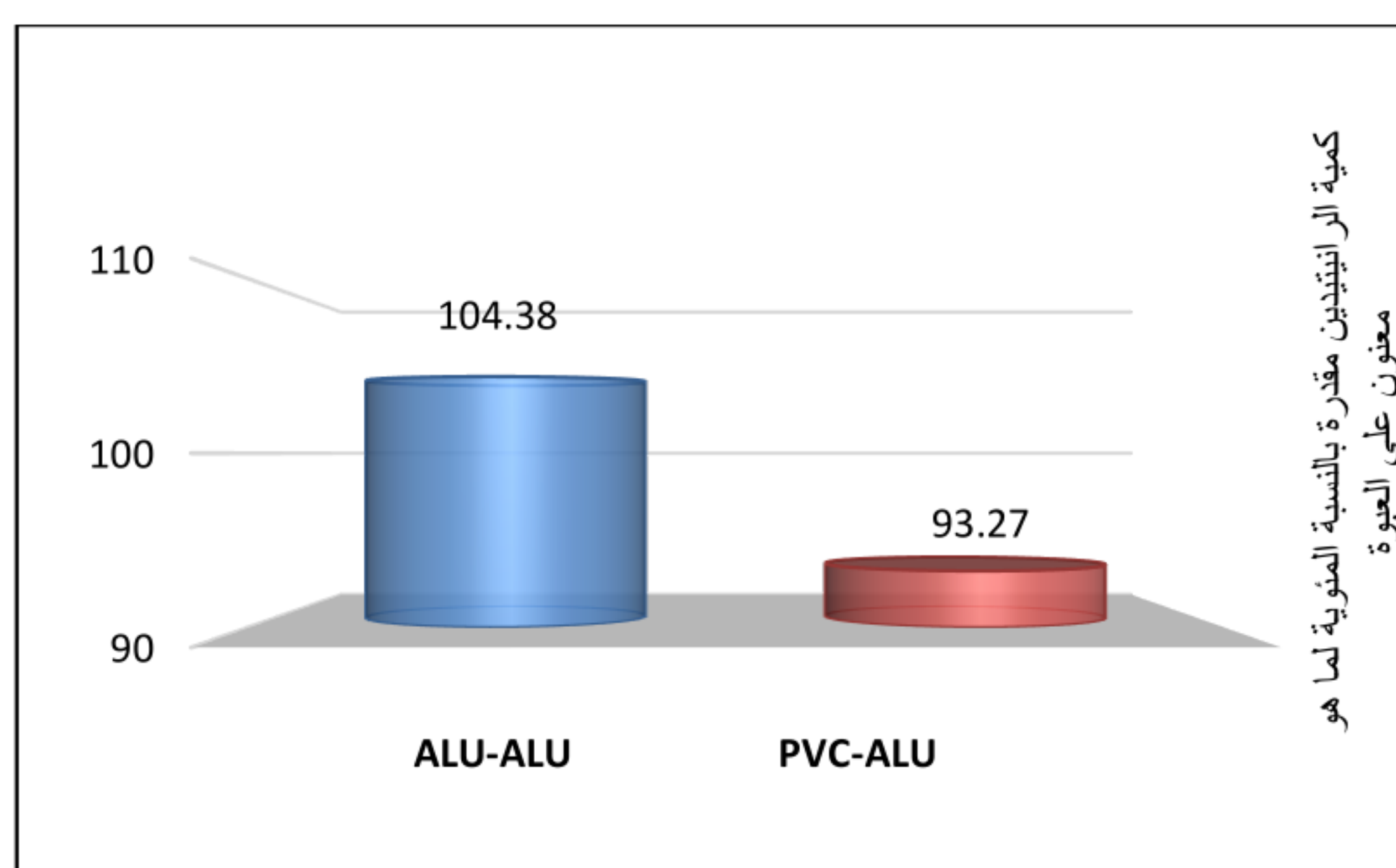


الشكل 20: الكروماتوغرام الخاص بالطبقة D3

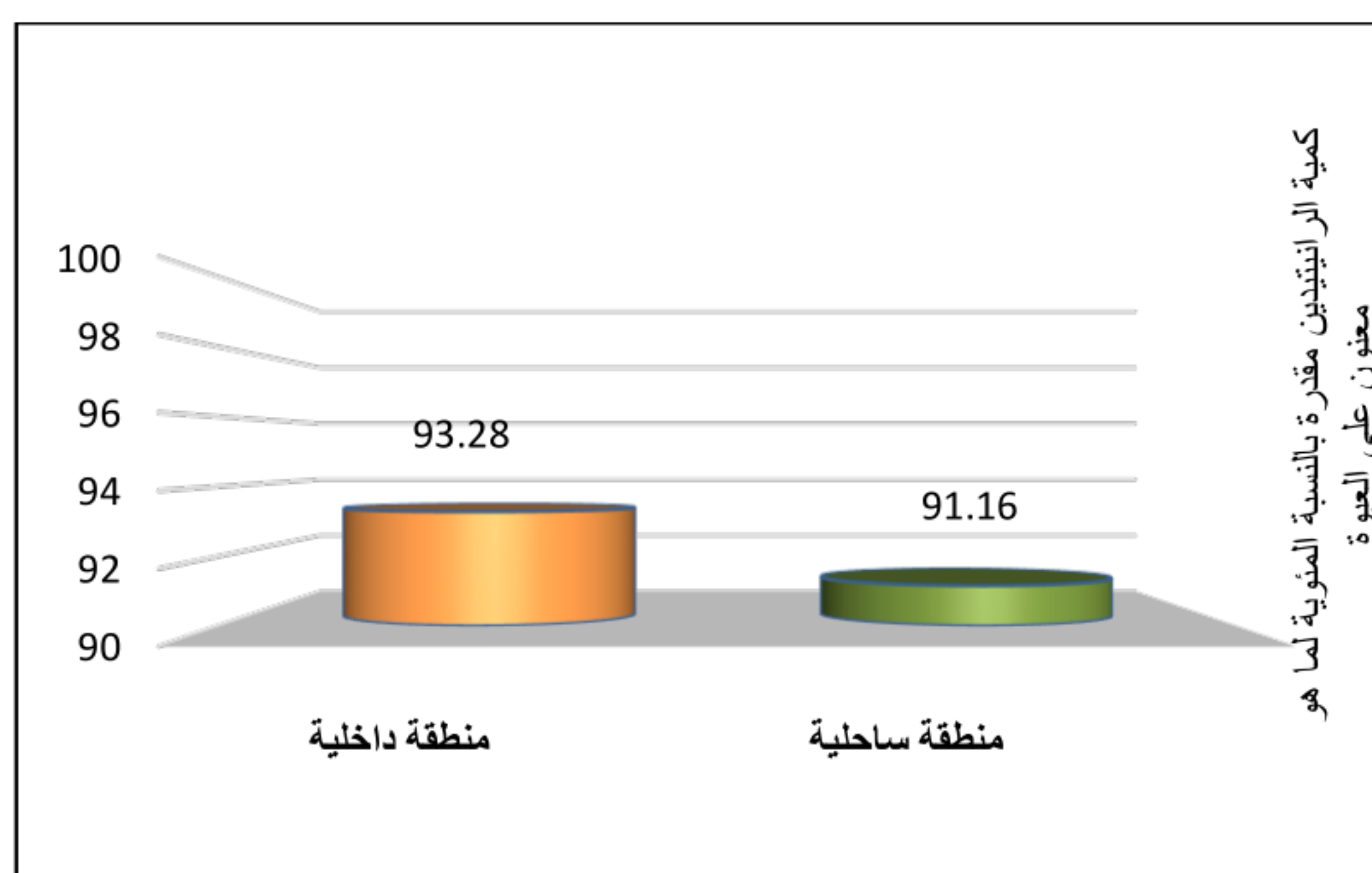
وبإجراء المقارنة الإحصائية بين المتوسطات باستخدام الاختبار الاحصائي T لعينتين مستقلتين، ومع مراعاة اختيار عينات مختلفة فقط من حيث مواد التعبئة والتغليف وجدنا أن كمية المادة الفعالة للمضغوطات المغلفة PVC-ALU انخفض بشكل مهم إحصائياً بنسبة 11% بالمقارنة مع المغلفة ALU-ALU ($P < 0.05$). (الشكل 21) وهذا ما يؤكد ارتباط نوع التغليف بالتخرب الحاصل في كمية المادة الفعالة، نتيجة استخدام مواد تغليف غير مناسبة، حيث أن هيدروكلورايد الرانيتيدين من المواد الحساسة جداً تجاه الرطوبة، لذلك يجب تغليفها بمادة ذات قيم WVTR معدومة كصفائح الألمنيوم، بينما يعتبر PVC بأنواعه ذات قيم WVTR متوسطة إلى مرتفعة ولا يصلح لتغليف مضغوطات المواد الفعالة الحساسة للرطوبة، وهذا ما تم ذكره في الجدول رقم (3) [43].

بينما انخفضت كمية المادة الفعالة لمضغوطات الشركة D الواقعة في الساحل السوري بشكل مهم إحصائياً، بنسبة 2.02% بالمقارنة مع قيم مضغوطات الشركات الواقعة في الداخل السوري، $P < 0.05$ (الشكل 22)، ما يؤكد أن نوع التغليف كان أكثر أهمية واشد تأثيراً على انخفاض المادة الفعالة مقارنة بتواجد المعمل الدوائي في منطقة ساحلية، وهذا قد يعود إلى تقارب معدل الرطوبة النسبية السنوي في الساحل والداخل السوري، حيث يتصف المناخ في المناطق الداخلية في سورية بارتفاع في معدل الرطوبة النسبية خلال فصل الشتاء 80% وانخفاض في فصل الصيف 30% أما بالنسبة للمنطقة الساحلية فيحدث فيها العكس بسبب محاذاتها للبحر بحيث يبلغ 75% صيفاً و 50% شتاءً، مع ارتفاع معدل درجات الحرارة السنوي بمقدار 7 ± 2 °C مقارنة بالداخل، هذا أكدته دراسة أجرتها

الصيدلانية لينا سليمان، والتي أثبتت أيضاً أنه خلال أشهر السنة، يكون متوسط الرطوبة النسبية ضمن حجرة إنتاج المضغوطات في معامل الساحل السوري بين 39 و 43% في حال وجود ساحبات هوائية، بينما تكون الرطوبة النسبية أعلى من 50% خلال جميع أشهر السنة في حال عدم وجود ساحبات، علماً أنه لا يمكن تصنيع مستحضرات هيدروكلورايد رانيتيدين عند هذه القيم من الرطوبة النسبية، ما يؤكد على أهمية التقيد باختيار نظام ساحبات الرطوبة الأفضل على الإطلاق في حال تصنيع مستحضرات حساسة للرطوبة في الساحل، وخفض درجات الحرارة إلى 20 C⁰ وخاصة خلال أشهر الربيع والصيف [21][38][18].



الشكل 21: تأثير اختلاف مادة تغليف المضغوطات على قيم المعايير



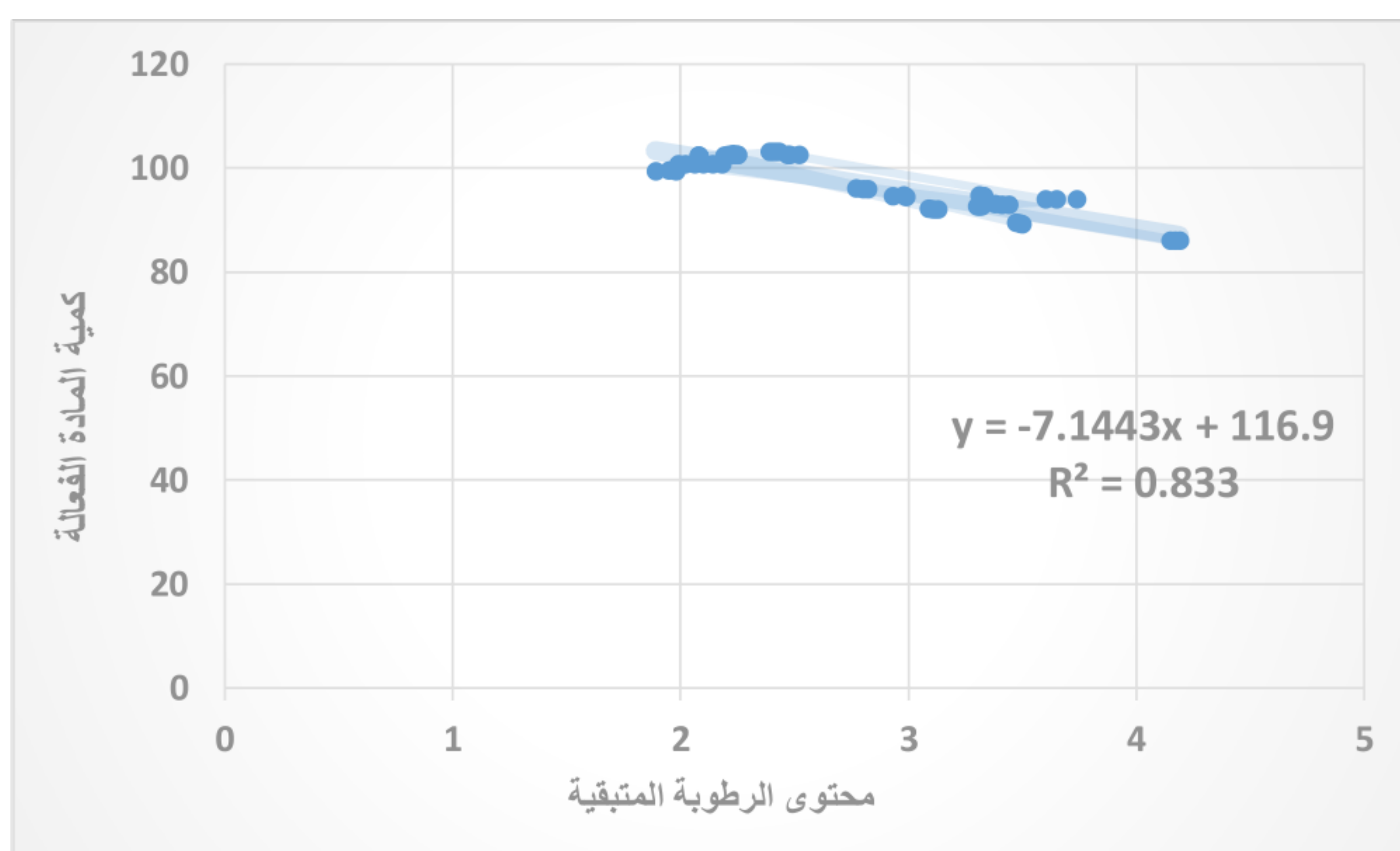
الشكل 22: تأثير موقع المعمل الدوائي على معايير المادة الفعالة

بالمقارنة بين الشكل 18 (نتائج المقايسة) والشكل 15 (محتوى الرطوبة المتبقية) لاحظنا أنه مع ازدياد نسبة الرطوبة المتبقية للطبقات تتناقص كمية مادتها الفعالة، ولتأكيد هذه الملاحظة إحصائياً، تم استخدام اختبار الانحدار الخطي البسيط، في محاولة لإيجاد علاقة رياضية تربط ما بين كمية المادة الفعالة للمضغوطات وكمية محتوى الرطوبة المتبقية ضمنها (معادلة خطية تنبؤية) (الشكل 23)، حيث كان نموذج المعادلة الناتج فيما بينهما هو:

$$\text{كمية المادة الفعالة} = 116.9 - (7.1443 * X)$$

على اعتبار X هو محتوى الرطوبة المتبقية ضمن المضغوطات مقدراً كنسبة مئوية.

حيث تفسر هذه المعادلة بأن كل زيادة في محتوى الرطوبة المتبقية للمضغوطات بمقدار 1 % من المحتمل أن تؤدي إلى نقصان تركيز المادة الفعالة بمقدار 7.14 %



الشكل 23: العلاقة بين محتوى الرطوبة المتبقية و قيم مقايسة المضغوطات

أما مدى ارتباط متغيري هذه المعادلة (R^2) فهو (0.83)، أي أن كمية الرطوبة المتبقية تفسر فقط ما نسبته 83.3% من التغيرات والتباينات الحاصلة بقيم مقايسة المضغوطات، وذلك يعود إلى:

i. أن ارتفاع الرطوبة الممتصة يعتبر المسبب المباشر لنقصان المادة الفعالة، ولكن ليس بالضرورة أن يكون المسبب الوحيد لهذا الانخفاض، حيث من الممكن أن تكون كمية المادة الفعالة منخفضة منذ البداية ولم توضع بكميتها الدستورية، أو نتيجة لعوامل أخرى، كالتحريات الضوئية في مسحوق الرانيتيدين، التي لم نستطع دراسة تأثيرها في هذا البحث، لأن التقييم تم على مضغوطات نهائية ملبسة ومغلقة. [71]

ii. آليات قبط الماء من قبل هيدروكلورايد الرانيتيدين الصلب، والتي تختلف باختلاف كمية الرطوبة النسبية والحرارة المحيطة، حيث تقسم إلى ثلاث آليات:

1. امتزاز adsorption الماء على سطح هيدروكلورايد الرانيتيدين الصلب دون التغلغل إلى داخله، وهذه الآلية تحدث في حال كانت الرطوبة النسبية أقل من 40% حيث لا تتأثر الخصائص الفيزيوكيميائية عموماً عندما يحدث الامتزاز، ولكن يمكن أن تتأثر خصائص سطحه العيانية (macroscopic properties) إلى حد كبير، مما يؤثر على الاختبارات الفيزيائية للمضغوطات فيما بعد [73].

2. سيلان liquefaction الماء على سطح هيدروكلورايد الرانيتيدين الصلب، حيث تحدث هذه الآلية في حال كانت الرطوبة النسبية المحيطة أعلى من الرطوبة النسبية الحرجة CRH، مما يؤدي إلى تشكيل عدة طبقات جزيئية من الماء، تسبب تمييع وسيولة السطح الخارجي فقط، ولكن من الممكن مع مرور الوقت وارتفاع الحرارة أعلى من 40 °C أن تتغلغل إلى داخل الجزيئات [74][14].

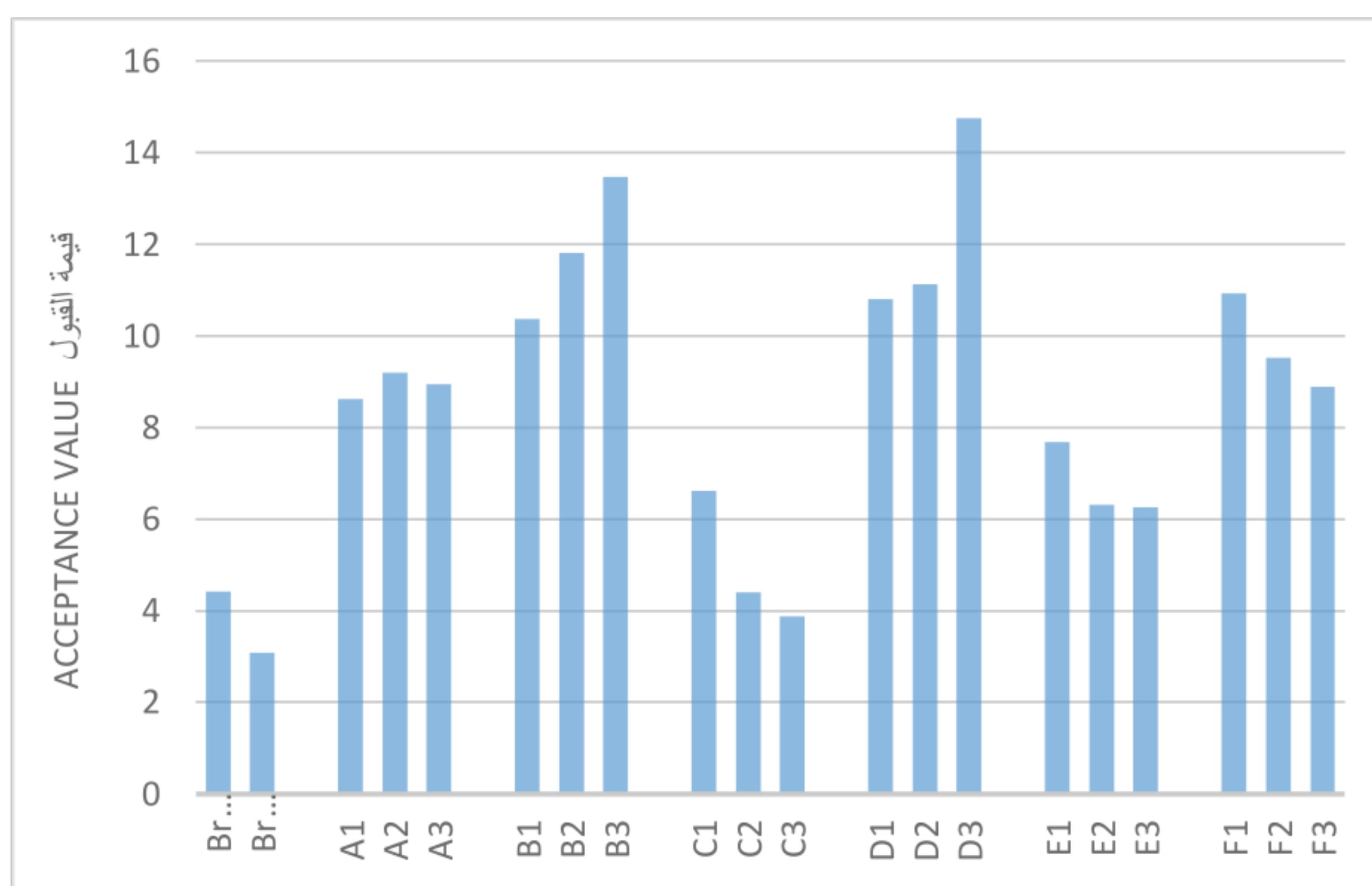
3. امتصاص absorption الماء من قبل هيدروكلورايد الرانيتيدين الصلب والتغلغل ما بين جزيئاته، وهذا يحدث في حال كانت الرطوبة النسبية قريبة من CRH (67%) مما يؤدي إلى دخول الماء في البنية البلورية وبدء تفاعلات الحلمهة بشكل متناسب طردياً مع الحرارة، مما يؤدي إلى انخفاض الثبات الفيزيائي والكيميائي [75][16][21].

مع العلم أن محتوى الرطوبة المتبقية يعبر فقط عن الماء الحر الناتج عن آليتي الامتزاز والسيلان، بينما الماء المرتبط ينتج عن الامتصاص.

9.4 اختبار تجانس الوحدات الجرعية Uniformity of Dosage Units (تباين الوزن Weight Variation):

يظهر الشكل (24) نتائج قيم القبول Acceptance Value لجميع العينات المدروسة، ووفقاً للمتطلبات الدستورية يجب ألا تتجاوز قيمة القبول لأية طبخة 15، فكلما ارتفعت هذه القيمة كلما انخفض تجانس الوحدات الجرعية، حيث:

- كانت قيم جميع التحضيرات المدروسة أقل من 15 أي ضمن النسبة المسموح بها دستورياً مع العلم أنها تباينت فيما بينها، فكانت أصغر قيمة لـ Brand2 (3.08)، وأعلى قيمة لـ D3 (14.75) (جميع النتائج في الملحق 7).
- كانت قيم مضغوطات الشركتين C،E الأقرب لقيم المستحضر الأصلي مع عدم وجود فروق إحصائية مهمة بينهما ($P>0.05$).
- ارتفعت قيم مضغوطات الشركات A, B, D, F بشكل مهم إحصائياً $P<0.05$ بالمقارنة مع المستحضر الأصلي، قد يعود ذلك إلى التوزيع غير المتجانس للمادة الفعالة ضمن قالب الضغط، إما نتيجة عدم الخلط والمزج الكافي لمساحيق الصيغة، أو اختلاف خواص الكثافة للمساحيق و الحثريات نتيجة ادمصاص رطوبة خارجية أدت إلى تكتل المساحيق مما قلل خواص التدفق وجعل التوزيع غير متجانس. [49][76]

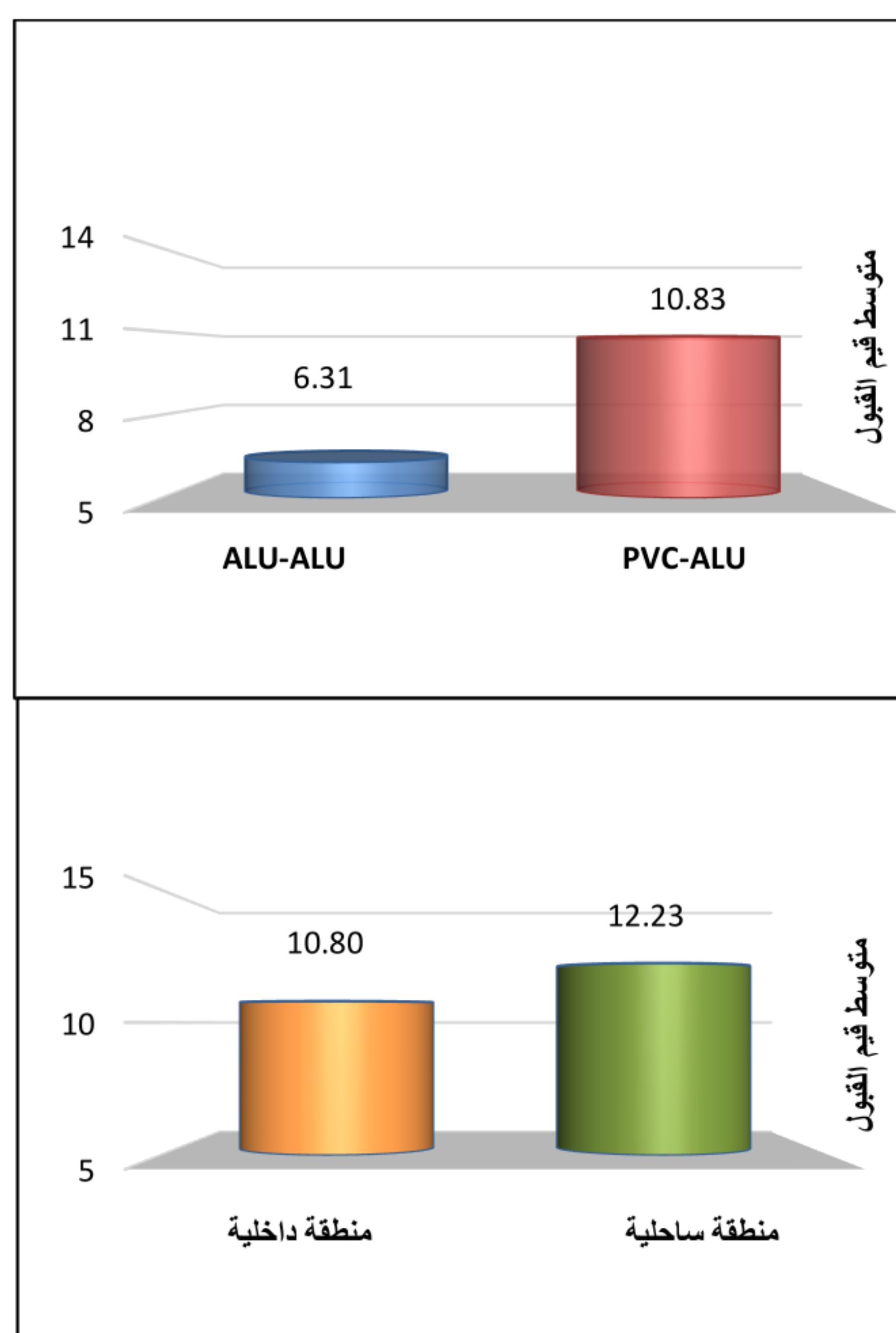


الشكل 24: نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية لجميع التحضيرات المحلية المدروسة والمستحضر الأصلي

- بالعودة للشكل 15 (محتوى الرطوبة المتبقية) وباستخدام اختبار تحليل الارتباط بيرسون وجدنا أن هنالك ارتباطاً قوياً طردياً ذا دلالة إحصائية $p<0.05$ ما بين تفاوت قيم القبول بين طبخات كل شركة ومحتوى الرطوبة المتبقية، وذلك بمعامل ارتباط قدره $r=(0.831)$ (الجدول رقم 1 الموجود في الملحق 9)، أي كلما ارتفع محتوى الرطوبة المتبقية ارتفعت نسبة القبول وانخفض تجانس الوحدات الجرعية بين الطبخات.

كانت طبخات الشركات A, C, E المغلقة ALU-ALU ذات قيم القبول الأقل بين جميع العينات المحلية المدروسة، بينما لطبخات الشركات B, D, F المغلقة PVC-ALU القيم الأعلى، و بالمقارنة إحصائياً بين المتوسطات بإجراء الاختبار الاحصائي T لعينتين مستقلتين (الشكل 25)

- وجدنا أن متوسط قيم القبول لمضغوطات الشركات المغلقة PVC-ALU ارتفع بشكل مهم إحصائياً بالمقارنة مع المغلقة ALU-ALU ($P < 0.05$). (الملحق 10) وهذا ما يؤكد أثر نوع التغليف PVC-ALU على انخفاض تجانس الوحدات الجرعية للمضغوطات.
- قيم القبول لمضغوطات الشركة D المتواجدة في الساحل كانت الأعلى بين جميع العينات المدروسة، حيث ارتفعت بشكل مهم إحصائياً بالمقارنة مع المتواجدة في الداخل ($P < 0.05$) (الشكل 25) (الملحق 11). علماً أن نوع التغليف كان أشد تأثيراً على ارتفاع قيم القبول مقارنة بتواجد المعمل الدوائي في منطقة ساحلية.



الشكل 25: تأثير نوع التغليف وموقع الشركات على قيم القبول لتجانس الوحدات الجرعية

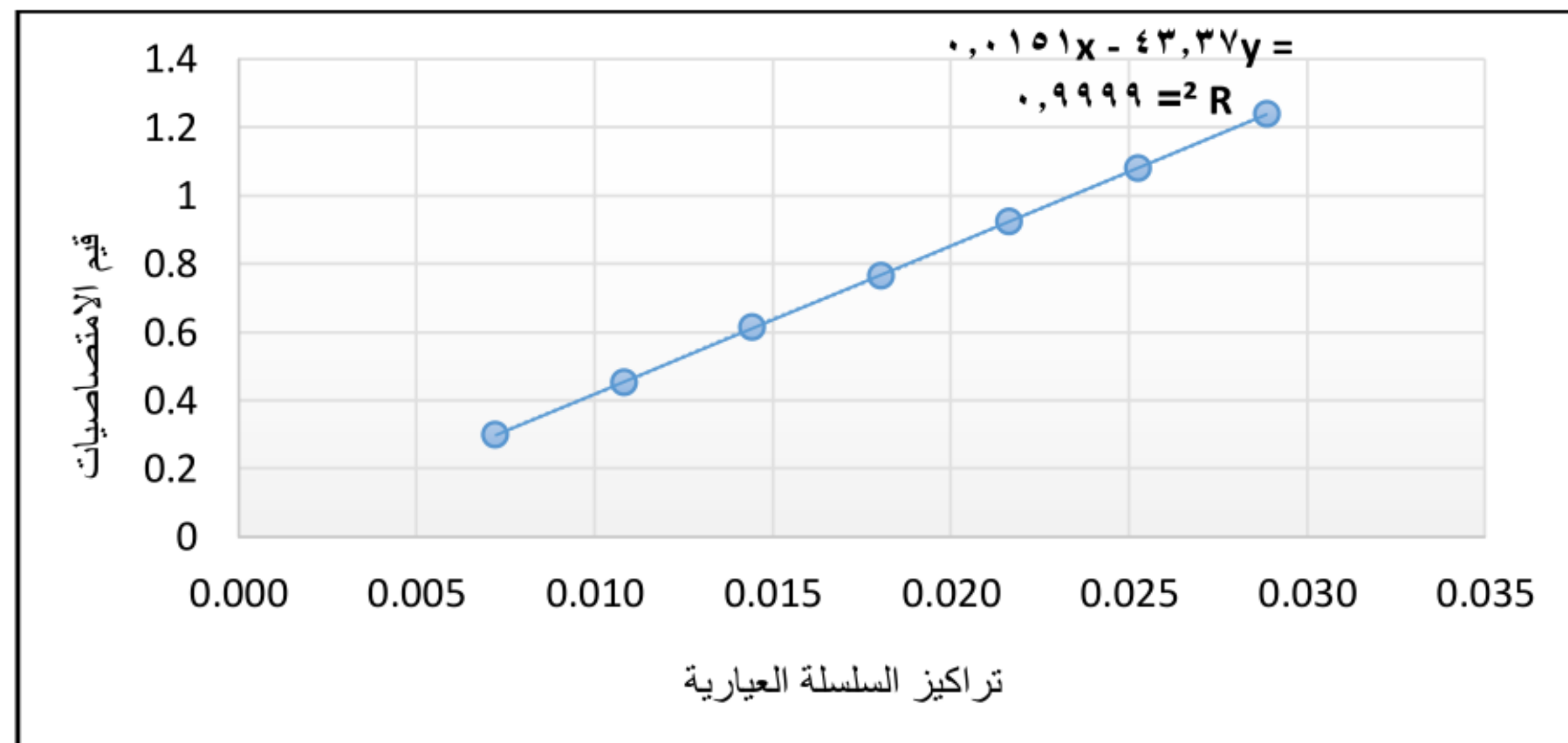
10.4 اختبار الذوبان Dissolution Test:

يعطي اختبار الذوبان فكرة عن تحرر المادة الفعالة، ويعتبر أحد أهم عوامل تماثل تحضيرات الشكل الصيدلاني فيما بينها، حيث يجب ألا تتخلف كمية هيدروكلوريد الرانيتيدين المتحررة من أية مضغوة عن النسبة $Q+5\%$ ، وذلك بعد إجراء المرحلة الأولى من الاختبار وفق المتطلبات الدستورية (الجدول 14) [12][28].

جدول 14: مراحل اختبار الذوبان وفق USP40

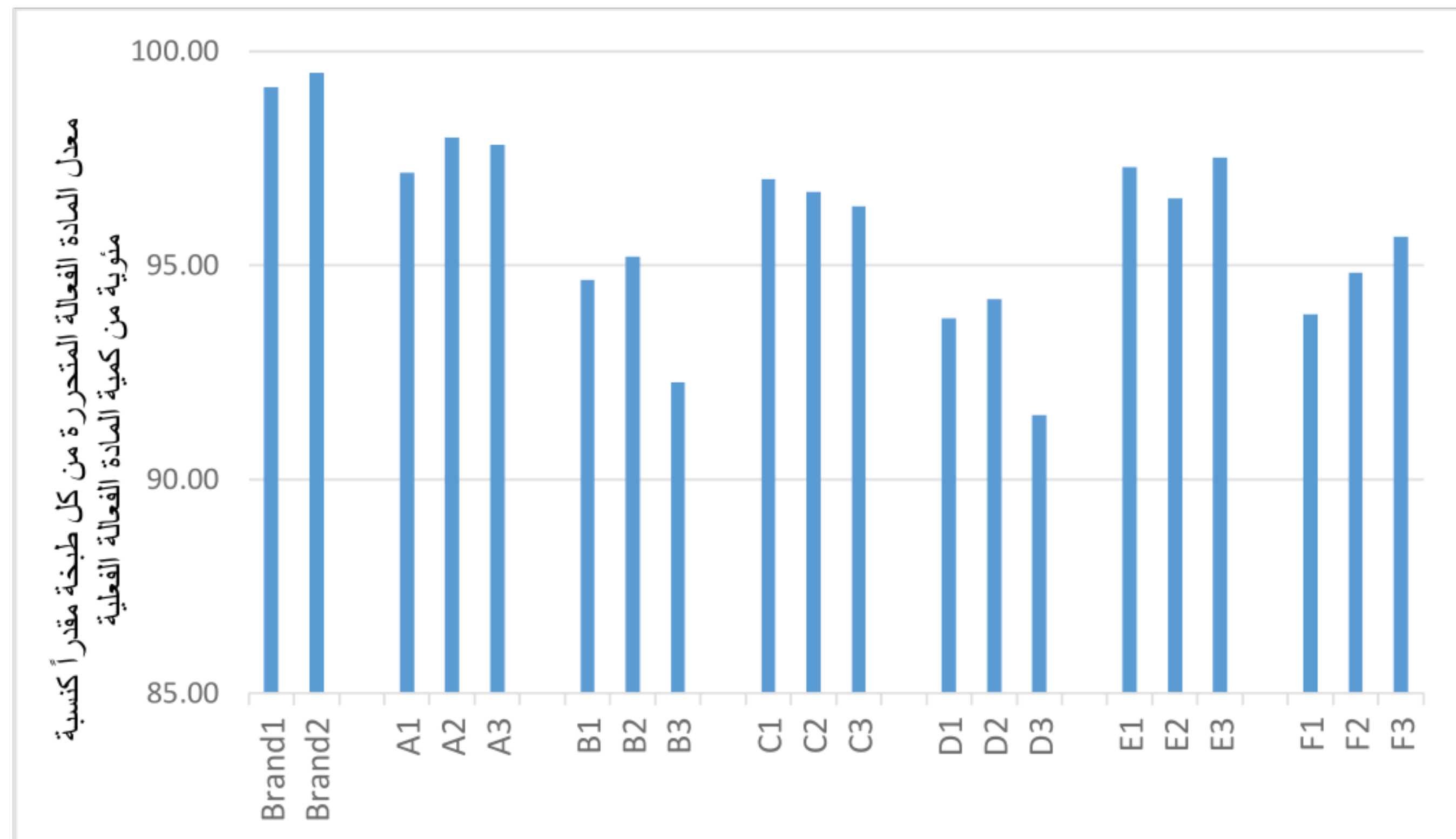
Stage	Number of units tested	Acceptance Criteria
S1	6	Each unit is not less than $Q + 5\%$.
S2	6	Average of 12 units (S1 + S2) is equal to or greater than Q , and no unit is less than $Q-15\%$.
S3	12	Average of 24 units (S1 + S2 + S3) is equal to or greater than Q , not more than 2 units are less than $Q-15\%$, and no unit is less than $Q-25\%$.

يظهر الشكل (26) معادلة مستقيم الانحدار التي حصلنا عليها من قياس امتصاصيات تراكيز السلسلة العيارية لهيدروكلوريد الرانيتيدين، حيث كانت قيمة r^2 مساوية لـ 0.9991 مما يدل على خطية الطريقة التحليلية ضمن المجال المدروس.



الشكل 26: المعادلة الخطية لسلسلة هيدروكلوريد الرانيتيدين العيارية

كانت جميع الطبقات المدروسة موافقة للقيم الدستورية (الشكل 27)، (جميع الأرقام في الملحق 6)، حيث كانت مضغوطات الشركة A والشركة E الأعلى معدل تحرر مادة فعالة بين جميع التحضيرات المحلية المدروسة والأقرب لقيم المستحضر الأصل.

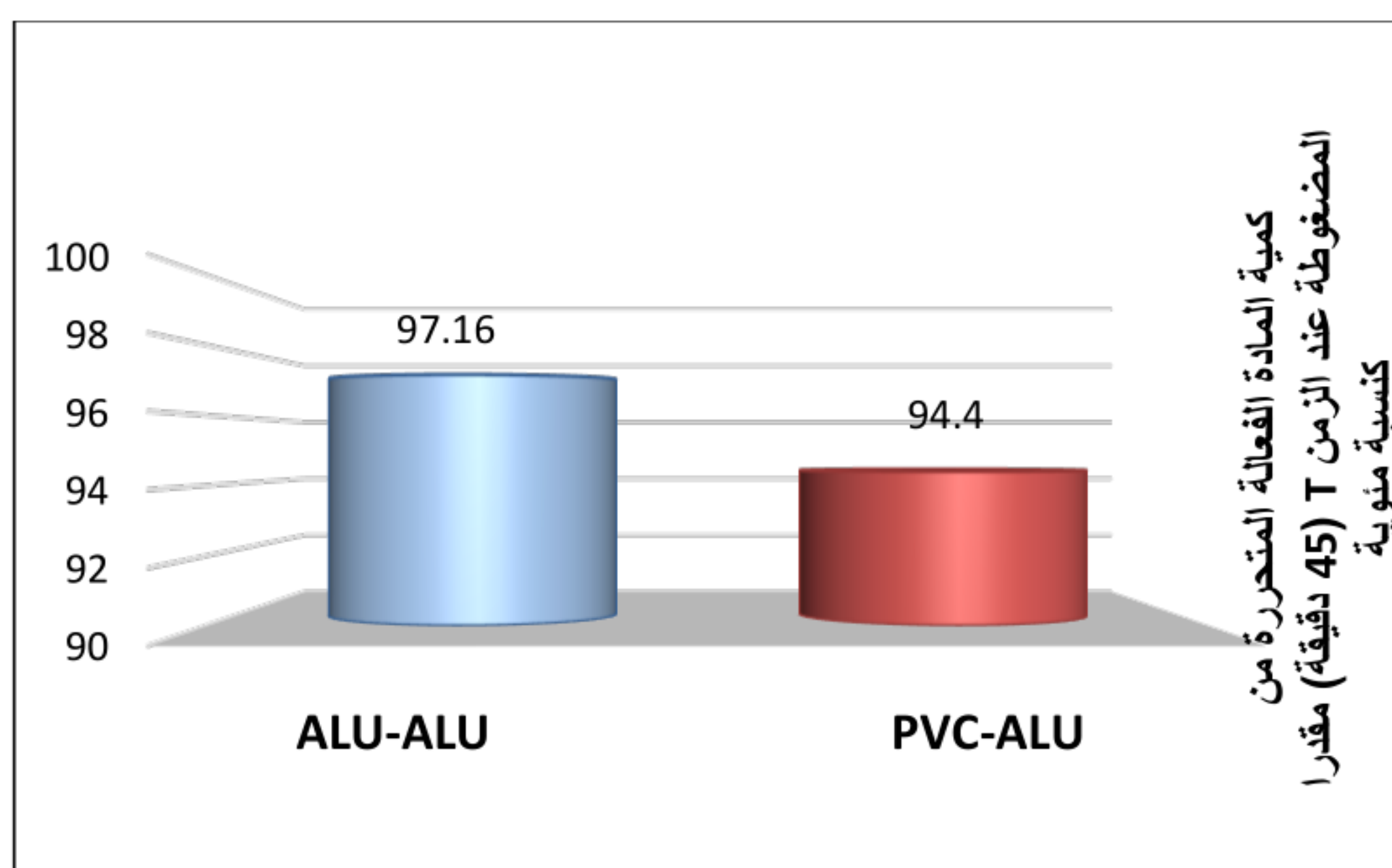


الشكل 27: نتائج اختبار معدل الذوبان للعينات المدروسة

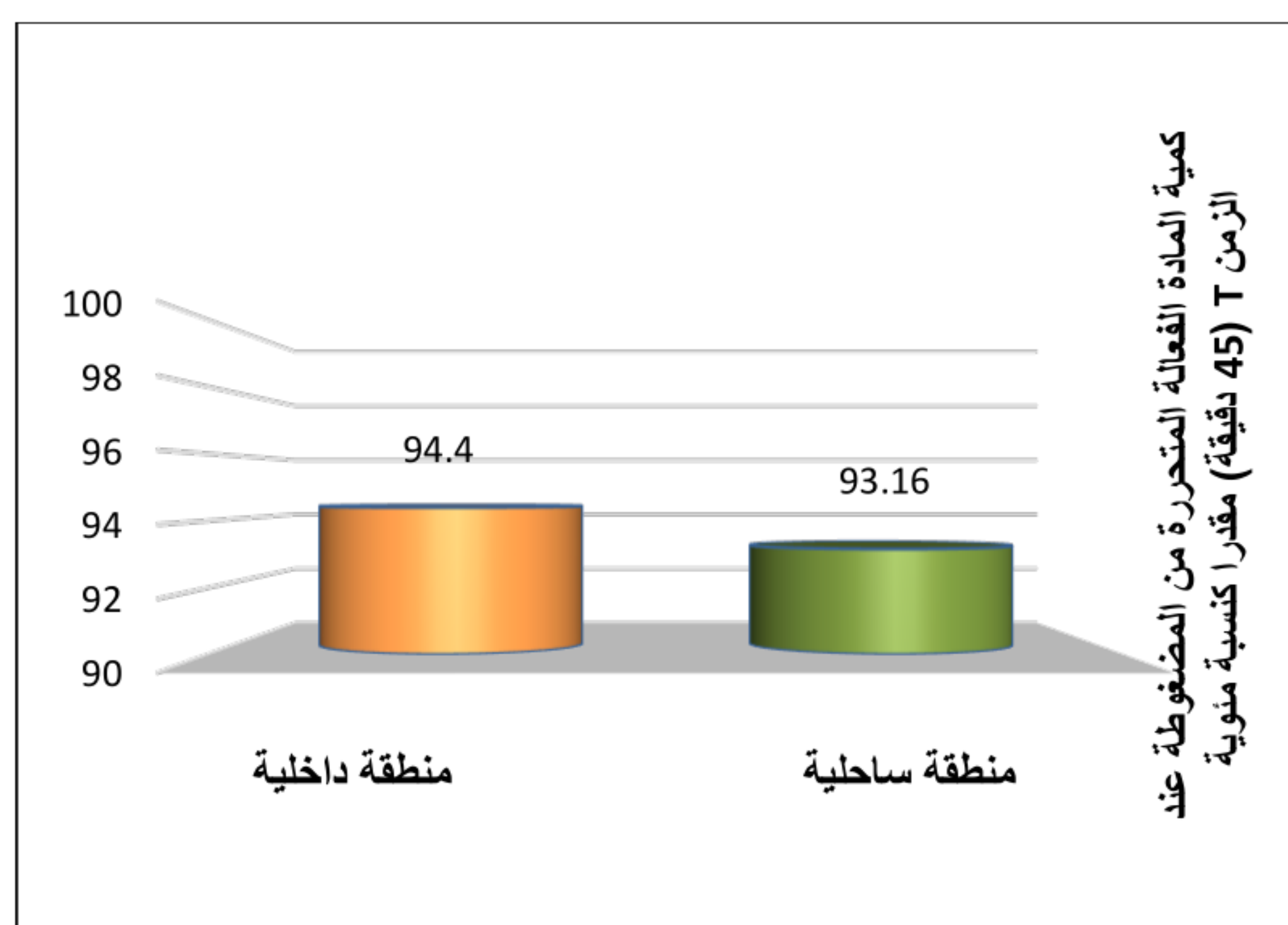
بالربط إحصائياً مع نتائج محتوى الرطوبة المتبقية باستخدام اختبار تحليل الارتباط بيرسون (جدول رقم 2 الموجود في الملحق 9)، وجدنا ارتباطاً قوياً عكسياً $r = -0.878$ ذا دلالة إحصائية $p < 0.05$ ، أي بارتفاع محتوى الرطوبة المتبقية تنخفض كمية المادة الفعالة المتحررة من المضغوطات. وبإجراء المقارنة الإحصائية بين المتوسطات، وجدنا أن كمية المادة الفعالة المتحررة لمضغوطات الشركات المغلفة PVC-ALU انخفض بشكل مهم إحصائياً بالمقارنة مع المغلفة ALU-ALU $P < 0.05$ ، وذلك بنسبة 2.8 %، هذا ما يؤكد أثر اختيار التغليف غير الملائم على انخفاض كمية هيدروكلورايد الرانيتيدين المتحررة من المضغوطات (الشكل 28).

أما اختلاف موقع المعمل الدوائي فقد كان أقل تأثيراً على كمية المادة الفعالة المتحررة مقارنة باختلاف نوع التغليف والذي كان له التأثير الأكبر، حيث انخفض معدل تحرر المادة الفعالة لمضغوطات الشركة D المتواجدة في الساحل بنسبة 1.24 % بالمقارنة مع المتواجدة في الداخل $P < 0.05$ ، (الشكل 29)، هذا يتوافق مع دراسة أجراها Otsuka وزملاؤه لتقييم معايير الجودة لمضغوطات الرانيتيدين المسوقة في اليابان لمستحضرات ذات منشأ ياباني ومستحضرات ذات منشأ أميركي، حيث لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين معدل الذوبان للمستحضرات اليابانية، بينما وجد فرق بين

معدل ذوبان المستحضرات الأميركية، رغم أنها جميعها متوافقة مع المتطلبات الدستورية ولكن اختلفت عن بعضها لاختلاف مناخ الولايات الأميركية وبالتالي اختلاف نفوذ الرطوبة من شركة أميركية لأخرى، بينما تشتهر اليابان بمناخ شامل موحد لأغلب مدنها وهذا ما جعل مضغوطاتها ذات قيم متقاربة لمعدل الذوبان [76] .



الشكل 28: تأثير نوع التغليف على كمية المادة الفعالة المتحررة من المضغوظات



الشكل 29: تأثير موقع المعمل الدوائي على كمية المادة الفعالة المتحررة من المضغوظات

5 الاستنتاجات Conclusions:

تمّت مقارنة مضغوطات هيدروكلورايد الرانيتيدين 150 مغ، المتواجدة في السوق المحلية و المختلفة بنوع التغليف وشروط الإنتاج، وباعتماد على نتائج اختبارات الجودة المطبقة في هذا البحث، استنتجنا مايلي:

✓ بسبب قدرة هيدروكلورايد الرانيتيدين على جذب جزيئات الماء من الوسط المحيط وتخربه بتفاعلات الحلمهة، أثر ارتفاع محتوى الرطوبة المتبقية بشكل مباشر على انخفاض كميته، وهذا ما أكدته الدراسة الإحصائية ومعادلة الرطوبة التي تم استنتاجها.

✓ بالمقارنة بين المضغوطات المغلفة ALU-ALU، والمغلفة PVC-ALU تبين أن المضغوطات المغلفة ALU-ALU هي الأفضل من حيث نتائج الفحوص جميعها بما فيها محتوى الرطوبة المتبقية والمقايضة، وبخاصة المستحضر E الأقرب لجودة المستحضر الأصل.

✓ العينات المأخوذة من معمل مرتفع الرطوبة النسبية (الساحل) كانت ذات جودة أقل مقارنة مع الموجودة في الداخل.

✓ كان نوع التغليف PVC-ALU السبب المباشر والأساسي لارتفاع نسبة الرطوبة الممتصة وانخفاض كمية المادة الفعالة لبعض التحضيرات المدروسة، بينما كان لوجود المعمل الدوائي في الساحل السوري تأثير ثانوي على انخفاض المادة الفعالة.

✓ تباين نتائج المستحضرات المحلية فيما بينها يعزى إلى اختلاف السواغات المستخدمة بين الشركات، وبخاصة المغلفة ALU-ALU .

✓ تباين نتائج الطبقات الدوائية لكل مستحضر على حدة متعلق بقد عمر إنتاج الطبقات فيما بينها، حيث أنه كلما ارتفع قدم عمر الإنتاج ارتفعت الرطوبة الممتصة وبالتالي انخفضت كمية المادة الفعالة.

6 التوصيات Recommendations:

التأكيد على الشركات الدوائية السورية بأهمية ما يلي:

✓ الاختيار الجيد لمواد التعبئة والتغليف الأولية والثانوية، وضرورة التغليف بـALU-ALU، وخاصة لمضغوطات الشركات التي يقع معملها في مناطق مرتفعة الرطوبة.

✓ ضرورة ضبط الرطوبة النسبية أثناء التصنيع والتخزين إلى أكبر حد ممكن، وفي حال صعوبة خفض الرطوبة النسبية وضبطها يجب تجنب تصنيع مستحضرات مواد حساسة جداً للرطوبة كالرانييتدين.

✓ تعميق الدراسات في السواغات المستخدمة ضمن مضغوطات هيدروكلورايد الرانييتدين لما لها من تداخلات كبيرة، واختيار السواغات المناسبة أثناء التصنيع وتجنب المشاركات مع سواغات قد تسرع من تخرب الرانييتدين.

✓ التصريح بنوع السواغات المستخدمة ضمن النشرة الخاصة بالمستحضر الدوائي.

✓ اتخاذ بعض الاحتياطات أثناء إنتاج مضغوطات هيدروكلورايد الرانييتدين أسوةً بالمستحضر الأصيل، مثل:

❖ وضع أكياس صغيرة من المجففات كالسليكا جيل ضمن الحاويات الخارجية للمستحضر الصيدلاني.

❖ إنقاص عمر الرف إلى ما يقارب عمر الرف للمستحضر الأصيل، لأن كمية الرطوبة الممتصة وتخرّب الرانييتدين يزداد مع قدم عمر الإنتاج.

وفي نهاية هذا البحث لابد من التأكيد على أن المنتج الجيد هو عبارة عن جودة متكاملة من الصياغة الجيدة، ظروف الإنتاج، مواد التعبئة والتغليف والتخزين ضمن ظروف مناسبة.

المراجع References

1. Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(3), 308-328.
2. Azizollahi, H. R., & Rafeey, M. (2016). Efficacy of proton pump inhibitors and H2 blocker in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in infants. *Korean journal of pediatrics*, 59(5), 226.
3. Engevik, A. C., Kaji, I., & Goldenring, J. R. (2020). The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiological Reviews*, 100(2), 573-602
4. هوشة س، 2011 دراسة تحرر بعض مثبطات مضخة البروتون في الزجاج لأوساط مختلفة مع دراسة تداخلاتها الغذائية. أطروحة ماجستير، جامعة حلب 1-155.
5. Schubert, M. L. (2016). Gastric acid secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*, 32(6), 452-460.
6. BEALE G. M., BLOCK G. H., 2011- Wilson and Gisvold textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. Lippincott Williams & Willikins, a Wolters Kluwer business, 12th Edition Philadelphia, 1022p.
7. B.N.F. British national formulary 76, BNF Net work, (2017).
8. Yao, X., & Smolka, A. J. (2019). Gastric Parietal Cell Physiology and *Helicobacter pylori*–Induced Disease. *Gastroenterology*, 156(8), 2158-2173.
9. SDR(8)-2018, 450p. المرجع الدوائي السوري
10. Chavda, H., Patel, C., & Anand, I. (2010). Biopharmaceutics classification system. *Systematic reviews in pharmacy*, 1(1), 62.
11. P. D. R. Physicians' desk reference 73 (2019).
12. USP 41 - NF 38 The United States Pharmacopeia and National Formulary (2017)
13. British Pharmacopoeia (2018) edition.
14. Teraoka, R., Otsuka, M., & Matsuda, Y. (1993). Effects of temperature and relative humidity on the solid-state chemical stability of ranitidine hydrochloride. *Journal of pharmaceutical sciences*, 82(6), 601-604.

15. Haywood, P. A., Martin-Smith, M., Cholerton, T. J., & Evans, M. B. (1987). Isolation and identification of the hydrolytic degradation products of ranitidine hydrochloride. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 951-964
16. Okiishi, T.; Shimizu, M.; Hashimoto, N.; Iguchi, R.; Kumon, S. Technical Information about the Stability of Ranitidine Hydrochloride, Shin-Nippon Jitsugyou 1992.
17. Tereshchenko, A. G. (2015). Deliquescence: hygroscopicity of water-soluble crystalline solids. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(11), 3639-3652.
18. Callahan, J. C., Cleary, G. W., Elefant, M., Kaplan, G., Kensler, T., & Nash, R. A. (1982). Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8(3), 355-369.
19. Wan, F., Ge, J. X., & Pommerenke, D. (2013). Absolute humidity, relative humidity: which is more important in representing severity of electrostatic discharge. *Electronics letters*, 49(23), 1451-1452.
20. 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.
21. Anbarasan, A., Nataraj, J., Shanmukhan, N., & Radhakrishnan, A. (2018). Effect of hygroscopicity on pharmaceutical ingredients, methods to determine and overcome an overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 10(3), 61-67.
22. Saloom, I, *pharmaceuticals technology* 1st ed, Aleppo University. 2008, 342p.
23. Shargel, L. Isadore Kanfer, I. *Generic Drug Product Development: Solid Oral Dosage Forms*, Second Edition, CRC Press (Boca Raton), 397P
24. Swarbrick, J. C, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 4th Edition, CRC Press (Boca Raton), 2013. 4296 P
25. Hogan, J. Graham Cole, G. Aulton, M. *Pharmaceutical coating technology*. Informa Healthcare USA, Inc., New York (USA), 1995, 574P.

26. Islam, S. A., Hossain, M. A., Kabir, A. H., Kabir, S., & Hossain, M. K. (2008). Study of moisture absorption by ranitidine hydrochloride: effect of % RH, excipients, dosage forms and packing materials. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences, 7(1), 59-64.
27. Franz, R. M. (1989). Film coated tablet of ranitidine HCl, GLAXO INC., RESEARCH TRIANGLE PARK, NC A NC CORP, available at: <https://patents.google.com/patent/US4880636A/en>.
28. المارديني م. عامر، كتاب المراقبة الدوائية، 2008 منشورات جامعة دمشق
29. WHO, 2007- Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed. 412P
30. معماري ن، 2017 دراسة مقارنة للتحرر المطول في الزجاج لمضغوطات الميتفورمين المصنعة محلياً. أطروحة ماجستير، جامعة تشرين 1-86.
31. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Meeting & World Health Organization. (2016). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: Fiftieth Report (Vol. 996). World Health Organization.
32. صبيره م، 2016 مراقبة تجانس محتوى أجزاء المضغوطات القابلة للكسر والمصنعة محلياً. أطروحة ماجستير، جامعة تشرين 1-66
33. سلامة م، 2018 دراسة إمكانية التبدل بين مضغوطات أملوديبين من شركات دوائية مختلفة. أطروحة ماجستير، جامعة البعث 1-119.
34. Juarez-Enriquez, E., Olivas, G. I., Zamudio-Flores, P. B., Ortega-Rivas, E., Perez-Vega, S., & Sepulveda, D. R. (2017). Effect of water content on the flowability of hygroscopic powders. Journal of Food Engineering, 205, 12-17.
35. Shende, M. A., Markandeywar, T., & Patil, A. T. (2009). Studies of Moisture Absorption and Development of Stable Ranitidine Hydrochloride Tablets. Journal of Pharmacy Research, 2(9), 1438-1443.
36. Gad, S. C. Pharmaceutical manufacturing handbook: regulations and quality (Vol. 6). Wiley-Interscience, 2008. 858P
37. RAUT, N. S., UMEKAR, M. J., & RAMDAS, N. (2013). Studies on the Physico-Chemical Interaction of Ranitidine with Excipients. International Journal of Pharmaceutical Research, 5(2), 33.

38. سليمان، ل. تقييم نظام ضبط الرطوبة ضمن المعامل الدوائية في المنطقة الساحلية السورية، منشورات مجلة البعث، المجلد 42، العدد 16 عام 2020، 86-67
39. Mauzey, D. L. (2012). Current practices in pharmaceutical container closure development. University of Southern California, ProQuest Dissertations Publishing, 2012. 139P
40. Chang, L. C., Kang, J. J., & Gau, C. S. (2016). Development of the risk-based, phased-in approach for the international harmonization of the regulation of container closure systems for drugs in Taiwan. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 77, 252-256.
41. Gad, S. C. Effect of packaging on stability of drugs and drug products. *Pharmaceutical Sciences Encyclopedia: Drug Discovery, Development, and Manufacturing*, John Wiley & Sons (2010). 1596P(1-46)
42. Alsante, K. M., Huynh-Ba, K., Baertschi, S. W., Reed, R. A., Landis, M. S., Kleinman, M & Reynolds, D. W. Recent trends in product development and regulatory issues on impurities in active pharmaceutical ingredient (API) and drug products. Part 1: predicting degradation related impurities and impurity considerations for pharmaceutical dosage forms., *AAPS PharmSciTech* ,volume 15, (2014), pages237–251
43. Board, N. Handbook on Modern Packaging Industries 2nd Edition, , Asia Pacific (January 1, 2017). 798P
44. Sarker, K, D, Packaging Technology and Engineering: Pharmaceutical, Medical and Food Applications 1st Edition, Wiley; (July 23, 2020), 544 p
45. Shirse, P. (2012). Formulation and evaluation of bilayer tablets of diclofenac sodium with ranitidine HCl for sustained and immediate release. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(5), 136-141
46. Kenyó, C., Kajtár, D. A., Renner, K., Kröhnke, C., & Pukánszky, B. (2013). Functional packaging materials: factors affecting the capacity and rate of water adsorption in desiccant composites. *Journal of Polymer Research*, 20(11), 293-300P.
47. Eyjolfsson, R. (2000). Ranitidine HCl: tablet film coating acidity and discoloration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(6), 693-695.

48. Adrian, J. (2019). The Maillard reaction, (pp. 529-608) Handbook of nutritive value of processed food. CRC Press; 1st edition (July 16, 2019) 680P.
49. Hadžiabdić, J., Bureković, A., Demirović, A., Rahić, O., & Elezović, A. Comparison of Pharmaceutical-Technological Properties of Commercially Available Ranitidine Tablets, IOSR Journal Of Pharmacy, Volume 8, Issue 3 Version. 1 (March 2018), PP. 19-31
50. Generic Drugs: Questions & Answers. [Accessed November 25, 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/questions-answers/generic-drugs-questions-answers>
51. FDA-Approved Drugs. [Accessed November 25, 2020]. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021698>.
52. Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. Handbook of pharmaceutical excipients 6TH ED, Pharmaceutical Press (July 31, 2009), 944 P.
53. Kakio, T., Nagase, H., Takaoka, T., Yoshida, N., Hirakawa, J., Macha, S., ... & Kimura, K. (2018). Survey to Identify Substandard and Falsified Tablets in Several Asian Countries with Pharmacopeial Quality Control Tests and Principal Component Analysis of Handheld Raman Spectroscopy. The American journal of tropical medicine and hygiene, 98(6), 1643-1652.
54. Facts about Generic Drugs- FDA. [Accessed November 25, 2020]. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafety/GenericDrugs/ucm167991.htm>
55. Dunne, S., Shannon, B., Dunne, C., & Cullen, W. (2013). A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. BMC Pharmacology and Toxicology, 14(1), 1.
56. Naveed, S., Dilshad, H., & Jaweed, L. (2014). Comparative study of four different brands of ranitidine available in Karachi. Modern Chemistry & Applications 2(2), 1-4P.

57. Mullaicharam, A. R., Ahmed, J. A. H. J., & Halligudi, N. (2012). Evaluation of pharmaceutical equivalents of different brands of ranitidine tablets from multinational brands in Oman. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases* | January-April 2012 | Vol 2| Issue 1, 40-44 Pp.
58. Azad, A. K., Islam, M. A., & Azizi, W. W. M. (2013). Appraisalment of Ranitidine Hydrochloride Tablet (USP150mg) Preparations from Few Selected Companies in Bangladesh. *Pakistan Journal of Nutrition*, 12(11), 966-972pp
59. Dharmalingam, S. R., Azizi, M., Shanmugham, S., Meka, V. S., & Se, W. P. (2014). Comparative Quality Control Evaluation of Atenolol Tablets Marketed in Kuala Lumpur, Malaysia. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1688-1695.
60. Sarker, M. M. R., Rashid, M. S., Raju, A. A., Rana, M., Karim, M. F. B., Akter, R., ... & Ismail, N. E. Evaluation of the pharmaceutical quality of different brands of ranitidine tablets manufactured in Bangladesh: a pharmaceutical and public health prospective. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 6 (01), pp. 055-061, January, 2016
61. European Pharmacopeia, 9th edition, 2017
62. العلي، ه. دراسة بعض معايير الجودة لكبسولات أميلوديبيين بيسلات المسوقة محليا منشورات مجلة البعث، المجلد 41، العدد 10 عام 2019، 77-98
63. 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.
64. Thakre, S., Bhopale, A., Deshpande, S., Thakre, A., Patil, S., & Shekh, T. Optimization and validation of process for formulation and coating of ranitidine. *World J Pharm Res*, 2, (2013). 382-409.
65. Santos Júnior, A. D. F., Barbosa, I. S., Santos, V. L. D., Silva, R. L., & Caetite Junior, E. (2014). Test of dissolution and comparison of in vitro dissolution profiles of coated ranitidine tablets marketed in Bahia, Brazil. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(1), 83-89.
66. Gbenga, B. L., & Taiwo, Y. (2015). Studies of the Effect of Storage Conditions on Some Pharmaceutical Parameters of Powders and Tablets. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 147-151.

67. Darji, M. A., Lalge, R. M., Marathe, S. P., Mulay, T. D., Fatima, T., Alshammari, A., ... & Murthy, S. N. (2018). Excipient stability in oral solid dosage forms: A review. *Aaps Pharmscitech*, 19(1), 12-26..
68. CROUTER A, BRIENS L, 2014-The Effect of Moisture on the Flow ability of Pharmaceutical Excipients. *AAPS Pharm SciTech* Vol. 15, 65–74.
69. Nokhodchi, A., & Javadzadeh, Y. (2007). The effect of storage conditions on the physical stability of tablets. *Pharmaceutical Technology Europe*, 19(1), 20.
70. Guerrieri, P. P., Smith, D. T., & Taylor, L. S. (2008). Phase behavior of ranitidine HCl in the presence of degradants and atmospheric moisture impact on chemical stability. *Langmuir*, 24(8), 3850-3856
71. Jamrógiewicz, M. , & Wielgomas, B . (2013). Detection of some volatile degradation products released during photo exposition of ranitidine in a solid state. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 76, 177-182.
72. Vehabovic, M., Hadzovic, S., Stambolic, F., Hadzic, A., Vranjes, E., & Haracic, E. (2003). Stability of ranitidine in injectable solutions. *International journal of pharmaceutics*, 256(1-2), 109-115.
73. Shirazi, Z., & Kargosha, K. (2015). Determination of water content of crystalline pharmaceutical solids under different percentages of relative humidity. *Pharmaceutical Sciences*, 21(3), 127-135.
74. Adamson, A. W., & Gast, A. P. *Physical chemistry of surfaces Physical Chemistry of Surfaces*, 6th Edition, New York: Interscience publishers- (2000), 808P
75. Newman, A. W., Reutzel-Edens, S. M., & Zografi, G. (2008). Characterization of the “hygroscopic” properties of active pharmaceutical ingredients. *Journal of pharmaceutical sciences*, 97(3), 1047-1059.
76. Otsuka, M., Akizuki, Y., Otsuka, K., Yanagisawa, S., Kamae, I., & Jorgenson, J. A. (2007). A Comparison of the Technical Quality of American and Japanese Ranitidine Tablets. *DISSOLUTION TECHNOLOGIES*, 14(3), 22.

الملاحق

الملحق 1

نتائج اختبار تجانس الوزن للعينات المدروسة

التحضيرية	الوزن الوسطي (gr) n=20	الانحراف المعياري SD±	أكبر قيمة للنسبة المئوية للانحراف عن الوزن الوسطي (%)	أصغر قيمة للنسبة المئوية للانحراف عن الوزن الوسطي (%)
Brand1	0.239165	0.0014	1.1435	-1.281
Brand2	0.26767	0.0021	1.318	-1.669
A1	0.32643	0.0074	4.034556	-3.28708
A2	0.332294	0.0086	3.91416	-3.36856
A3	0.33485	0.00796	3.44946	-4.46454
B1	0.258055	0.0034	2.807541	-1.68762
B2	0.24558	0.006916	4.915109	-4.10845
B3	0.23336	0.005771	4.602331	-4.39664
C1	0.296895	0.007331	3.908789	-4.84852
C2	0.299974	0.004908	2.368872	-3.99168
C3	0.231805	0.004236	2.715645	-4.92008
D1	0.330145	0.007048	4.863015	-4.58738
D2	0.33346	0.00579	3.610628	-3.85653
D3	0.335147	0.007314	3.805351	-3.25723
E1	0.394135	0.0057	2.705926	-3.23113
E2	0.38939	0.005793	2.699093	-2.59123
E3	0.39566	0.005755	2.486984	-4.13486
F1	0.314888	0.004958	3.370251	-1.98087
F2	0.312487	0.003589	2.244253	-2.42794
F3	0.311965	0.002564	2.190951	-1.30303

الملحق 2

نتائج أبعاد المضغوطات (القطر والثخانة) للعينات المدروسة

التحضير	متوسط القطر n=10(mm)	متوسط الثخانة (mm) n=10	انحراف أكبر قيمة ثخانة عن الوسطي مقدرة بالنسبة النئوية %	انحراف أصغر قيمة ثخانة عن الوسطي مقدرة بالنسبة النئوية %
BRAND1	7.964	3.9808	0.70	-0.64
BRAND2	7.705	4.037	0.06	-0.38
A1	8.982	4.2417	1.35	-1.10
A2	8.86875	4.379	1.59	-3.60
A3	8.776	4.4234	0.42	-0.50
B1	7.878	4.804	2.20	-1.33
B2	7.924	4.6692	2.80	-4.24
B3	7.908	4.487	2.18	-0.93
C1	8.99	3.714	0.70	-0.37
C2	8.054	4.5349	1.21	-0.32
C3	7.966	3.8096	1.66	-1.09
D1	8.922	3.827	1.64	-0.70
D2	8.8775	3.9082	1.86	-1.25
D3	8.88	4.9236	1.28	-1.49
E1	8.964	4.316	0.60	-0.76
E2	8.96	4.4398	1.01	-0.89
E3	8.96	4.3568	1.22	-1.05
F1	9.78	3.9584	2.08	-4.25
F2	9.776	4.0202	1.96	-3.11
F3	9.628	4.0528	1.68	-1.03

الملحق 3

نتائج اختبار التففت للعينات المدروسة

قيم الانحراف المعياري SD n=10	متوسط زمن لتفتت 6 مضغوطات مقدراً بالدقائق	التحضيرية
0.651643	6.175	Brand1
0.611982	6.566665	Brand2
0.571134	7.275	A1
0.559141	6.741667	A2
0.454932	5.977778	A3
0.62838	5.391667	B1
0.79796	5.388889	B2
0.510084	4.527778	B3
0.867462	8.302778	C1
0.808548	9.508333	C2
0.758025	8.230556	C3
0.624648	6.022222	D1
0.402329	4.210556	D2
0.381772	4.875	D3
0.924782	7.3	E1
0.840222	7.658333	E2
0.71697	8.386111	E3
1.2093	4.394444	F1
1.20953	6.444444	F2
0.70714	7.230556	F3

الملحق 4

نتائج اختبار محتوى الرطوبة للعينات المدروسة

اسم التحضير	متوسط كمية الرطوبة مقدرة بالنسبة المئوية %	كمية الرطوبة المتبقية أثناء التجربة الاولى	كمية الرطوبة في التجربة الثانية	كمية الرطوبة في التجربة الثالثة
Brand1	1.94	1.98	1.89	1.95
Brand2	2.01	2.06	2.02	1.99
A1	2.37	2.4	2.32	2.37
A2	2.26	2.3	2.22	2.28
A3	2.44	2.46	2.42	2.44
B1	3.41	3.44	3.41	3.38
B2	3.32	3.324	3.33	3.31
B3	3.48	3.5	3.49	3.47
C1	2.22	2.21	2.25	2.23
C2	2.41	2.41	2.39	2.43
C3	2.49	2.52	2.47	2.48
D1	3.66	3.6	3.65	3.74
D2	3.33	3.3	3.31	3.32
D3	4.17	4.19	4.17	4.15
E1	2.14	2.14	2.1	2.18
E2	2.22	2.23	2.19	2.25
E3	2.08	2.083	2.08	2.078
F1	3.11	3.13	3.09	3.11
F2	2.97	2.98	2.93	2.99
F3	2.8	2.77	2.82	2.8

الملحق 5

نتائج اختبار المقايسة للعينات المدروسة

كمية المادة مقدرة بالنسبة المئوية % من المذكور على العبوة	المعايرة الاولى	المعايرة الثانية	المعايرة الثالثة	متوسط المعايرات
A1	109.0491	109.0494	109.0696	109.0561
A2	109.995	109.9147	109.9142	109.9413
A3	106.4212	106.471	106.4531	106.4484
B1	92.8786	92.90834	93.01553	92.93416
B2	94.61139	94.58028	94.78421	94.65863
B3	89.23853	89.3293	89.53075	89.36619
C1	102.4549	102.4987	102.4874	102.4803
C2	103.0556	103.0503	103.0478	103.0512
C3	102.4996	102.498	102.5059	102.5012
D1	93.99549	94.00349	93.98056	93.99318
D2	92.6281	92.65578	92.66063	92.64817
D3	86.00931	86.0089	86.0095	86.00924
E1	100.7541	100.7684	100.7506	100.7577
E2	102.6553	102.3661	102.513	102.5115
E3	102.2631	102.4025	102.312	102.3258
F1	91.98412	92.23199	92.07187	92.09599
F2	94.66472	94.50872	94.4749	94.54945
F3	96.05764	95.9484	95.97135	95.99247
BRAND1	99.35162	99.4403	99.50566	99.43253
BRAND2	100.6944	100.7629	100.737	100.7314

الملحق 6

نتائج اختبار الذوبان للعينات المدروسة

التحضير	متوسط النسبة المئوية المنوية المتحررة لكل طبخة n=6	أقل نسبة منوية متحررة من كل طبخة	تقييم الاختبار
Brand1	99.1594584	97.85749299	مقبول
Brand2	99.49023825	98.08732554	مقبول
A1	97.16457648	95.15845997	مقبول
A2	97.99271501	93.76722178	مقبول
A3	97.81674049	97.25791831	مقبول
B1	94.65561516	91.7403395	مقبول
B2	95.19155896	94.11080987	مقبول
B3	92.27048064	91.22085921	مقبول
C1	97.01761161	94.03045594	مقبول
C2	96.71562387	93.3774059	مقبول
C3	96.37070552	94.80221831	مقبول
D1	93.76201632	92.04171537	مقبول
D2	94.20984045	92.75674995	مقبول
D3	91.50935762	90.52494653	مقبول
E1	97.29092837	96.08259449	مقبول
E2	96.56781853	94.06107986	مقبول
E3	97.50991909	95.60103632	مقبول
F1	93.84655425	92.18455984	مقبول
F2	94.81999491	93.227801	مقبول
F3	95.67359033	94.66560353	مقبول

كمية المادة الفعالة المتحررة للمضغوطات الستة من كل طبخة

رقم المضغوة	1	2	3	4	5	6
Brand1	97.85749	99.97131	98.97481	99.2521	99.00997	99.89107
Brand2	100.7174	99.16496	98.08733	99.45089	99.76252	99.75836
A1	98.9385	96.39768	96.8058	95.15846	96.88102	98.80599
A2	99.80096	101.2121	98.68955	93.76722	96.78218	97.70432
A3	98.62667	97.83592	97.25792	98.35433	97.47927	97.34633
B1	91.74034	92.41501	94.38618	96.93552	95.72708	96.72956
B2	95.29021	94.37496	96.04354	95.04447	96.28536	94.11081
B3	91.22086	93.17661	92.1517	91.31386	92.42182	93.33804
C1	98.68985	100.5041	94.69637	99.15197	94.03046	95.03294
C2	93.37741	96.85128	94.15285	96.09117	100.0112	99.80979
C3	95.2286	96.43917	95.67578	100.1937	94.80222	95.88475
D1	94.42813	92.04172	93.83235	93.43889	93.46594	95.36507
D2	96.36073	93.83651	92.75675	94.60077	94.00705	93.69725
D3	91.22835	93.0516	91.1869	90.84207	92.22228	90.52495
E1	96.59491	98.46352	98.26411	96.8592	96.08259	97.48124
E2	97.61771	97.84036	95.79141	94.06108	97.75364	96.34271
E3	98.14391	95.60104	97.6903	98.87405	98.00515	96.74506
F1	93.06423	95.21524	92.18456	94.27543	95.46002	92.87985
F2	94.02874	95.59302	95.4823	96.78274	93.80537	93.2278
F3	96.07164	95.42404	94.76515	97.43255	95.68256	94.6656

الملحق 7

نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية للعينات الدروسة

التحضيرة	مجال المحتوى المتوقع مقدراً كنسبة مئوية مما هو معنون على العبوة (%) n=10	متوسط المحتوى الافرادي المتوقع مقدراً بالنسبة المئوية (%)	الانحراف المعياري SD	قيمة القبول Acceptance value
Brand1	100.776 - 97.158	99.605	1.051	4.418
Brand2	101.860 - 98.481	100.736	0.967	3.084
A1	109.943 - 108.543	109.099	0.426	8.623
A2	110.543 - 108.898	109.484	0.505	9.192
A3	109.009 - 104.295	106.423	1.672	8.938
B1	92.944 - 89.318	91.015	1.205	10.37
B2	95.417 - 88.219	92.784	2.539	11.81
B3	93.295 - 87.297	89.53	1.882	13.48
C1	105.238 - 97.639	102.257	2.443	6.621
C2	104.407 - 101.067	103.047	1.187	4.397
C3	105.348 - 101.45	102.715	1.105	3.869
D1	98.536 - 87.231	94.72	2.931	10.81
D2	95.558 - 87.218	92.601	2.176	11.12
D3	88.714 - 83.877	86.55	1.172	14.75
E1	104.544 - 94.610	100.75	2.888	7.681
E2	106.037 - 98.600	100.863	2.361	6.303
E3	106.408 - 99.651	103.041	1.965	6.258
F1	92.553 - 89.227	103.041	1.039	10.92
F2	94.100 - 89.253	92.47489	1.454	9.516
F3	97.160 - 91.266	93.971	1.813	8.882

الملحق 8

جدول 1 نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط قيم القساوة باستخدام T لعينتين مستقلتين

الشركة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	30	9.71	2.71	0.489	0.627	لا يوجد فروق
Brand	20	9.41	0.57			
B	30	5.67	1.87	-8.659	0.000	يوجد فروق لصالح Brand
Brand	20	9.41	0.57			
C	30	10.84	4.21	1.510	0.138	لا يوجد فروق
Brand	20	9.41	0.57			
D	30	6.90	1.38	-7.703	0.000	يوجد فروق لصالح Brand
Brand	20	9.41	0.57			
E	30	12.29	1.85	0.755	0.000	يوجد فروق لصالح E
Brand	20	9.41	0.57			
F	30	17.16	1.02	30.820	0.000	يوجد فروق لصالح F
Brand	20	9.41	0.57			

جدول 2 نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط قيم زمن التفتت باستخدام T لعينتين مستقلتين

الشركة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A	18	6.67	0.81	1.053	0.301	لا يوجد فروق
Brand	12	6.37	0.64			
B	18	5.22	1.03	-3.453	0.002	يوجد فروق لصالح Brand
Brand	12	6.37	0.64			
C	18	8.68	0.97	7.235	0.000	يوجد فروق لصالح C
Brand	12	6.37	0.64			
D	18	4.99	1.38	-3.228	0.003	يوجد فروق لصالح Brand
Brand	12	6.37	0.64			
E	18	7.78	0.91	4.654	0.000	يوجد فروق لصالح E
Brand	12	6.37	0.64			
F	18	6.02	1.59	-0.718	0.479	لا يوجد فروق
Brand	12	6.37	0.64			

جدول 4 نتائج التحليل الإحصائي لمتوسط قيم القبول باستخدام T لعينتين مستقلتين

الشركة	عدد العينة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
A Brand	9	8.92	0.28	19.112	0.000	يوجد فروق لصالح A
	6	3.75	0.75			
B Brand	9	11.89	1.36	13.333	0.000	يوجد فروق لصالح B
	6	3.75	0.75			
C Brand	9	4.96	1.27	2.096	0.056	لا يوجد فروق
	6	3.75	0.75			
D Brand	9	12.23	1.90	10.294	0.000	يوجد فروق لصالح D
	6	3.75	0.75			
E Brand	9	6.75	0.71	7.838	0.000	يوجد فروق لصالح E
	6	3.75	0.75			
F Brand	9	9.77	0.91	13.405	0.000	يوجد فروق لصالح F
	6	3.75	0.75			

الملحق 9

جدول 1 نتائج تحليل الارتباط الإحصائي بين كمية الرطوبة المتبقية وقيم القبول
لاختبار تجانس الوحدات الجرعية

عدد العينة 60	قيمة القبول لتجانس الوحدات الجرعية
معامل ارتباط بيرسون	0.831
مستوى الدلالة sig طرفين	0.000

جدول 2 نتائج تحليل الارتباط الإحصائي بين كمية الرطوبة المتبقية ومعدل الذوبان

عدد العينة 60	كمية المادة الفعالة المتحررة (معدل الذوبان)
معامل ارتباط بيرسون	-0.878
مستوى الدلالة sig طرفين	0.000

الملحق 10

دراسة تأثير اختلاف نوع التغليف إحصائياً باستخدام T STUDENT على بعض

اختبارات الجودة المجرة

المتغير	طريقة التغليف	عدد العينة	المتوسط الحسابي	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
محتوى الرطوبة المتبقية	ALU-ALU	27	2.29	-12.610	0.000	يوجد فروق لصالح PVC-ALU
	PVC-ALU	18	3.25			
المقايضة	ALU-ALU	27	104.38	16.104	0.000	يوجد فروق لصالح ALU-ALU
	PVC-ALU	18	93.27			
تجانس الوحدات قيمة القبول	ALU-ALU	27	6.31	-10.005	0.000	يوجد فروق لصالح PVC-ALU
	PVC-ALU	18	10.830			
كمية المادة الفعالة المتحررة (معدل الذوبان)	ALU-ALU	27	97.16	11.075	0.000	يوجد فروق لصالح ALU-ALU
	PVC-ALU	18	94.41			

الملحق 11

دراسة تأثير اختلاف شروط الإنتاج (موقع المعمل) إحصائيا باستخدام T STUDENT
على بعض اختبارات الجودة المجراة

المتغير	موقع المعمل	عدد العينة	المتوسط الحسابي	قيمة T	مستوى الدلالة	الفروق بين المتوسطات
كمية الرطوبة المتبقية	داخل	18	3.18	-6.140	0.000	يوجد فروق لصالح الساحل
	ساحل	9	3.76			
المقايضة	داخل	18	93.28	3.405	0.000	يوجد فروق لصالح الداخل
	ساحل	9	91.16			
تجانس الوحدات قيمة القبول	داخل	18	10.80	-4.115	0.000	يوجد فروق لصالح الساحل
	ساحل	9	12.23			
كمية المادة الفعالة المتحررة (معدل الذوبان)	داخل	18	94.41	3.652	0.000	يوجد فروق لصالح الساحل
	ساحل	9	93.16			

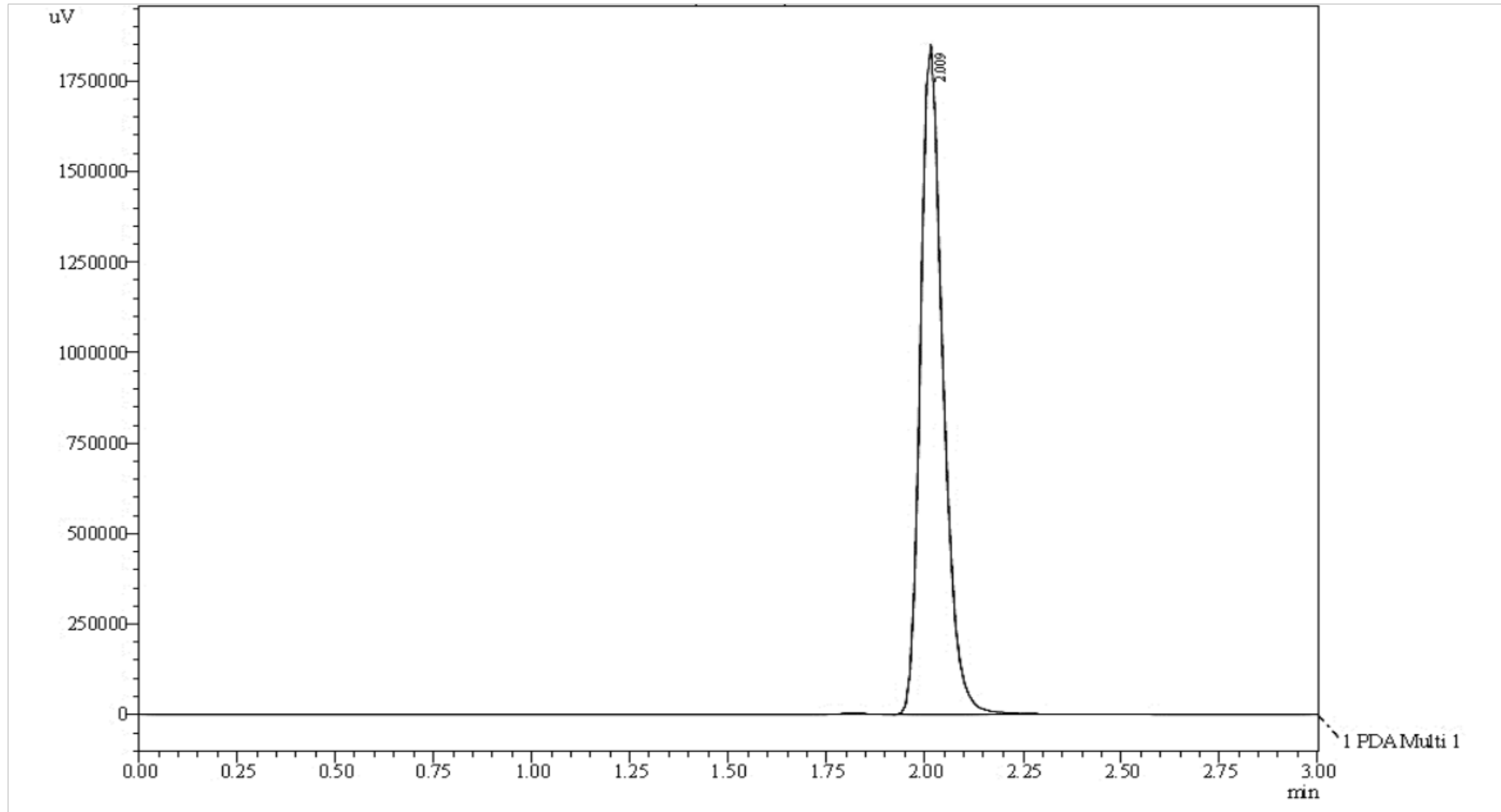
الملحق 12

نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية للعينات المدروسة

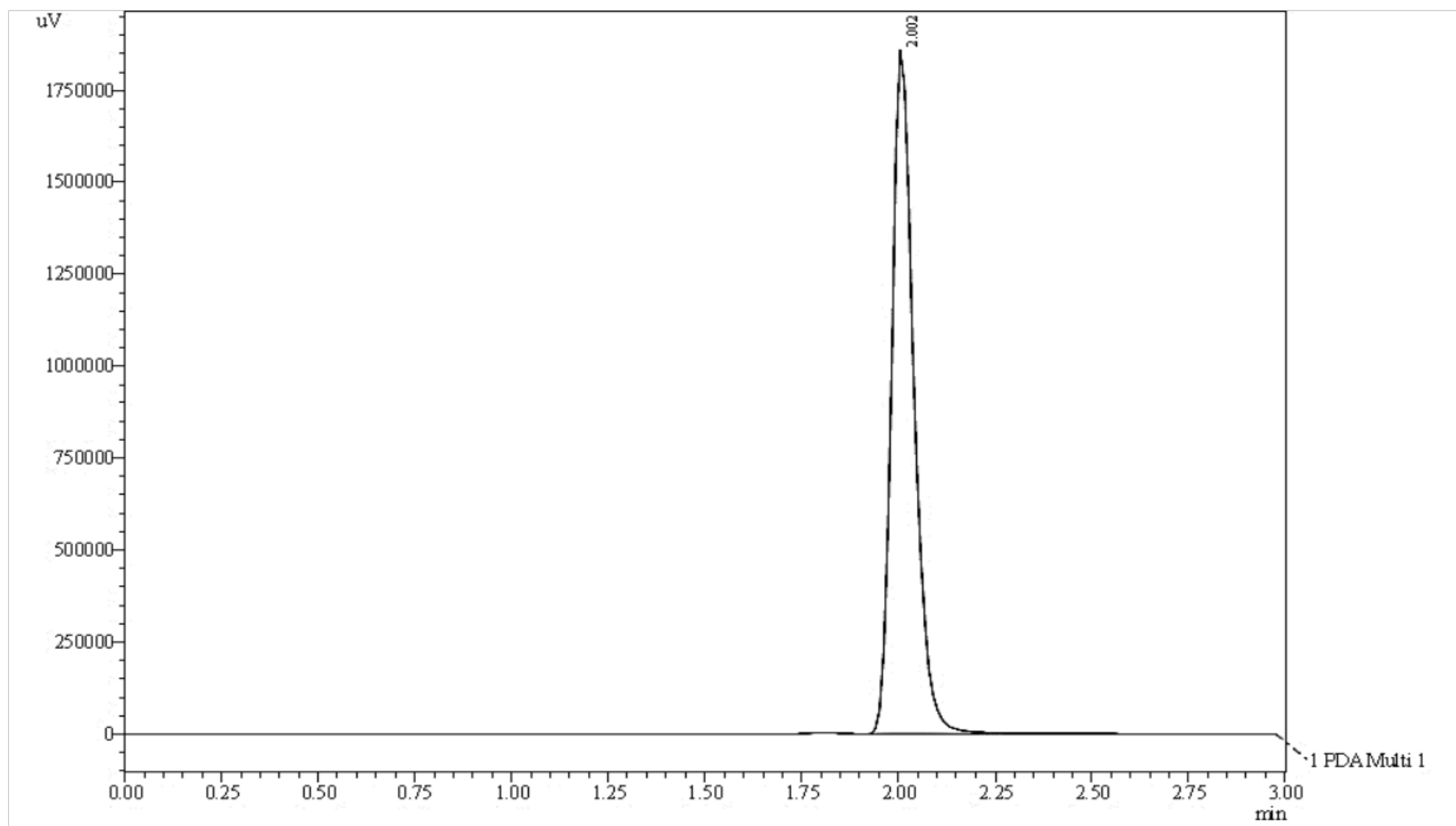
SD لقيم القساوة عن الوسطي n=10	متوسط القساوة kp n=10	الهشاشة مقدرة بالنسبة المنوية وزن الاخيدة=6.5 غ	التحضير
0.5300	9.51	0.001	Brand1
0.6073	9.3	0	Brand2
1.4459	12.72	0	A1
2.4221	7.9	0.015	A2
0.6055	8.5	0	A3
1.6331	6.16	0.23	B1
1.7691	6.91	0.15	B2
0.3433	3.93 (failed)	0.02	B3
0.8900	9.604	0	C1
1.5608	10.25	0	C2
0.6667	6.67	0.011	C3
0.5189	8.14	0.19	D1
0.46916	7.37	0.2	D2
0.61788	5.18	Failed	D3
2.1256	11.74	0	E1
1.8943	12.42	0.01	E2
1.5246	12.7	0	E3
1.0027	17.51	0.02	F1
0.4765	17.64	0.01	F2
1.0046	16.34	0.2	F3

الملحق 13

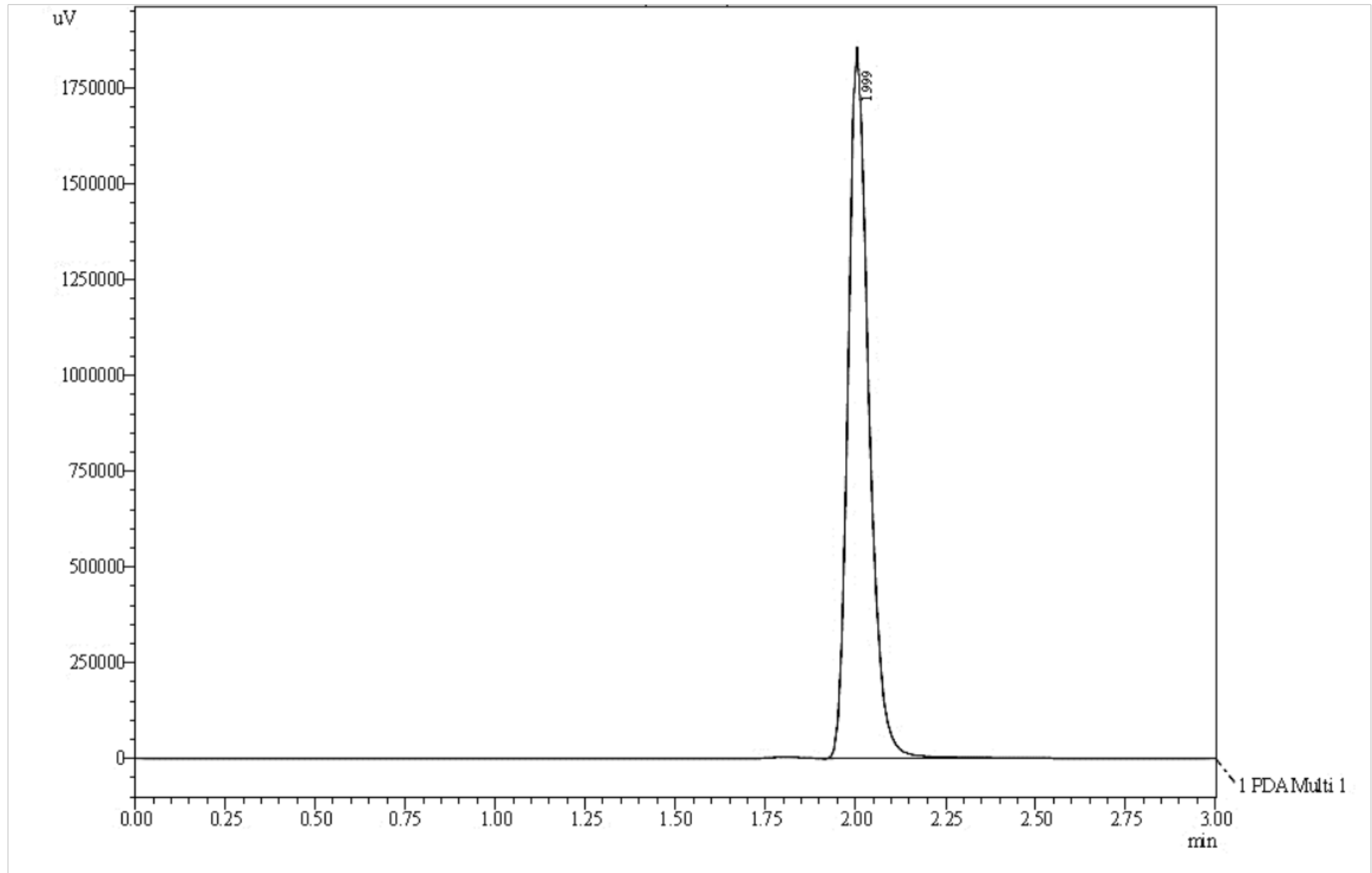
الكروماتوغرامات الخاصة بالمحلول العياري اثناء إجراء ملائمة النظام الكروماتوغرافي
الحقنة الاولى



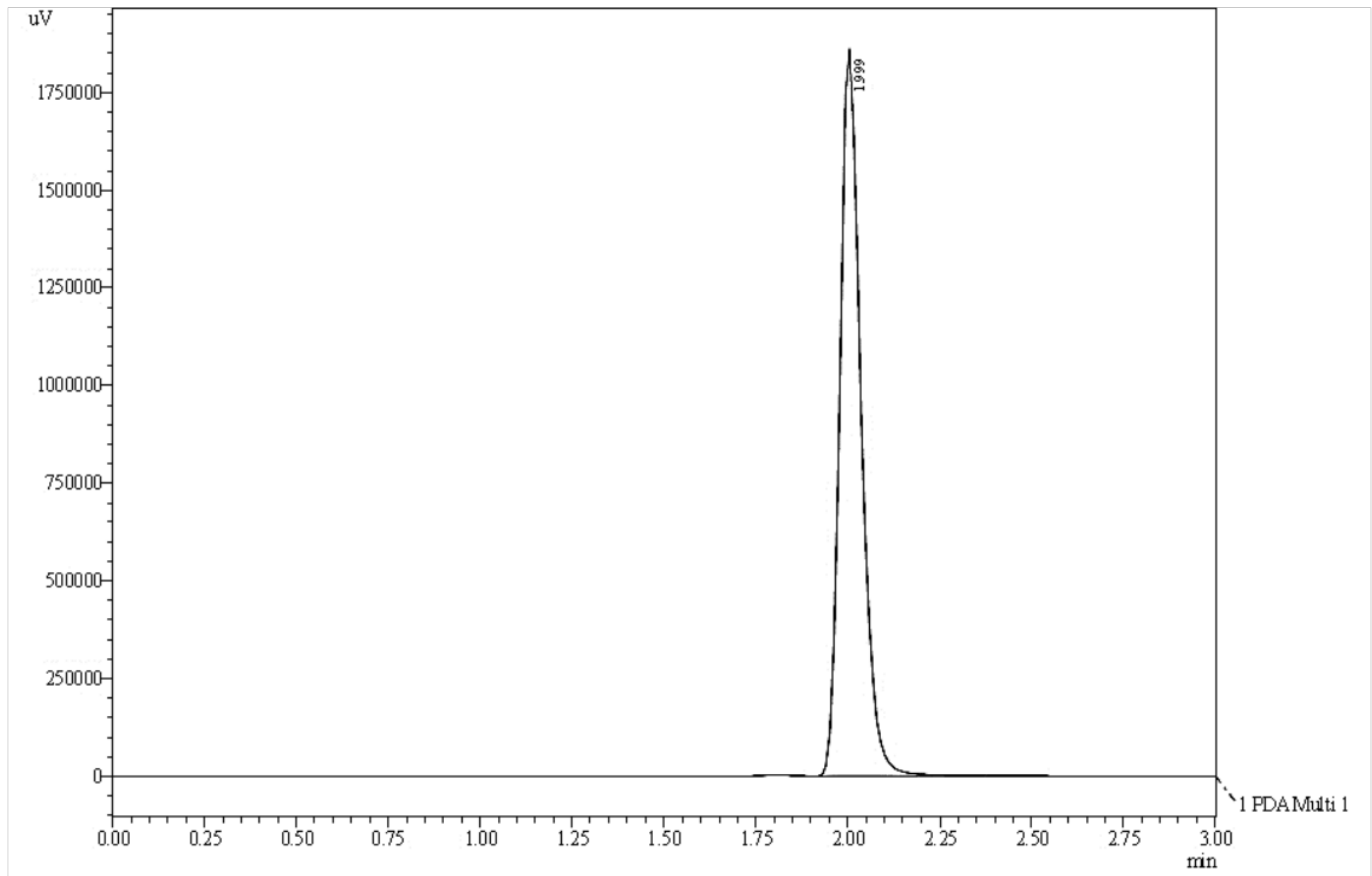
الحقنة الثانية



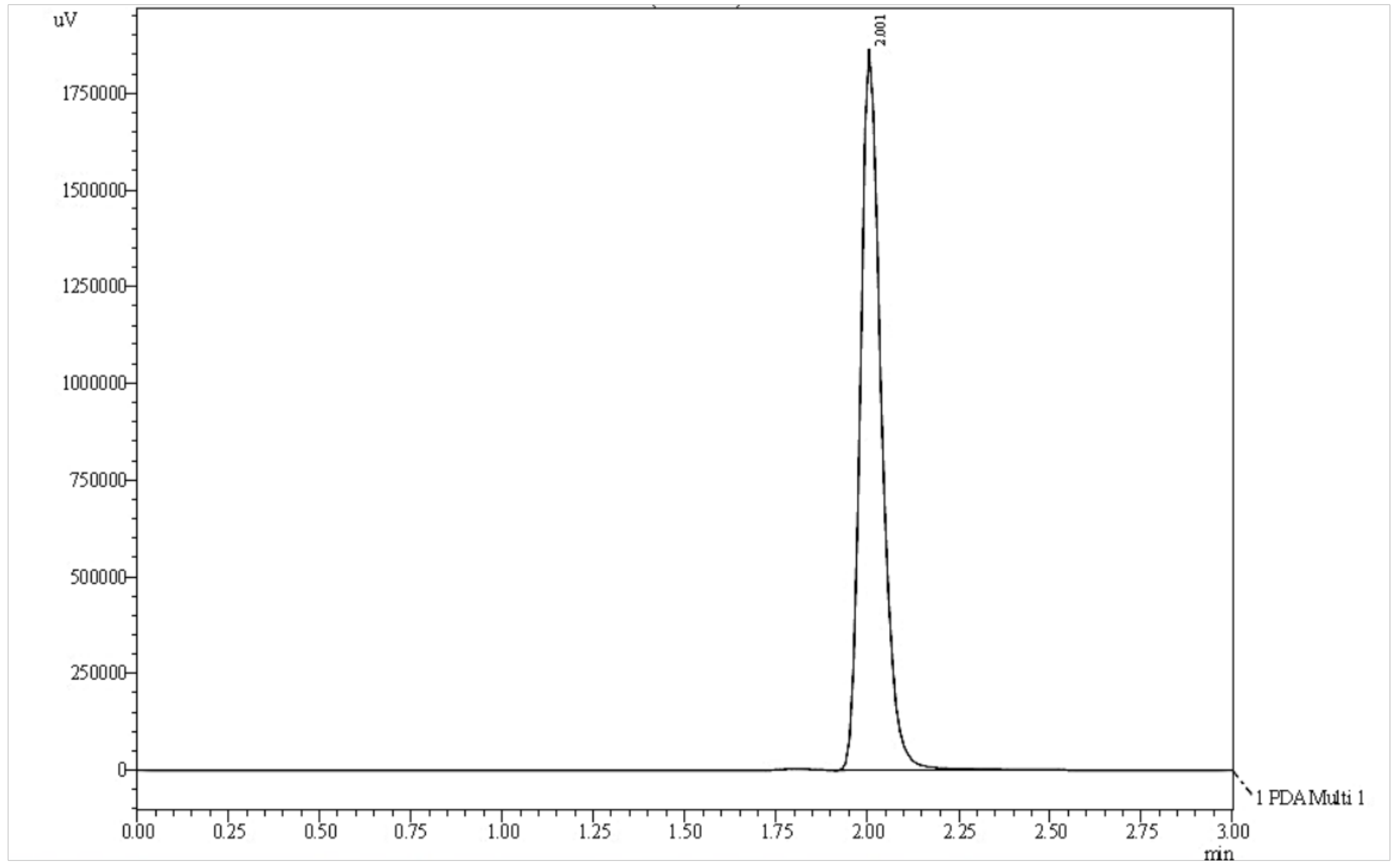
الحقنة الثالثة



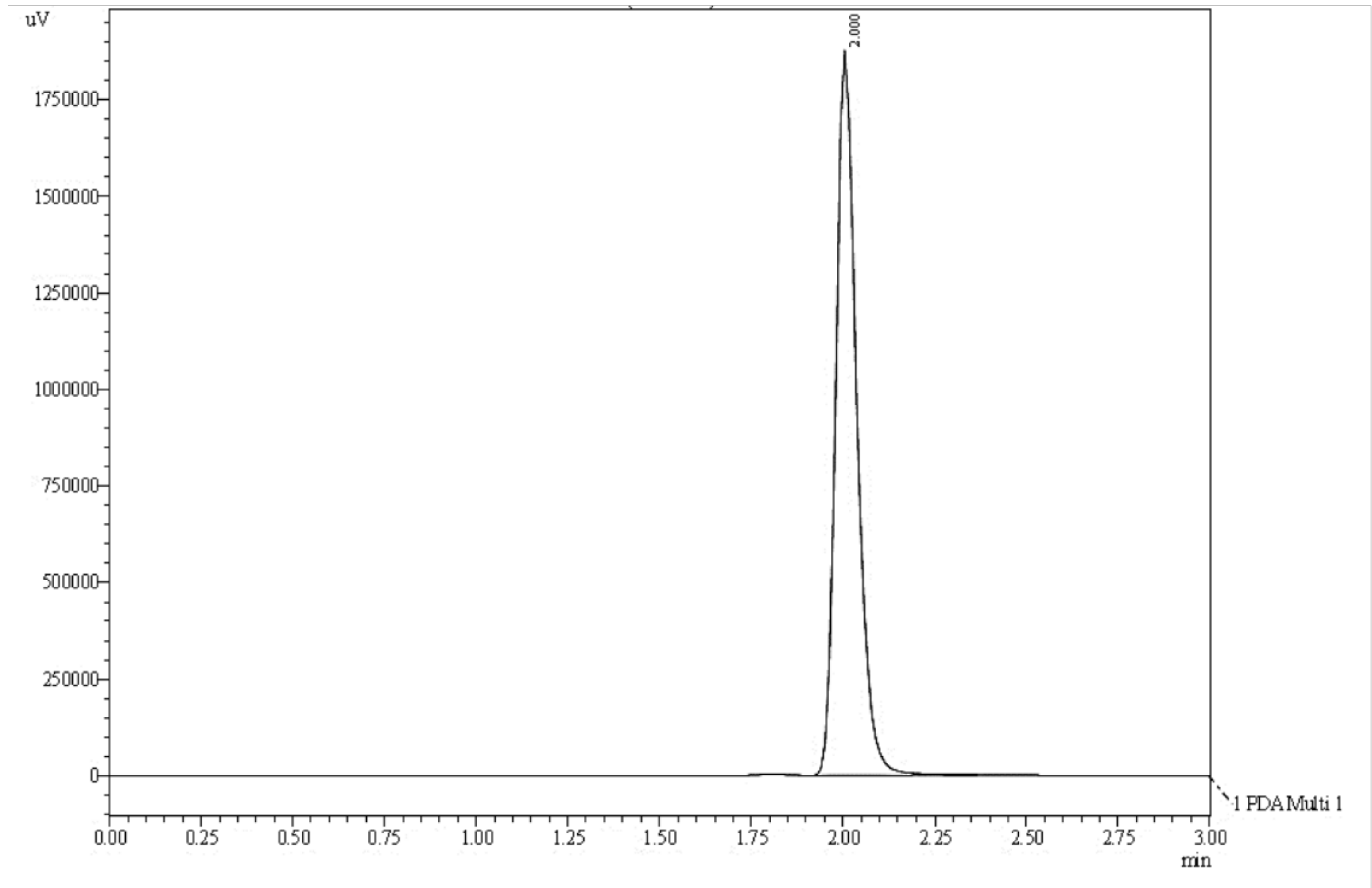
الحقنة الرابعة



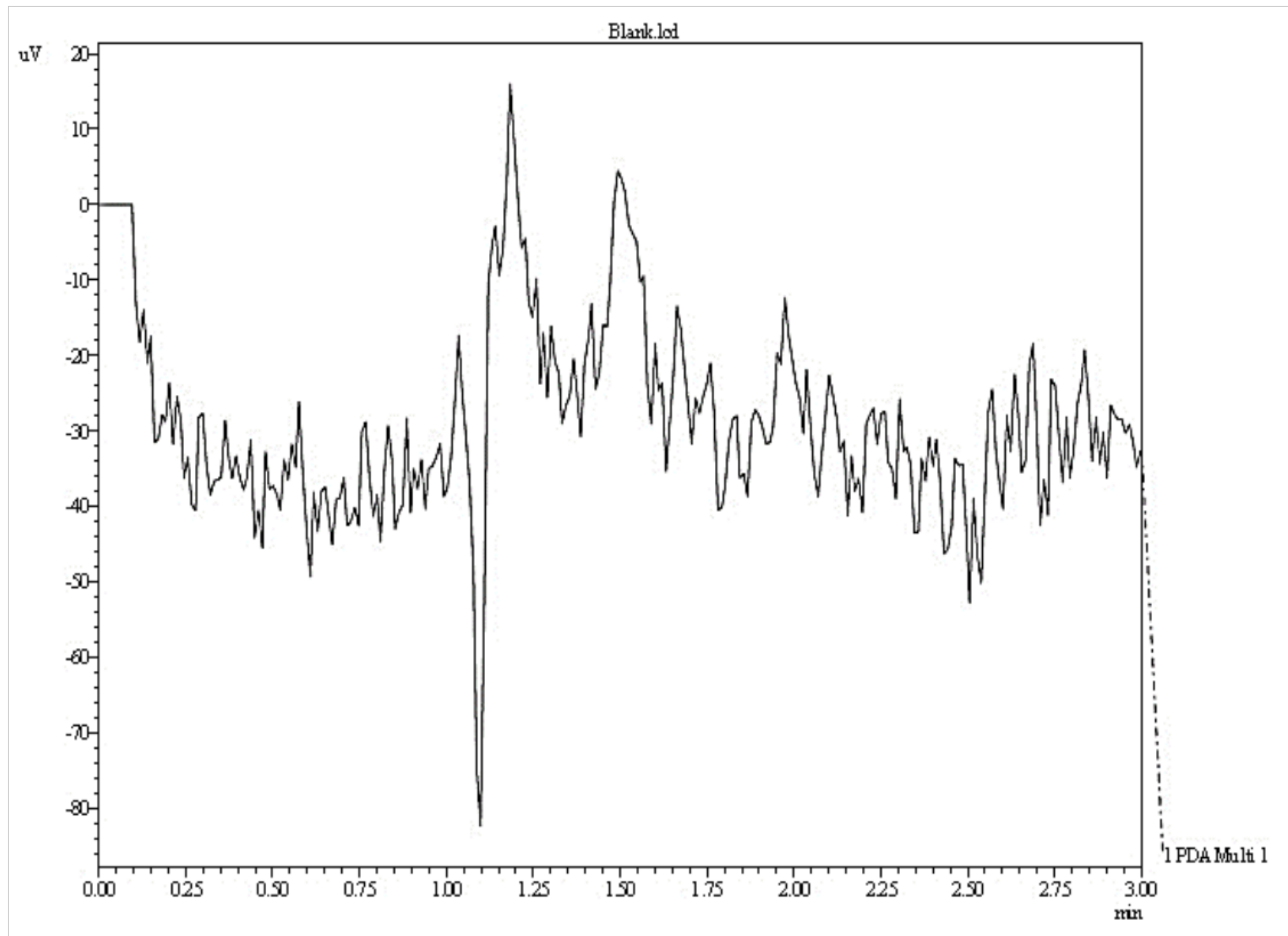
الحقنة الخامسة



الحقنة السادسة



حقنة الشاهد



Abstract

Ranitidine hydrochloride is one of the most histamine 2 inhibitors, that widely used in the treatment of gastric acid secretion disorders such as ulcers, Zollinger's disease, and gastro esophageal reflux. From a physiochemical point of view Ranitidine hydrochloride is considered poorly stable in the presence of the factors that promote the occurrence of hydrolysis reaction or stimulate it as high temperature and relative humidity. This drug is characterized by a high ability to hygroscopicity and attract water molecules from the surrounding medium, which directly contributes to the occurrence of hydrolysis reactions, that lead to the degradation of this substance later

Therefore, it is important to evaluate the quality of the final products of all pharmaceutical forms of ranitidine hydrochloride, especially tablets.

In this research, the quality of locally manufactured ranitidine hydrochloride tablets was assessed as a model of the generic Syrian drugs and compared to the original drug. Moreover a mathematical relationship was found that predicts the amount of potential damage to ranitidine hydrochloride within the tablet depending on the amount of moisture remaining in it.

Tablets with different packaging mechanism and materials (PVC–ALU and ALU–ALU), the expiration date and pharmaceutical lab location (the Syrian coastal region – the Syrian interior region) of six different Syrian companies, are coded A, B, C, D, E, F were evaluated in terms of the pharmacopeia's quality tests such as external appearance, moisture

content, leakage test, dissolution test, assay and appropriate statistical tests.

The moisture content values of all the studied tablets varied, as the lower value was for the original product while the higher was for the product D that was manufactured in the Syrian coast.

By statistical comparison, we found that the amount of moisture for the PVC–ALU coated tablets exceeded the reference value and was about 60% greater than the ALU–ALU coated tablets.

By linking between the active substance amount for the preparations of each company and the manufacture date, we found that the amount of hydrochloride ranitidine was decreasing with the age of manufacture.

By conducting a comparison test of averages, we found that the amount of ranitidine hydrochloride for the PVC–ALU coated tablets was lower than the ALU–ALU coated tablets, and for the tablets that manufactured in the coast, the amount decreased compared to the tablets manufactured in the interior region.

A mathematical predictive relationship between the amount of the tablet active substance and the moisture content was found.

This relationship showed that increasing in the moisture content of the tablets by 1% likely lead to decreasing in the concentration of the active substance by 7.14%.

Regarding to the results of this study, we found that samples were manufactured in the interior region had better results in comparison with tablets manufactured in the Syrian coast, and ALU–ALU coated tablets

had better results than PVC–ALU coated tablets, and we concluded that PVC–ALU packaging was the direct and main cause of the high moisture absorbed and the low amount of the active substance for some of the studied preparations, while the pharmaceutical lab location in the Syrian coast region had a secondary effect on the decrease of the active substance.

Syrian Arab Republic
Al-Baath University
Faculty of Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry
& Drug Quality Control



***Evaluation and quality control of locally marketed
Ranitidine tablets***

A Dissertation Submitted for the Fulfillment Requirements for the
Award of the a-Degree of Master of Drug Quality Control

Submitted by the Pharmacist

Hiba Abdulkaream Zene

Supervisor

Dr. Haifa'a Al-Ali

Lecturer at the Faculty of Pharmacy

A Baath University

2021 AD- 1442 H

